



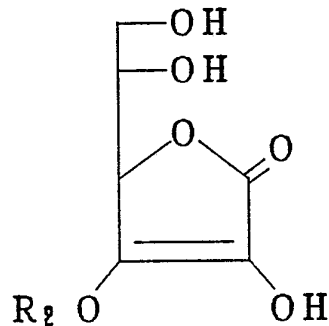
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類5 C07D 307/62, A61K 31/375</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 91/03471</p> <p>(43) 国際公開日 1991年3月21日 (21. 03. 1991)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP90/01157 (22) 国際出願日 1990年9月11日(11. 09. 90)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平1/234871 1989年9月11日(11. 09. 89) JP</p> <p>(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 株式会社 日本ハイボックス (NIPPON HYPOX LABORATORIES INCORPORATED) [JP/JP] 〒192-03 東京都八王子市松ケ谷1759番地 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 佐藤利夫(SATO, Toshio)[JP/JP] 〒771-42 徳島県徳島市丈六町長尾57番3号 Tokushima, (JP) 新納靖規(NIIRO, Yasunori)[JP/JP] 〒770 徳島県徳島市南末広町4-33-206 Tokushima, (JP) 掛川寿夫(KAKEGAWA, Hisao)[JP/JP] 〒770 徳島県徳島市中前川町5-1-222 ダイアパレス中前川404号 Tokushima, (JP) 松本 仁(MATSUMOTO, Hitoshi)[JP/JP] 〒770 徳島県徳島市八万町下福万125-22 Tokushima, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 中村静男(NAKAMURA, Shizuo) 〒101 東京都千代田区岩本町3丁目4番11号 國竹ビル4階 Tokyo, (JP)</p>	<p>(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), IT(欧州特許), JP, KR, LU(欧州特許), NL(欧州特許), SE(欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: ASCORBIC ACID DERIVATIVES</p>		
<p>(54) 発明の名称 アスコルビン酸誘導体</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>A drug effective in preventing and ameliorating dysfunctions of organs caused by active oxygen species and active organic radical species, comprising an ascorbic acid derivative of general formula (I) as the active ingredient in order to solve the problem of in vivo unstableness of conventional drugs, wherein R₂ represents a group selected from among alkylcarbonyl (lower alkyl) groups wherein the terminal alkyl group has 7 to 15 carbon atoms, alkyl groups having 9 to 17 carbon atoms, and alkoxy-carbonyl (lower alkyl) groups wherein the terminal alkoxy group has 7 to 20 carbon atoms. Ascorbic acid derivatives of the above general formula, wherein R₂ represents an alkylcarbonyl (lower alkyl) group wherein the terminal alkyl group has 7 to 15 carbon atoms are new substances, and this invention discloses these new substances and a method of producing the same.</p>		

* 追って通知があるまで、出願日が1990年10月3日より前の国際出願におけるDEの指定は、先のドイツ民主共和国の領域を除く、ドイツ連邦共和国の領域において有効である。

(57) 要約

本発明の臓器機能障害予防改善剤は、活性酸素種及び活性有機ラジカル種による臓器機能障害に対する予防改善作用を有する薬剤であり、生体内で不安定であるという従来の薬剤の欠点を、下記一般式



(式中 R_2 は、末端アルキル基の炭素数が7以上15以下のアルキルカルボニル低級アルキル基、炭素数9以上17以下のアルキル基及び末端アルコキシ基の炭素数が7以上20以下のアルコキシカルボニル低級アルキル基からなる群から選択される基である)

で示されるアスコルビン酸誘導体を有効成分とすることにより改善したものである。

上記一般式で示されるアスコルビン酸誘導体のうち、 R_2 が、末端アルキル基の炭素数が7以上15以下のアルキルカルボニル低級アルキル基である物質は新規なアスコルビン酸誘導体であり、本明細書はこれらの新規なアスコルビン酸誘導体及びその製造方法についても開示したものである。

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ハンフレット第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	ES スペイン	MG マダガスカル
AU オーストラリア	FI フィンランド	ML マリ
BB バルバドス	FR フランス	MR モーリタニア
BE ベルギー	GA ガボン	MW マラウイ
BF ブルキナ・ファソ	GB イギリス	NL オランダ
BG ブルガリア	GR ギリシャ	NO ノルウェー
BJ ベナン	HU ハンガリー	PL ポーランド
BR ブラジル	IT イタリア	RO ルーマニア
CA カナダ	JP 日本	SD スーダン
CF 中央アフリカ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SE スウェーデン
CG コンゴ	KR 大韓民国	SN セネガル
CH スイス	LI リヒテンシュタイン	SU ソビエト連邦
CM カメルーン	LK スリランカ	TD チャード
DE 西ドイツ	LU ルクセンブルグ	TG トーゴ
DK デンマーク	MC モナコ	US 米国

明 細 書

アスコルビン酸誘導体

技 術 分 野

本発明は、臓器機能障害予防改善剤、特に、虚血等によって生じる活性酸素種及び／又は活性有機ラジカル種による臓器機能障害に対する予防改善作用を有する薬剤として有用なアスコルビン酸誘導体に関する。

背 景 技 術

近年増加している心臓、脳、腎臓、肝臓等における臓器機能障害は、虚血状態（血行不良）によってエネルギー源の供給不良と代謝変化が生じ、再度血流が灌流された時に生じる様々な組織障害性因子が前記代謝変化によって抵抗力の低下した細胞や組織を破壊又は損傷することによって引き起こされることが明らかになっている。

近年、この組織障害性因子の研究が進み、活性酸素種あるいは活性有機ラジカル種が、その因子として大きな役割を占めていることが明らかとなってきた。

[I. Fridovich, Archives of Biochemistry and Biophysics, 第247号、第1頁(1986) ; B. Halliwell, Biochemical Journal, 第219号、第1頁(1984) ; J.M. McCord, Advance in Free Radical Biology

and Medicine, 第2巻、第325頁(1986)]。

これらの活性酸素種あるいは活性有機ラジカル種が虚血-再灌流時に発生し、内因性の抵抗因子が低下することが臓器機能障害の上で重要な意味をもつと考えられる。

これらの活性酸素種あるいは活性有機ラジカル種を消去する物質として、SOD (superoxide dismutase) や、 α -トコフェロール、アスコルビン酸などの化合物が考えられ、これらの化合物を用いた治療が検討されている。

しかしながらSODは生体内半減期が短く、また酵素であることから、入手法や入手経路によっては抗原性が問題となる。また α -トコフェロールは、生体内 (*in vivo*) に於いての作用が弱いという欠点がある。さらにアスコルビン酸は分解しやすく安定性に劣るといふ欠点がある。

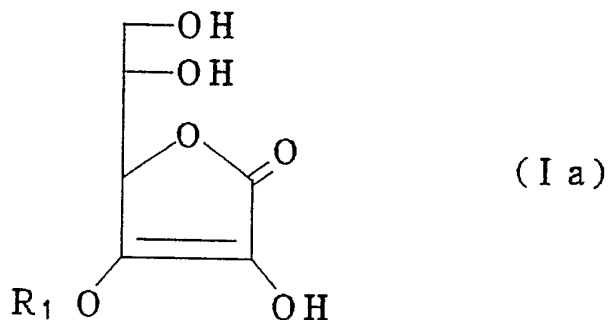
また特開昭61-263969号公報には、2-0-置換アスコルビン酸が上記活性種消去能を有し、臓器機能障害の1つである循環系機能障害の予防改善剤として有用であることが開示されているが、この2-0-置換アスコルビン酸も分解しやすく安定性に乏しいという欠点がある。

したがって本発明の第1の目的は、虚血等によって生じる活性酸素種及び/又は活性有機ラジカル種による臓器機能障害に対する予防改善作用を有する新規な

アスコルビン酸誘導体を提供することにより、第2の目的は、上記の新規なアスコルビン酸誘導体の製造方法を提供することにより、さらに第3の目的は、上記の新規なアスコルビン酸誘導体及び／又はその他の既知のアスコルビン酸誘導体を有効成分として含む臓器機能障害予防改善剤を提供することにある。

発明の開示

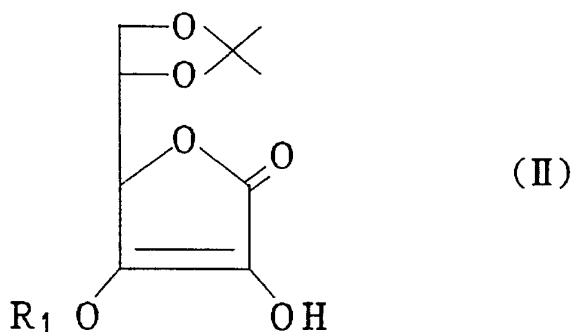
すなわち本発明のアスコルビン酸誘導体は、一般式 (I a)



(式中 R₁ は、末端アルキル基の炭素数が7以上15以下のアルキルカルボニル低級アルキル基である)

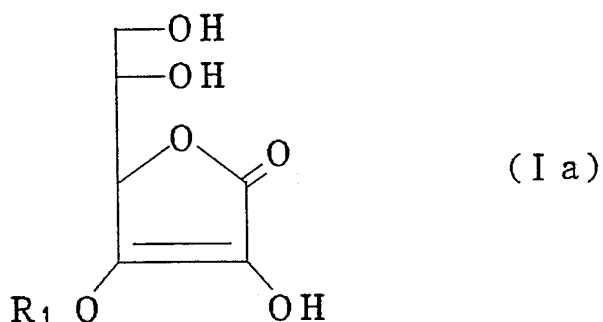
で示される新規なアスコルビン酸誘導体である。

又、本発明のアスコルビン酸誘導体の製造方法は、一般式 (II)



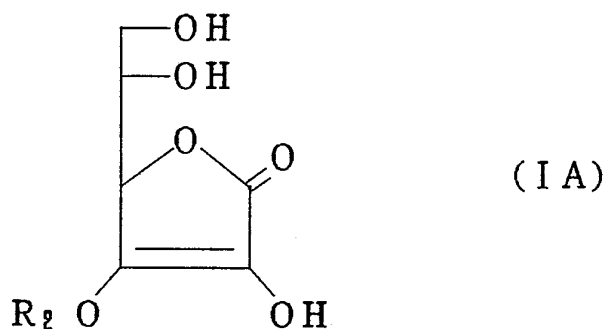
(式中 R_1 は、末端アルキル基の炭素数が7以上15以下のアルキルカルボニル低級アルキル基である)

で示される化合物を酸で処理し、該化合物のアセタール基をvic-グリコール基にすることを特徴とする、一般式 (I a)



(式中 R_1 は、式 (II) における R_1 と同一である) で示されるアスコルビン酸誘導体の製造方法である。

さらに本発明の臓器機能障害予防改善剤は、一般式 (I A)



(式中 R_2 は、末端アルキル基の炭素数が7以上15以下のアルキルカルボニル低級アルキル基、炭素数9以上17以下のアルキル基及び末端アルコキシ基の炭素数が7以上20以下のアルコキシカルボニル低級アルキル基からなる群から選択される基で

ある)

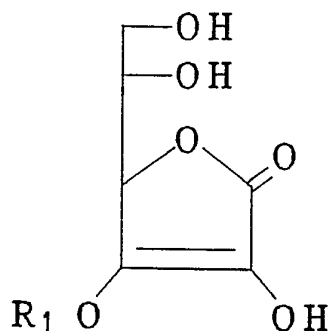
で示されるアスコルビン酸誘導体を有効成分として含むことを特徴とするものである。

なお、本発明の新規アスコルビン酸誘導体を示す一般式 (I a) 中の基 R_1 と、本発明の臓器機能障害予防改善剤を構成するアスコルビン酸誘導体を示す一般式 (I A) 中の基 R_2 とでは、そこに定義された置換基の数が異なり、 R_1 はアルキルカルボニル低級アルキル基の 1 種であるが、 R_2 はこの 1 種を含む合計 3 種 (アルキルカルボニル低級アルキル基、アルキル基及びアルコキシカルボニル低級アルキル基) である。このことは新規でない既知のアスコルビン酸誘導体も本発明の臓器機能障害予防改善剤として使用し得ることを意味するものである。

発明を実施するための最良の形態

先ず、本発明の新規アスコルビン酸誘導体について説明する。

本発明の新規アスコルビン酸誘導体は、一般式 (I a)

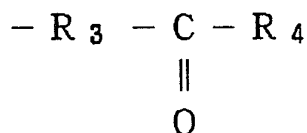


(I a)

で示される 3-O-置換アスコルビン酸である。式中の R₁ は、末端アルキル基の炭素数が 7 以上 15 以下のアルキルカルボニル低級アルキル基に限定される。

末端アルキル基の炭素数を 7 以上 15 以下に限定した理由は、後述の試験例より明らかのように、炭素数が 6 以下又は 16 以上であると、活性酸素種又は活性有機ラジカル種の消去能が低く、臓器機能障害の予防改善効果が低いからである。なお本明細書において「低級アルキル基」とは、炭素数 1～4 個の直鎖又は分岐アルキル基を意味する。

R₁ としてのアルキルカルボニル低級アルキル基としては、一般式



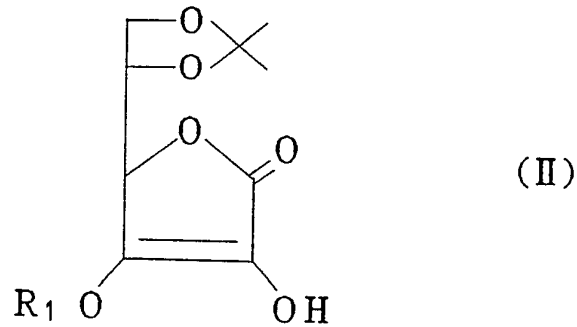
(式中 R₃ は、低級 (炭素数が 1～4 の) アルキレン基であり、場合により分岐を有していても良く、R₄ は、炭素数 7 以上 15 以下のアルキル基であり、場合により分岐を有していても良い)

で表わされるものが挙げられ、特に好ましいアルキルカルボニル低級アルキル基は、オクチルカルボニルメチル基、デシルカルボニルメチル基、ドデシルカルボニルメチル基、テトラデシルカルボニルメチル基等である。

次に、上記一般式 (I a) の新規アスコルビン酸誘

導体を製造するための本発明のアスコルビン酸誘導体の製造方法について説明する。

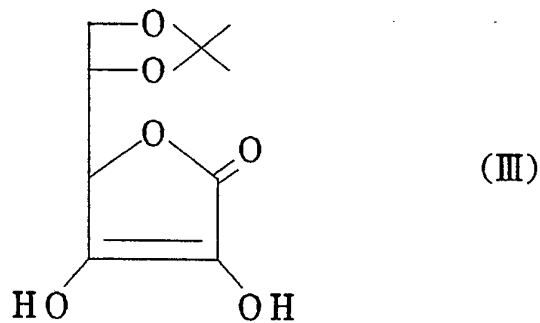
本発明のアスコルビン酸誘導体の製造方法においては、出発原料として、一般式 (II)



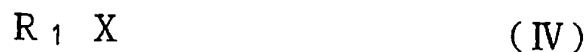
(式中 R₁ は一般式 (I a) における R₁ と同一である)

で示される化合物を使用する。

この一般式 (II) の化合物は、アスコルビン酸を常法によりアセタール化することにより、式 (III)



で示される 5, 6-O-イソプロピリデンアスコルビン酸を得た後、これを、一般式 (IV)

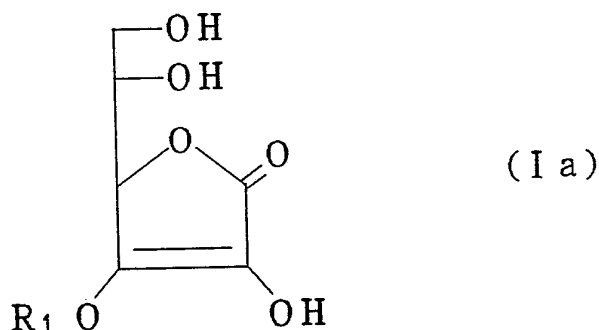


(式中 R₁ は、一般式 (II) における R₁ と同一であり、X はハロゲン原子である)

で示される有機ハライドと反応させて、式 (III) の化

化合物の3位の水酸基をエーテル化することによって得られる。

本発明のアスコルビン酸誘導体の製造方法によれば、上で得られた一般式(II)の化合物を出発原料にし、これを酸で処理し、該化合物中のアセタール基をvic-グリコール基にすることにより、目的とする一般式(Ia)



(式中R₁は上で定義した通りである)

で示されるアスコルビン酸誘導体(3-O-置換アスコルビン酸)を得る。

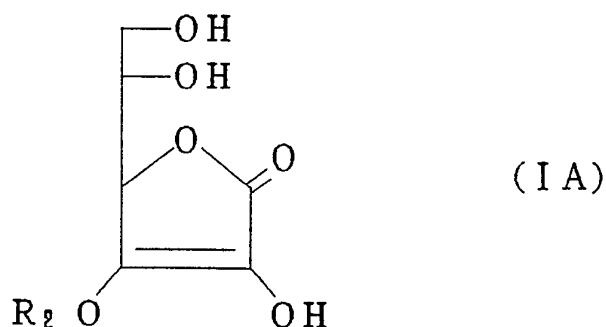
この反応に用いられる酸としては、塩酸、硫酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。

また反応はメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンから選ばれる1種又は2種以上の有機溶媒に、必要量の水を加え行なうことが好ましい。

次に、本発明の臓器機能障害予防改善剤について説明する。

本発明の臓器機能障害予防改善剤は、上述の如く一

般式 (I A)



で示される 3-O-置換アスコルビン酸からなるものであり、式中の基 R_2 は既に述べた様に新規アスコルビン酸誘導体を示す一般式 (I a) の基 R_1 よりも広く、従って一般式 (I A) のアスコルビン酸誘導体は既知化合物をも包含する。

すなわち、基 R_2 は基 R_1 と同様の置換基（末端アルキル基の炭素数が 7 以上 15 以下のアルキルカルボニル低級アルキル基）を含むが、これ以外に更に炭素数 9 以上 17 以下のアルキル基（例えばデシル基、ドデシル基、テトラデシル基、ヘキサデシル基）、末端アルコキシ基の炭素数が 7 以上 20 以下のアルコキシカルボニル低級アルキル基（例えばデシルオキシカルボニルメチル基、ドデシルオキシカルボニルメチル基、テトラデシルオキシカルボニルメチル基、ヘキサデシルオキシカルボニルメチル基、オクタデシルオキシカルボニルメチル基）の 2 種の置換基を包含する。

基 R_2 として定義されたアルキルカルボニル低級アルキル基の末端アルキル基の炭素数を 7 以上 15 以下に限定した理由は、既に述べたように、炭素数 6 以下

又は16以上であると、活性酵素種又は活性有機ラジカル種の消去能が低くなり、臓器機能障害の予防改善効果が低いからである。

また基R₂として定義されたアルキル基の炭素数を9以上17以下に限定した理由も、炭素数が8以下又は18以上であると、活性酵素種又は活性有機ラジカル種の消去能が低くなるからである。

さらに基R₂として定義されたアルコキシカルボニル低級アルキル基の末端アルコキシ基の炭素数を7以上20以下に限定した理由も、炭素数が6以下又は21以上であると、活性酵素種又は有機ラジカル種の消去能が低くなるからである。

一般式(I A)で示されるこれらのアスコルビン酸誘導体は、活性酸素種あるいは活性有機ラジカル種の消去能に優れているので、これら活性種により発生する生体膜損傷を抑制し、臓器機能障害予防改善剤として好ましく用いられる。又、従来のアスコルビン酸誘導体である2-O-置換アスコルビン酸に比べ安定性に優れている点でも有利である。

本発明の臓器機能障害予防改善剤の剤形は特に限定されるものではなく、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等の経口用固形剤やシロップ剤などの経口用液体剤、あるいは注射剤など、種々の剤形とすることができ、製剤化の際には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等、通常の

製剤坦体を用いて常法により製造することができる。

また本発明の臓器機能障害予防改善剤の投与量は、発症の有無、病状の程度、投与方法、罹患者の年齢及び健康状態等により異なるため特定することはできないが、有効性分である一般式 (I A) のアスコルビン酸誘導体を概ね 0.1 ~ 500 mg/kg/日の割合で投与することにより、所望の効果をj得ることができる。

以下、本発明の実施例について説明する。

製造実施例 1

[新規アスコルビン酸誘導体 (I a) の製造例]

(1) 出発物質である 3-0-ドデシルカルボニルメチル-5, 6-0-イソプロピリデンアスコルビン酸の合成

5, 6-0-イソプロピリデンアスコルビン酸 4.7 g を 40 ml の DMSO に溶解し、NaHCO₃ 1.8 g を加え攪拌した。

これに臭化メチルドデシルケトン 6.3 g を加え 60 °C に加温し 20 時間攪拌してエーテル化した。

反応液に酢酸エチル 500 ml、H₂O 200 ml を加え、振とうし、有機層を分取した。

有機層を、水洗、乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ベンゼン：酢酸エチル (1：5) で溶出し、出発物質である 3-0-ドデシルカルボニルメチル-5, 6-0-イソプロピリデンアスコルビン酸 [上記一

般式 (II) において R_1 = ドデシルカルボニルメチル基] を得た。収量は 6.0 g であった。

(2) 目的物質である 3-O-ドデシルカルボニルメチルアスコルビン酸の合成

(1) で得られた 3-O-ドデシルカルボニルメチル-5, 6-O-イソプロピリデンアスコルビン酸 5.5 g をメタノール : テトラヒドロフラン (1 : 2) 混液 300 ml に溶解し、2N-HCl 100 ml を加え 50°C で 1 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル 500 ml を加え混和した。

この有機層を H_2O 、希 $NaHCO_3$ 、 H_2O で順次洗い、乾燥し、減圧下に濃縮して、白色粉末 4.9 g を得た。この粉末を塩化メチレン : n-ヘキサンから再結晶し、目的物質である 3-O-ドデシルカルボニルメチルアスコルビン酸 (上記一般式 (Ia) において R_1 がドデシルカルボニルメチル基の化合物 [以下この化合物を化合物 (Ia₃) という]) を得た。収量は 10 g であった。

融点 : 113 ~ 114°C

NMR (TMS, MeOH d₄) :

0.89 (3H, t), 1.29 (20H, m),
2.51 (2H, t), 3.69 (2H, m),
3.93 (H, m), 4.88 (H, d),
5.11 (2H, dd)

製造実施例 2～4

[その他の新規アスコルビン酸誘導体 (I a) の製造例]

製造実施例 1 に準じて、一般式 (I a) において R_1 がオクチルカルボニルメチル基である化合物 (I a₁)、 R_1 がデシルカルボニルメチル基である化合物 (I a₂) 及び R_1 がテトラデシルカルボニルメチル基である化合物 (I a₄) を得た。これらの化合物の融点は表-1 にまとめて示した。

製造参考例 1

[アスコルビン酸誘導体 (I A) に含まれる既知のアスコルビン酸誘導体の製造例]

(1) 3-0-ドデシル-5, 6-0-イソプロピリデンアスコルビン酸の合成

5, 6-0-イソプロピリデンアスコルビン酸 4.3 g を 30 ml の DMSO に溶解し、微細に粉碎した NaHCO_3 1.8 g を加えた。室温にて、約 0.5 時間攪拌し、臭化ドデシル 5.6 g を加えた。50～60℃ に加温し、10～20 時間攪拌を続けた。反応液を水冷後、 H_2O 100 ml、酢酸エチル 100 ml を加え振とうし、有機層を分取した。水層を更に 2 回酢酸エチル 100 ml と振とうし、有機層を分取し、水洗し、乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ベンゼン：酢酸エチル (8：1) で溶出し、3-0-ドデシル

-5, 6-0-イソプロピリデンアスコルビン酸
4.6 gを得た。

(2) 3-0-ドデシルアスコルビン酸の合成

(1) で得られた3-0-ドデシル-5, 6-0-
イソプロピリデンアスコルビン酸4.0 gをTHF
15 ml-メタノール6 ml混液に溶解し、6 mlの2N
-HClを加え室温にて10~20時間(50℃~
70℃にて2~4時間)攪拌した。減圧下に低沸点
成分を除去し、飽和NaHCO₃溶液にてpH3に
調整した。倍量の酢酸エチルと3回振とうし、有機
層を分取、水洗、乾燥後、減圧濃縮した。残渣に石
油エーテル、塩化メチレンを加え析出した白色沈殿
を濾取した後、塩化メチレン-n-ヘキサンで再結
晶して、3-0-ドデシルアスコルビン酸〔上記一
般式(IA)においてR₂がドデシル基の化合物
〔以下この化合物を化合物(IA₂)という〕〕を
得た。収量は3.2 gであった。

融点: 86~88℃

製造参考例2

[アスコルビン酸誘導体(IA)に含まれるその他の
既知のアスコルビン酸誘導体の製造例]

製造参考例1に準じて、一般式(IA)において
R₂がデシル基である化合物(IA₁)、R₂がテト
ラデシル基である化合物(IA₃)、R₂がヘキサデ
シル基である化合物(IA₄)、R₂がデシルオキシ

カルボニルメチル基である化合物 (I A₅) 及び R₂ がオクタデシルオキシカルボニルメチル基である化合物 (I A₆) を製造した。これらの化合物の融点も表 - 1 にまとめて示した。

試験例 1

[ラット肝ミクロゾームの脂質過酸化抑制作用]

ラット肝ミクロゾームを常法により得た後、1. 15% K C 1 に懸濁しミクロゾーム懸濁液を得た。

タンパク量として 2 mg 相当量の前記ミクロゾーム懸濁液を、それぞれの最終濃度が 0. 2 m M の N A D P H、1 m M の A D P 及び 1 0 μ M の F e C l₃ となる様に加えたトリス-H C l バッファ (p H 7. 4) に添加した。

試験化合物のジメチルホルムアミド (D M F) 溶液 1 0 μ l 又は D M F 1 0 μ l を加えて全量 1 ml とした後、3 7 ° C で 2 0 分間加温した。なお、試験化合物は最終濃度 1 0⁻⁵ M となる様に添加した。

その後、チオバルビツール酸法により、過酸化脂質の生成量を測定した。試験化合物の抑制作用は溶媒 (D M F) 添加群と比較し、抑制率 (%) で表した。結果は表 - 1 に示す。

(以下余白)

表-1

化合物名	製造方法	R ₁ または R ₂	融点 (°C)	脂質過酸化 抑制率 (%)
比較化合物 (イ)	—	CH ₂ CO (CH ₂) ₅ CH ₃	99-100	27
化合物 (IA ₁)	製造実施例 2	CH ₂ CO (CH ₂) ₇ CH ₃	109-110	64
" (IA ₂)	"	CH ₂ CO (CH ₂) ₉ CH ₃	105-106	88
" (IA ₃)	製造実施例 1	CH ₂ CO (CH ₂) ₁₁ CH ₃	113-114	85
" (IA ₄)	製造実施例 2	CH ₂ CO (CH ₂) ₁₃ CH ₃	116-117	65
比較化合物 (ロ)	—	CH ₂ CO (CH ₂) ₁₅ CH ₃	113-116	43
比較化合物 (ハ)	—	(CH ₂) ₇ CH ₃	58-60	40
化合物 (IA ₁)	製造参考例 2	(CH ₂) ₉ CH ₃	73-75	91
" (IA ₂)	製造参考例 1	(CH ₂) ₁₁ CH ₃	86-88	91
" (IA ₃)	製造参考例 2	(CH ₂) ₁₃ CH ₃	68-69	81
" (IA ₄)	"	(CH ₂) ₁₅ CH ₃	73-74	74
比較化合物 (ニ)	—	(CH ₂) ₁₇ CH ₃	102-103	45
化合物 (IA ₅)	製造参考例 2	CH ₂ COO (CH ₂) ₉ CH ₃	110-111	72
化合物 (IA ₆)	"	CH ₂ COO (CH ₂) ₁₇ CH ₃	92-93	73

表-1より以下のことが明らかとなった。

(i) 新規アスコルビン酸誘導体である化合物

(I a₁)、(I a₂)、(I a₃)、(I a₄)
は、脂質過酸化抑制率が64~88%で優れた効果
を示したのに対し、比較化合物(イ)、(ロ)は抑
制率がそれぞれ27%、43%であり、効果に劣っ
ていた。

表-1に示した様に、化合物(I a₁)、
(I a₂)、(I a₃)、(I a₄)においては、
R₁であるアルキルカルボニル低級アルキル基の末
端アルキル基の炭素数が8~14個であるのに対し、
比較化合物(イ)、(ロ)においてはR₁であるア
ルキルカルボニル低級アルキル基の末端アルキル基
の炭素数がそれぞれ6個、16個である。化合物
(I a₁)、(I a₂)、(I a₃)、(I a₄)
と比較化合物(イ)、(ロ)との間に脂質過酸化抑
制率に顕著な相違が現れたことは、アルキルカルボ
ニル低級アルキル基の末端アルキル基の炭素数を7
以上15以下に限定した意義を明瞭に示すものであ
る。

(ii) 既知アスコルビン酸誘導体である化合物

(I A₁)、(I A₂)、(I A₃)、(I A₄)
は、脂質過酸化抑制率が73~91%で優れた効果
を示したのに対し、比較化合物(ハ)、(ニ)は抑
制率がそれぞれ40%、45%であり、効果に劣っ

ていた。

表-1に示した様に、化合物(I A₁)、(I A₂)、(I A₃)、(I A₄)においては、R₂であるアルキル基の炭素数が10~16個であるのに対し、比較化合物(ハ)、(ニ)においては、R₂であるアルキル基の炭素数がそれぞれ8個、18個である。化合物(I A₁)、(I A₂)、(I A₃)、(I A₄)と比較化合物(ハ)、(ニ)との間に脂質過酸化抑制率に顕著な相違が現れたことは、アルキル基の炭素数を9以上17以下に限定した意義を明瞭に示すものである。

(Iii) 同様に、一般式(I A)においてR₂がデシルオキシカルボニルメチル基である化合物(I A₅)、オクタデシルオキシカルボニルメチル基である化合物(I A₆)も、抑制率が72~73%であり、優れた効果を示した。

以上の結果から、本発明のこれら化合物は、活性酸素種又は活性有機ラジカル種の消去能に優れていることが明らかとなった。

したがってこれら化合物は、活性酸素種又は活性有機ラジカル種により発生する生体膜損傷に対して優れた抑制効果を有している。

試験例 2

[ラット心臓の冠動脈閉鎖-再灌流時における心室性不整脈の発生抑制作用]

雄性ウイスター系ラット（体重230～460g）を1群5～10個体使用し、各ラットをペントバルビタールナトリウムで麻酔し、標準第Ⅱ誘導で心電図を記録した。

人工呼吸下に開胸し左冠動脈前下行枝を5分間結紮した後、再灌流し、生じる心室性不整脈の発現頻度を10分間観察した。

尚、試験化合物は1%オリーブ油と1%ツィーン（Tween）80とを含む生理食塩液に懸濁し、該化合物の量が所望量となるように、この懸濁溶液を冠動脈閉鎖の2分前に大腿静脈内投与、又は冠動脈閉鎖の1時間前に経口投与した。

結果は表-2に示す通りである。

（以下余白）

表-2

化 合 物	投 与 方法* ²	投 与 量 (mg/kg)	不整脈出現の総和時間 (秒) * ³ (mean±S.E.)
化合物 (I a ₃)	i.v.	0.3	471.0 ± 73.6 (n=8)
		1	216.1 ± 59.6 (n=8)
		3	273.5 ± 93.8 (n=8)
		10	203.8 ± 91.0 (n=8)
		30	150.5 ± 79.8 (n=8)
ビークル* ¹	i.v.	2	536.3 ± 62.3 (n=8)
化合物 (I a ₃)	p.o.	10	378.2 ± 61.4 (n=10)
		30	313.3 ± 81.7 (n=10)
		100	85.4 ± 28.9 (n=10)
		300	123.6 ± 43.7 (n=10)
ビークル* ¹	p.o.	5	518.6 ± 41.3 (n=10)
化合物 (I A ₂)	i.v.	10	48.2 ± 19.9 (n=5)
ビークル* ¹	i.v.	1	446.5 ± 96.1 (n=6)
化合物 (I A ₁)	i.v.	1	290.8 ± 87.7 (n=5)
		10	210.8 ± 81.2 (n=5)
化合物 (I a ₂)	i.v.	1	205.2 ± 91.0 (n=6)
ビークル* ¹	i.v.	1	564.8 ± 20.8 (n=5)

*1 : ビークル (vehicle) としては、1%オリーブ油と1%ツィーン (Tween) 80を含む生理食塩液を投与した。

*2 : i. v. …静脈内投与

p. v. …経口投与

*3 : 不整脈出現の総和時間は、10分 (600秒) の観察時間において不整脈の認められた時間の総和を示す。

左冠動脈前下行枝を5分間閉鎖した後、再灌流した時、心室性頻脈（V T）及び心室性細動（V F）で代表される心室性不整脈が発生する。

表-2から明らかのように、ビークル投与群では再灌流後V T及びV Fが10分間の観察期間中、発作的に繰り返しみられた。一方、化合物（I a₂）は1 mg/kgの静脈内投与で、化合物（I a₃）は1 mg/kg以上の静脈内投与及び10 mg/kg以上の経口投与で、化合物（I A₁）は1 mg/kg以上の静脈内投与で、化合物（I A₂）は10 mg/kgの静脈内投与で、この不整脈の発生を有意に抑制した。

試験例3

[虚血脳モデルマウスの生存率に対する作用]

I C R系雄性マウスを1群13~56個体使用し、各マウスにペントバルビタールナトリウムを腹腔内投与して麻酔し、両側頸動脈を露出させ、その動脈に糸をかけ、糸の端を体外に出した状態で皮膚を縫合した。

皮膚の縫合3日後に両側頸動脈を3分間結紮した後再灌流させて虚血脳モデルマウスを得、両側頸動脈結紮-再灌流操作の24時間後の各群における生存率を求めた。

尚、試験化合物は1%オリーブ油と1%ツィーン（Tween）80とを含む生理食塩液に懸濁し、該化合物の量が100 mg/kgとなるように、この懸濁溶液を両側頸動脈結紮の1時間前に経口投与した。

結果は表-3に示す通りである。

表-3

化 合 物	経口投与量 (mg/kg)	生存率(%) (群の固体数)
化合物 (I a ₃)	100	80.0 (n = 15)
化合物 (I A ₁)	100	77.0 (n = 13)
ビークル*1	10	51.7 (n = 56)

*1 : ビークル (vehicle) としては、1%オリーブ油と1%ツィーン (Tween) 80とを含む生理食塩液を投与した。

表-3から明らかなように、化合物 (I a₃) を投与した群の生存率及び化合物 (I A₁) を投与した群の生存率はビークル投与群の生存率よりも有意に高く、化合物 (I a₃) 及び化合物 (I A₁) は、両側頸動脈結紮-再灌流に伴う脳機能障害に対する予防改善作用を有している。

試験例4

[CC14 肝障害に対する作用]

ICR系雄性マウスを1群14~17個体使用し、各マウスの背部皮下にオリーブ油に溶解させた10%

CC14 溶液を 10 ml/kg 投与して急性肝炎を発症させ、投与 48 時間後に採血した血液を遠心分離して得られた血清について、GOT (グルタミン酸オキザロ酢酸アミノ基転移酵素) 活性及び GPT (グルタミン酸ピルビン酸アミノ基転移酵素) 活性を自動分析装置 (オリンパス製 AU550) を用いて測定した。

尚、試験化合物は 1% オリーブ油と 1% ツィーン (Tween) 80 とを含む生理食塩液に懸濁し、該化合物の量が 100 mg/kg/回となるように、この懸濁溶液を CC14 投与直後と翌日の朝夕 2 回の計 3 回経口投与した。

結果は表-4 に示す通りである。

表-4

化合物	投与量 (mg/kg)	1群の 固体数	GOT 活性*2 (mean±S.E.)	GPT 活性*2 (mean±S.E.)
化合物 (Ia3)	100	14	445.0±69.0	1406.4±185.2
ビークル*1	10	17	887.6±266.4	2650.0±387.9

*1: ビークル (vehicle) としては、1% オリーブ油と 1% ツィーン (Tween) 80 とを含む生理食塩水を投与した。

*2: 単位は unit/l。

表-4 から明らかなように、化合物 (Ia3) は 100 mg/kg 以上の経口投与で GOT 活性値及び GPT 活性値を有意に減少させた。CC14 肝炎においては CC14 が活性有機ラジカル種に相当するため、化合物 (Ia3) は活性有機ラジカル種による肝機能障

害に対する予防改善作用を有していることがわかる。

試験例 5

[虚血性急性腎不全に対する作用]

雄性ウイスター系ラット（体重約200g）を1群4個体使用し、各ラットをペントバルビタールナトリウムで麻酔して右腎を摘出した後、直ちにヘパリン100IU/kgを尾静脈内投与した。ヘパリンの投与8分後に縫合糸で左腎動脈を結紮し、結紮から60分後に縫合糸を解いて再灌流して、各ラットに虚血性急性腎不全を発症させた。

ペントバルビタールナトリウム投与の直前、再灌流の72時間後に尾動脈から採血した血液を遠心分離して得られた血清それぞれについて、腎不全の指標とされている血中尿素窒素（BUN）量及びクレアチニン量を自動分析装置（オリンパス製AU550）を用いて測定した。

尚、試験化合物は1%オリーブ油と1%ツィーン（Tween）80とを含む生理食塩液に懸濁し、この懸濁溶液をペントバルビタールナトリウムの投与10分前と再灌流の10分前に、試験化合物の量が10mg/kg及び30mg/kgとなるように尾静脈内投与した。

結果は表-5に示す通りである。

表-5

化 合 物	投 与 量 (mg/kg)	1群の 固体数	B U N 量* ³ (mean±S.E.)	クレアチニン量* ³ (mean±S.E.)
化合物 (I a ₃)	10	4	33.8± 6.1	0.93±0.05
	30	4	34.1± 8.9	1.04±0.12
ビークル* ¹	1	4	60.1±10.2	1.53±0.15
正 常 値* ²	—	4	14.1± 1.5	0.53±0.04

*1 : ビークル (vehicle) としては、1%オリーブ油と1%ツィーン (Tween) 80とを含む生理食塩水を投与した。

*2 : ビークル投与群における手術前の値。

*3 : 単位はmg/dl。

表-5から明らかのように、化合物 (I a₃) を投与した群では、再灌流の72時間後におけるBUN量及びクレアチニン量がビークル投与群に比べて有意に少ない。このことから、化合物 (I a₃) は虚血性腎不全に対する予防作用を有していることがわかる。

試験例6 [安定性試験]

化合物 (I a₂)、(I a₃)、(I A₂) 及び化合物 (I A₂) の位置異性体2-0-ドデシルアスコルビン酸のそれぞれのアルコール溶液に、100倍量のpH9.0のトリス-HClバッファを加えた。

室温下に放置した溶液中の試験化合物を経時的に定量し、その安定性を測定した。

その結果、室温下に、2-0-ドデシルアスコルビン酸は、9~12時間後に完全分解したのに対し、化合物 (I a₂)、(I a₃)、(I A₂) では24時

間後に於いても、各々69%以上、80%以上、75%以上が残存していた。

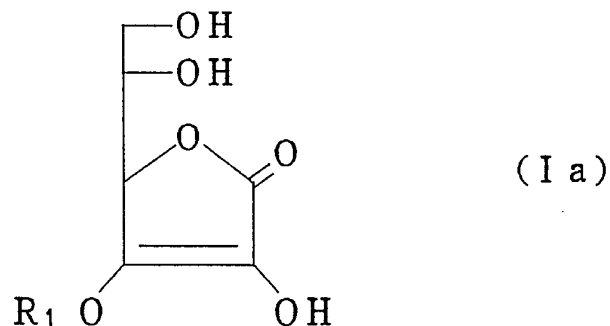
試験例8 [マウスにおける急性毒性試験]

雄性3-I C R系マウス(10週齢)を用いた。化合物(I a₂)、(I a₃)及び(I A₂)を各々30 mg/kg及び100 mg/kg静脈内に投与し、投与後1週間症状観察を行った。化合物(I A₂)の100 mg/kg投与群で鎮静状態が認められたが、10分以内に回復した。1週間の観察期間中、いずれの群とも死亡例はなかった。

以上説明したように、本発明によれば、活性酸素種及び活性有機ラジカル種による臓器機能障害に対する予防改善作用を有する新規なアスコルビン酸誘導体が提供された。また本発明によれば、上記の新規なアスコルビン酸誘導体の製造方法が提供された。さらに本発明によれば、上記の新規なアスコルビン酸誘導体及び/又はその他の既知のアスコルビン酸誘導体を有効成分として含む臓器機能障害予防改善剤が提供された。

請求の範囲

1. 一般式 (I a)

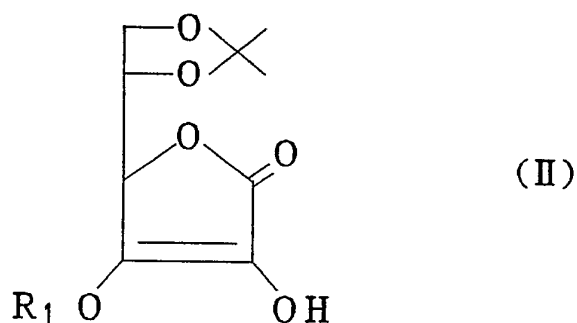


(式中 R₁ は、末端アルキル基の炭素数が 7 以上 15 以下のアルキルカルボニル低級アルキル基である)

で示されるアスコルビン酸誘導体。

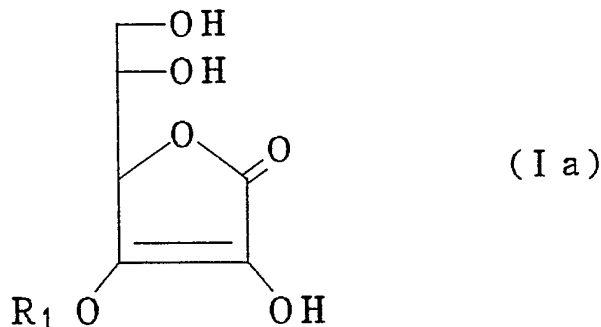
2. アルキルカルボニル低級アルキル基が、オクチルカルボニルメチル基、デシルカルボニルメチル基、ドデシルカルボニルメチル基及びテトラデシルカルボニルメチル基からなる群より選択される基である、請求の範囲 1 記載のアスコルビン酸誘導体。

3. 一般式 (II)



(式中 R₁ は、末端アルキル基の炭素数が 7 以上 15 以下のアルキルカルボニル低級アルキル基である)

で示される化合物を酸で処理し、該化合物のアセタール基をvic-グリコール基にすることを特徴とする、一般式 (I a)

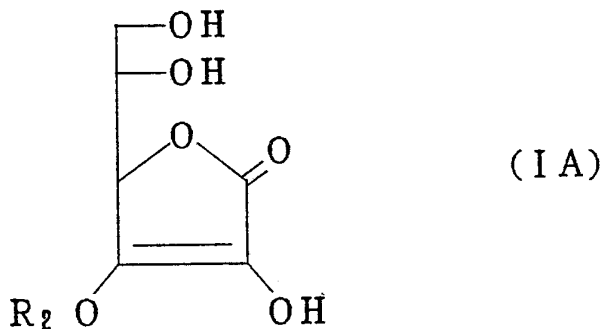


(式中R₁は式(II)におけるR₁と同一である)

で示されるアスコルビン酸誘導体の製造方法。

4. 酸として、塩酸、硫酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸からなる群より選択される1種を用いる、請求の範囲3記載のアスコルビン酸誘導体の製造方法。
5. 反応を、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンからなる群より選択される1種又は2種以上の有機溶媒の存在下で行う、請求の範囲3記載のアスコルビン酸誘導体の製造方法。

6. 一般式 (I A)



(式中R₂は、末端アルキル基の炭素数が7以上15以下のアルキルカルボニル低級アルキル基、炭素数9以上17以下のアルキル基及び末端アルコキシ基の炭素数が7以上20以下のアルコキシカルボニル低級アルキル基からなる群から選択される基である)

で示されるアスコルビン酸誘導体を有効成分として含むことを特徴とする臓器機能障害予防改善剤。

7. アルキルカルボニル低級アルキル基が、オクチルカルボニルメチル基、デシルカルボニルメチル基、ドデシルカルボニルメチル基及びテトラデシルカルボニルメチル基からなる群より選択される基である、請求の範囲6記載の臓器機能障害予防改善剤。
8. アルキル基が、デシル基、ドデシル基、テトラデシル基及びヘキサデシル基からなる群より選択される基である、請求の範囲6記載の臓器機能障害予防改善剤。
9. アルコキシカルボニル低級アルキル基が、デシロキシカルボニルメチル基、ドデシロキシカルボニルメチル基、テトラデシロキシカルボニルメチル基、ヘキサデシロキシカルボニルメチル基及びオクタデシロキシカルボニルメチル基からなる群より選択される基である、請求の範囲6記載の臓器機能障害予防改善剤。
10. 活性酸素種及び／又は活性有機ラジカル種によ

る、心臓、脳、腎臓及び肝臓からなる群より選択される少なくとも1つの臓器の機能障害に対する予防改善作用を有する、請求の範囲6記載の臓器機能障害予防改善剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP90/01157

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl ⁵ C07D307/62, A61K31/375		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D307/62, A61K31/375	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	JP, A, 58-131978 (Eli Lilly and Co.), 6 August 1983 (06. 08. 83), Particularly, compounds of Nos.5, 8-10, 14-18 in the list 1 on p.17 and compounds of Nos. 39, 51 in the list 2 on p.18 are described on p.9-21 with regard to their use as embodiments of prepared medicines & GB, A, 2114571	1 - 10
X	Journal of Medicinal Chemistry Vol.31, No.4, p.793-8, (1988), K. Kato et al. "Studies on Scavengers of Active Oxygen Species. 1" A compound wherein R ₂ in the formula (1A) is an alkyl group having 18 carbon atoms is described as the compound No.9.	1 - 10
P	JP, A, 01-228977 (Nippon Hypox Laboratories Inc.), 12 September 1989 (12. 09. 89), (Family: none), & Chemical Abstracts 112 (17) : 158836t	1 - 10
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
November 7, 1990 (07. 11. 90)	November 19, 1990 (19. 11. 90)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
Japanese Patent Office		

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)	Int. Cl. ⁸ C07D307/62 A61K31/375	
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	C07D307/62, A61K31/375	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
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	請求の範囲の番号
X	JP, A, 58-131978 (イーライ・リリー・アンド・カンパニー), 6. 8月, 1983 (06. 08. 83), 特に17頁の第1表で化合物番号5, 8-10, 14-18のもの及び18頁の第2表で化合物番号39, 51のものについて、製造例医薬としての用途が9-21頁に示されている。 & GB, A, 2114571	1-10
X	Journal of Medicinal Chemistry Vol 31, No 4, p 793-8, (1988), K. Kato et. al "Studies on Scavengers of Active Oxygen Species. 1" 式(1A)においてR ₂ が炭素数18のアルキル基であるものについて、No. 9の化合物として記載されている。	1-10
P	JP, A, 01-228977 ([株]日本ハイボックス),	1-10
<p>※ 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「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</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
07. 11. 90	19. 11. 90	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 7 8 2 2
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	横 尾 俊 一 ㊞

第2ページから続く情報

(III欄の続き)

12. 9月. 1989 (12. 09. 89), (ファミリーなし),
& Chemical Abstracts 112 (17) : 158836t

V. 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. 請求の範囲 _____ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
3. 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
4. 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたため、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。