

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07F 9/40

C07F 9/58 C07D213/75

A61K 31/44 A61K 31/66



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99804946.8

[45] 授权公告日 2004 年 12 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1177852C

[22] 申请日 1999.4.21 [21] 申请号 99804946.8

[30] 优先权

[32] 1998.4.24 [33] JP [31] 115536/1998

[86] 国际申请 PCT/JP1999/002114 1999.4.21

[87] 国际公布 WO1999/055713 日 1999.11.4

[85] 进入国家阶段日期 2000.10.10

[71] 专利权人 株式会社大塚制药工场

地址 日本德岛

[72] 发明人 堺恭大 宫田一义 河村健一

津田可彦 井上泰秀

审查员 吴红权

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

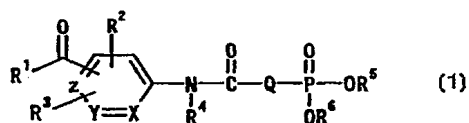
代理人 林 潮 王维玉

权利要求书 2 页 说明书 46 页

[54] 发明名称 磷酸二酯衍生物

[57] 摘要

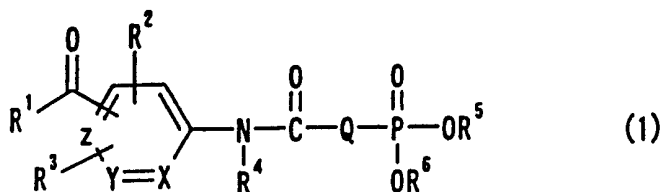
可用作药品的通式(1)表示的新颖的磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐类,其中,R¹为氨基、N-(低级烷基)氨基、N-(低级链烯基)氨基等;R²和R³各自为氢、低级烷基、卤素、低级烷氧基等;R⁴为氢原子、低级烷基或苯基(低级烷基);R⁵和R⁶均为低级烷基;X,Y和Z均为碳原子、或X,Y和Z其中之一为氮原子、而其它两个为碳原子;Q为单键或亚烷基。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 用下列通式表示的一种磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐:



其中, R^1 为氨基、 $\text{N-C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基、 $\text{N-C}_2\text{-C}_6$ 链烯氨基、苯环可以被 1 或 2 个卤原子和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基基团取代的 N-苯基氨基 、 $\text{N-苯基 C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基、 $\text{N,N-二 C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基或 $4\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基哌嗪基; R^2 和 R^3 可以相同或不同, 为氢原子、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、卤原子、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、硝基、氨基、 $\text{N-C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰氨基或 $\text{N-C}_2\text{-C}_7$ 链烷酰基氨基;

R^4 为氢原子、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或苯基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

R^5 和 R^6 代表相同或不不同的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

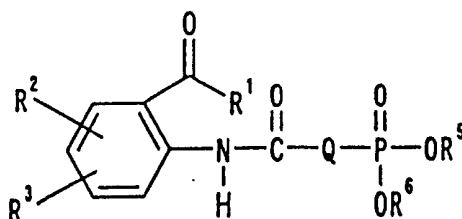
X , Y 和 Z 所有均为碳原子, 或其中一个为氮原子, 其余两个为碳原子;

Q 为单键或亚烷基。

2. 权利要求 1 所述的磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐, 其中 X , Y 和 Z 同时为碳原子, 或 X 为氮原子, Y 和 Z 为碳原子。

3. 权利要求 2 的磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐, 其中 X , Y 和 Z 同时为碳原子。

4. 权利要求 3 的磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐, 可用下列通式表示:



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和 Q 与前面定义相同。

5 5. 权利要求 4 的磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐, 其中 R^2 和/或 R^3 是 C_1 - C_6 烷基、卤原子或硝基。

6. 权利要求 5 的磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐, 其中 Q 是 1,3-亚丙基。

10 7. 权利要求 6 的磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐, 其中 R^2 为卤原子, R^3 为氢原子或卤原子。

8. 权利要求 7 的磷酸二酯衍生物或其可药学可接受的盐, 其中磷酸二酯衍生物为选自 3-[N-[3,5-二氯-2-(N-甲基氨基甲酰基)苯基]氨基甲酰基]丙基磷酸二乙酯、 3-[N-[4,6-二氯-2-(N-甲基氨基甲酰基)苯基]氨基甲酰基]丙基磷酸二乙酯和 3-[N-[3-氯-2-(N-苯基氨基甲酰基)苯基]氨基甲酰基]丙基磷酸二乙酯中的一种。

20 9. 一种用于预防或治疗糖尿病的药剂, 该药剂含有至少一种权利要求 1-8 中的任意一项所述的化合物作为活性成分, 并含有无毒的载体。

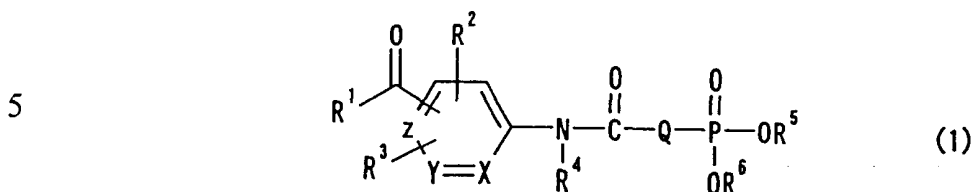
10. 权利要求 1-8 中所述的任一化合物在制造用于预防或治疗糖尿病的药物中的应用。

25 11. 一种药物组合物, 含有权利要求 1-8 中的任一化合物和一种药学可接受的载体。

30 12. 一种降低血葡萄糖的药剂, 含有权利要求 1-8 中的任一化合物。

因此，本发明涉及：

(1) 如通式(1)所示的磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐：

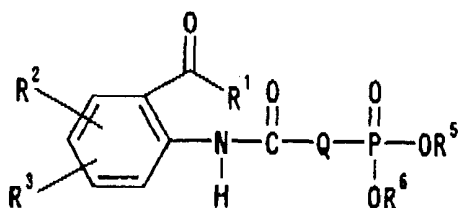


其中 R¹ 为氨基、N-低级烷基氨基、N-低级链烯氨基、苯环可以被 1 或 2 个卤原子和低级烷氧基取代的 N-苯基氨基、N-苯基(低级)烷基氨基、N,N-二(低级)烷基氨基或 4-低级烷基哌嗪基；R² 和 R³ 可相同或不同，为氢原子、低级烷基、卤原子、低级烷氧基、硝基、氨基、N-低级烷基磺酰氨基或 N-低级烷酰氨基；R⁴ 为氢原子、低级烷基或苯基(低级)烷基；R⁵ 和 R⁶ 可相同或不同，为低级烷基；X, Y 和 Z 可全部为碳原子，或其中一个为氮原子和另外二个为碳原子；Q 为单键或亚烷基；

(2) 前述(1)项中描述的磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐，其中 X, Y 和 Z 均为碳原子，或 X 为氮原子，Y 和 Z 均为碳原子；

(3) 前述(2)项中所述的磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐，其中 X, Y 和 Z 均为碳原子；

(4) 前述(3)项中描述的磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐，其中所述衍生物由下列通式表示：



其中 R¹, R², R³, R⁵, R⁶ 和 Q 与前面所述有相同的含义；

(5) 前述(4)项中描述的磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐，其中 R² 和/或 R³ 是低级烷基基团、卤原子或硝基；

(6) 前述(5)项中描述的磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐，其中 Q 为 1,3-亚丙基；

(7) 前述(6)项中描述的磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐，其中 R^2 为卤原子， R^3 为氢原子或卤原子；

(8) 前述(7)项中描述的磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐，其中所述衍生物是选自 3-[N-[3,5-二氯-2-(N-甲基氨基甲酰基)苯基]氨基甲酰基]正丙基磷酸二乙酯、3-[N-[4,6-二氯-2-(N-甲基氨基甲酰基)苯基]氨基甲酰基]丙基磷酸二乙酯和 3-[N-[3-氯-2-(N-苯基氨基甲酰基)苯基]氨基甲酰基]正丙基磷酸二乙酯中的一种；

(9) 一种预防或治疗糖尿病的药剂，包括前述(1)-(8)中任一项描述的至少一种化合物作为活性组分，并含有无毒的载体；

(10) 前述(1)-(8)项中任一描述的化合物在用于制备治疗或预防糖尿病的药物中的应用；

(11) 前述(1)-(8)项描述的任一化合物用作制造预防和/或治疗糖尿病的药物；

(12) 一种包含前述(1)-(8)项中描述的化合物和药学可接受的载体的药物组合物；

(13) 一种预防或治疗糖尿病的方法，包括将前述(1)-(8)项的化合物给药于糖尿病患者；以及

(14) 一种降低血葡萄糖试剂，包括前述(1)-(8)项中的任一化合物。

前述代表磷酸二酯衍生物的通式(1)中定义的每一个基团，如下所述。该说明书的下述描述解释本发明，术语“磷酸二酯衍生物或其药学可接受的盐”在下文中归属于“磷酸二酯衍生物”。

这样，N-低级烷基氨基包括，例如，N-甲基氨基、N-乙基氨基、N-丙基氨基、N-丁基氨基、N-戊基氨基、N-己基氨基等，而其中低级烷基部分是 C_1 到 C_6 的直链或支链烷基。

N-低级链烯基氨基包括，例如，N-乙烯基氨基、N-烯丙基氨基、N-异丙烯基氨基、N-(3-丁烯基)氨基、N-(4-戊烯基)氨基、N-(5-己烯基)

氨基等，而其中低级链烯基部分是 C_2 至 C_6 的直链或支链链烯基。

卤原子包括，例如，氟原子、氯原子、溴原子和碘原子等。

5 低烷氧基团包括 C_1 至 C_6 的直链或支链烷氧基，如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。

10 N-苯基(低级)烷氨基基团包括，例如，N-苄氨基、N-(1-苯乙基)氨基、N-(2-苯乙基)氨基、N-(3-苯丙基)氨基、N-(4-苯丁基)氨基、N-(5-苯戊基)氨基、N-(6-苯己基)氨基等，而其中低级烷基部分是 C_1 至 C_6 的直链或支链烷基。

15 N,N-二(低级)烷氨基基团包括，例如，N,N-二甲氨基、N,N-二乙氨基、N,N-二丙氨基、N,N-二丁氨基、N,N-二戊氨基、N,N-二己氨基、N-乙基-N-甲氨基、N-甲基-N-丙氨基等，而其中的低级烷基部分是 C_1 至 C_6 的直链或支链烷基。

20 4-低级烷基哌嗪基包括，例如，4-甲基哌嗪基、4-乙基哌嗪基、4-丙基哌嗪基、4-丁基哌嗪基、4-戊基哌嗪基、4-己基哌嗪基等，而低级烷基部分是 C_1 至 C_6 的直链或支链烷基。

 低级烷基包括 C_1 至 C_6 的直链或支链烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

25 N-低级烷基磺酰氨基包括，例如，N-甲基磺酰氨基、N-乙基磺酰氨基、N-丙基磺酰氨基、N-丁基磺酰氨基、N-戊基磺酰氨基、N-己基磺酰氨基等，而其中低级烷基部分是 C_1 至 C_6 的直链或支链烷基。

30 N-低级烷酰基氨基包括，例如，N-乙酰氨基、N-丙酰氨基、N-丁酰氨基、N-戊酰氨基、N-新戊酰氨基、N-己酰氨基、N-庚酰氨基等，

其中低级烷酰基部分是 C_2 至 C_7 的直链或支链烷酰基。

苯基(低级)烷基基团包括, 例如, 苄基、1-苯乙基、2-苯乙基、3-苯丙基、4-苯丁基、5-苯戊基、6-苯己基等, 其中低级烷基部分是 C_1 至 C_6 的直链或支链烷基。

亚烷基指大约从 C_1 至 C_8 的直链或支链亚烷基, 如, 亚甲基、1,2-亚乙基、1,1-亚乙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基、1,5-亚戊基、1,6-亚己基、1,7-亚庚基、1,8-亚辛基等。

苯环可以被 1 或 2 个选自卤原子和低级烷氧基基团取代的 N-苯基氨基的例子包括 N-苯氨基、N-(2-氟苯基)氨基、N-(3-氟苯基)氨基、N-(4-氟苯基)氨基、N-(2-氯苯基)氨基、N-(3-氯苯基)氨基、N-(4-氯苯基)氨基、N-(2-溴苯基)氨基、N-(3-溴苯基)氨基、N-(4-溴苯基)氨基、N-(4-碘苯基)氨基、N-(3,5-二氯苯基)氨基、N-(2,3-二氯苯基)氨基、N-(2,4-二氯苯基)氨基、N-(2-甲氧基苯基)氨基、N-(3-甲氧基苯基)氨基、N-(4-甲氧基苯基)氨基、N-(4-乙氧基苯基)氨基、N-(4-丙氧基苯基)氨基、N-(4-丁氧基苯基)氨基、N-(4-戊氧基苯基)氨基、N-(4-己氧基苯基)氨基、N-(2,3-二甲氧基苯基)氨基、N-(2,4-二甲氧基苯基)氨基、N-(2,5-二甲氧基苯基)氨基、N-(2,6-二甲氧基苯基)氨基、N-(3,4-二甲氧基苯基)氨基、N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基等。上述的卤原子和低级烷氧基作为取代基具有前述的意义。

本发明的磷酸二酯衍生物的药学可接受的盐包括, 例如, 盐酸、硝酸和磷酸的无机酸盐, 和草酸、富马酸的有机酸盐。

在以上所述的通式(1)中, 适合于药物, 特别是适合于治疗糖尿病的试剂的化合物的例子, 包括属于从(a)组到(g)组任意一组的每一化合物:

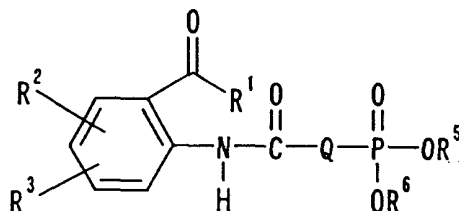
(a) 通式(1)的磷酸二酯衍生物, 其中 X, Y 和 Z 均为碳原子, 或

X 是氮原子, Y 与 Z 都是碳原子;

(b) 前述(a)项磷酸二酯衍生物, 其中 X, Y 和 Z 均为碳原子;

(c) 前述(b)项磷酸二酯衍生物如下列通式所示,

5



其中优选 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和 Q 与前面所述有相同的含义;

10

(d) 前述(c)项磷酸二酯衍生物, 其中更优选 R^2 和/或 R^3 是低级烷基、卤原子或硝基;

(e) 上述(d)项的磷酸二酯衍生物, 其中更优选 Q 是 1,3-亚丙基基团;

15

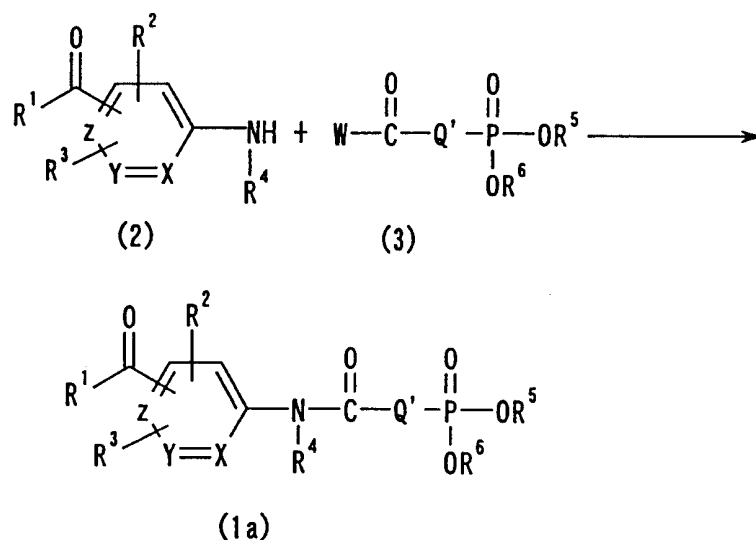
(f) 上述(e)项的磷酸二酯衍生物, 其中更优选 R^2 是卤原子, R^3 是氢原子或卤原子;

(g) 上述(f)项的更优选的磷酸二酯衍生物是选自 3-[N-[3,5-二氯-2-(N-甲基氨基甲酰基)苯基]氨基甲酰基]丙基磷酸二乙酯、3-[N-[4,6-二氯-2-(N-甲基氨基甲酰基)苯基]氨基甲酰基]丙基磷酸二乙酯和 3-[N-[3-氯-2-(N-苯基氨基甲酰基)苯基]氨基甲酰基]丙基磷酸二乙酯之一。

20

本发明的衍生物可用多种不同的方法制备。下述反应方案对实施例进行了详细的描述。

[反应方案-1]



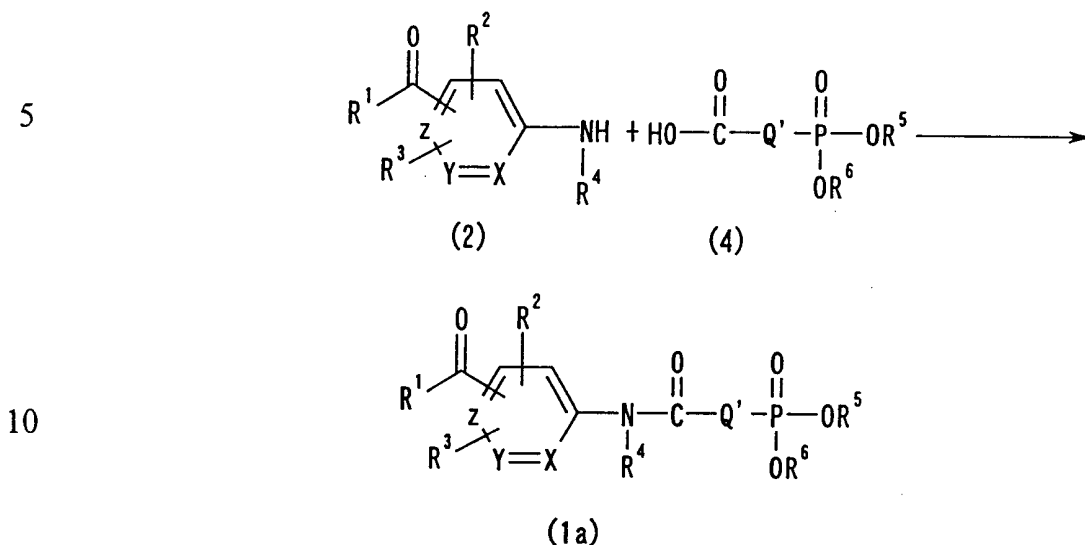
其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , Y 和 Z 与前面所述有相同的含义, Q' 亚烷基基团, W 为卤原子。

根据反应方案-1 中所示的反应步骤, 本发明的一种化合物(1a)可通过化合物(2)和酰基卤(3)在酸性接受体存在下, 在惰性溶剂中反应获得, 化合物(2)和化合物(3)是已知化合物。

上述惰性溶剂包括, 例如, 芳烃或脂肪烃, 如苯、甲苯、二甲苯和石油醚, 链状醚或环状醚, 如二乙醚、1,2-二甲氧乙烷、四氢呋喃(THF)和 1,4-二氧杂环己烷、酮, 如丙酮、甲乙酮和苯乙酮, 和卤代烃, 如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳和 1,2-二氯乙烷。优选的酸性接受体的例子包括叔胺如三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶等。

上述反应中使用的化合物(2)和酰基卤(3)的比例没有特别限定, 但优选从大约等摩尔量到基于前者的量后者少量过量。以酰基卤为基准, 一般优选应用等摩尔量到酸性接受体过量。反应可在冷却状态, 在室温或加热条件下进行。反应优选在 0°C 到溶剂的回流温度之间进行, 反应一般可在 0.5-10 小时内完成。

[反应方案-2]



15 其中， R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , Y , Z 和 Q' 与前面所述有相同的含义。

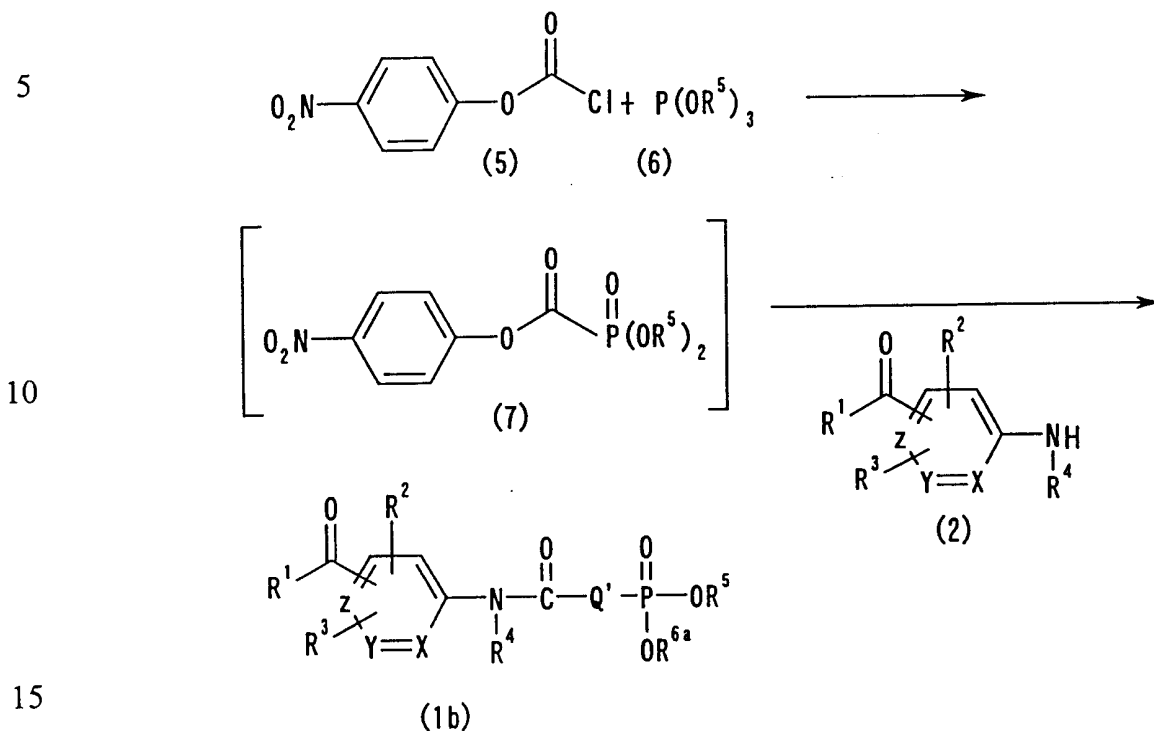
20 根据反应方案-2 中所示的反应步骤，本发明的一种化合物(1a)可通过化合物(2)和化合物(4)在冷凝剂存在下于惰性溶剂中反应制得。化合物(4)是已知的化合物。

25 该反应中使用的惰性溶剂可以是任一已知的对质子有惰性的溶剂，例如，优选 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)等。冷凝剂包括，例如，N,N-二环己基碳化二亚胺(DCC)、1-羟基苯并三唑、N-羟基琥珀酰亚胺、二乙基磷酰基氰化物、二苯基磷酰基叠氮化物等。二乙基磷酰基氰化物和三乙胺混合使用为特别优选。

30 上述反应中使用的化合物(2)和化合物(4)的比例没有任何限定，可在很大范围内变化，通常是等摩尔量到少量的过量，优选为，以前者为基准，后者的量约等摩尔量。使用量为等摩尔量到过量是合适的，优选为以化合物(4)为基准时冷凝剂少量过剩。反应在冷却温度至接近

室温条件下进行，反应通常在约 0.5-2.0 小时内完成。

[反应方案-3]



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X , Y 和 Z 与前面所述有相同的含义。
 R^{6a} 同 R^5 。

20 根据反应方案-3 中所示的反应步骤，本发明的化合物(1b)可由对-硝基苯基氯甲酸酯(5)和三烷基亚磷酸酯(6)在惰性溶剂中反应生成化合物(7)，不分离，紧接着再在同样反应混合物中与化合物(2)反应制得。

25 该反应中使用的惰性溶剂包括，例如，二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二乙醚、四氢呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯和甲苯等。

30 上述反应中每一化合物使用量的比例没有任何限制，可在很宽的范围内变化。优选的是，对-硝基苯基氯甲酸酯(5)和三烷基亚磷酸酯(6)的量分别为化合物(2)的 1-1.2 倍摩尔量。

上述的对-硝基苯基氯甲酸酯(5)和三烷基亚磷酸酯(6)反应在室温到溶剂的回流温度之间进行, 优选在溶剂的回流温度下进行, 通常反应进行 0.5-5 小时。化合物(7)和化合物(2)的反应在室温到溶剂的加热回流温度之间进行, 优选在接近室温下进行, 通常反应进行约 1 到 30 小时。

在化合物(7)和化合物(2)的反应中, 如有必要, 一种酸性接受体(例如, 三乙基胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基吗啉等)可加入, 加入的量当以化合物(2)为基准时, 为 1 到少量过量摩尔量。

目标化合物或由上述反应方案中所列的反应步骤得到的本发明中的化合物, 很容易通过传统的分离技术进行分离和纯化, 这些技术的例子包括吸附色谱、制备薄层色谱、重结晶、溶剂萃取等。易于形成盐的化合物, 例如, 如前所述的起始化合物(1)和(4)可以以盐的形式加以应用, 盐的例子包括前述的药学可接受的盐。

起始化合物(2), (3), (4), (5)和(6)很容易通过已知的方法制备, 或基本上可通过已知的方法制备。

本发明中的预防或治疗糖尿病的药剂, 可通过上述通式(1)表示的化合物或其药学可接受的盐作为活性成分与合适的无毒药用载体一起以一般药品制剂的形式加以利用。

前述的在本发明中的预防或治疗糖尿病的药剂中得到应用的药用载体可根据药品制剂的使用形态加以阐述, 例如, 稀释剂或赋形剂, 如通常使用的填充剂、补充剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂等, 可根据需要的药品制剂的剂量形式作适当的选择。

如前述的药品制剂的剂量形式, 可根据治疗的目的有多种不同类

型可以选择，这些类型的典型的例子包括片剂、丸剂、粉剂、液体制剂、悬浮剂、乳剂、颗粒剂、胶囊、栓剂、可注射制剂(液体、悬浮剂等)、软膏等。

5 在片剂形式的配方中，上述可使用的药用载体包括，例如赋形剂如乳糖、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、脲、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素、硅酸和磷酸钾，粘合剂如水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮，崩解剂如羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、
10 低取代的羟丙基纤维素、干淀粉、藻酸钠、琼脂粉、海带多糖粉、碳酸氢钠和碳酸钙，表面活性剂如聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠和硬脂酸单酸甘油酯，崩解抑制剂如蔗糖、三硬脂酸甘油酯(硬脂精)、可可油和氢化油，吸收促进剂如四级铵碱和十二烷基硫酸钠，增加水分促进剂如甘油和淀粉，吸附剂如淀粉、乳糖、高岭
15 土、皂土和硅胶，润滑剂如精制滑石、硬脂酸盐、硼酸粉和聚乙二醇等。而且，如有必要，片剂可用通常的涂敷物质涂敷，例如，可以是涂糖片剂、涂明胶片剂、涂肠衣片剂、涂膜片剂、或双层片剂、多层片剂。

20 在丸剂配方中，可用的药用载体包括，例如赋形剂如葡萄糖、乳糖、淀粉、可可油、硬化植物油、高岭土和滑石，粘合剂如阿拉伯树胶粉、黄蓍胶粉、明胶和乙醇，崩解剂如海带多糖和琼脂等。

25 在栓剂配方中，可使用的药用载体包括，例如聚乙二醇、可可油、高级醇、高级醇酯、明胶、半合成甘油酯等。

30 胶囊可按照传统的方法制备，通过将本发明中的化合物和上述各种不同的药用载体混合，然后将混合物注入硬的明胶胶囊，软明胶胶囊等。

5 在制备可注射制剂时，如液体制剂、乳剂和悬浮剂，这些制剂优选对血无菌和等渗压的。在配制成这些类型时，可使用的稀释液包括，例如水、乙醇、大粒凝胶、丙二醇、乙氧基异十八烷醇、多氧异十八烷醇、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯等。药用制剂可含有大量的氯化钠，葡萄糖或甘油以制成等渗压溶液，而且通常的增加溶解性的试剂、缓冲液、镇静剂等也可加入。

10 而且，药用制剂可包含着色剂、防腐剂、香料、调味剂、甜味剂等，如必要，其它药物也可加入。

在制备软膏药剂时，如糊状物、霜、胶，可用的稀释剂包括，例如白凡士林、石蜡、甘油、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅氧烷、膨润土等。

15 前述药用制剂中本发明的化合物的量(活性成分)，没有以任何方式加以限定，可在很宽的范围大致选择，优选大约 1-70%重量药用制剂。

20 前述药用制剂的给药方式没有限定，可根据药物的各种形式、患者年龄、性别和患者的其它情况，疾病程度等来决定。例如，片剂、丸剂、液体制剂、悬浮剂、乳剂、颗粒剂和胶囊剂是口服给药，注射制剂是静脉注射给药或肌肉注射、皮内注射、皮下注射或腹膜注射给药，可单独进行或者和一些常用的填充物如葡萄糖和氨基酸混在一起给药，栓剂是直肠内给药。

25 前述药用制剂的用药剂量，可根据给药方式、年龄、性别和患者的其它条件，疾病程度等作合适的选择。本发明的化合物(活性成分)可以一般以每天大约 0.5-20mg 的用药量进行给药，优选 1-10mg/kg 成人体重，可以一次给药或一天分 2-4 次给药。

30

在以下部分，本发明中的化合物的制备实施例用作例子对本发明作更详细的说明。然后，本发明中的化合物的药理学试验和药用制剂也用作对本发明作更详细的说明。本发明中的化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 光谱数据(油性物质情况下)，根据每一制备过程分别得到，是用 CDCl_3 作溶剂，四甲基硅烷作内标进行测定的。

[实施本发明的最佳方式]

实施例 1

3-[N-[5-氯-2-(N-甲基氨基甲酰基)苯基]氨基甲酰基]-正丙基膦酸二乙酯按如下所述制备。

12.13g 4-(二乙氧基磷酰基)丁酸溶于 100ml 二氯甲烷，催化量的 DMF 和 6.44g 亚硫酰氯在室温下连续加入，混合物加热回流 3 小时。然后，该反应混合物冷却至 0°C ，往混合物冷却液中滴加 4-氯-N-甲基邻氨基苯甲酰胺溶液(9.99g 4-氯-N-甲基邻氨基苯甲酰胺溶于 50ml 二氯甲烷和 19.6ml 吡啶)，温度控制在 0°C ，然后混合物在室温下搅拌过夜。反应混合液连续用稀盐酸和饱和盐溶液洗涤，经无水 MgSO_4 干燥，然后减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化(洗脱液：二氯甲烷：甲烷=20:1)获棕色油状化合物(14.81g)。所得化合物的结构和熔点列于表 1。

实施例 2-50

表 1 所示的每一种化合物用与实施例 1 相似的方式获得。这些化合物的结构和物理性质(熔点或 NMR 数据)列于表 1。

实施例 51

N-[5-氯-2-(N-甲基氨基甲酰基)苯基]氨基甲酰基膦酸二乙酯按下述制备。

对-硝基苯基氯甲酸酯(4.30g)和三乙基亚磷酸(3.66g)溶于无水二氯甲烷(20ml)，混合物加热回流 30 分钟。

然后，上述反应混合液冷却至室温，N-甲基-2-氨基-4-氯苯甲酰胺(3.69g)和三乙胺(2.22g)加到反应混合液中，在室温下搅拌 20 小时。

- 5 加入 50ml 水，反应混合液用氯仿萃取。氯仿层用饱和碳酸氢钠水溶液(50ml)和 50ml 水连续洗涤，然后用无水 Na_2SO_4 干燥，减压蒸馏。残余物注入硅胶柱色谱(洗脱液：氯仿：乙酸乙酯=1：1)得到的粗结晶在乙酸乙酯-正己烷中重结晶，即给出想要的化合物(3.70g)，为无色晶体。所得化合物的结构和熔点列于表 1。

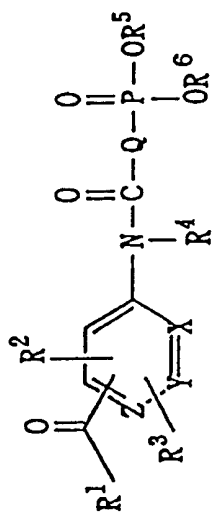
10

实施例 52-56

此外，表 1 中所示的每一化合物用与实施例 1 相似的方式获得。表 1 中给出了这些化合物的结构和物理性质(熔点或 NMR 数据)。

- 15 在下列表 1 中，Me, Et, i-Pr, Ph, Bn 和 Bu 分别为甲基，乙基，异丙基，苯基，苄基和正丁基。

表 1



No		$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$	取代基 位置	R^2	取代基 位置	R^3	取代基 位置	R^4	R^5	R^6	Q	熔点 (°C) 或 NMR
1		$\text{Me}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	NMR(1)
2		$\text{Me}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$	2	H	—	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	NMR(2)

表 1 (续)

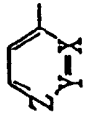
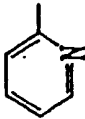
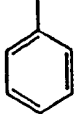
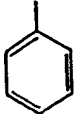
No		$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$	取代基 位置	R^2	取代基 位置	R^3	取代基 位置	R^4	R^5	R^6	Q	熔点 (°C) 或 NMR
3		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	3	H	—	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	73~75
4		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	118~120
5		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	4	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	101.5~103

表 1 (续)

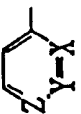
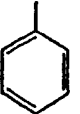
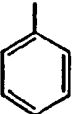
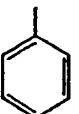
No		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	取代基 位置	R ²	取代基 位置	R ³	取代基 位置	R ⁴	R ⁶	R ⁶	Q	熔点 (°C) 或 NMR
6		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	6	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	127~128
7		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	3	Cl	5	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	150~151.5
8		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	4	Cl	6	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	149~150

表 1 (续)

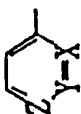
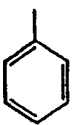
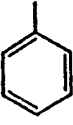
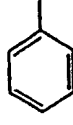
No		$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$	取代基 位置	R ²	取代基 位置	R ³	取代基 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	熔点 (°C) 或 NMR
9		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	3	Cl	6	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	83~85
10		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	F	3	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	92~95
11		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	I	4	I	6	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	180~181

表 1 (续)

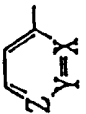
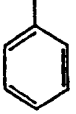
No		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \\ \text{Me}-\text{N}-\text{H} \end{array}$	取代基 位置	R ²	取代基 位置	R ³	取代基 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	熔点 (°C) 或 NMR
12		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \text{H} \end{array}$	2	Me	3	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	73~74
13		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \text{H} \end{array}$	2	Me	4	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	97~98
14		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \text{H} \end{array}$	2	Me	6	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	148.5~149.5

表 1 (续)

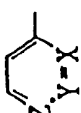
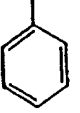
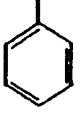
No		$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$	取代基 位置	R^2	取代基 位置	R^3	取代基 位置	R^4	R^5	R^6	Q	熔点 (°C) 或 NMR
15		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	NO_2	4	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	97~98
16		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	NO_2	5	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	55~57
17		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	MeSO_2NH	4	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	148~150

表 1 (续)

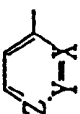
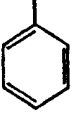
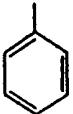
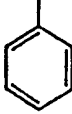
No		$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$	取代基 位置	R^2	取代基 位置	R^3	取代基 位置	R^4	R^5	R^6	Q	熔点 (°C) 或 NMR
18		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	4	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	173~175
19		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	NH_2	4	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	144~145
20		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	MeO	6	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	116~117

表 1 (续)

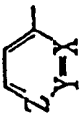
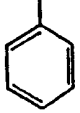
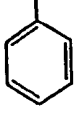
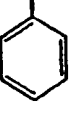
No		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \\ \text{H} \end{array}$	取代基 位置	R ²	取代基 位置	R ³	取代基 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	熔点 (°C) 或 NMR
21		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \text{H} \end{array}$	2	MeO	4	MeO	5	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	NMR(3)
22		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Et}-\text{N}-\text{C}- \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	4	H	-	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	104~105
23		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Et}-\text{N}-\text{C}- \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	5	H	-	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	NMR(7)

表 1 (续)

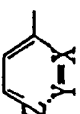
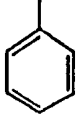
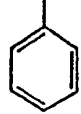
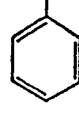
No		$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$	取代基 位置	R^2	取代基 位置	R^3	取代基 位置	R^4	R^5	R^6	Q	熔点 (°C) 或 NMR
24		$\text{i-Pr}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	113~114
25		$\text{i-Pr}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	4	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	129~130
26		$\text{i-Pr}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	98~99

表 1 (续)

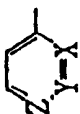
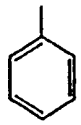
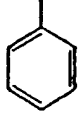
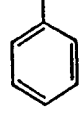
No		$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$	取代基 位置	R^2	取代基 位置	R^3	取代基 位置	R^4	R^5	R^6	Q	熔点 (°C) 或 NMR
27		$\text{i-Pr}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	NO_2	4	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	137~139
28		$\text{i-Pr}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	NH_2	4	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	105~106
29		$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	NMR(8)

表 1 (续)

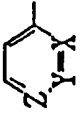
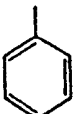
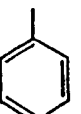
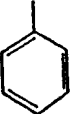
No		$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$	取代基 位置	R ²	取代基 位置	R ³	取代基 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	熔点 (°C) 或 NMR
30		$\text{Ph}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	H	—	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	128~129
31		$\text{Ph}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	108~110
32		$\text{Ph}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	4	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	148.5~150

表 1 (续)

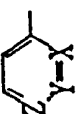
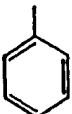
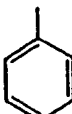
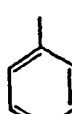
No		$\text{R}^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	取代基 位置	R^2	取代基 位置	R^3	取代基 位置	R^4	R^5	R^6	Q	熔点 (°C) 或 NMR
33		$\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	103~105
34		$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}-\text{H}$	2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	116~117
35		$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}-\text{H}$	2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	124~126

表 1 (续)

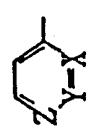
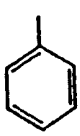
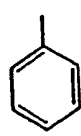
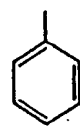
No		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	取代基 位置	R ²	取代基 位置	R ³	取代基 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	熔点 (°C) 或 NMR
36		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Bn}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	138~139
37		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}- \end{array}$	2	H	—	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	137~139
38		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}- \end{array}$	2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	100~101

表 1 (续)

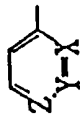
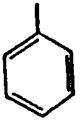
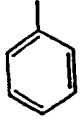
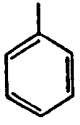
No		$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$	取代基 位置	R^2	取代基 位置	R^3	取代基 位置	R^4	R^5	R^6	Q	熔点 (°C) 或 NMR
39		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_4-$	NMR(4)
40		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_4-$	89~91
41		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_5-$	NMR(5)

表 1 (续)

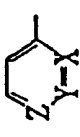
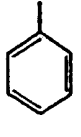
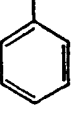
No		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	取代基 位置	R ²	取代基 位置	R ³	取代基 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	熔点 (°C) 或 NMR
42		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₇	NMR(6)
43		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	3	H	—	H	i-Pr	i-Pr	-(CH ₂) ₈	105~107
44		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	135~136

表 1 (续)

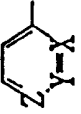
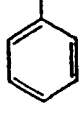
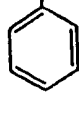
No		$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$	取代基 位置	R^2	取代基 位置	R^3	取代基 位置	R^4	R^5	R^6	Q	熔点 (°C) 或 NMR
45		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	$-\text{CH}_2-$	146.5~148.0
46		$\text{Ph}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_2-$	148.5~149.5
47		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_2-$	148.5~149.5

表 1 (续)

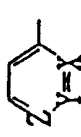
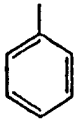
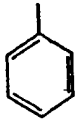
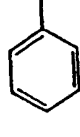
No		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	取代基 位置	R ²	取代基 位置	R ³	取代基 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	熔点 (°C) 或 NMR
48		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	4	H	—	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	138~139
49		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	3	Me	2	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	107~108
50		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	4	Cl	3	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	130.5~131.5

表 1 (续)

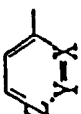
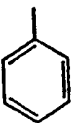
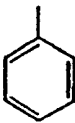
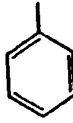
No		$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$	取代基 位置	R^2	取代基 位置	R^3	取代基 位置	R^4	R^5	R^6	Q	熔点 (°C) 或 NMR
51		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	单键	112.5~113.5
52		$\text{Me}-\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	59~60
53		$\text{Me}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	NMR(9)

表 1 (续)

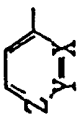
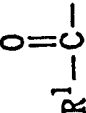
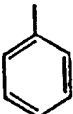
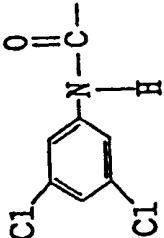
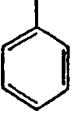
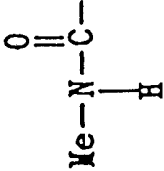
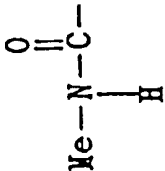
No			取代基 位置	R ²	取代基 位置	R ³	取代基 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	熔点 (°C) 或 NMR
54			2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -	145~147
55			2	Cl	5	H	—	Me	Et	Et	-CH ₂ -	NMR(10)
56			2	Cl	5	H	—	Bn	Et	Et	-CH ₂ -	NMR(11)

表 1 (续)

实施例	¹ H-NMR (δ: ppm)
No. 1 NMR(1)	1.31(t, 6H, J=8.4Hz), 1.8-1.9(m, 2H), 2.0-2.1(m, 2H), 2.59(t, 2H, J=7.2Hz), 2.99(d, 3H, J=5.0Hz), 4.0-4.2(m, 4H), 6.53(br. s, 1H), 7.03(dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 7.39(d, 1H, J=8.4Hz), 8.69(d, 1H, J=2.0Hz), 11.30(br. s, 1H)
No. 2 NMR(2)	1.33(t, 6H, J=7.2Hz), 1.8-2.1(m, 4H), 2.51(t, 2H, J=7.2Hz), 2.99(d, 3H, J=4.5Hz), 4.0-4.2(m, 4H), 6.54(br. s, 1H), 7.0-7.1(m, 1H), 7.4-7.5(m, 2H), 8.56(d, 1H, J=8.4Hz), 11.16(br. s, 1H)
No. 21 NMR(3)	1.32(t, 6H, J=6.7Hz), 1.8-2.1(m, 4H), 2.51(t, 2H, J=6.9Hz), 2.98(d, 3H, J=2.0Hz), 3.87(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.0-4.2(m, 4H), 6.27(br. s, 1H), 6.90(s, 1H), 8.38(s, 1H), 11.41(br. s, 1H)
No. 39 NMR(4)	1.31(t, 6H, J=7.2Hz), 1.7-1.9(m, 6H), 2.42(t, 2H, J=7.2Hz), 2.98(d, 3H, J=4.9Hz), 4.0-4.2(m, 4H), 6.85(br. s, 1H), 6.99(dd, 1H, J=2.8, 8.4Hz), 7.41(d, 1H, J=8.4Hz), 8.66(d, 1H, J=2.0Hz), 11.33(br. s, 1H)
No. 41 NMR(5)	1.31(t, 6H, J=7.2Hz), 1.5-1.8(m, 8H), 2.41(t, 2H, J=7.4Hz), 2.99(d, 3H, J=4.5Hz), 4.0-4.1(m, 4H), 6.57(br. s, 1H), 7.06(dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 7.39(d, 1H, J=8.4Hz), 8.70(d, 1H, J=2.0Hz), 11.26(br. s, 1H)
No. 42 NMR(6)	1.31(t, 6H, J=6.9Hz), 1.6-1.7(m, 12H), 2.40(t, 2H, J=7.4Hz), 3.00(d, 3H, J=5.0Hz), 4.0-4.1(m, 4H), 6.72(br. s, 1H), 7.00(dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 7.39(d, 1H, J=8.4Hz), 8.70(d, 1H, J=2.0Hz), 11.21(br. s, 1H)
No. 23 NMR(7)	1.27(t, 3H, J=7.2Hz), 1.33(t, 6H, J=7.1Hz), 1.8-2.2(m, 4H), 2.51(t, 2H, J=7.2Hz), 3.4-3.5(m, 2H), 4.0-4.2(m, 4H), 6.64(br. s, 1H), 7.01(dd, 1H, J=2.2, 8.4Hz), 7.42(d, 1H, J=8.4Hz), 8.67(d, 1H, J=2.2Hz), 11.34(br. s, 1H)
No. 29 NMR(8)	1.33(t, 6H, J=7.1Hz), 1.8-2.1(m, 4H), 2.51(t, 2H, J=7.2Hz), 4.0-4.2(m, 6H), 5.24(s, 1H), 5.30(s, 1H), 5.9-6.0(m, 1H), 6.67(br. s, 1H), 7.03(dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 7.46(d, 1H, J=8.4Hz), 8.71(d, 1H, J=2.0Hz), 11.29(br. s, 1H)
No. 53 NMR(9)	1.33(t, 6H, J=7.1Hz), 1.8-2.1(m, 4H), 2.17(br. s, 4H), 2.31(s, 3H), 2.3-2.6(m, 4H), 3.2-3.4(m, 2H), 3.7-3.8(m, 1H), 3.9-4.2(m, 5H), 7.18(d, 1H, J=7.9Hz), 7.31(t, 1H, J=7.9Hz), 7.88(d, 1H, J=7.9Hz), 8.11(br. s, 1H)
No. 55 NMR(10)	1.25, 1.36(each t, J=6.9Hz, total 6H), 2.8-3.5(m, 2H), 2.91(d, J=4.0Hz, 3H), 3.17(s, 3H), 3.9-4.1, 4.1-4.3(each m, total 4H), 7.19(s, 1H), 7.40(d, J=8.4Hz, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 8.4(br. s, 1H)
No. 56 NMR(11)	1.25, 1.36(each t, J=6.9Hz, total 6H), 2.8-3.2(m, 2H), 2.86(d, J=3.5Hz, 3H), 3.9-4.1, 4.1-4.3(each m, total 4H), 5.38(d, J=14.3Hz, 2H), 6.82(d, J=2.0Hz, 1H), 7.1-7.4(m, 6H), 7.55(d, J=7.9Hz, 1H), 7.9(br. s, 1H)

实施例 1 配方

片剂制备

5 本发明实施例 31 所得的一种化合物作为活性组分(300mg/片)按下列配方制得片剂(2000 片)。

	实施例 31 得到的本发明的一种化合物	600g
	乳糖(日本药典)	67g
	玉米淀粉(日本药典)	33g
10	羧甲基纤维素钙(日本药典)	25g
	甲基纤维素(日本药典)	12g
	硬脂酸镁(日本药典)	3g

15 即, 按照上述配方, 实施例 31 中得到的本发明的化合物与乳糖, 玉米淀粉和羧甲基纤维素钙完全混合。混合物与甲基纤维素水溶液一起粒化, 过 24 目筛。颗粒剂和硬脂酸镁一起混合, 混合物经挤压成想要的片剂。

配方实施例 2

20 胶囊制备

含有实施例 8 中得到的本发明的化合物作为活性组份(200mg/胶囊)的硬明胶胶囊(2000 个胶囊), 按下列配方制得。

	实施例 8 中得到的本发明的一种化合物	400g
25	晶状纤维素(日本药典)	60g
	玉米淀粉(日本药典)	34g
	滑石(日本药典)	4g
	硬脂酸镁(日本药典)	2g

30 即, 根据上述配方, 将每一组分碾成粉末, 并将其混合在一起形

成均匀的混合物。大小合适的口服明胶胶囊装填上该混合物，就得到了想要的胶囊。

药理学试验实施例

5 本发明的化合物按下述方式用老鼠测试其降血葡萄糖活性。

10 即地塞米松(Decadron S 可注射溶液: Banyu 药业有限公司制造)腹膜给药到一组(试验组)5 个雄性威斯特鼠(6 周龄)上，每天剂量 0.5mg/kg，每天一次，共 4 天。地塞米松一通过腹膜给药，溶于 5%阿拉伯树胶溶液的试验化合物(100mg/kg)每天通过口服给药于老鼠。第 4 天，地塞米松给药 4 小时后，将老鼠斩杀。采血，离心(3000 转/分，4℃,15 分钟)，然后通过 Glucose CII Test Wako (Wako Pure Chemical Industries,Ltd)进行测量得到的血清中的葡萄糖水平。老鼠维持无限制的饮食，然后在采血前禁食 24 小时。

15 给喂 5%阿拉伯树胶溶液而不是测试化合物的动物用作对照组，那些仅仅维持无限制饮食的用作正常组。他们的血清葡萄糖水平根据上述方式进行测定。血葡萄糖含量的降低率按照下列方程每一组的值(平均值)进行测定。

20

$$\text{血葡萄糖含量降低率} = \frac{\text{对照组值} - \text{测试组值}}{\text{对照组值} - \text{正常组值}} \times 100$$

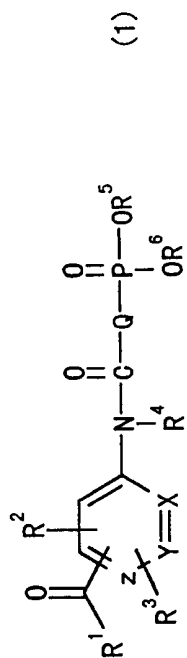
所得结果列于下表 2。

表 2

试验化合物 (实施例 No.)	血葡萄糖水平 降低率(%)	试验化合物 (实施例 No.)	血葡萄糖水平 降低率(%)
4	20	25	17
5	31	31	59
7	30	32	16
8	39	36	12
9	30	38	18
12	15	40	14
14	44	44	21
15	50	51	17
16	22	54	13
19	24	-	-

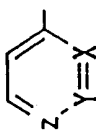
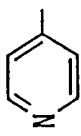
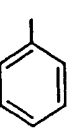
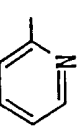
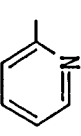
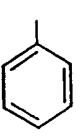
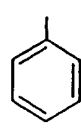
用实施例 1 同样的方式，可以得到下列表 3 中的化合物。

表 3



No		$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$	取代基 位置	R^2	取代基 位置	R^3	取代基 位置	R^4	R^5	R^6	Q
57		$\text{Me}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	3	H	—	H	—	Me	Et	Et	$-\text{CH}_2-$
58		$\text{Et}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	2	Me	3	H	—	H	Et	Et	$-\text{CH}_2-$
59		$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$	2	Me	3	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$

表 3 (续)

No		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \\ \mid \\ \text{H} \end{array}$	取代基 位置	R ²	取代基 位置	R ³	取代基 位置	取代基 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q
60		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \mid \\ \text{H} \end{array}$	2	Br	3	H	—	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
61		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Bu}-\text{N}-\text{C}- \\ \mid \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	3	H	—	—	H	Et	Et	-CH ₂ -
62		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \mid \\ \text{H} \end{array}$	2	F	3	H	—	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
63		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Et}-\text{N}-\text{C}- \\ \mid \\ \text{H} \end{array}$	3	H	—	H	—	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
64		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \mid \\ \text{H} \end{array}$	2	NH ₂	4	H	—	—	Et	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
65		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Et}-\text{N}-\text{C}- \\ \mid \\ \text{H} \end{array}$	2	MeSO ₂ NH	2	H	—	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -

53

表 3 (续)

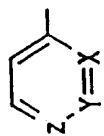
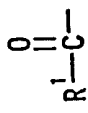
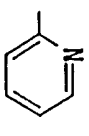
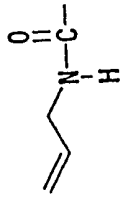
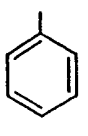
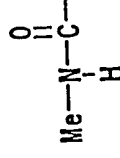
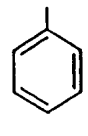
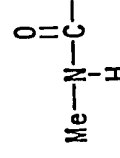
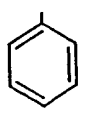
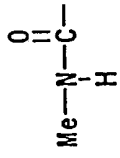
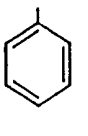
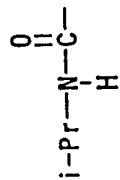
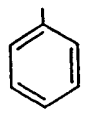
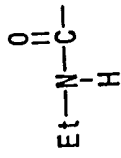
No			取代基 位置	R²	取代基 位置	R³	取代基 位置	R⁴	R⁵	R⁶	Q
66			3	H	—	H	—	H	Et	Et	-(CH₂)₃-
67			2	H	—	H	—	H	i-Pr	i-Pr	-(CH₂)₃-
68			2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	-(CH₂)₅-
69			2	H	5	H	—	H	Et	Et	-(CH₂)₆-
70			2	MeO	4	MeO	5	H	i-Pr	i-Pr	-CH₂-
71			2	Br	3	Br	5	Me	Et	Et	-(CH₂)₄-

表 3 (续)

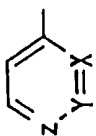
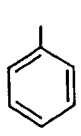
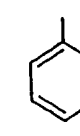
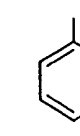
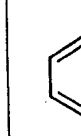
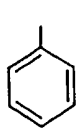
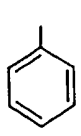
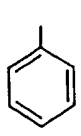
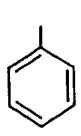
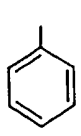
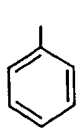
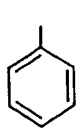
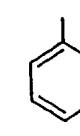
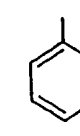
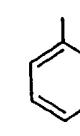
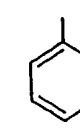
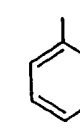
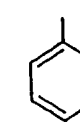
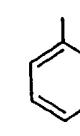
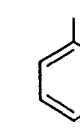
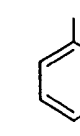
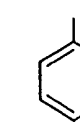
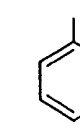
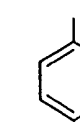
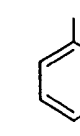
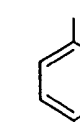
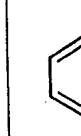
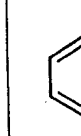
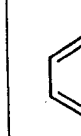
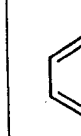
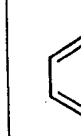
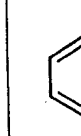
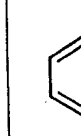
No								取代基 位置	R ²	取代基 位置	R ³	取代基 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q
72								2	Cl	3	H	—	H	Me	Et	-(CH ₂) ₃ -
73								2	H	—	H	—	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -
74								3	Me	2	H	—	Me	Et	Et	—
75								2	H	—	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
76								2	Cl	4	Cl	6	H	Me	Et	-(CH ₂) ₃ -
77								2	H	—	H	—	Bn	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -

表 3 (续)

No			取代基 位置	R ²	取代基 位置	R ³	取代基 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q
78			2	NO ₂	5	H	—	Bn	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
79			2	F	4	F	6	H	Et	Et	-(CH ₂) ₄ -
80			2	F	3	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₂ -
81			2	NO ₂	4	H	—	Me	Et	Et	-CH ₂ -
82			2	Cl	3	Cl	5	H	Me	Et	-(CH ₂) ₂ -
83			2	Br	3	Me	6	Me	Et	Et	-(CH ₂) ₄ -

表 3 (续)

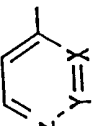
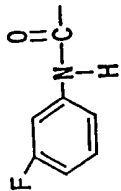
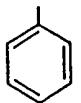
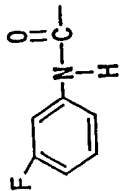
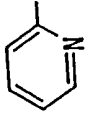
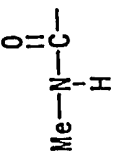
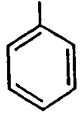
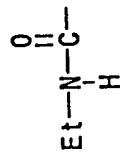
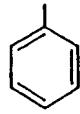
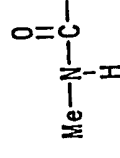
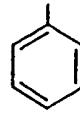
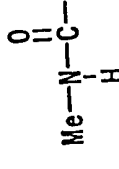
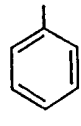
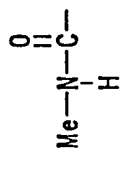
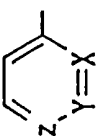
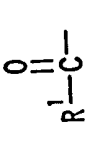
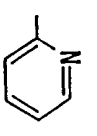
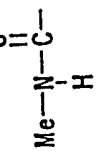
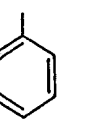
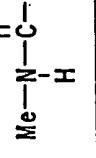
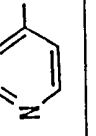
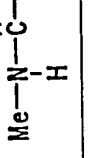
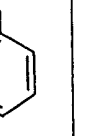
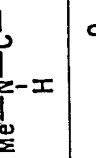
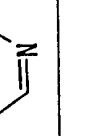
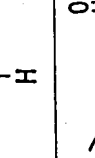
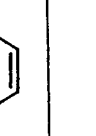
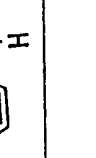
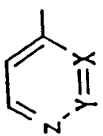
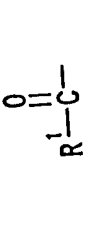
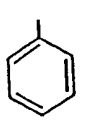
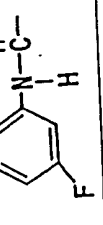
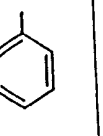
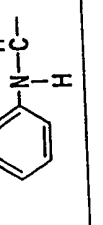
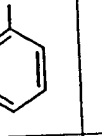
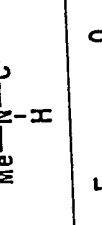
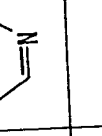
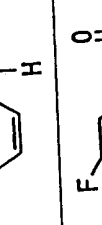
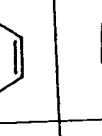
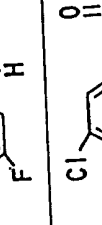
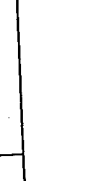
No			取代基 位置	R ²	取代基 位置	R ³	取代基 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q
84			2	H	—	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
85			2	H	—	H	—	Bn	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
86			2	H	—	H	—	i-Pr	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
87			2	C ₂ H ₅ SO ₂ NH	4	H	—	Me	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
88			2	H	—	H	—	H	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -
89			2	C ₂ H ₅ SO ₂ NH	4	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -

表 3 (续)

No			取代基 位置	R ²	取代基 位置	R ³	取代基 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q
90			2	Cl	3	H	—	Me	Et	Et	—
91			2	Cl	4	Cl	6	H	Et	Et	—
92			2	H	—	H	—	H	Et	Et	$\begin{array}{c} \text{—CH—} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
93			2	NH ₄	4	H	—	i-Pr	Et	Et	$\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{—}$
94			3	Me	2	H	—	H	Et	Et	$\begin{array}{c} \text{—CH—} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
95			2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	$\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{—}$

54

表 3 (续)

No			取代基 位置	R ²	取代基 位置	R ³	取代基 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q
96			2	H	—	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
97			2	Br	3	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
98			2	MeO	6	H	—	i-Pr	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
99			2	H	—	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
100			2	H	—	H	—	H	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
101			2		4	H	—	Me	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -

5/

本发明的工业应用

本发明中的磷酸二酯衍生物能有效预防或治疗糖尿病，作人或动物药品是很有用处的。