

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4032193号

(P4032193)

(45) 発行日 平成20年1月16日(2008.1.16)

(24) 登録日 平成19年11月2日(2007.11.2)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 F 9/40 (2006.01)

C O 7 F 9/40 C S P D

A 6 1 K 31/66 (2006.01)

C O 7 F 9/40 Z

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 K 31/66

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/675

A 6 1 P 3/10

請求項の数 9 (全 34 頁)

(21) 出願番号 特願平10-115536
 (22) 出願日 平成10年4月24日(1998.4.24)
 (65) 公開番号 特開平11-302291
 (43) 公開日 平成11年11月2日(1999.11.2)
 審査請求日 平成15年6月11日(2003.6.11)

(73) 特許権者 000149435
 株式会社大塚製薬工場
 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
 (74) 代理人 100065215
 弁理士 三枝 英二
 (74) 代理人 100076510
 弁理士 掛樋 悠路
 (74) 代理人 100086427
 弁理士 小原 健志
 (74) 代理人 100090066
 弁理士 中川 博司
 (74) 代理人 100094101
 弁理士 館 泰光
 (74) 代理人 100099988
 弁理士 斎藤 健治

最終頁に続く

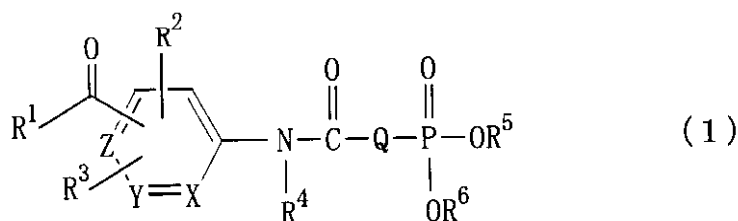
(54) 【発明の名称】 ホスホン酸ジエステル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式

【化1】



〔式中、 R^1 は、アミノ基、 N -低級アルキルアミノ基、 N -低級アルケニルアミノ基、ベンゼン環上にハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれた1~2個の基が置換することのある N -フェニルアミノ基、 N -フェニル低級アルキルアミノ基、 N 、 N -ジ低級アルキルアミノ基又は4-低級アルキルピペラジニル基を示す。 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、 N -低級アルキルスルホニルアミノ基又は N -低級アルカノイルアミノ基を示す。 R^4 は、水素原子、低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基を示す。 R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、低級アルキル基を示す。 X 、 Y 及び Z は、全てが炭素原子であるか

又はいずれか 1 つが窒素原子で他の 2 つが炭素原子であることを示す。また、Q は、単結合又はアルキレン基を示す。]

で表されるホスホン酸ジエステル誘導体。

【請求項 2】

X、Y 及び Z が全て炭素原子であるか、又は X が窒素原子で Y 及び Z が炭素原子である請求項 1 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

【請求項 3】

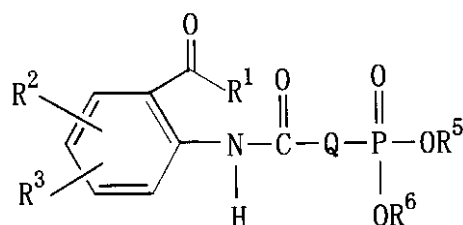
X、Y 及び Z が、全て炭素原子である請求項 2 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

【請求項 4】

一般式

【化 2】

10



20

〔式中、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶ 及び Q は前記に同じ。〕

で表される請求項 3 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

【請求項 5】

R² 及び R³ の少なくとも一方が、低級アルキル基、ハロゲン原子又はニトロ基である請求項 4 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

【請求項 6】

Q が、トリメチレン基である請求項 5 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

【請求項 7】

R² がハロゲン原子で、R³ が水素原子又はハロゲン原子である請求項 6 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

30

【請求項 8】

ジエチル 3-〔N-〔3, 5-ジクロロ-2-(N-メチルカルバモイル)フェニル〕カルバモイル〕プロピルホスホナート、ジエチル 3-〔N-〔4, 6-ジクロロ-2-(N-メチルカルバモイル)フェニル〕カルバモイル〕プロピルホスホナート及びジエチル 3-〔N-〔3-クロロ-2-(N-フェニルカルバモイル)フェニル〕カルバモイル〕プロピルホスホナートから選ばれる 1 種である請求項 7 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

【請求項 9】

請求項 1～8 のいずれかに記載のホスホン酸ジエステル誘導体の少なくとも 1 種を有効成分として無毒性担体と共に含有する糖尿病治療剤。

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なホスホン酸ジエステル誘導体及び糖尿病治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

本発明誘導体は、文献未載の新規化合物である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、医薬品として有用な新規ホスホン酸ジエステル誘導体を提供することを目的と

50

する。

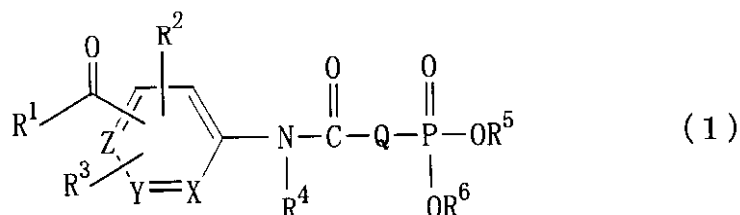
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明によれば、下記一般式（1）で表される新規な誘導体が提供される。

【0005】

【化3】



10

【0006】

〔式中、 R^1 は、アミノ基、 N －低級アルキルアミノ基、 N －低級アルケニルアミノ基、ベンゼン環上にハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれた1～2個の基が置換することのある N －フェニルアミノ基、 N －フェニル低級アルキルアミノ基、 N ， N －ジ低級アルキルアミノ基又は4－低級アルキルピペラジニル基を示す。 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、 N －低級アルキルスルホニルアミノ基又は N －低級アルカノイルアミノ基を示す。 R^4 は、水素原子、低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基を示す。 R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、低級アルキル基を示す。 X 、 Y 及び Z は、全てが炭素原子であるか又はいずれか1つが窒素原子で他の2つが炭素原子であることを示す。また、 Q は、単結合又はアルキレン基を示す。〕。

20

【0007】

本発明のホスホン酸ジエステル誘導体は、血糖降下作用を有しており、例えば代表的には、糖尿病治療剤として有用である。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明の誘導体を表わす上記一般式（1）において、定義される各基としては、次の各基を例示できる。

30

【0009】

即ち、 N －低級アルキルアミノ基としては、 N －メチルアミノ、 N －エチルアミノ、 N －プロピルアミノ、 N －ブチルアミノ、 N －ペンチルアミノ、 N －ヘキシルアミノ基等の低級アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキルであるものを例示できる。

【0010】

N －低級アルケニルアミノ基としては、 N －ビニルアミノ、 N －アリルアミノ、 N －イソプロペニルアミノ、 N －（3－ブテニル）アミノ、 N －（4－ペンテニル）アミノ、 N －（5－ヘキセニル）アミノ基等の低級アルケニル部分が炭素数2～6の直鎖又は分枝鎖状アルケニルであるものを例示できる。

40

【0011】

ハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を例示できる。

【0012】

低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

【0013】

N －フェニル低級アルキルアミノ基としては、 N －ベンジルアミノ、 N －（1－フェニルエチル）アミノ、 N －（2－フェニルエチル）アミノ、 N －（3－フェニルプロピル）ア

50

ミノ、N-（4-フェニルブチル）アミノ、N-（5-フェニルペンチル）アミノ、N-（6-フェニルヘキシル）アミノ基等の低級アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキルであるものを例示できる。

【0014】

N、N-ジ低級アルキルアミノ基としては、N、N-ジメチルアミノ、N、N-ジエチルアミノ、N、N-ジプロピルアミノ、N、N-ジブチルアミノ、N、N-ジペンチルアミノ、N、N-ジヘキシルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-プロピルアミノ基等の低級アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキルであるものを例示できる。

【0015】

4-低級アルキルピペラジニル基としては、4-メチルピペラジニル、4-エチルピペラジニル、4-プロピルピペラジニル、4-ブチルピペラジニル、4-ペンチルピペラジニル、4-ヘキシルピペラジニル基等の低級アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキルであるものを例示できる。

【0016】

低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0017】

N-低級アルキルスルホニルアミノ基としては、N-メチルスルホニルアミノ、N-エチルスルホニルアミノ、N-プロピルスルホニルアミノ、N-ブチルスルホニルアミノ、N-ペンチルスルホニルアミノ、N-ヘキシルスルホニルアミノ基等の低級アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキルであるものを例示できる。

【0018】

N-低級アルカノイルアミノ基としては、N-アセチルアミノ、N-プロピオニルアミノ、N-ブチリルアミノ、N-バレリルアミノ、N-ピバロイルアミノ、N-ヘキサノイルアミノ、N-ヘプタノイルアミノ基等の低級アルカノイル部分が炭素数2～7の直鎖又は分枝鎖状アルカノイルであるものを例示できる。

【0019】

フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル基等の低級アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキルであるものを例示できる。

【0020】

アルキレン基としては、メチレン、エチレン、エチリデン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基等の炭素数1～8程度の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を例示できる。

【0021】

ベンゼン環上にハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれた1～2個の基が置換することのあるN-フェニルアミノ基としては、N-フェニルアミノ、N-（2-フルオロフェニル）アミノ、N-（3-フルオロフェニル）アミノ、N-（4-フルオロフェニル）アミノ、N-（2-クロロフェニル）アミノ、N-（3-クロロフェニル）アミノ、N-（4-クロロフェニル）アミノ、N-（2-ブロモフェニル）アミノ、N-（3-ブロモフェニル）アミノ、N-（4-ブロモフェニル）アミノ、N-（4-ヨードフェニル）アミノ、N-（3,5-ジクロロフェニル）アミノ、N-（2,3-ジクロロフェニル）アミノ、N-（2,4-ジクロロフェニル）アミノ、N-（2-メトキシフェニル）アミノ、N-（3-メトキシフェニル）アミノ、N-（4-メトキシフェニル）アミノ、N-（4-エトキシフェニル）アミノ、N-（4-プロポキシフェニル）アミノ、N-（4-ブトキシフェニル）アミノ、N-（4-ペンチルオキシフェニル）アミノ、N-（4-ヘキシルオキシフェニル）アミノ、N-（2,3-ジメトキシフェニル）アミノ、N-（2

10

20

30

40

50

， 4-ジメトキシフェニル) アミノ、N-(2, 5-ジメトキシフェニル) アミノ、N-(2, 6-ジメトキシフェニル) アミノ、N-(3, 4-ジメトキシフェニル) アミノ、N-(3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ基等を例示できる。置換基のハロゲン原子及び低級アルコキシ基は、前記の通りである。

【0022】

上記一般式(1)中、医薬品就中糖尿病治療剤として好適な化合物としては、次の(イ)～(ト)の各群に属する各化合物を例示できる。

【0023】

(イ) 一般式(1)において、X、Y及びZが全て炭素原子であるか、又はXが窒素原子でY及びZが炭素原子であるホスホン酸ジエステル誘導体。

10

【0024】

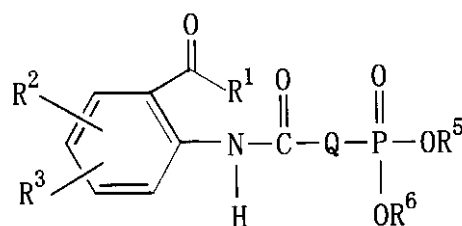
(ロ) 上記(イ)の化合物の内、X、Y及びZが、全て炭素原子であるホスホン酸ジエステル誘導体。

【0025】

(ハ) 上記(ロ)の化合物の内、一般式

【0026】

【化4】



20

【0027】

[式中、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶及びQは前記に同じ。]
で表されるホスホン酸ジエステル誘導体が好ましい。

【0028】

(ニ) 上記(ハ)の化合物の内、R²及びR³の少なくとも一方が、低級アルキル基、ハロゲン原子又はニトロ基であるホスホン酸ジエステル誘導体がより好ましい。

30

【0029】

(ホ) 上記(ニ)の化合物の内、Qが、トリメチレン基であるホスホン酸ジエステル誘導体がより好ましい。

【0030】

(ヘ) 上記(ホ)の化合物の内、R²がハロゲン原子で、R³が水素原子又はハロゲン原子であるホスホン酸ジエステル誘導体がより好ましい。

【0031】

(ト) 上記(ヘ)の化合物の内、ジエチル 3-[N-[3, 5-ジクロロ-2-(N-メチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル]プロピルホスホナート、ジエチル 3-[N-[4, 6-ジクロロ-2-(N-メチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル]プロピルホスホナート及びジエチル 3-[N-[3-クロロ-2-(N-フェニルカルバモイル)フェニル]カルバモイル]プロピルホスホナートから選ばれる1種であるホスホン酸ジエステル誘導体がより好ましい。

40

【0032】

本発明誘導体は、各種の方法により製造することができる。その例を、反応工程式を挙げて、以下に詳述する。

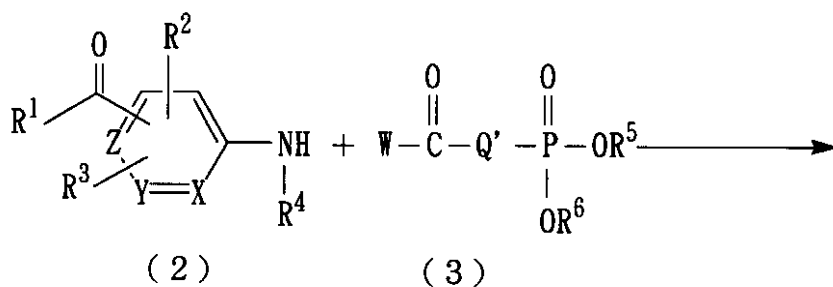
【0033】

[反応工程式-1]

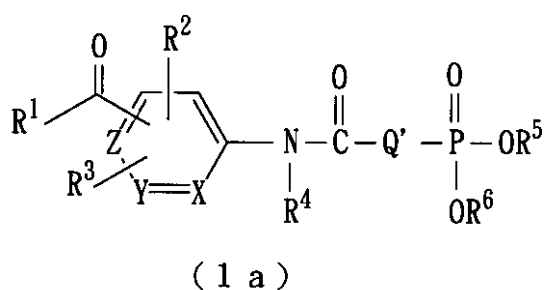
50

【0034】

【化5】



10



20

【0035】

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Y 及び Z は前記に同じ。 Q' はアルキレン基を示し、 W はハロゲン原子を示す。〕。

【0036】

反応工程式-1に示す方法によれば、化合物(2)と酸ハロゲン化物(3)とを不活性溶媒中、脱酸剤の存在下に反応させることにより本発明化合物(1a)を得ることができる。化合物(2)及び(3)は、いずれも公知化合物である。

30

【0037】

上記において不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、石油エーテル等の芳香族乃至脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン等の鎖状乃至環状エーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、アセトフェノン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類を例示できる。また、脱酸剤としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の第3級アミン類等を好ましいものとして例示できる。

【0038】

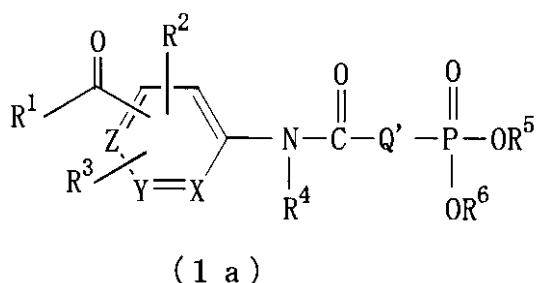
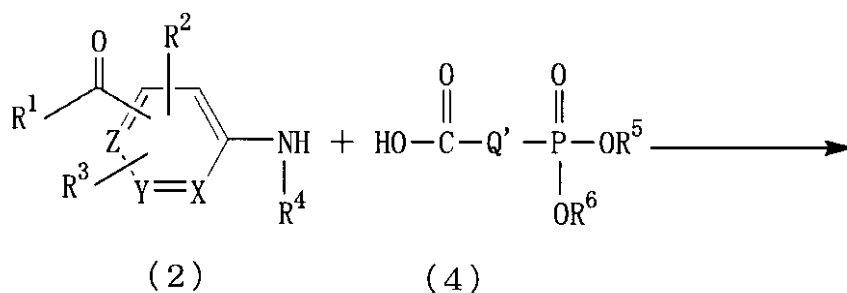
上記反応における化合物(2)と酸ハロゲン化物(3)との使用割合は、特に限定されないが、通常前者に対して後者をほぼ等モル量～少過剰量とするのが好適である。また、脱酸剤は、通常酸ハロゲン化物に対して等モル量～過剰量用いるのが好適である。反応は、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも進行するが、通常 0°C ～溶媒の環流温度範囲の温度条件下に行われるのがよく、一般に約0.5～10時間で終了する。

40

〔反応工程式-2〕

【0039】

【化6】



10

【0040】

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Y 、 Z 及び Q' は前記に同じ。〕。

20

【0041】

反応工程式-2に示す方法によれば、化合物(2)と化合物(4)とを、不活性溶媒中、縮合剤の存在下に反応させることにより本発明化合物(1a)を得ることができる。化合物(4)は、公知化合物である。

【0042】

本反応に用いられる不活性溶媒としては、公知の非プロトン性溶媒のいずれでもよく、特に例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)等が好ましい。また、縮合剤としては、例えばN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド、ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルリン酸アジド等を例示でき、之等の内ではジエチルリン酸シアニドをトリエチルアミンと共に用いるのが特に有利である。

30

【0043】

上記における化合物(2)と化合物(4)との使用割合は、特に限定されず広範囲から適宜選択できるが、通常前者に対して後者を等モル量～少過剰量、好ましくは等モル程度用いるのがよい。また、上記縮合剤は、化合物(4)に対して等モル量～過剰量、好ましくは少過剰量用いられるのが好適である。反応は冷却下～室温付近の温度条件下に、通常約0.5～2時間程度を要して行われる。

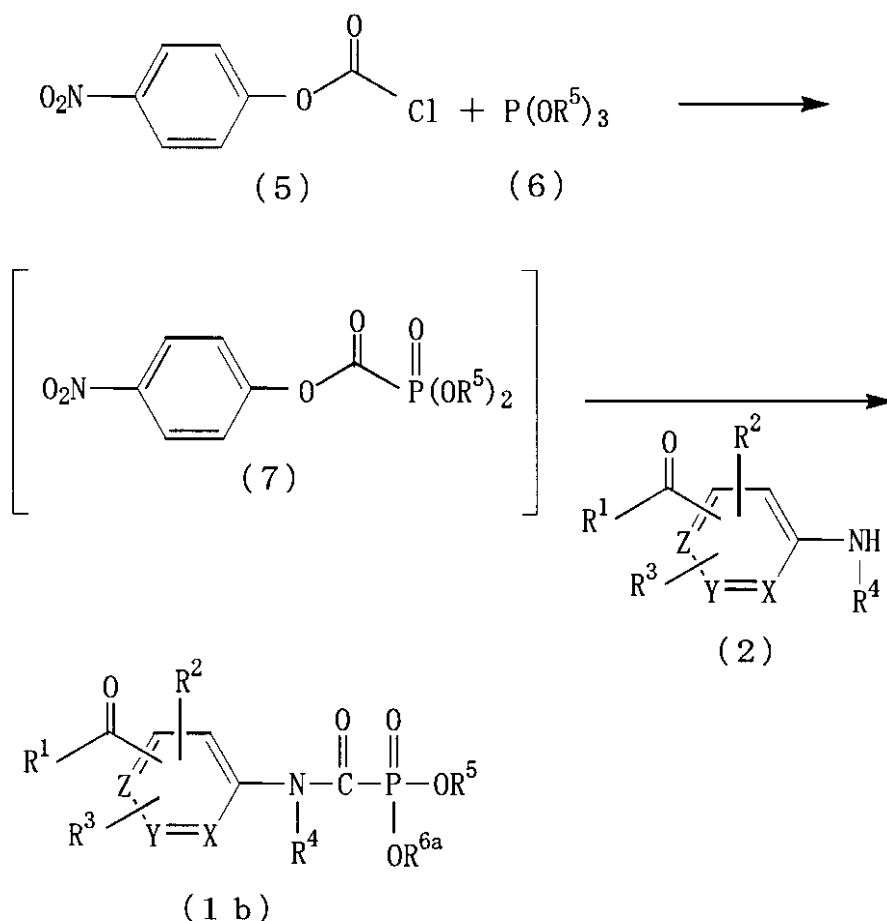
【0044】

〔反応工程式-3〕

40

【0045】

【化7】



【0046】

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 Y 及び Z は前記に同じ。 R^{6a} は R^5 と同じ。〕。

【0047】

上記反応工程式-3に示す方法によれば、クロロギ酸のp-ニトロフェニルエステル(5)と亜リン酸トリアルキル(6)を不活性溶媒中で反応させて化合物(7)を得た後、これを単離することなく、同一反応液中で化合物(2)と反応させることにより、本発明化合物(1b)を得ることができる。

【0048】

本反応に用いられる不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン等を挙げることができる。

【0049】

上記における各化合物の使用割合は、特に限定されず広範囲より適宜選択できるが、通常化合物(2)に対し、クロロギ酸のp-ニトロフェニルエステル(5)及び亜リン酸トリアルキル(6)をそれぞれ1~1.2倍モル量用いるのがよい。

【0050】

上記において、クロロギ酸のp-ニトロフェニルエステル(5)と亜リン酸トリアルキル(6)との反応は、室温~溶媒の還流温度下に、好適には溶媒の還流温度下に、通常0.5~5時間程度を要して行われる。また、化合物(7)と化合物(2)との反応は、室温~溶媒の還流温度下に、好適には室温付近の温度にて、通常1~30時間程度を要して行われる。

【0051】

尚、化合物(7)と化合物(2)との反応においては、必要に応じて、トリエチルアミン

、ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N－メチルモルホリン等の脱酸剤を化合物（2）に対し1～少過剰モル量添加してもよい。

【0052】

上記各反応工程式に示す方法により得られる目的化合物乃至本発明化合物は、通常の分離手段により容易に単離精製できる。該手段としては、例えば吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例示できる。

【0053】

本発明糖尿病治療剤は、上記一般式（1）で表される化合物を有効成分として、これを適当な無毒性製剤担体と共に用いて、一般的な医薬製剤の形態とされ実用される。

【0054】

本発明糖尿病治療剤に利用される上記製剤担体としては、製剤の使用形態に応じて、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

【0055】

上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、軟膏剤等が挙げられる。

【0056】

錠剤の形態に成形するに際しては、上記製剤担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム糖の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に、錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0057】

丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

【0058】

坐剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。

【0059】

カプセル剤は、常法に従い通常本発明化合物を上記で例示した各種の製剤担体と混合して、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0060】

液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として調製される場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態にするに際しては、希釈剤として例えば水、エタノール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等を使用

10

20

30

40

50

できる。尚、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0061】

更に、医薬製剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

【0062】

ペースト、クリーム、ゲル等の軟膏剤の形態に調製するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

10

【0063】

上記医薬製剤中に含有されるべき本発明化合物（有効成分化合物）の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通常医薬製剤中に約1～70重量％程度含有されるものとするのがよい。

【0064】

上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内に、或いは筋肉内、皮内、皮下又は腹腔内に投与され、坐剤は直腸内投与される。

20

【0065】

上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である本発明化合物の量が1日成人1人当たり体重1kg当たり約0.5～20mg程度、好ましくは1～10mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1回又は2～4回に分けて投与することができる。

【0066】

【実施例】

以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明化合物の製造例を実施例として挙げ、次いで、本発明化合物につき行われた薬理試験例及び本発明化合物を用いた製剤例を挙げる。尚、各製造例に従い得られる本発明化合物（油状物の場合）の¹H-NMRスペクトルデータは、溶媒＝重クロロホルム；内部標準＝テトラメチルシラン（TMS）を用いて測定したものである。

30

【0067】

実施例1

ジエチル 3-〔N-〔5-クロロ-2-（N-メチルカルバモイル）フェニル〕カルバモイル〕プロピルホスホナートを、下記の如く調製した。

【0068】

4-（ジエトキシホスホリル）酪酸12.13gをジクロロメタン100mlに溶かし、触媒量のDMF及び塩化チオニル6.44gを室温で順次加え、3時間加熱還流した。次に、反応液を0℃に冷却し、4-クロロ-N-メチルアントラニルアミド9.99gのジクロロメタン50mlとピリジン19.6mlの溶液を0℃で適下し、1晩室温で攪拌した。反応液を希塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…ジクロロメタン：メタノール＝20：1）で精製し、褐色油状の目的化合物14.81gを得た。得られた化合物の構造及び融点を第1表に示す。

40

【0069】

実施例2～50

実施例1と同様にして、第1表に示す各化合物を得た。それらの構造及び物性（融点又はNMRデータ）を第1表に示す。

【0070】

50

実施例 5 1

ジエチル N-〔5-クロロ-2-(N-メチルカルバモイル)フェニル〕カルバモイル
ホスホナートを、下記の如く調製した。

【0071】

クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル 4.03 g と亜リン酸トリエチル 3.66 g を乾
燥ジクロロメタン 20 ml に溶解させ、30 分加熱還流した。

【0072】

次に、上記反応液を室温まで冷却し、N-メチル-2-アミノ-4-クロロベンズアミド
3.69 g 及びトリエチルアミン 2.22 g を加え、室温で 20 時間攪拌した。

【0073】

反応混合物に水 50 ml を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水
素ナトリウム水溶液 50 ml 及び水 50 ml で順次洗浄した。続いて、無水硫酸ナトリウ
ム上で乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶
出液…クロロホルム：酢酸エチル＝1：1）に付し、得られた粗結晶を酢酸エチル-n-
ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶 3.70 g を得た。得られた化合物の構
造及び融点を第 1 表に示す。

【0074】

実施例 5 2 ～ 5 6

更に、実施例 1 と同様にして、第 1 表に示す各化合物を得た。それらの構造及び物性（融
点又は NMR データ）を第 1 表に示す。

【0075】

下記第 1 表において、Me はメチル基を、Et はエチル基を、i-Pr はイソプロピル基
を、Ph はフェニル基を、Bn はベンジル基を、それぞれ示す。

【0076】

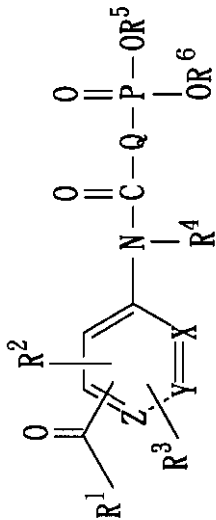
【表 1】

10

20

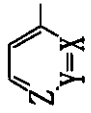
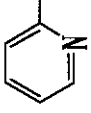
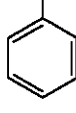
【0077】
【表2】

第 1 表



No.		$\text{R}^1\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--}$	置換位置	R^2	置換位置	R^3	置換位置	R^4	R^5	R^6	Q	融点(℃) 又はNMR
1		$\text{Me--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--}\text{H}$	2	C1	5	H	—	H	Et	Et	$\text{--}(\text{CH}_2)_3\text{--}$	NMR(1)
2		$\text{Me--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--}\text{H}$	2	H	—	H	—	H	Et	Et	$\text{--}(\text{CH}_2)_3\text{--}$	NMR(2)

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換 位置	R ²	置換 位置	R ³	置換 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	融点(°C) 又はNMR
3		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	3	H	—	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₃ —	73~75
4		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₃ —	118~120
5		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	2	Cl	4	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₃ —	101.5~ 103

【 0 0 7 8 】

【表 3】

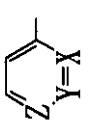
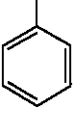
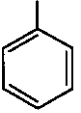
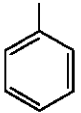
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換 位置	R ²	置換 位置	R ³	置換 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	融点(°C) 又は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

【0079】

【表4】

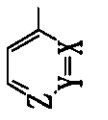
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換 位置	R ²	置換 位置	R ³	置換 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	融点(°C) 又はNMR
9		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	3	Cl	6	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	83~85
10		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	F	3	H	-	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	92~95
11		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	I	4	I	6	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	180~181

【0080】

【表5】

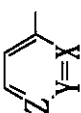
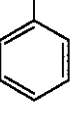
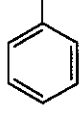
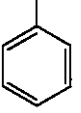
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換位置	R ²	置換位置	R ³	置換位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	融点(°C) 又は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

【0081】

【表6】

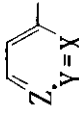
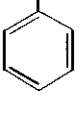
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換 位置	R^2	置換 位置	R^3	置換 位置	R^4	R^5	R^6	Q	融点 (°C) 又はNMR
15		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	NO_2	4	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	97~98
16		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	NO_2	5	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	55~57
17		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	MeSO_2NH	4	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	148~150

【 0 0 8 2 】

【表 7】

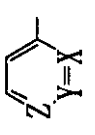
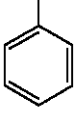
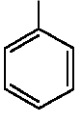
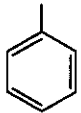
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換 位置	R^2	置換 位置	R^3	置換 位置	R^4	R^5	R^6	Q	融点(°C) 又はNMR
18		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	2	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{C}-\text{NH} \end{array}$	4	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	173~175
19		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	2	NH_2	4	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	144~145
20		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	2	MeO	6	H	—	H	Et	Et	$-(\text{CH}_2)_3-$	116~117

【 0 0 8 3 】
【表 8】

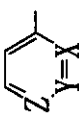
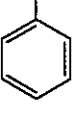
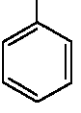
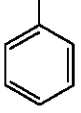
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換 位置	R^2	置換 位置	R^3	置換 位置	R^4	R^5	R^6	Q	融点(°C) 又は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	$-(\text{CH}_2)_3-$	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	$-(\text{CH}_2)_3-$	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	$-(\text{CH}_2)_3-$	NMR(7)

【 0 0 8 4 】

【表 9】

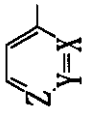
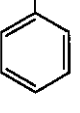
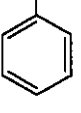
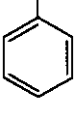
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換 位置	R ²	置換 位置	R ³	置換 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	融点(℃) 又はNMR
24		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{i-Pr}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	C1	3	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₃ —	113~114
25		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{i-Pr}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	C1	4	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₃ —	129~130
26		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{i-Pr}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	C1	5	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₃ —	98~99

【0085】
【表10】

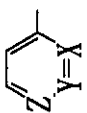
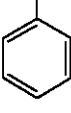
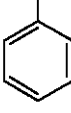
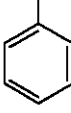
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換 位置	R ²	置換 位置	R ³	置換 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	融点(°C) 又はNMR
27		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{i-Pr}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	NO ₂	4	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₃ —	137~139
28		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{i-Pr}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	NH ₂	4	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₃ —	105~106
29		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$ 	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₃ —	NMR(8)

【0086】
【表11】

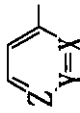
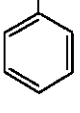
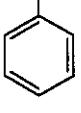
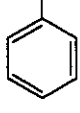
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換 位置	R ²	置換 位置	R ³	置換 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	融点(°C) 又はNMR
30		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Ph}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	H	—	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₃ —	128~129
31		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Ph}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₃ —	108~110
32		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Ph}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	4	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₃ —	148.5~ 150

【 0 0 8 7 】

【 表 1 2 】

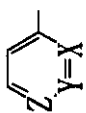
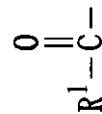
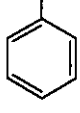
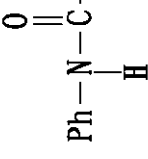
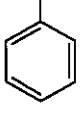
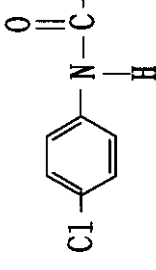
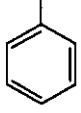
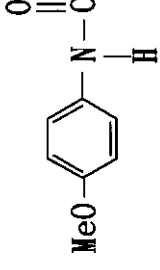
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.			置換位置	R ² 置換位置	R ³ 置換位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	融点(°C) 又はNMR
33			2	Cl	5	H	H	Et	Et	—(CH ₂) ₃ — 103~105
34			2	Cl	3	H	H	Et	Et	—(CH ₂) ₃ — 116~117
35			2	Cl	3	H	H	Et	Et	—(CH ₂) ₃ — 124~126

【 0 0 8 8 】
【 表 1 3 】

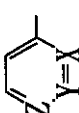
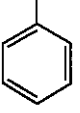
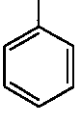
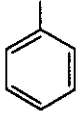
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換 位置	R ²	置換 位置	R ³	置換 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	融点(°C) 又は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

【0089】

【表14】

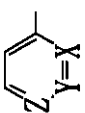
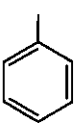
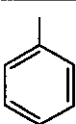
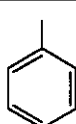
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換 位置	R ²	置換 位置	R ³	置換 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	融点(°C) 又はNMR
39		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₄ —	NMR(4)
40		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₄ —	89~91
41		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₅ —	NMR(5)

【0090】
【表15】

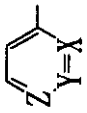
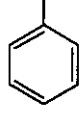
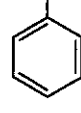
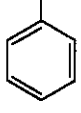
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換位置	R ²	置換位置	R ³	置換位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	融点(℃) 又は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) ₃ —	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

【0091】
【表16】

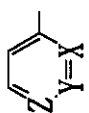
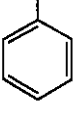
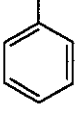
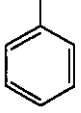
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換 位置	R ²	置換 位置	R ³	置換 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	融点(°C) 又はNMR
45		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	—CH ₂ —	146.5~ 148.0
46		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Ph}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₂ —	148.5~ 149.5
47		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	—(CH ₂) ₂ —	148.5~ 149.5

【0092】

【表17】

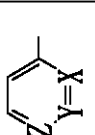
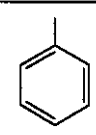
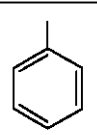
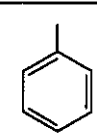
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換 位置	R ²	置換 位置	R ³	置換 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	融点(°C) 又は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

【0093】
【表18】

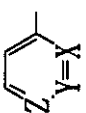
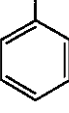
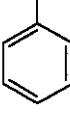
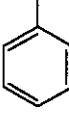
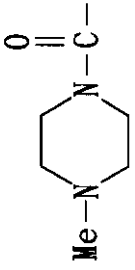
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換 位置	R ² 置換 位置	R ³	置換 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	融点(°C) 又はNMR
51		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	Cl	5	H	—	H	Et	Et	単結合 112.5~ 113.5
52		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Me}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{Me} \end{array}$	2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	59~60
53			2	Cl	3	H	—	H	Et	Et	NMR(9) —(CH ₂) ₃ —

【0094】
【表19】

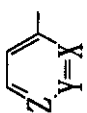
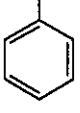
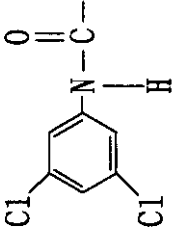
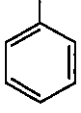
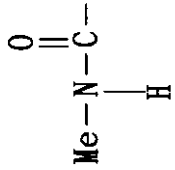
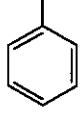
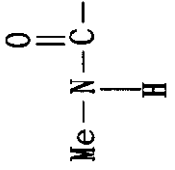
10

20

30

40

第 1 表 (続き)

No.		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}- \end{array}$	置換 位置	R ² 置換 位置	R ³	置換 位置	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Q	融点(℃) 又は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)

【0095】
【表20】

10

20

30

40

第 1 表 (続き)

実施例	¹ H-NMR (δ : ppm)
No. 1 NMR(1)	1.31(t, 6H, J=8.4Hz), 1.8-2.1(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)

【0096】

製剤例 1 錠剤の調製

有効成分として実施例 31 で得た本発明化合物を用いて、1 錠当たりその 300 mg を含有する錠剤 (2000 錠) を、次の処方により調製した。

【0097】

実施例 31 で得た本発明化合物

600 g、

10

20

30

40

50

乳糖（日本薬局方品）	67 g、
コーンスターチ（日本薬局方品）	33 g、
カルボキシメチルセルロースカルシウム（日本薬局方品）	25 g、
メチルセルロース（日本薬局方品）	12 g、
ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品）	3 g。

【0098】

即ち、上記処方に従い、実施例31で得た本発明化合物、乳糖、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを充分混合し、メチルセルロース水溶液を用いて混合物を顆粒化し、24メッシュの篩を通し、これをステアリン酸マグネシウムと混合して、錠剤にプレスして、目的の錠剤を得た。

10

【0099】

製剤例2 カプセル剤の調製

有効成分として実施例8で得た本発明化合物を用いて、1カプセル当たりその200mgを含有する硬質ゼラチンカプセル（2000カプセル）を、次の処方により調製した。

【0100】

実施例8で得た本発明化合物	400 g、
結晶セルロース（日本薬局方品）	60 g、
コーンスターチ（日本薬局方品）	34 g、
タルク（日本薬局方品）	4 g、
ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品）	2 g。

20

【0101】

即ち、上記処方に従い、各成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるように混和した後、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセル剤を得た。

【0102】

薬理試験例

ラットにおける本発明化合物の血糖低下作用を以下の通り試験した。

【0103】

即ち、6週齢ウィスター系雄性ラットの1群5匹（試験群）に、デキサメタゾン（デカドロンS注射液：萬有製薬社製）0.5mg/kgを1日1回4日間腹腔内投与し、その投与直後に供試化合物100mg/kgを5%アラビアゴム溶液に溶解して毎日経口投与した。4日目のデキサメタゾン投与の4時間後に断頭採血し、遠心分離（3000rpm、4℃、15分）した後、得られた血清中のグルコース量をグルコースcIIテストワコー（和光純薬工業社製）を用いて測定した。ラットは自由摂餌させ、採血の24時間前より絶食させた。

30

【0104】

尚、対照群として供試化合物の代わりに5%アラビアゴム溶液を投与した群と、通常群として自由摂餌のみを行わせた群とを設け、同様に血清中のグルコース量を測定し、各群の値（平均値）より、血中グルコース低下率を下式により求めた。

【0105】

40

【数1】

$$\text{血中グルコース低下率（\%）} = \frac{（\text{対照群値}） - （\text{試験群値}）}{（\text{対照群値}） - （\text{通常群値}）} \times 100$$

【0106】

得られた結果を下記第2表に示す。

【0107】

【表21】

第 2 表

供試化合物 (実施例No.)	血中グルコース 低下率 (%)	供試化合物 (実施例No.)	血中グルコース 低下率 (%)
4	2 0	2 5	1 7
5	3 1	3 1	5 9
7	3 0	3 2	1 6
8	3 9	3 6	1 2
9	3 0	3 8	1 8
1 2	1 5	4 0	1 4
1 4	4 4	4 4	2 1
1 5	5 0	5 1	1 7
1 6	2 2	5 4	1 3
1 9	2 4		

フロントページの続き

- (74)代理人 100105821
弁理士 藤井 淳
- (74)代理人 100099911
弁理士 関 仁士
- (74)代理人 100108084
弁理士 中野 睦子
- (74)代理人 100109438
弁理士 大月 伸介
- (74)代理人 100109427
弁理士 鈴木 活人
- (72)発明者 堺 恭大
徳島県鳴門市大麻町松字東バリ 3 1
- (72)発明者 宮田 一義
徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の西 1 4 0 番地 サンラウンジハイツ 2 0 3 号
- (72)発明者 河村 健一
徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚 1 8 8 エディタウン D-1 1
- (72)発明者 津田 可彦
徳島県鳴門市撫養町小桑島字前浜 1 2 7
- (72)発明者 井上 泰秀
徳島県鳴門市撫養町弁財天字ハマ 1 1-5 4

審査官 本堂 裕司

- (56)参考文献 特開平 9-2 8 6 7 9 2 (J P, A)
国際公開第 9 9 / 0 5 1 4 8 (W O, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07F 9/40
A61K 31/66
A61K 31/675
A61P 3/10
CA(STN)
REGISTRY(STN)