

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07F 9/651

A61K 31/675

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94190513.6

[45]授权公告日 2000 年 1 月 5 日

[11]授权公告号 CN 1048018C

[22]申请日 1994.5.31 [24]颁证日 1999.8.21

[21]申请号 94190513.6

[30]优先权

[32]1993.6.17 [33]JP [31]146528/1993

[86]国际申请 PCT/JP94/00883 1994.5.31

[87]国际公布 WO95/00524 日 1995.1.5

[85]进入国家阶段日期 1995.3.17

[73]专利权人 株式会社大塚制药工场

地址 日本德岛县

[72]发明人 黑木保久 宫田一义 中村静夫

近藤光由 岩本武史 奈波智惠子

津田可彦 井上泰秀 金矢淳 佐藤圭吾

[56]参考文献

JP4-243888 1992.8.31 CO7F9/6506

JP5-43589 1993.2.23 CO7F9/6506

审查员 曾武宗

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 罗才希

权利要求书 3 页 说明书 37 页 附图页数 0 页

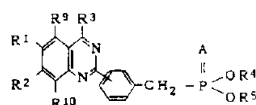
[54]发明名称 磷酸二酯衍生物

[57]摘要

本发明提供了下面通式(1)的磷酸二酯衍生物:

其中各取代基定义见说明书。

本发明的衍生物用作高脂血症、高血压、糖尿病等的治疗剂。

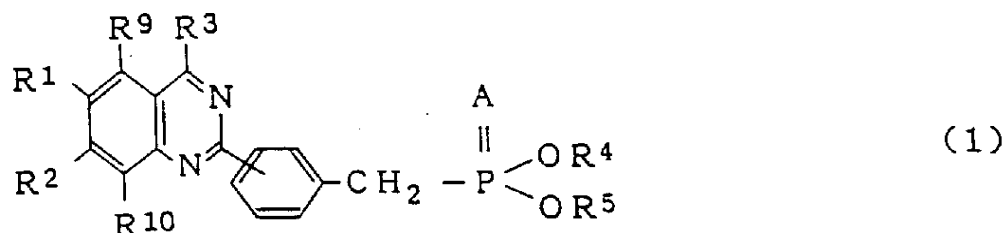


(1)

ISSN 1000-8427 4

权利要求书

1. 式(I)的磷酸二酯衍生物:



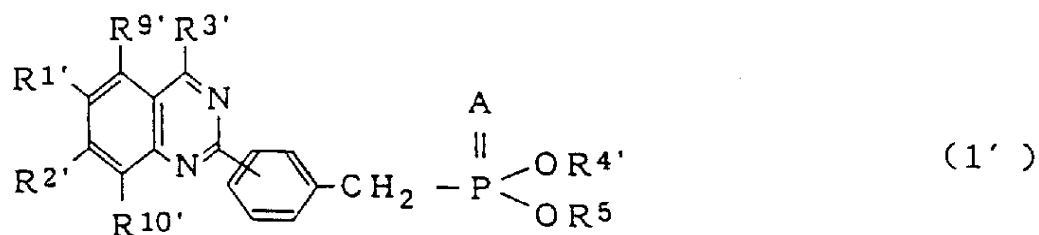
其中 A 代表氧原子或硫原子;

R^1 、 R^2 、 R^9 和 R^{10} 可相同或不同且它们各自代表氢原子、低级烷氧基、硝基、低级烷基、卤代低级烷基或卤原子;

R^3 代表苯基或 -B-R^6 , 其中 B 代表氧原子或硫原子, R^6 代表氢原子、低级烷基、环烷基、苯基、在苯基环上任选具有卤原子作为取代基的苯基低级烷基、苯氧基低级烷基、低级烷氧羰基低级烷基、羧基低级烷基或低级链烯基; 或者 R^3 代表 $\text{-NR}^7\text{R}^8$, 其中 R^7 和 R^8 可相同或不同且它们各自代表氢原子、低级烷基、氨基或环烷基, 或者 R^7 和 R^8 结合在一起代表低级亚烷基;

R^4 和 R^5 可相同或不同且它们各自代表氢原子或低级烷基。

2. 权利要求 1 的磷酸二酯衍生物, 它是下式(1')表示的化合物:





其中 A 的定义同权利要求 1 中定义;

R^1 代表氢原子、低级烷氧基、硝基或卤原子;

R^2 代表氢原子、低级烷氧基、低级烷基或卤原子;

R^3 代表苯基、 $-O-R^6$ 、 $-S-R^6$ 或 $-NR^7R^8$, 其中 R^6 、 R^7 和 R^8 的定义同权利要求 1 中定义, 和 R^6 代表氢原子、低级烷氧基或苯基;

R^4 代表低级烷基;

R^5 的定义同权利要求 1 中定义;

R^9 代表氢原子或卤原子;

R^{10} 代表氢原子或低级烷氧基。

3. 权利要求 2 的式(1')表示的磷酸二酯衍生物, 其中

R^1 和 R^2 各自代表低级烷氧基;

R^3 代表 $-O-R^6$, 其中 R^6 代表氢原子、低级烷基、环烷基、苯基、在苯基环上任选具有卤原子作为取代基的苯基低级烷基、苯氧基低级烷基、低级烷氧羰基低级烷基、羧基低级烷基或低级链烯基;

A' 代表氧;

R^4 和 R^5 各自代表低级烷基。

4. 权利要求 2 的式(1)表示的磷酸二酯衍生物, 其中

R^9 和 R^{10} 各自代表氢原子;

R^3 代表羟基、低级烷氧基、苯基低级烷氧基或低级链烯氧基。

5. 权利要求 4 的磷酸二酯衍生物, 选自下列化合物:

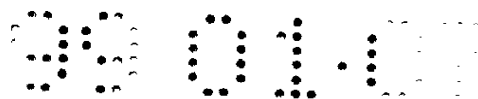
4-(4-羟基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)苄基磷酸二乙酯;

4-(4-羟基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)苄基磷酸二异丙酯;

4-(4,6,7-三甲氧基喹唑啉-2-基)苄基磷酸二乙酯;

4-(4,6,7-三甲氧基喹唑啉-2-基)苄基磷酸二异丙酯;

4-(4-羟基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)苄基磷酸二乙酯; 和



4-(4-烯丙氧基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)苄基膦酸二乙酯。

6.权利要求 5 的膦酸二酯衍生物，它是 4-(4,6,7-三甲氧基喹唑啉-2-基)苄基膦酸二乙酯或 4-(4,6,7-三甲氧基喹唑啉-2-基)苄基膦酸二异丙酯。

7.一种抗脂血症的组合物，它包含有权利要求 1 所述的膦酸二乙酯衍生物作为活性成份。

8.权利要求 1 所述的膦酸二乙酯衍生物用于制备抗高脂血症组合物的用途。

说明书

磷酸二酯衍生物

技术领域

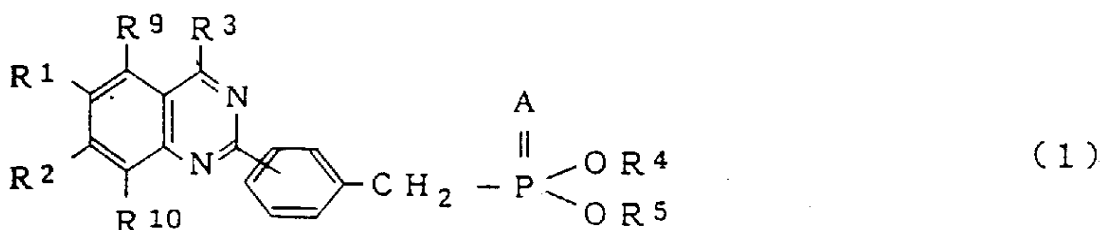
本发明涉及新的磷酸二酯衍生物。

背景技术

本发明的磷酸二酯衍生物是未曾在以前文献中描述过的新化合物。正如下文所述，本发明的目的是提供用作药物的有效化合物。

发明的公开

本发明提供了下面通式 (1) 的磷酸二酯衍生物：



其中 A 代表氧原子或硫原子； R^1 、 R^2 、 R^9 和 R^{10} 可相同或不同且它们各自代表氢原子、低级烷氧基、硝基、低级烷基、卤代低级烷基或卤原子； R^3 代表苯基、 $-B-R^6$ [其中 B 代表氧原子或硫原子， R^6 代表氢原子、低级烷基、环烷基、苯基、在苯基环上任选具有卤原子作为取代基的苯基 (低级) 烷基、苯氧基 (低级) 烷基、低级烷氧羰基 (低级) 烷基、羧基 (低级) 烷基或低级链烯基]、或 $-NR^7R^8$ (其中 R^7 和 R^8 可相同或不同且它们各自代表氢原子、

低级烷基、氨基或环烷基，或者 R^7 和 R^8 结合在一起代表低级亚烷基)； R^4 和 R^5 可相同或不同且它们各自代表氢原子或低级烷基。

与上述通式 (1) 有关的各个基团包括下列典型类型。

低级烷基包括直链或支链低级烷基如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

低级烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。

在苯基环上任选具有卤原子作为取代基的苯基(低级)烷基包括苄基、 α -苄乙基、 β -苄乙基、3-苄基丙基、4-苄基丁基、5-苄基戊基、6-苄基己基、2-溴苄基、2-氟苄基、2-氯苄基、2-碘苄基、3-溴苄基、3-氟苄基、3-氯苄基、3-碘苄基、4-溴苄基、4-氟苄基、4-氯苄基、4-碘苄基、4-溴-3-氟苄基、4-溴-2-氟苄基、3-溴-4-氟苄基、2-溴-4-氟苄基、4-溴-3-氯苄基、4-溴-2-氯苄基、3-溴-4-氯苄基、2-溴-4-氯苄基、4-溴-3-碘苄基、4-溴-2-碘苄基、3-溴-4-碘苄基、2-溴-4-碘苄基、4-溴-3-氟- α -苄乙基、4-溴-3-氟- β -苄乙基、3-(4-溴-3-氟苄基)丙基、4-(4-溴-2-氟苄基)丁基、5-(4-溴-3-氟苄基)戊基、6-(4-溴-2-氟苄基)己基等。

苯氧基(低级)烷基包括苯氧基甲基、2-苯氧基乙基、3-苯氧基丙基、4-苯氧基丁基、5-苯氧基戊基、6-苯氧基己基等。

低级亚烷基包括亚甲基、亚乙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基、

1,5-亚戊基、1,6-亚己基等。

卤代低级烷基包括氯甲基、溴甲基、氟甲基、碘甲基、二氯甲基、二溴甲基、二氟甲基、二碘甲基、三氯甲基、三溴甲基、三氟甲基、三碘甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3-溴丙基、4,4-二氯丁基、5,5,5-三氟戊基、6-碘己基等。

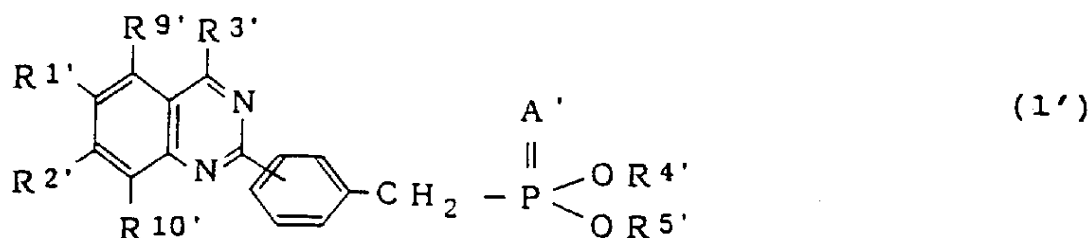
低级烷氧羰基(低级)烷基包括甲氧羰基甲基、乙氧羰基甲基、丙氧羰基甲基、丁氧羰基甲基、戊氧羰基甲基、己氧羰基甲基、1-(甲氧羰基)乙基、2-(甲氧羰基)乙基、3-(甲氧羰基)丙基、4-(甲氧羰基)丁基、5-(甲氧羰基)戊基、6-(甲氧羰基)己基、1-(乙氧羰基)乙基、2-(乙氧羰基)乙基、3-(乙氧羰基)丙基、4-(乙氧羰基)丁基、5-(乙氧羰基)戊基、6-(乙氧羰基)己基等。

羧基(低级)烷基包括羧基甲基、1-羧基乙基、2-羧基乙基、1-羧基丙基、2-羧基丙基、3-羧基丙基、1-羧基丁基、2-羧基丁基、3-羧基丁基、4-羧基丁基、羧基叔丁基、4-羧基戊基、5-羧基戊基、6-羧基己基等。

低级链烯基包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基等。

卤原子包括氟、氯、溴和碘。

在本发明的磷酸二酯衍生物中，下式(1')化合物是较合适的。



其中 A' 代表氧原子或硫原子，R^{1'} 代表氢原子、低级烷氧基、硝基或卤原子；R^{2'} 代表氢原子、低级烷氧基、低级烷基、卤代低级烷基或卤原子；R^{3'} 代表苯基、-O-R⁶（其中 R⁶ 如式（I）中所定义）、-S-R⁶（其中 R⁶ 代表氢原子、低级烷基或苯基）或 -N R⁷ R⁸（其中 R⁷ 和 R⁸ 如式（1）中所定义）；R^{4'} 代表低级烷基；R^{5'} 代表氢原子或低级烷基；R^{9'} 代表氢原子或卤原子；R^{10'} 代表氢原子或低级烷氧基。

本发明的式（1）磷酸二酯衍生物具有优越的降低血脂、血管减压和降低血糖的活性，因此可用作高脂血症、高血压、糖尿病等的治疗剂。更具体地，本发明的衍生物可治疗或预防各种疾病（高脂血症）如血胆固醇过多、血甘油三酯过多、血磷酸脂过多和血游离脂肪酸过多，高血压以及糖尿病。

作为高脂血症等疾病治疗剂活性成份，优选的本发明衍生物的实例是式（1'）化合物其中 R^{1'} 和 R^{2'} 各自代表低级烷氧基；R^{3'} 代表 -O-R⁶（其中 R⁶ 如上所定义）；A' 代表氧原子、R^{4'} 和 R^{5'} 各自代表低级烷基。

这些衍生物的实例还包括下述的式（1'）化合物，即其中 R^{9'} 和 R^{10'} 各自代表氢原子；R^{3'} 代表羟基、低级烷氧基、苯基（低级）烷氧基或低级链烯氧基。

本发明优选的衍生物的具体实例包括下列化合物 (1) - (6)。
在这些化合物中, 本发明最优选的衍生物是化合物 (3) 和 (4),
它们可产生优良的药理效果。

(1) 4 - (4 - 羟基 - 6,7 - 二甲氧基噻唑啉 - 2 - 基) 苄基磷酸二乙酯;

(2) 4 - (4 - 羟基 - 6,7 - 二甲氧基噻唑啉 - 2 - 基) 苄基磷酸二异丙酯;

(3) 4 - (4,6,7 - 三甲氧基噻唑啉 - 2 - 基) 苄基磷酸二乙酯;

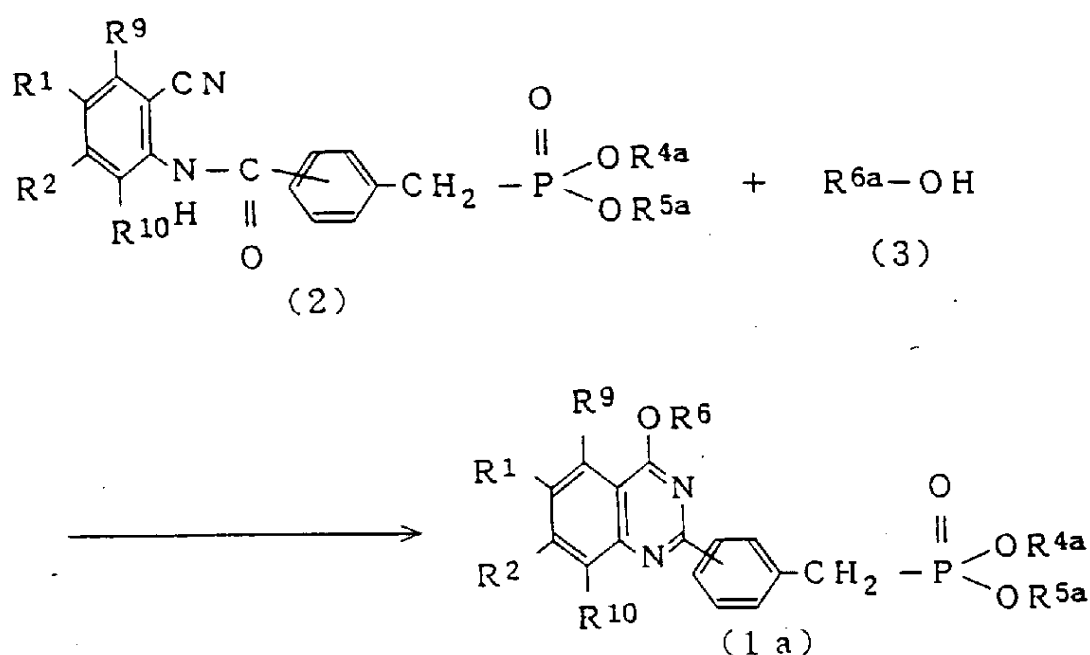
(4) 4 - (4,6,7 - 三甲氧基噻唑啉 - 2 - 基) 苄基磷酸二异丙酯;

(5) 4 - (4 - 苄氧基 - 6,7 - 二甲氧基噻唑啉 - 2 - 基) 苄基磷酸二乙酯; 和

(6) 4 - (4 - 烯丙氧基 - 6,7 - 二甲氧基噻唑啉 - 2 - 基) 苄基磷酸二乙酯。

本发明的式 (1) 磷酸二酯衍生物可用几种不同方法制备, 几种典型的方法示意如下:

[反应式 1]

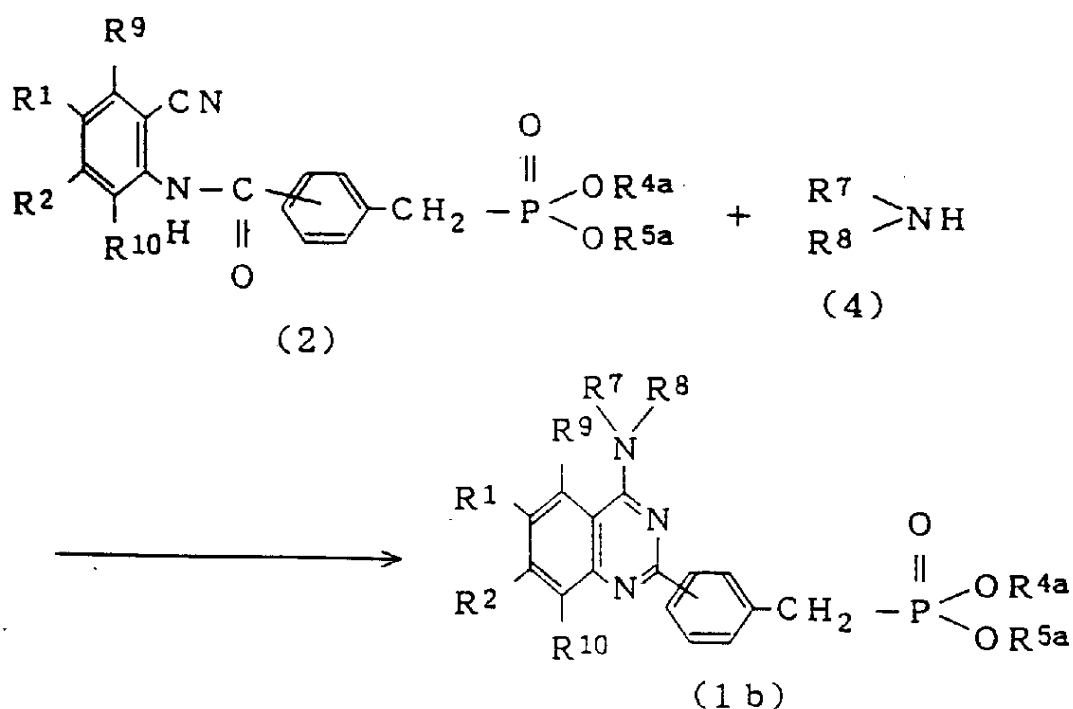


其中 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^9 和 R^{10} 如上所定义； R^{6a} 代表低级烷基、环烷基、苯基、在苯基环上任选具有卤原子作为取代基的苯基（低级）烷基、苯氧基（低级）烷基或低级链烯基； R^{4a} 和 R^{5a} 可相同或不同且它们各自代表低级烷基。

按照反应式 1 所示的方法，本发明的化合物 (1a) 可通过使化合物 (2) 与醇 (3) 在酸催化剂如对甲苯磺酸、苯磺酸、氯化铵和樟脑磺酸存在下，不使用溶剂或在惰性溶剂如苯、四氢呋喃 (THF) 和甲苯中进行反应来制备。醇 (3) 一般按相对于化合物 (2) 为等摩尔至较大过量比例来使用。酸催化剂的用量一般是每摩尔化合物 (2) 为大约 0.3 至 1 摩尔。反应可在室温至溶剂的回流温度下进行大约 1 - 20 小时。

化合物 (1a) 可以以式 (1a) 中 $R^6 = H$ 的化合物和式 (1a) 中 $R^6 = R^{6a} (\neq H)$ 的化合物的混合物形式得到。这些化合物可通过下文所述的常规分离和纯化方法很容易地分离。

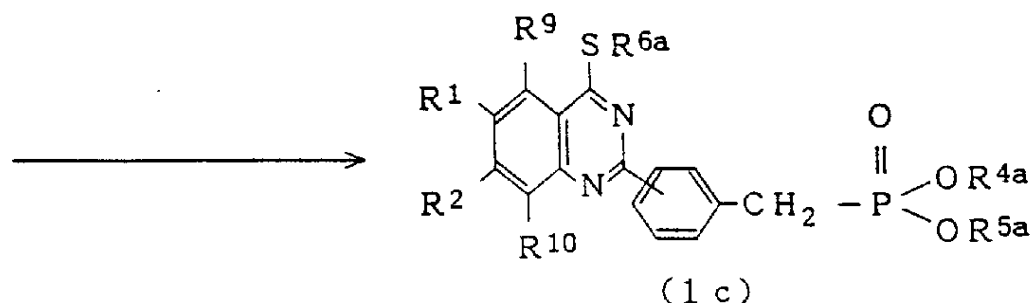
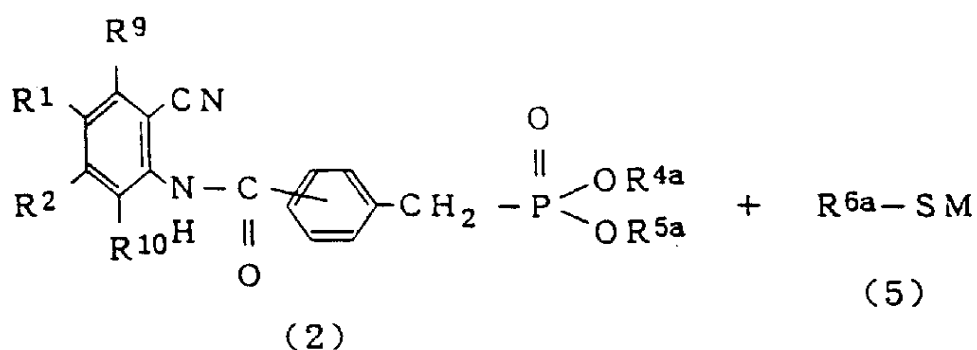
[反应式 2]



其中 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 如上所定义。

按照反应式 2 所示的方法，本发明的化合物 (1b) 可通过使化合物 (2) 与胺 (4) 不使用溶剂或在惰性溶剂如苯、二甲苯、THF、1,4-二噁烷和甲苯中反应来制备。胺 (4) 优选按相对于化合物 (2) 为等摩尔至稍过量比例来使用。对于胺 (4)，也可使用 40-70% 胺水溶液。反应可在室温至溶剂的回流温度下进行大约 1-20 小时。

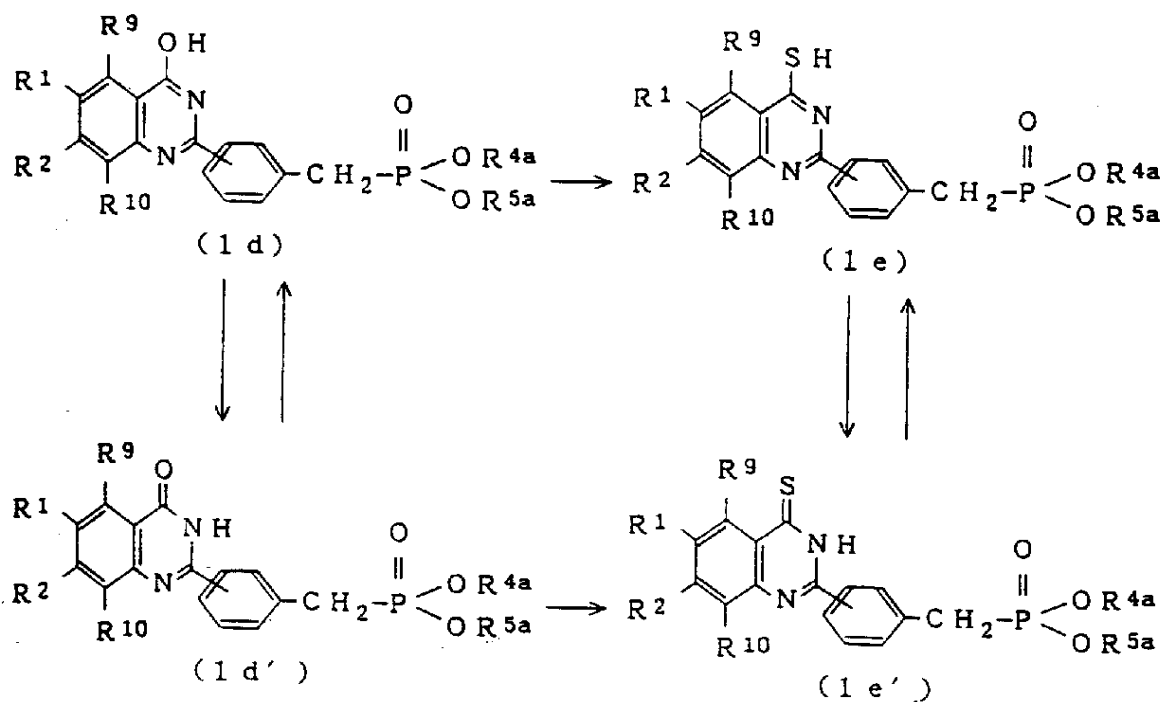
[反应式 3]



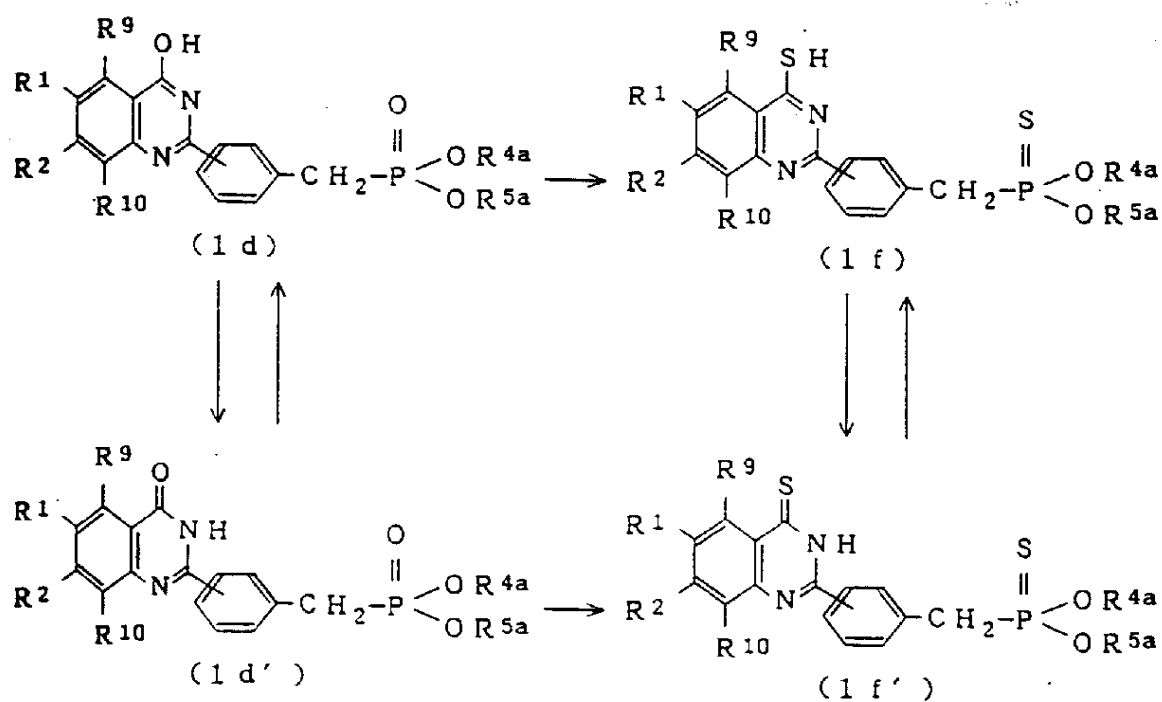
其中 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^9 和 R^{10} 如上所定义；M 代表氢原子或碱金属原子。

正如反应式 3 所示，通过使化合物 (2) 与硫醇 (5) 在碱如氢氧化钠、氢氧化钾和氢化钠在惰性溶剂如苯、二甲苯、THF、1,4-二噁烷和甲苯中进行反应使化合物 (2) 转化为本发明的化合物 (1c)。硫醇 (5) 优选按相对于化合物 (2) 为等摩尔至过量比例来使用。碱优选按相对于化合物 (2) 为等摩尔至稍过量比例使用。在该反应中，对于硫醇 (5)，也可使用 1-30% 碱金属盐水溶液。反应可在室温至溶剂的回流温度下进行大约 1-30 小时。

[反应式 4]



[反应式 4']



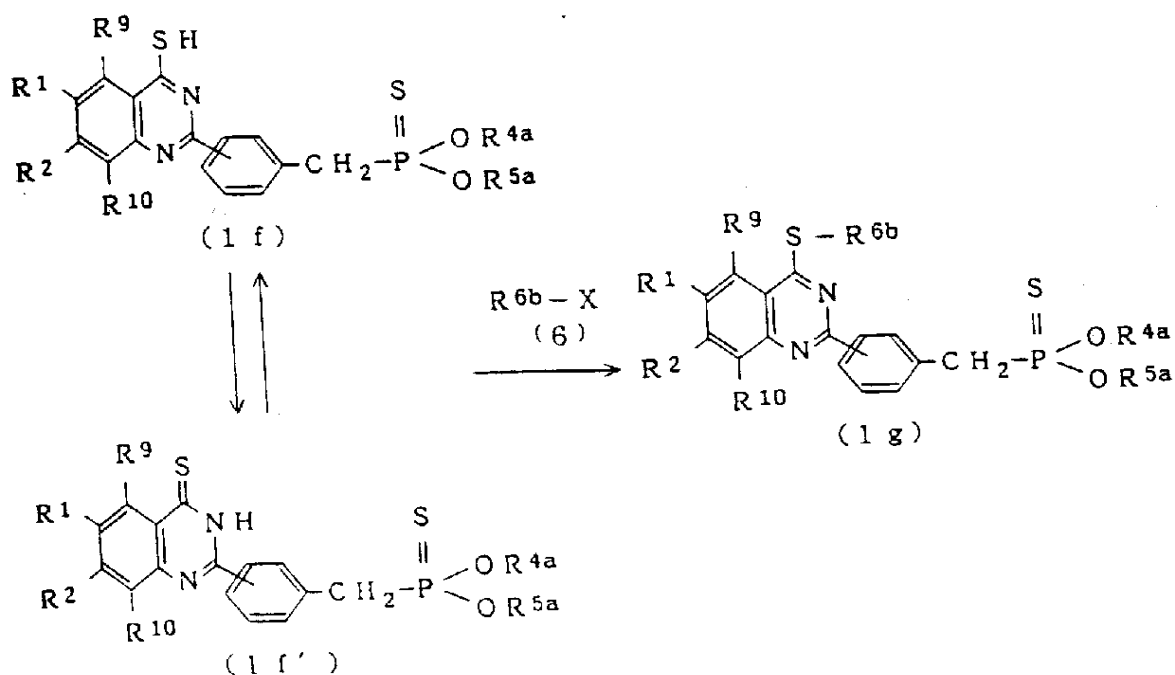
其中 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^9 和 R^{10} 如上所定义。

正如反应式 4 所示，通过用含硫试剂如 Lawesson's 试剂 [2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫代-2,4-二磷乙烷-2,4-二硫化物] 和五硫化二磷处理化合物 (1d) 使本发明的化合物 (1d) 转化为化合物 (1e)。反应可使用相对于化合物 (1d) 为一当量的含硫试剂在惰性溶剂如苯、甲苯、二甲苯和乙腈在溶剂的回流温度下进行大约 5 - 30 小时。

正如反应式 4' 所示，通过用至少二当量的含硫试剂处理化合物 (1d) 使本发明的化合物 (1d) 转化为化合物 (1f)。反应溶剂和反应条件类似于反应式 4 的反应中所用的。

在反应式 4 和 4' 中的化合物 (1d)、(1e) 和 (1f) 可以以互变异构体 (1d')、(1e') 和 (1f') 存在，当然它们也包括在本发明化合物的范围之内。

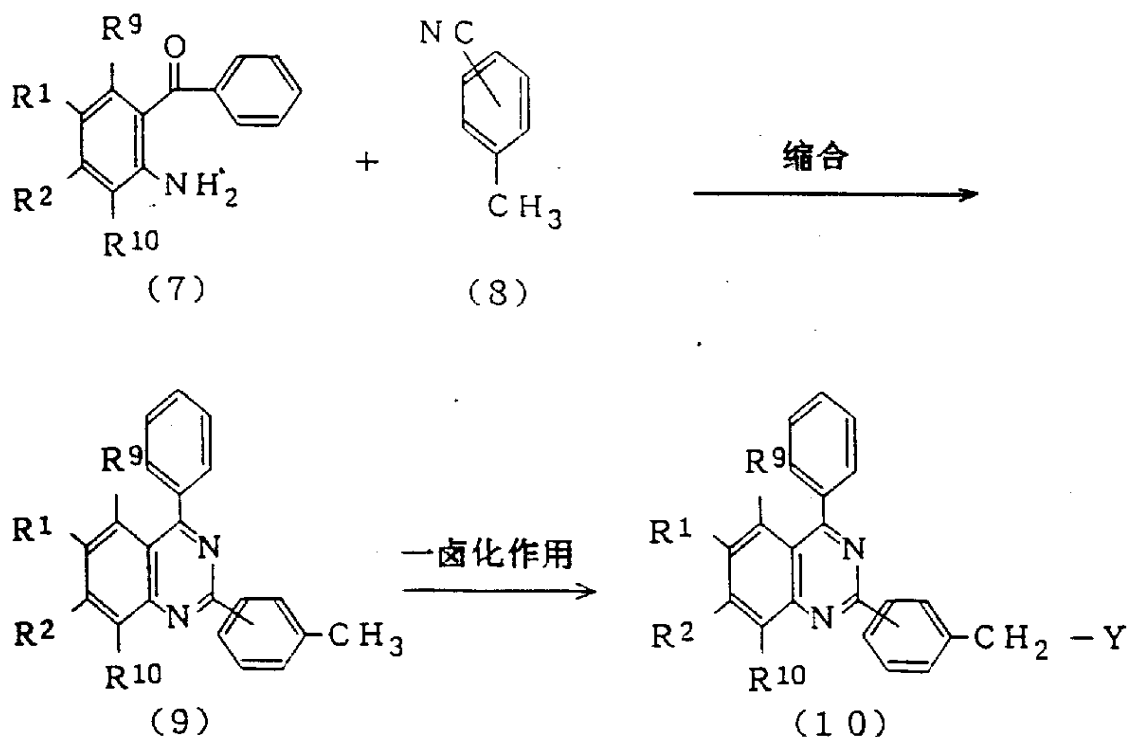
【反应式 5】

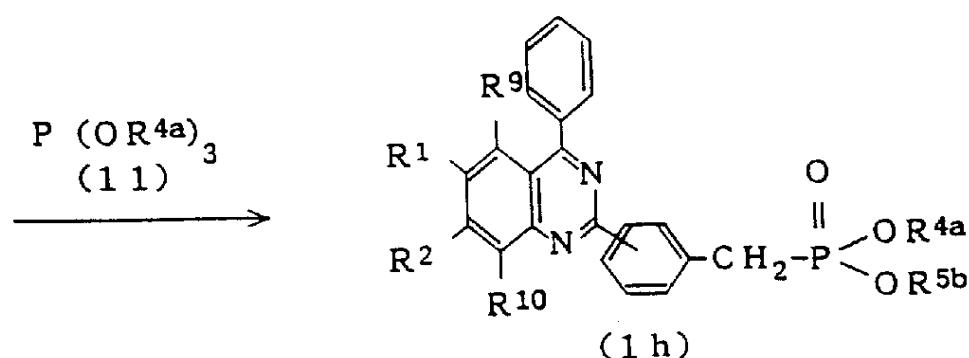


其中 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^9 和 R^{10} 如上所定义； R^{6b} 代表低级烷基、环烷基、在苯基环上任选具有卤原子作为取代基的苯基（低级）烷基、低级烷氧羰基（低级）烷基、羧基（低级）烷基或低级链烯基；X 代表卤原子。

正如反应式 5 所示，通过使化合物 (1f) 或 (1f') 与化合物 (6) 在碱如吡啶、可力丁、二甲基吡啶、三乙胺和 N,N-二乙基苯胺存在下，在惰性溶剂如苯、甲苯、二甲苯、THF 和 1,4-二噁烷中进行反应使化合物 (1f) 和 (1f') 转化为本发明的化合物 (1g)。化合物 (6) 优选按相对于化合物 (1f) 为等摩尔至稍过量比例使用。反应可在室温至溶剂的回流温度下进行大约 1-20 小时。

[反应式 6]





其中 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^9 和 R^{10} 如上所定义； R^{5b} 与 R^{4a} 相同； Y 代表卤原子。

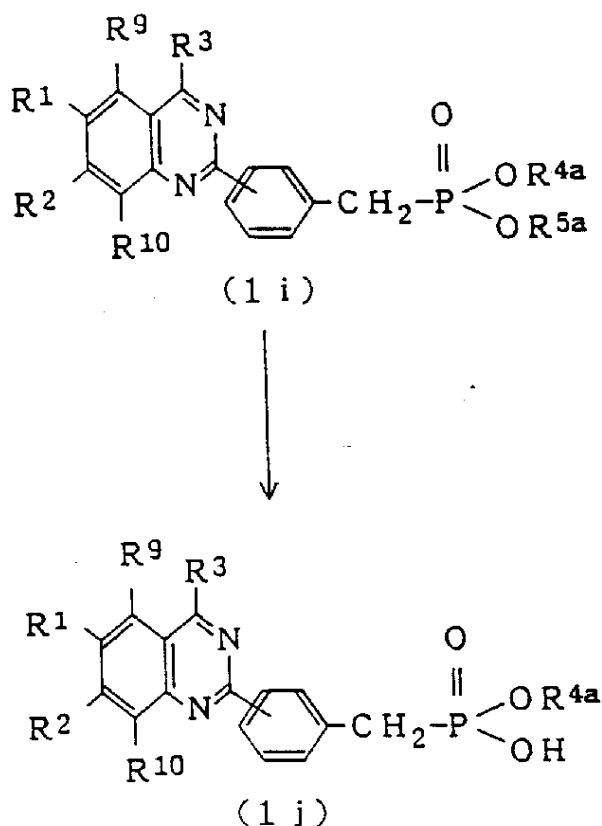
在反应式 6 中，2-氨基二苯甲酮衍生物 (7) 和 苄腈 衍生物 (8) 的缩合反应在强碱如氢氧化钠、氢氧化钾和氨基化钠存在下，在惰性溶剂如 THF、1,2-二甲氧基乙烷和 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中，在溶剂的回流温度下进行大约 0.5—5 小时。苄腈衍生物 (8) 优选按相对于 2-氨基二苯甲酮衍生物 (7) 为大约等摩尔比例使用。强碱优选按相对于 2-氨基二苯甲酮衍生物 (7) 为等摩尔至稍过量比例使用。

化合物 (9) 的一卤化反应可使用卤化剂如 N-溴琥珀酰亚胺 (NBS)、N-氯琥珀酰亚胺 (NCS) 和溴在催化剂如过氧化苯甲酰、 α, α' -偶氮双异丁腈 (AIBN) 存在下在惰性溶剂如苯和四氯化碳中进行。卤化剂的用量相对于化合物 (9) 一般为一当量至稍过量。反应在大约 50 °C 至溶剂的回流温度下进行 2—20 小时。

通过使产物一卤化物 (10) 与亚磷酸三烷基酯 (11) 反应可得到目的化合物 (1h)。反应优选不使用任何溶剂，尽管反应可在惰性溶剂如低级醇例如甲醇和乙醇、芳烃如苯、甲苯和二甲苯以及 DMF 中进

行。每摩尔一卤化物 (10) 使用大约等摩尔至 5 摩尔的亚磷酸三烷基酯。反应一般在 100–180°C 下进行大约 0.5–3 小时，反应条件随一卤化物 (10) 而变化。

[反应式 7]

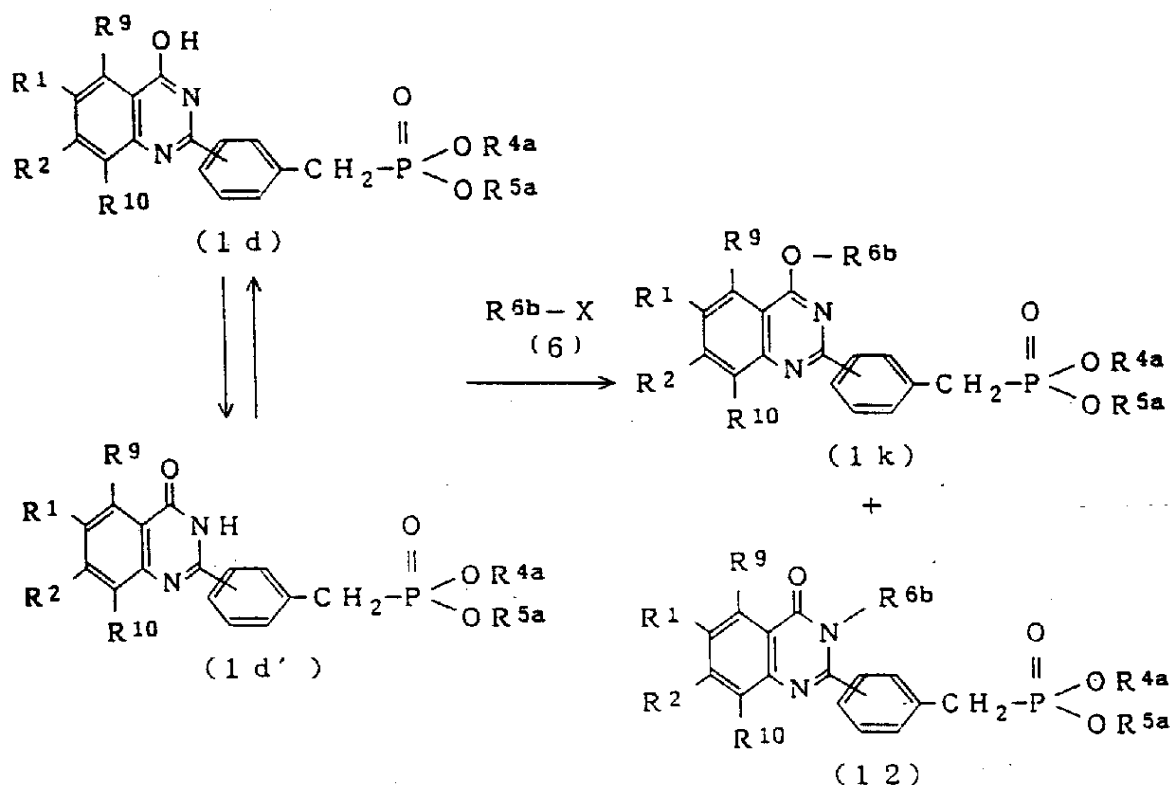


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^9 和 R^{10} 如上所定义。

按照反应式 7 所示的方法，通过使化合物 (1i) 与卤化锂如溴化锂、氯化钾和碘化钾反应接着用无机酸如盐酸和硫酸的水溶液处理反应混合物可得到部分水解的目的化合物 (1j)。反应可在每摩尔化合物 (1i) 使用至少 5 摩尔量的卤化锂下在惰性溶剂如乙腈和 DMF 中在室温至溶剂的回流温度下进行 5–24 小时。

在反应式 1 - 3 中的起始化合物 (2) 可用例如未审查的日本公开专利 151199/1986 中所述的方法制备。

[反应式 8]



其中 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6b} 、 R^9 、 R^{10} 和 X 如上所定义。

正如反应式 8 所示, 通过使化合物 (1d) 或 (1d') 与化合物 (6) 在碱如金属钠、金属钾、叔丁醇钾、甲醇钠和乙醇钠存在下在惰性溶剂如甲醇和丙醇中进行反应使化合物 (1d) 和 (1d') 转化为本发明的化合物 (1k)。化合物 (6) 优选按相对于起始化合物为等摩尔至稍过量比例使用。碱的用量相对于起始化合物优选为大约一当量。反应在室温至溶剂的回流温度下进行大约 1 - 24 小时。在某些情况下得到副产物化合物 (12)。

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^9 \\
 | \\
 \text{R}^1 \text{---} \text{C}_6\text{H}_2 \text{---} \text{CN} \\
 | \quad | \\
 \text{R}^2 \quad \text{R}^{10} \\
 | \\
 \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{P} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{4a} \\ \text{OR}^{5a} \end{array} \\
 \parallel \\
 \text{O}
 \end{array}
 \quad (2)$$

水解

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^9 \\
 | \\
 \text{R}^1 \text{---} \text{C}_6\text{H}_2 \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \\
 | \quad | \quad \parallel \\
 \text{R}^2 \quad \text{R}^{10} \quad \text{NH}_2 \\
 | \\
 \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{P} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{4a} \\ \text{OR}^{5a} \end{array} \\
 \parallel \\
 \text{O}
 \end{array}
 \quad (14)$$

环化

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^9 \\
 | \\
 \text{R}^1 \text{---} \text{C}_6\text{H}_2 \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \\
 | \quad | \quad \parallel \\
 \text{R}^2 \quad \text{R}^{10} \quad \text{OH} \\
 | \\
 \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{P} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{4a} \\ \text{OR}^{5a} \end{array} \\
 \parallel \\
 \text{O}
 \end{array}
 \quad (1d)$$

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^9 \\
 | \\
 \text{R}^1 \text{---} \text{C}_6\text{H}_2 \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \\
 | \quad | \quad \parallel \\
 \text{R}^2 \quad \text{R}^{10} \quad \text{NH} \\
 | \\
 \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{P} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{4a} \\ \text{OR}^{5a} \end{array} \\
 \parallel \\
 \text{O}
 \end{array}
 \quad (1d')$$

其中 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^9 和 R^{10} 如上所定义。

按反应式 9 所示的方法可得到化合物 (1d) 和 (1d')。更具体地, 通过水解化合物 (2) 或用氨处理化合物 (13), 然后使产物化合物 (14) 进行环化反应可得到目的化合物。

化合物 (2) 的水解反应可在碱催化剂如氢氧化钠和氢氧化钾的存在下使用大约 10 - 30% 过氧化氢水溶液不使用溶剂或在惰性溶剂如 THF、甲醇和 1,4-二噁烷中进行。每摩尔化合物 (2) 一般使用等摩尔比例至大约 10 摩尔的过氧化氢。碱催化剂一般按相对于化合物 (2) 为等摩尔至稍过量比例使用。反应在室温至溶剂的回流温度下进行大约 2 - 20 小时。

另一方面, 通过用氨处理使化合物 (13) 转化为化合物 (14) 的反应可通过使化合物 (13) 和过量的氨水置于惰性溶剂如甲醇、乙醇和 THF 中在 0 °C 至室温下进行大约 0.5 - 10 小时。

上述反应之一所得的化合物 (14) 的环化反应可使用大约 1 - 6N 碱水溶液如氢氧化钠和氢氧化钾在惰性溶剂如低级醇和 1,4-二噁烷中进行。碱水溶液优选按相对于化合物 (14) 为等摩尔至稍过量比例使用。反应在室温至溶剂的回流温度下进行大约 1 - 10 小时。

上述反应中的化合物 (13) 可按未审查的日本公开专利 9670/1994 中所述的方法制备。

在上述的每一方法中的目的化合物可用常规的分离方法很容易地分离和纯化。这些方法包括吸附色谱法, 制备性薄层色谱法、重结晶、溶剂萃取等。

使用合适的可药用的载体, 本发明的化合物可被制成可用的药物组合物。有用的可药用的载体包括各种常规稀释剂或赋形剂如填料、

增容剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂等，并且按照所需单位剂型选择性地使用上述载体。

根据医疗目的，上述药物组合物可提供各种单位剂型。典型的实例是片剂、丸剂、粉剂、溶液、悬浮液、乳液、粒剂、胶囊剂、栓剂、注射液（溶液、悬浮液等）和滴眼剂。

可使用下列物料作为可药用载体制成片模，这些物料是：赋形剂如乳糖、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结果纤维素、硅酸、磷酸钾等；粘合剂如水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖浆、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、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解剂如羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、低取代的羟丙基纤维素、干淀粉、藻酸钠、琼脂粉、昆布多糖、碳酸氢钠、碳酸钙等；表面活性剂如聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘油酸等；崩解抑制剂如蔗糖、硬脂精、可可脂、氢化油等；吸附促进剂如季铵碱、十二烷基硫酸钠等；湿润剂如甘油、淀粉等；吸附剂如淀粉、乳糖、高岭土、膨润土、胶态二氧化硅等；润滑剂如纯的滑石粉、硬脂酸盐、硼酸粉、聚乙二醇等。另外，如果必要的话，所述片剂可被包衣得到糖包衣片剂、明胶包衣片剂、肠包衣片剂、薄膜包衣片剂等，或加工成双层或多层片剂。

在丸剂的制备中，可使用下列各种成份作为可药用载体：赋形剂如葡萄糖、乳、淀粉、可可脂、氢化植物油、高岭土、滑石粉等；粘合剂如阿拉伯树胶粉、黄蓍胶粉、明胶、乙醇等；崩解剂如昆布多糖、淀粉等。

可使用下列成份作为载体制备栓剂：聚乙二醇、可可脂、高级醇或其酯、明胶、半合成的甘油酯等。

按常规方法通过使本发明的化合物与上述各种可药用载体混合。然后将所得组合物装入硬明胶明囊壳、软胶囊壳等中可制得胶囊剂。

当本发明的化合物以可注射的形式如溶液、乳液或悬浮液提供时，制剂优选被灭菌并使其与血液等渗。可使用水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、乙氧基化异十八烷醇、聚氧异十八烷醇、聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯等作为稀释剂用于制剂中。在此操作中，可将足够量的氯化钠、葡萄糖或甘油加到组合物中得到等渗溶液。还可加入常规加溶剂、缓冲剂、局部麻醉剂等。

按常规方法使用无菌蒸馏水作为载体、磷酸二氢钠和/或磷酸一氢钠作为缓冲剂、氯化钠等作为等渗剂以及氯化苯甲烃铵、氯丁醇等作为抗微生物剂可制得滴眼剂。

另外，着色剂、防腐剂、香料、调味剂、增甜剂或其他药理活性物质可任选加到上述各种剂型的组合物中。

对本发明的药物组合物的给药方法没有特别限制。因而，合适的方法根据具体的剂型、病人的年龄、性别和其他特征，疾病的严重程度和其他状况而定。例如，所述的片剂、丸剂、溶液、悬浮液、乳液、粒剂和胶囊剂可通过口服途径给药。注射液可单独或与葡萄糖、氨基酸混合或采用常规输注通过静脉内途径给药。如果必要的话，注射液可通过肌肉、真皮内、皮下或直肠内途径单独给药。栓剂可直肠内给药，滴眼剂可滴入眼中。

在药物组合物中本发明的式(1)化合物的比例不是关键，可在较大范围内自由选择。一般优选化合物的量为大约1-70%（重量）的最终组合物。药物组合物的剂量可根据所选的给药方式、病人的年龄、性别和其他特征、疾病的严重程度和其他状况来选择。作为活性

成份的本发明化合物的剂量优选为大约0.05-100mg/kg 体重/天，该剂量可分为1-4个单剂量给药。对于滴眼制剂，活性成份的日剂量优选从大约0.3-2 μ m 范围内选择，滴眼剂一般一天施用一次。

实施本发明的最好方法

下面给出的本发明化合物的制备实施例和药理试验实施例更进一步详细地说明本发明。

实施例 1

4 - (4 - 甲氧基喹唑啉 - 2 - 基) 苄基磷酸二乙酯的制备

(方法 1)

将15.7g氨基苯甲腈溶于50ml吡啶中，该溶液在冰冷却并搅拌下，滴加入40.7g 4 - [(二乙氧基磷酰基) 甲基] 苯甲酰氯的50ml无水二氯甲烷溶液。在室温下继续搅拌 1 2 小时后，用200ml二氯甲烷稀释反应混合物并用稀盐酸洗涤。用无水硫酸镁干燥有机层并在减压下蒸除溶剂。残余物经氯仿 - 正己烷重结晶得到25.9g 4 - [N - (2 - 氟基苯基) 氨基甲酰基] 苄基磷酸二乙酯，为无色晶体。

(方法 2)

将方法 1 得到的3.7g 4 - [N - (2 - 氟基苯基) 氨基甲酰基] 苄基磷酸二乙酯晶体和0.8g对甲苯磺酸一水合物悬浮于100ml 甲醇中并在70℃下加热搅拌 1 0 小时，反应完成后，减压下蒸除溶剂。将残余物进行硅胶柱色谱纯化（洗脱剂：氯仿）。然后将所得粗晶体经二氯甲烷 - 正己烷重结晶得到1.9g无色晶体的目的化合物。表 1 列出所得化合物的结构和物理性质（熔点）。

实施例 2 - 1 0

按实施例 1 的同样方法，制备表 1 中列出的化合物。表 1 还列出

了这些化合物的结构和物理性质（熔点）。

实施例 1 1 和 1 2

4 - (6 - 溴 - 4 - 甲氧基喹唑啉 - 2 - 基) 苄基膦酸二异丙酯和
4 - (6 - 溴 - 4 - 羟基喹唑啉 - 2 - 基) 苄基膦酸二异丙酯的制备

按实施例 1 的同样方法进行反应，粗产物通过硅胶柱色谱纯化
（洗脱剂：氯仿：甲醇 = 40 : 1），从前馏分得到 4 - 甲氧基喹唑
啉，从后馏分得到 4 - 羟基喹唑啉。表 1 还列出了这些化合物的结构
和物理性质（熔点）。

实施例 1 3 - 2 0

按实施例 1 1 和 1 2 的同样方法，制备了表 1 中列出的化合物。
表 1 还列出了这些化合物的结构和物理性质（熔点）。表 2 列出了一
些化合物的 $^1\text{H} - \text{NMR}$ 分析结果。

实施例 2 1

4 - (4 - 甲基氨基喹唑啉 - 2 - 基) 苄基膦酸二乙酯的制备

将 3.7g 4 - [N - (2 - 氟基苯基) 氨基甲酰基] 苄基膦酸二
乙酯和 10 ml 40 % 甲胺水溶液溶于 50 ml THF 中并在 70 °C 下
加热回流 30 小时。反应完成后，减压下蒸除溶剂。残余物进行硅胶
柱色谱纯化（洗脱剂：氯仿：甲醇 = 100 : 1），所得的粗晶体经氯仿
- 正己烷重结晶得到 1.0g 无色晶体的目的化合物。表 1 还列出了所得
化合物的结构和物理性质（熔点）。

实施例 2 2 - 3 5

按实施例 2 1 的同样方法，制备了表 1 中列出的化合物。表 1 还
列出了这些化合物的结构和物理性质（熔点）。表 2 列出了一些化合
物的 $^1\text{H} - \text{NMR}$ 分析结果。

实施例 3 6

4 - (6 - 溴 - 4 - 乙硫基噻唑啉 - 2 - 基) 苄基膦酸二乙酯的制备
将4.5g 4 - [N - (4 - 溴 - 2 - 氰基苯基) 氨基甲酰基] 苄基膦酸二乙酯 (按与实施例 1 方法 1 相同的方法制得) , 5 0 ml 乙硫醇和0.4g氢氧化钠加到 5 0 ml THF 中, 并在氮气氛 6 0 °C 下搅拌加热 3 0 小时。加入100ml 1 N 氢氧化钠水溶液后, 用氯仿萃取反应混合物。用水洗涤氯仿层, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物进行硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: 氯仿) , 所得的粗晶体经氯仿 - 正己烷重结晶得到0.8g无色晶体的目的化合物。表 1 列出了该化合物的结构和物理性质 (熔点) 。

实施例 3 7 - 3 8

按实施例 3 6 的同样方法, 制备了表 1 中列出的化合物。表 1 还列出了这些化合物的结构和物理性质 (熔点) 。

实施例 3 9

4 - (4 - 苯基噻唑啉 - 2 - 基) 苄基膦酸二乙酯的制备

将7.9g 2 - 氨基二苯甲酮、4.7g 4 - 甲基苄腈和2.0g 60% 氢氧化钠悬浮于 4 0 ml THF 中, 并在 6 0 °C 下搅拌加热 2 小时。反应完成后, 使反应混合物冷却, 过滤收集沉淀, 得到5.7g粗产物 2 - (4 - 甲基苯基) - 4 - 苯基噻唑啉。然后将4.4g所得的化合物、2.7g NBS 和0.2g过氧化苯甲酰悬浮于 5 0 ml 四氯化碳中并加热回流 2 小时。使反应混合物冷却, 向其中加入 2 0 ml 乙醚。过滤分离沉淀出的晶体。减压下浓缩滤液。残余物经氯仿 - 正己烷重结晶得到1.9g 无色针状的 2 - (4 - 溴甲基苯基) - 4 - 苯基噻唑啉。然后将1.9g 所得的晶体悬浮于 1 0 ml 亚磷酸三乙酯并在130°C 下搅拌加热 2 小时,

反应完成后，减压下蒸除过量的亚磷酸三乙酯，残余物通过硅胶柱色谱纯化（洗脱剂：氯仿：正己烷 = 1 : 1）并经乙醚-正己烷重结晶得到0.2g无色针状的目的化合物。表1列出了该化合物的结构和物理性质（熔点）。

实施例 4 0 - 4 2

按实施例 3 9 的同样方法，制备了表 1 中列出的化合物。表 1 还列出了这些化合物的结构和物理性质（熔点）。

实施例 4 3

4 - (6 - 溴 - 4 - 甲氧基喹唑啉 - 2 - 基) 苄基膦酸乙酯的制备

将0.9g实施例 1 3 所得的化合物和0.9g溴化锂悬浮于 3 0 ml 无水乙腈中，并加热回流 2 0 小时。反应完成后，使反应混合物冷却，过滤收集沉淀，用乙腈洗涤两次，加到 1 0 ml 3 N 盐酸中。然后在室温下搅拌 1 0 分钟。向其中加入 1 0 ml 蒸馏水，过滤收集沉淀出的晶体，用水洗涤，得到0.1g无色晶体的目的化合物。表 1 列出了该化合物的结构和物理性质（熔点）。

实施例 4 4 - 5 0

按实施例 4 3 的同样方法，制备了表 1 中列出的化合物。表 1 还列出了这些化合物的结构和物理性质（熔点）。表 2 列出了一些化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 分析结果。

实施例 5 1

4 - (6 - 溴 - 4 - 巯基喹唑啉 - 2 - 基) 苄基膦酸二乙酯的制备

将 1 0 g 实施例 1 4 所得的化合物和4.5g路易斯试剂悬浮于80ml 甲苯中，加热回流 1 小时。反应完成后，减压下蒸除溶剂，残余物通

过硅胶柱色谱纯化（洗脱剂：氯仿：甲醇 = 30 : 1）并经氯仿-正己烷重结晶得到7.6g浅黄色晶体的目的化合物。表1列出了所得化合物的结构和物理性质（熔点）。

实施例 5 2

4 - (6 - 溴 - 4 - 巯基噻唑啉 - 2 - 基) 苄基 (硫代) 膦酸二乙酯的制备

将3.0g实施例1 4所得的化合物和3.0g路易斯试剂悬浮于20 ml 甲苯中，并加热回流2小时。减压下浓缩反应混合物，残余物通过硅胶柱色谱纯化（洗脱剂：氯仿），并经氯仿-正己烷重结晶得到2.2g黄色晶体的目的化合物（熔点：196-199℃）。

实施例 5 3

4 - (6 - 溴 - 4 - 甲巯基噻唑啉 - 2 - 基) 苄基 (硫代) 膦酸二乙酯的制备

将0.60g实施例5 2所得的化合物溶于10 ml THF中，然后在室温搅拌下向其中依次加入0.2ml三乙胺和0.1ml甲基碘。在室温下继续搅拌30分钟。加入30 ml水后，用氯仿萃取反应混合物。用水洗涤氯仿层，用硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化（洗脱剂：氯仿：正己烷 = 2 : 1）并经乙醚-正己烷重结晶得到0.43g黄色晶体的目的化合物（熔点：126-127℃）。

实施例 5 4 - 6 1

按实施例1 1和1 2的同样方法，制备了表3中列出的化合物。表3还列出了这些化合物的结构和物理性质（熔点）。

表2列出了实施例5 7所得化合物的¹H-NMR分析结果。

实施例 6 2

4 - (7 - 氟 - 4 - 羟基喹唑啉 - 2 - 基) 苄基膦酸二乙酯的制备

将 10 g 2 - 氨基 - 5 - 氟苯甲酸溶于 100 ml 二氯甲烷和 100 ml 吡啶中, 在冰冷却搅拌下滴加入 3.6 g 4 - [(二乙氧基磷酰基) 甲基] 苯甲酰氯的 50 ml 二氯甲烷和 20 ml DMF 溶液, 在室温下继续搅拌 20 小时。反应完成后, 用 300 ml 二氯甲烷稀释反应混合物, 并依次用稀盐酸和饱和的碳酸氢钠稀释反应混合物。用无水硫酸镁干燥有机层并在减压下蒸除溶剂。残余物经二氯甲烷 - 乙醚 - 正己烷重结晶得到 17.6 g 无色晶体的 4 - (7 - 氟 - 4 H - 3,1 - 苯并噁嗪 - 4 - 酮 - 2 - 基) 苄基膦酸二乙酯。

然后将 14.3 g 所得的晶体溶于 100 ml 乙醇中, 向其中加入 50 ml 2.5 % 氨水, 并在室温下搅拌 2 小时。反应完成后, 蒸除溶剂得到含有 4 - [N - (2 - 氨基甲酰基 - 5 - 氟苯基) 氨基甲酰基] 苄基膦酸二乙酯的残余物, 为无色粉末。

将残余物溶于 100 ml 乙醇中, 向其中加入 50 ml 2 N 氢氧化钠水溶液, 并在室温下搅拌 1.5 小时。用 300 ml 二氯甲烷稀释反应混合物。用稀盐酸洗涤有机层并用无水硫酸镁干燥, 减压下蒸除溶剂。残余物经二氯甲烷 - 乙醚重结晶得到 9.8 g 无色晶体的目的化合物。表 3 列出了所得化合物的结构和物理性质 (熔点)。

实施例 6 3 - 6 9

按实施例 6 2 的同样方法, 制备了表 3 中列出的化合物。表 3 还列出了这些化合物的结构和物理性质 (熔点)。

实施例 7 0

4 - (4 - 苄氧基 - 6,7 - 二甲氧基喹唑啉 - 2 - 基) 苄基膦酸二乙

酯的制备

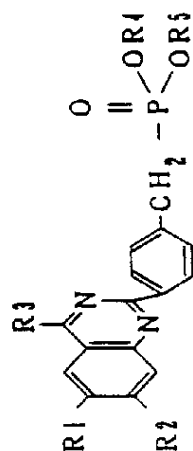
将4.32g 实施例 20 所得的化合物溶于 50 ml 无水甲醇中。在室温下向其中依次加入0.25g 金属钠和1.71g 苄基溴，并在 40℃下搅拌 17 小时。用200ml 二氯甲烷稀释反应混合物，然后用稀盐酸洗涤，用硫酸镁干燥有机层并在减压下蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱纯化，前馏分经二氯甲烷-乙醚重结晶得到0.2g无色晶体的目的化合物。

从后馏分中得到副产物 4 - (3 - 苄基 - 6,7 - 二甲氧基 - 4(3H) - 嘧啶酮 - 2 - 基) 苄基磷酸二乙酯。表 3 列出了所得化合物的结构和物理性质 (熔点)。

实施例 71 - 81

按实施例 70 的同样方法，制备了表 3 中列出的化合物。表 3 还列出了这些化合物的结构和物理性质 (熔点)。

表 1



Ph: 苯基

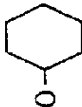
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Mp (°C)
1	H	H	-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	85.0~86.0
2	H	H	-OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	115.0~116.0
3	Br	H	-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	93.0~94.0
4	Br	H	-OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	99.5~100(dec.)
5	Br	H	-OCH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	102~105
6	Br	H	-OC ₆ H ₁₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	114~116
7	Br	H		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	96~99
8	Br	H	-OPh	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	141~143(dec.)
9	Br	H	-OCH ₂ Ph	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	168~171
10	Br	H	-O-(CH ₂) ₂ OPh	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	134~136

表 1 (续)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Mp (°C)
11	Br	H	-OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	124. 0~125. 0
12	Br	H	OH	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	193. 0~194. 0
13	Br	H	-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	148. 0~149. 0
14	Br	H	OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	211. 0~212. 0
15	Cl	H	-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	130. 0~130. 5
16	Cl	H	OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	188. 5~189. 5
17	NO ₂	H	-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	166~170 (det.)
18	NO ₂	H	OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	>250
19	CH ₃ O-	CH ₃ O-	-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	138~139 (det.)
20	CH ₃ O-	CH ₃ O-	OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	185. 0~186. 0
21	H	H	-NHCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	165. 0~165. 5
22	H	H	-NHC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	123. 0~124. 0
23	Br	H	-NHCH ₃	CH ₃	CH ₃	>250
24	Br	H	-NHC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	>250
25	Br	H	-NHCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	194. 0~195. 0
26	Br	H	-NHC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	202. 0~203. 0
27	Br	H	-NHC ₄ H ₉	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	191~193
28	Br	H	-NH- 	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	247~249

表 1 (续)

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Mp (°C)
29	Br	H		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	200~202
30	Br	H		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	146~148
31	Br	H	-NHNH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	194~198
32	Br	H	-NHCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	222~223(dec.)
33	Br	H	-NHC ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	212~213(dec.)
34	Cl	H	-NHCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	188.0~189.0
35	CH ₃ O-	CH ₃ O-	-NHCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	>250
36	Br	H	-SC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	95.0~96.0
37	Br	H	-SCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	120~122
38	Br	H	-SPH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	135~138
39	H	H	Ph	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	139.5~140.5
40	Br	H	Ph	CH ₃	CH ₃	171.0~172.0
41	Cl	H	Ph	CH ₃	CH ₃	158~159(dec.)
42	Cl	H	Ph	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	151.5~152.5
43	Br	H	-OCH ₃	C ₂ H ₅	H	198~200(dec.)
44	Br	H	-OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	>250
45	Br	H	-Ph	C ₂ H ₅	H	250(dec.)

表1 (续)

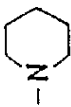
No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Mp (°C)
46	Br	H	-NHCH ₃	C ₂ H ₅	H	240(dec.)
47	Br	H	-NHC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	>250
48	Br	H		C ₂ H ₅	H	127~129
49	Br	H	-N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	H	92~94(dec.)
50	Br	H	-SC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	205~207(dec.)
51	Br	H	SH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	155~156(dec.)

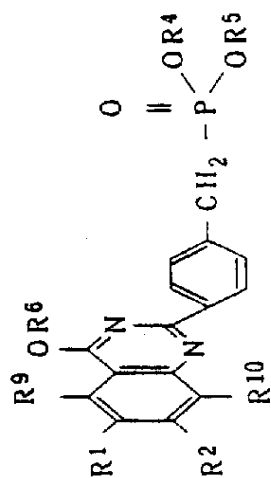
表 2

No	$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm, 内标 : TMS)
18	1. 29 (t, $J=6.9, 6\text{H}$)、3. 28 (d, $J=21.8, 2\text{H}$)、 4. 0-4. 1 (m, 2H)、7. 4-7. 5 (m, 2H)、 7. 91 (d, $J=8.9, 1\text{H}$)、8. 09 (d, $J=7.4, 2\text{H}$)、 8. 5-8. 6 (m, 1H)、9. 14 (d, $J=2.5, 1\text{H}$) ($\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$)
23	3. 13 (d, $J=4.5, 3\text{H}$)、3. 15 (d, $J=21.8, 2\text{H}$)、 3. 51 (s, 3H)、3. 55 (s, 3H)、 7. 39 (dABq, $J=2.0, 7.4, 2\text{H}$)、 7. 69 (ABq, $J=8.9, 1\text{H}$)、 7. 87 (dABq, $J=2.0, 8.9, 1\text{H}$)、 8. 40 (ABq, $J=7.4, 2\text{H}$)、 8. 48 (d, $J=2.0, 1\text{H}$) (DMSO- d_6)
24	1. 33 (t, $J=7.2, 3\text{H}$)、3. 24 (d, $J=22.0, 2\text{H}$)、 3. 54 (s, 3H)、3. 58 (s, 3H)、 3. 7-3. 9 (m, 2H)、7. 49 (ABq, $J=8.2, 2\text{H}$)、 7. 92 (ABq, $J=8.5, 1\text{H}$)、 8. 04 (ABq, $J=8.5, 1\text{H}$)、 8. 36 (ABq, $J=8.2, 2\text{H}$)、 8. 71 (s, 1H)、9. 5 (br. s, 1H) (DMSO- d_6)
35	1. 26 (t, $J=6.9, 6\text{H}$)、3. 24 (d, $J=21.8, 2\text{H}$)、 3. 25 (d, $J=5.0, 3\text{H}$)、3. 9-4. 1 (m, 4H)、 3. 99 (s, 3H)、4. 03 (s, 3H)、 5. 6-5. 7 (br. q, 1H)、6. 96 (s, 1H)、 7. 29 (s, 1H)、7. 40 (dABq, $J=2.5, 8.4, 2\text{H}$)、 8. 49 (ABq, $J=8.4, 2\text{H}$) (CDCl_3)

表 2 (续)

No	$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm, 内标 :TMS)
44	1. 17 (t, $J=6.9$, 3H)、1. 52 (t, $J=7.2$, 3H)、 3. 18 (d, $J=21.8$, 2H)、3. 8-4. 0 (m, 2H)、 4. 76 (q, $J=7.2$, 2H)、 7. 45 (dABq, $J=2.0$, 7. 9, 2H)、 7. 90 (ABq, $J=8.9$, 1H) 8. 07 (dABq, $J=2.5$, 8. 9, 1H)、 8. 26 (d, $J=2.5$, 1H)、8. 43 (ABq, $J=7.9$, 2H) (DMSO-d_6)
47	1. 3 (br. t, 3H)、1. 4 (br. t, 3H)、 3. 26 (d, $J=22.0$, 2H)、3. 9-4. 0 (m, 2H)、 4. 0-4. 1 (m, 2H)、7. 5-7. 6 (m, 2H)、 7. 9-8. 1 (m, 1H)、8. 18 (d, $J=8.9$, 1H)、 8. 36 (d, $J=7.4$, 2H)、8. 63 (s, 1H) (CDCCl_3-CD$_3$OD)
57	3. 27 (d, $J=22.3$, 2H)、 3. 71 (d, $J=10.9$, 6H)、 4. 04 (s, 6H)、7. 24 (s, 1H)、 7. 50 (dd, $J=2.5$, 8. 4, 2H)、 7. 64 (s, 1H)、8. 14 (d, $J=7.9$, 2H)、 11. 0 (br, 1H) (CDCCl_3)

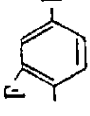
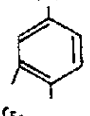
表 3



Et: 乙基
iPr: 异丙基
Ph: 苯基

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁹	R ¹⁰	Mp (°C)
54	H	H	Et	Et	CH ₃	F	H	80~81
55	H	H	Et	Et	H	F	H	172~173
56	-OCH ₃	-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	138~139
57	-OCH ₃	-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	230以上
58	-OCH ₃	-OCH ₃	iPr	iPr	CH ₃	H	H	133~134
59	-OCH ₃	-OCH ₃	iPr	iPr	H	H	H	190~191
60	H	C#	Et	Et	CH ₃	H	H	106~107
61	H	C#	Et	Et	H	H	H	209~211
62	H	F	Et	Et	H	H	H	184~186
63	H	H	Et	Et	H	H	H	187~189
64	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	199~200
65	H	H	Et	Et	H	C#	H	192~193

表 3 (续)

No	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁹	R ¹⁰	Mp (°C)
66	H	CF ₃	Et	Et	H	H	H	210 (dec.)
67	CH ₃	H	Et	Et	H	H	H	198.5~200
68	H	NO ₂	Et	Et	H	H	H	252~254
69	H	Cl	Et	Et	H	Cl	H	263.5~264.5
70	-OCH ₃	-OCH ₃	Et	Et	-CH ₂ Ph	H	H	141~142
71	Br	H	Et	Et	-CH ₂ 	H	H	101~102
72	Br	H	Et	Et	-CH ₂ COOH	H	H	170 (dec.)
73	-OCH ₃	-OCH ₃	Et	Et	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	109~110
74	-OCH ₃	-OCH ₃	iPr	iPr	-CH ₂ Ph	H	H	123 (dec.)
75	-OCH ₃	-OCH ₃	iPr	iPr	-CH ₂ CH ₂ Ph	H	H	150 (dec.)
76	-OCH ₃	-OCH ₃	Et	Et	-CH ₂ COOCH ₃	H	H	86~87
77	-OCH ₃	-OCH ₃	Et	Et	-CH ₂ 	H	H	145~146
78	H	H	Et	Et	-CH ₂ Ph	F	H	109~110
79	H	Cl	Et	Et	-CH ₂ Ph	H	H	105 (dec.)
80	H	Cl	Et	Et	-CH ₂ COOCH ₃	H	H	80 (dec.)
81	-OCH ₃	-OCH ₃	Et	Et	H	H	-OCH ₃	169~170

本发明化合物的制剂实施例描述如下。

制剂实施例 1 片剂的制备

按照下列配方，使用实施例 5 8 所得的化合物作为活性成份，制得每片含有250mg 活性成份的片剂（1000片）。

成 份	量 (g)
实施例58的化合物	250
乳糖（日本药典产品：JP）	33.5
玉米淀粉（JP）	16.5
羧甲基纤维素钙（JP）	12.5
甲基纤维素（JP）	6.0
硬脂酸镁（JP）	1.5
总 计	320.0

按照上述配方，使实施例 5 8 的化合物、乳糖、玉米淀粉和羧甲基纤维素钙充分混合并使用甲基纤维素水溶液制粒。将粒状混合物通过 24 目筛，过筛的颗粒与硬脂酸镁混合，然后压制成片。

制剂实施例 2 胶囊剂的制备

按照下列配方，使用实施例 1 9 所得的化合物作为活性成份，制得各含有250mg 活性成份的硬明胶胶囊剂（1000单位）。

成 份	量 (g)
实施例19的化合物	250
结晶纤维素 (JP)	30
玉米淀粉 (JP)	17
滑石粉 (JP)	2
硬脂酸镁 (JP)	1

总 计 300

按照上述配方，将各成份磨成细粉，然后将所得的粉末混合得到均匀的组合物。将该组合物装入用于口服的合适大小的明胶胶囊壳中，得到目的胶囊剂。

制剂实施例 3 粒剂的制备

按照下列配方，使用实施例 7 3 所得的化合物作为活性成份，制得每一克含有500mg 活性成份的粒剂 (1000g)

成 份	量 (g)
实施例73的化合物	500
结晶纤维素 (JP)	100
玉米淀粉 (JP)	250
乳糖 (JP)	100
羧甲基纤维素钙 (JP)	40
羟丙基甲基纤维素 (JP)	10
总 计	1000

按照上述配方，将实施例 7 3 的化合物、乳糖、玉米淀粉、羧甲基纤维素和羧甲基纤维素钙充分混合，并与羟丙基甲基纤维素水溶液结合。使用挤出成粒机使所得组合物制粒，并在 50℃ 下干燥 24 小时，得到目的制剂。

药理试验实施例 1

按照 Kuroda 等人的方法 [Biochem. Biophys. Acta., 489, 116 (1977)]，用三硝基甲苯诱导高脂血症的大鼠测定本发明化合物提高脂血症的预防和治疗效果。

使用 6 - 7 周龄雄性 Wistar 大鼠，每组 5 只（试验组），通过尾静脉给入 300mg/kg 三硝基甲苯（Triton WR 1339）的生理盐水溶液，同时，口服 100mg/kg 悬浮于 0.5% CMC-Na 溶液中的试验化合物。作为对照组，每组 5 只施用三硝基甲苯鼠仅口服 0.5% CMC-MeI 溶液。

施用三硝基甲苯二十四小时后，从大鼠中取出血，用甘油三酯酶 G-Test Wako (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 的产品) 测定血浆中的总甘油三酯。使用对照组的所测值作为参照值，来计面给出的公式计算试验组的血浆中的总甘油三酯的减少比例 (%)，从施用三硝基甲苯前至完成抽出血样的整个过程中使试验大鼠禁食，不允许自由饮水。

(试验组值)

$$\text{减少比例}(\%) = \left[1 - \frac{\text{试验组值}}{\text{对照组值}} \right] \times 100$$

(对照组值)

表 5 列出了试验结果。

表 5

试验化合物 (实施例号)	甘油三酯的减少比例 (%)
19	86
20	37
58	81
59	31
70	40
73	71

工业实用性

本发明提供了新的磷酸二酯衍生物，它们可用作高脂血症、高血压、糖尿病等的治疗剂。