



申請日期	85.12.26
案 號	85116065
類 別	C1 ⁶ C09F 9/40, A61K 31/66

A4
C4

438806

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明名稱	中 文	磷酸二酯衍生物
	英 文	PHOSPHONIC DIESTER DERIVATIVES
二、發明人	姓 名	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 60%;"> <p>① 宮田一義 ② 林恭大 ③ 林恭生 ④ 津田可彦</p> </div> <div style="width: 35%;"> <p>⑤ 井上泰秀 ⑥ 佐藤圭吾 ⑦ 三木新也</p> </div> </div>
	國 籍	日 本
三、申請人	住、居所	<p>(1) 日本國德島縣鳴門市撫養町北濱字宮之西140番地203號</p> <p>(2) 日本國德島縣鳴門市大麻町檜字東31</p> <p>(3) 日本國德島縣鳴門市撫養町南濱字蛭子前東20-2-302號</p> <p>(4) 日本國德島縣鳴門市撫養町小桑島字前濱127</p> <p>(5) 日本國德島縣鳴門市撫養町便財天字11-54</p> <p>(6) 日本國德島縣鳴門市撫養町立岩字四枚80-2-A201</p> <p>(7) 日本國德島縣德島市北田宮4-4-19</p>
	姓 名 (名稱)	日商・大塚製藥廠股份有限公司
三、申請人	國 籍	日 本
	住、居所 (事務所)	日本國德島縣鳴門市撫養町立岩字芥原115
	代 表 人 姓 名	大塚芳滿

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

號 438806

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權
 1995, 12, 27 特願平7-340909

有關微生物已寄存於： ， 寄存日期： ， 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

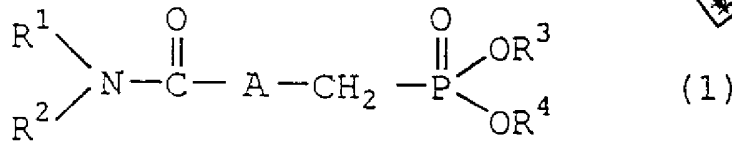
本發明係關於一種新穎的磷酸二酯衍生物。

本發明衍生物為文獻未記載之新穎化合物。

本發明之目的如後述般在於提供一種作為醫藥品有用之化合物。

若依本發明可提供一種如下述通式(1)所示之新穎衍生物。

一種磷酸二酯衍生物，係以通式(1)表示



[式中，R¹係表示環烷基、具有選自由低級烷氧基、低級烷基、鹵原子、鹵素取代低級烷基、低級烷醯基、硝基、苯甲醯基、氰基、N-低級烷基胺甲醯基、N-苯基低級烷基胺甲醯基、N-(鹵素取代苯基)胺甲醯基及N,N-二低級烷基胺甲醯基所構成之群中之1~3個作為取代基之苯基、具有鹵素取代低級烷基作為取代基之1,3,4-噻二唑-2-基、噻二唑基、具有被鹵原子所取代之吡啶基、苯環上具有低級烷氧基1~2個之苯並噻唑-2-基或4,5-二氫噻吩並[3,2-e]苯並噻唑-2-基，R²表示氫原子或苯基低級烷基，R³及R⁴分別表示低級烷基，A表示選自吡啶環、噻吩環及苯基取代噻唑環之雜環。]

於表示本發明衍生物之通式(1)中所定義的各基，係如下述般。

亦即，環烷基可例示環丙基、環丁基、環戊基、環己

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(2)

基、環庚基、環辛基等之碳數3~8個環烷基。

低級烷基可例示甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基等之碳數1~6個的直鏈或分枝狀烷基。

低級烷氧基可例示甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基等之碳數1~6個的直鏈或分枝狀烷氧基。

鹵原子可例示氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

鹵素取代低級烷基可例示具有1以上之鹵原子作為取代基之上述低級烷基、例如三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、九氟丁基、十一氟戊基、十三氟己基等。

低級烷醯基可例示乙醯基、丙醯基、丁醯基、戊醯基、叔戊醯基、己醯基、庚醯基等碳數2~7個之烷醯基。

N-低級烷基胺甲醯基可例示N-甲基胺甲醯基、N-乙基胺甲醯基、N-丙基胺甲醯基、N-丁基胺甲醯基、N-戊基胺甲醯基、N-己基胺甲醯基等。

N-苯基低級烷基胺甲醯基可例示N-苯甲基胺甲醯基、N-(2-苯乙基)胺甲醯基、N-(3-苯丙基)胺甲醯基、N-(4-苯丁基)胺甲醯基、N-(5-苯戊基)胺甲醯基、N-(6-苯己基)胺甲醯基等。

N-(鹵素取代苯基)胺甲醯基可例示N-(4-氯苯基)胺甲醯基、N-(3-氯苯基)胺甲醯基、N-(2-氯苯基)胺甲醯基、N-(4-氟苯基)胺甲醯基、N-(4-溴苯基)胺甲醯基、N-(4-碘苯基)胺甲醯基等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明(3)

N,N-二低級烷基胺甲醯基可例示N,N-二甲基胺甲醯基、N,N-二乙基胺甲醯基、N,N-二丙基胺甲醯基、N,N-二丁基胺甲醯基、N,N-二戊基胺甲醯基、N,N-二己基胺甲醯基、N-甲基-N-乙基胺甲醯基等。

苯基低級烷基可例示苯甲基、1-苯基乙基、2-苯乙基、3-苯丙基、4-苯丁基、5-苯戊基、6-苯己基等。

噻唑基乃包含2-噻吩基、4-噻吩基、5-噻吩基。

具有鹵素取代低級烷基之1,3,4-噻二唑-2-基可例示5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-五氟乙基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-七氟丙基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-九氟丁基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-十一氟戊基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-十三氟己基-1,3,4-噻二唑-2-基等。

具有被鹵原子取代之吡啶基可例示2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-溴-2-吡啶基、5-氯-2-吡啶基、5-氟-2-吡啶基、5-碘-2-吡啶基、5-溴-3-吡啶基、3-溴-4-吡啶基等。

苯環上具有1~2個低級烷氧基之苯並噻唑-2-基可例示4-甲氧基苯並噻唑-2-基、5-甲氧基苯並噻唑-2-基、6-甲氧基苯並噻唑-2-基、7-甲氧基苯並噻唑-2-基、4-乙氧基苯並噻唑-2-基、4-丙氧基苯並噻唑-2-基、4-丁氧基苯並噻唑-2-基、4-戊氧基苯並噻唑-2-基、4-己氧基苯並噻唑-2-基、4,6-二甲氧基苯並噻唑-2-基、4,7-二甲氧基苯並噻唑-2-基、5,7-二甲氧基苯並噻唑-2-基、5,6-二甲氧基苯並噻唑-2-基、4,6-二乙氧基苯並噻唑-2-基、4,6-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明(4)

丙氧基苯並噻唑-2-基等。

具有選自低級烷氧基、低級烷基、鹵原子、鹵素取代低級烷基、低級烷醯基、硝基、苯甲醯基、氟基、N-低級烷基胺甲醯基、N-苯基低級烷基胺甲醯基、N-(鹵素取代苯基)胺甲醯基及N,N-二低級烷基胺甲醯基之群中1~3個作為取代基的苯基可例示除苯基之外，如下之各取代苯基。

4-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-丙氧基苯基、4-丁氧基苯基、4-戊氧基苯基、4-己氧基苯基、4-氟苯基、4-碘苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-甲苯基、3-甲苯基、2-甲苯基、4-乙苯基、4-丙苯基、4-丁苯基、4-戊苯基、4-己苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、2-三氟甲基苯基、4-五氟乙基苯基、4-七氟丙基苯基、4-九氟丁基苯基、4-十一氟戊基苯基、4-十三氟己基苯基、2-乙醯苯基、3-乙醯苯基、4-乙醯苯基、2-丙醯苯基、2-丁醯苯基、2-戊醯苯基、2-叔戊醯苯基、2-己醯苯基、2-庚醯苯基、2-硝苯基、3-硝苯基、4-硝苯基、2-苯甲醯苯基、3-苯甲醯苯基、4-苯甲醯苯基、4-氟苯基、3-氟苯基、2-氟苯基、4-(N-甲基胺甲醯基)苯基、3-(N-甲基胺甲醯基)苯基、2-(N-甲基胺甲醯基)苯基、2-(N-乙基胺甲醯基)苯基、2-(N-丙基胺甲醯基)苯基、2-(N-丁基胺甲醯基)苯基、2-(N-戊基胺甲醯基)苯基、2-(N-己基胺甲醯基)苯基、2-(N-苯甲基胺甲醯基)苯基、3-(N-苯甲基胺甲醯基)苯基、4-(N-苯甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

基胺甲醯基)苯基、2-[N-(2-苯乙基)胺甲醯基]苯基、2-[N-(4-氯苯基)胺甲醯基]苯基、2-[N-(2-氯苯基)胺甲醯基]苯基、3-[N-(4-氯苯基)胺甲醯基]苯基、4-[N-(4-氯苯基)胺甲醯基]苯基、2-[N-(4-溴苯基)胺甲醯基]苯基、4-(N,N-二甲基胺甲醯基)苯基、3-(N,N-二甲基胺甲醯基)苯基、2-(N,N-二甲基胺甲醯基)苯基、2-(N,N-二乙基胺甲醯基)苯基、2-(N,N-二丙基胺甲醯基)苯基、2-(N,N-二丁基胺甲醯基)苯基、2-(N,N-二戊基胺甲醯基)苯基、2-(N,N-二己基胺甲醯基)苯基、2-(N-甲基-N-乙基胺甲醯基)苯基、4-氯-2-甲基苯基、4-溴-2-甲基苯基、2-氯-4-甲基苯基、2-溴-4-甲基苯基、2-乙醯基-4-氯苯基、2-乙醯基、4-溴苯基、4-乙醯基-2-氯苯基、4-乙醯基-2-溴苯基、2-苯甲醯基-4-氯苯基、2-苯甲醯基-4-溴苯基、4-苯甲醯基-2-氯苯基、4-苯甲醯基-2-溴苯基、2-氯-4-氯苯基、4-氯-2-氯苯基、2-溴-4-氯苯基、4-溴-2-氯苯基、5-氯-2-(N-甲基胺甲醯基)苯基、5-溴-2-(N-甲基胺甲醯基)苯基、4-溴-2-(N,N-二甲基胺甲醯基)苯基、4-氯-2-(N,N-二甲基胺甲醯基)苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、2,5-二氯苯基、2-(N-甲基胺甲醯基)-4-硝苯基、2-(N-甲基胺甲醯基)-5-硝苯基、3-氯-2-(N-甲基胺甲醯基)苯基、3-溴-2-(N-甲基胺甲醯基)苯基、2-(N-苯甲基胺甲醯基)-3-氯苯基、2-(N-苯甲基胺甲醯基)-3-溴苯基、2-(N-苯甲基胺甲醯基)-5-氯苯基、2-(N-苯甲基胺甲醯基)-5-溴苯基、3,5-二氯-2-(N-甲基胺甲醯基)苯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(6)

、3,5-二溴-2-(N-甲基胺甲醯基)苯基、4,5-二氯-2-(N-甲基胺甲醯基)苯基、3-氯-2-[N-(4-氯苯基)胺甲醯基]苯基、5-氯-2-[N-(4-氯苯基)胺甲醯基]苯基、3-溴-2-[N-(4-氯苯基)胺甲醯基]苯基、3-氯-2-[N-(4-溴苯基)胺甲醯基]苯基、2-甲氧基-6-(N-甲基胺甲醯基)苯基、2-乙氧基-6-(N-甲基胺甲醯基)苯基、4-甲氧基-2-(N-甲基胺甲醯基)苯基、2-乙醯基-3,5-二氯苯基、2-乙醯基-3,5-二溴苯基、2,4,6-三甲基苯基、4-甲氧基-3,5-二第三丁基苯基、3,5-二溴-2-氟苯基、3,5-二溴-2-(N,N-二甲基胺甲醯基)苯基、2-乙醯基-3-溴-5-氯苯基等。

於上述通式(1)所示之磷酸二酯衍生物具有降低脂質作用、降低血糖作用、惡液質改善治療作用、白內障預防及治療作用等，可用來作為高脂質血症治療劑、糖尿病治療劑、抗腫瘍劑、白內障預防及治療劑等。尤其，本發明衍生物具有如下特徵：對水之溶解度高、很容易調製成投與所適用之液劑形態，而且很少副作用。

適用於上述各種醫藥用途之本發明衍生物可例示：(a) R^2 為氫原子之化合物、(b) A 為噻吩環之上述(a)之化合物、(c) R^1 具有鹵素取代低級烷基作為取代基之1,3,4-噻二唑-2-基、噻唑基、於苯環上具有1個低級烷氧基之苯並噻唑-2-基、4,5-二氫噻吩並[3,2-e]苯並噻唑-2-基或具有鹵原子作為取代基進一步具有選自低級烷醯基、氟基及N,N-二低級烷基胺甲醯基之取代基的苯基之上述(b)化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

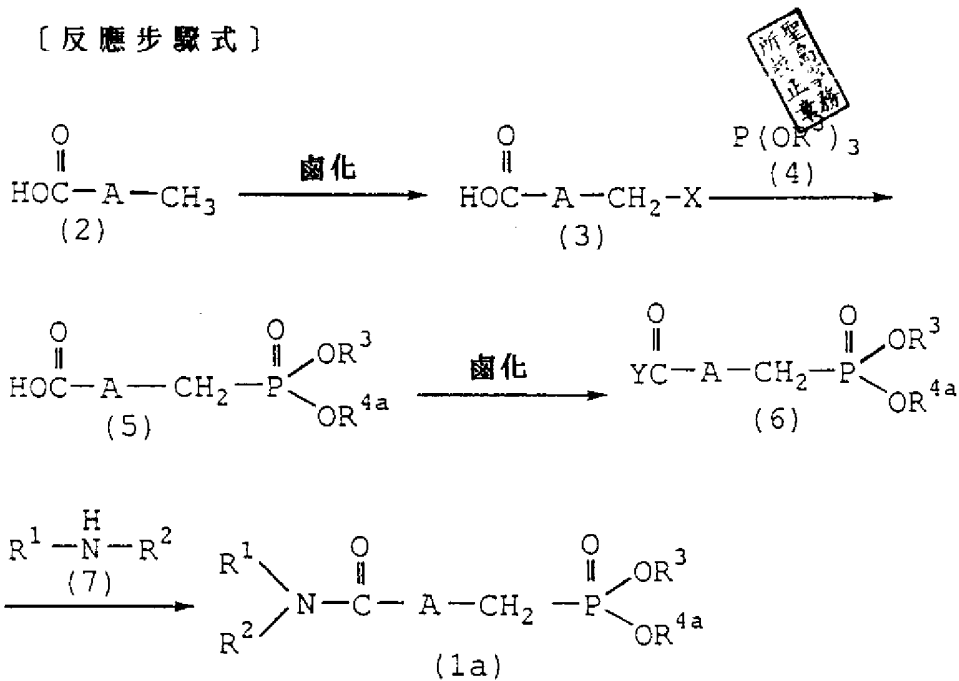
水

五、發明說明 (7)

其中尤以5-[N-(2-乙醯基-4-氯苯基)胺甲醯基]-2-噁吩甲基磷酸二乙酯為佳。

以下，若詳述有關本發明磷酸二酯衍生物之製造方法，可依下述反應步驟式所示之方法來製造。

[反應步驟式]



[式中，R¹、R²、R³及A同於前述。R^{4a}與R³相同，X及Y分別表示鹵原子。]

上述反應步驟式所示之化合物(2)的鹵化反應可在例如苯、四氯化碳等無活性溶劑中、過氧化苯甲醯基、偶氮雙異丁腈(AIBN)、第三丁基氫過氧化物等融媒存在下，使用N-溴琥珀酸醯亞胺、N-氯琥珀酸醯亞胺、溴等之鹵化劑來實施。鹵化劑之使用量對化合物(2)一般為等莫耳量~約1.1倍莫耳量，反應係在約50℃~溶劑之沸點的加熱條件下，進行約5~20小時。

上述所得到之化合物(3)與亞磷酸三烷酯(4)之反應，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明(8)

係在不對反應造成不佳影響之溶劑，例如低級醇類、芳香族乃至脂肪族烴類、二甲基甲醯胺(DMF)等溶劑中或無溶劑下，宜在無溶劑下進行。化合物(4)之使用量相對於化合物(3)可為等莫耳量~約5倍莫耳量左右。反應溫度宜為130~180°左右，反應一般約以0.5~3小時左右完成。

上述所得到之化合物(5)的繼續鹵化反應可適用一般所知之酸鹵化物的製法來實施。於此反應中可使用例如二乙醚、四氫呋喃(THF)、二氯甲烷、氯仿、苯等之無活性溶劑作為溶劑，使用五氯化磷、氧氯化磷、硫酰氯、乙二醯氯、亞磺酰氯等作為鹵化劑。反應條件係亦可在室溫~溶劑之沸點的加熱條件下，進行約1~5小時。

繼而，使所得到之化合物(6)與胺類(7)反應，可得到目的之本發明化合物(1a)。該反應係使用三乙胺、二乙基苯胺、N-甲基嗎啉、吡啶、4-二甲基胺基吡啶等之第三級胺類，在無活性溶劑中、室溫~溶劑之沸點的溫度條件下，處理約0.5~10小時。無活性溶劑可例示苯、甲苯、二乙醚、THF、1,2-二甲氧基乙烷、二氯甲烷等。又，上述胺類(7)脫酸劑之使用量兩者均相對於一般化合物(6)宜為等其耳~過剩量。

依上述反應步驟式所示之方法所得到的目的化合物可藉一般之分離方法而很容易單離精製。該方法可例示如吸附色層分析、預製薄層色層分析、再結晶、溶劑萃取等。

以本發明化合物作為有效成分之醫藥製劑一般可使用該有效成分化合物以及製劑單體而形成一般醫藥劑組成物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

的形態。該製劑單體依照製劑之使用形態，可例示一般所使用之充填劑、增量劑、結合劑、附濕劑、崩壞劑、表面活性劑、滑澤劑等之稀釋劑乃至賦形劑，此等可依照所得之製劑的投與單位形態而適當選擇使用。

醫藥製劑之投與單位形態，可依照治療目的而選擇各種形態，其代表性者可舉例錠劑、丸劑、散劑、液劑、懸濁劑、乳劑、顆粒劑、膠囊劑、栓劑、注射劑（液劑、懸濁劑等）等。

成形為錠劑的形態時，上述製劑擔體可使用例如乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素、矽酸、磷酸鉀等之賦形劑、水、乙醇、丙醇、單糖漿、葡萄糖液、澱粉液、明膠溶液、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯基吡咯酮等之結合劑、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、低取代度羥丙基纖維素、乾燥澱粉、藻酸鈉、瓊脂粉、昆布粉末、碳酸氫鈉、碳酸鈣等之崩壞劑、聚氧伸乙烷山梨聚糖脂肪酸酯類、月桂硫酸鈣、硬脂酸單甘油酯等之界面活性劑、白糖、硬脂酸、可可奶油、氫添加油等之崩壞抑制劑、第4級鈹鹽基、月桂基硫酸鈉等之吸收促進劑、甘油、澱粉等之保濕劑、澱粉、乳糖、高嶺土、膨土、膠體狀矽酸等之吸附劑、精製滑石、硬脂酸鹽、硼酸粉、聚乙二醇等之滑澤劑等。進而，錠劑係依需要可製成施予一般劑皮之錠劑，例如糖衣錠、明膠被覆錠、腸溶被錠、薄膜被覆錠或二重錠、多層錠。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

以

五、發明說明(10)

形成丸劑時，製劑擔體可使用例如葡萄糖、乳糖、澱粉、可可脂、硬化植物油、高嶺土、滑石等之賦形劑、阿拉伯膠粉、黃蓍膠粉、明膠、乙醇等之結合劑、昆布、瓊脂等之崩壞劑等。

形成錠劑形態時，製劑擔體可使用例如聚乙二醇、可可脂、高級醇、高級醇之酯類、明膠、半合成甘油酯等。

膠囊劑係依常用方法使本發明之有效成分化合物與上述例示之各種製劑擔體混合而充填於使用硬質明膠膠囊、軟質膠囊等。

含本發明化合物之液劑、乳劑、懸濁劑等之注射劑宜經殺菌且與血液等張力，形成此等形態時，稀釋劑可使用例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、乙氧基化異硬脂醇、聚氧化異硬脂醇、聚氧伸乙烷基山梨聚糖脂肪酸酯類等。又，此時，為調整等張性的溶液，亦可於本發明藥劑中含有充分量的食鹽、葡萄糖、甘油，又，亦可添加一般之溶解補助劑、緩衝劑、無痛化劑等。

進而，於各種形態之醫藥藥劑中，依需要亦可含有著色劑、保存劑、香料、風味劑、甘味劑等或其他的醫藥品。

上述醫藥製劑之投與方法並無特別限制，可依照各種製劑形態、患者之年齡、性別以及其他條件、病患之程度等來決定。例如錠劑、丸劑、液劑、懸濁劑、乳劑、顆粒劑及膠囊劑係經口投與，注射劑可單獨或與葡萄糖、胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明 (11)

酸等一般之補液混合而靜脈內投與，進而依需要可單獨肌肉內、皮內、皮下或腹腔內投與，瘞劑可直腸內投與。

於上述醫藥製劑中應含有之通式(1)所示的本發明有效成分化合物的量並無特別限定，可自廣範圍適宜選擇，但一般於醫藥製劑中宜含有約1~70重量%左右。

又，其投與量係依其用法、患者之年齡、性別及其他條件、疾病之程度等而適當選擇，但通常有效成分即本發明化合物之量宜為每1日體重每1 kg為約0.5~20 mg，該製劑每1日可分成1~4次投與。

用以實施發明之最佳形態

為更進一步詳細說明本發明，於以下舉出本發明化合物之製造例作為實施例。進而，舉出利用本發明化合物所實施之藥理試驗例及本發明化合物的製劑之調製例（製劑例）。

實施 1

5-[N-(4-甲氧基苯基)胺甲醯基]-2-噁吩甲基膦酸二乙酯之製造

使5-甲基-2-噁吩碳酸100 g、N-溴琥珀酸醯亞胺125.2 g及過氧化苯甲醯基7 g懸濁於四氯化碳840 ml中，激烈攪拌同時並加熱至90℃。反應開始後，使反應溫度上昇至100℃，再直接以同溫度攪拌2小時。反應混合物冷卻至0℃後，於反應混合物中加入正己烷500 ml。過濾取出析出結晶，以正己烷100 ml洗淨。所得到之粗結晶懸濁於水2升中，在室溫下攪拌10分鐘。再度過濾取出懸濁之結晶，以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

水 200 ml 洗淨。所得到之結晶從乙醇-水再結晶，得到目的之 5-溴甲基-2-噻吩磺酸之無色結晶 84 g。

於上述所得到之 5-溴甲基-2-噻吩磺酸 84 g 中加入亞磷酸三乙酯 189 g，在 160℃ 下加熱攪拌 1 小時。使反應混合物溶解於乙醇 200 ml 中，冰冷攪拌下，於此溶液中徐緩滴下 4N 氫氧化鈉水溶液 190 ml。在室溫下攪拌 12 小時後，於反應混合物中加入二氯甲烷 200 ml 而分液，於所得到之水層中加入 30% 鹽酸水溶液 300 ml，以氯仿萃取。氯仿層於無水硫酸鎂上進行乾燥，溶劑以減壓餾去，而得到 5-[(二乙氧基磷醯基)甲基]-2-噻吩磺酸之無色結晶 95 g。融點 77-78℃。

於上述所得到之 5-[(二乙氧基磷醯基)甲基]-2-噻吩磺酸 5.6 g 中加入硫醯氯 12 g，在室溫下攪拌 4 小時。反應混合物中之過剩的硫醯氯減壓餾去，而得到油狀物之 5-[(二乙氧基磷醯基)甲基]-2-噻吩磺氯化物 5.8 g。

使 4-甲氧基苯胺 2.46 g 與吡啶 20 ml 溶解於乾燥二氯甲烷 20 ml 中，冰冷攪拌下，於此混合物中滴下 5-[(二乙氧基磷醯基)甲基]-2-噻吩磺氯化物 5.80 g 之乾燥二氯甲烷 20 ml 溶液。在室溫下攪拌 12 小時後，反應混合物中加入 10% 鹽酸水溶液 50 ml，以氯仿萃取。氯仿層以水 50 ml 洗淨後，在無水硫酸鎂上乾燥，減壓餾去溶劑。殘渣添附於矽凝膠管柱色層分析(層間溶劑：氯仿-乙酸乙酯=1:1)，所得到之粗結晶從二氯甲烷-正己烷再結晶，而得到目的化合物之無色結晶 3.0 g。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(13)

所得到之化合物視為化合物1而將其構造及融點表示於第1表中。

實施例2~28

與實施例1同樣方法實施，得到所希望之各化合物。所得到之各化合物視為化合物2~化合物28，將其等之構造及融點(但，對於油狀物則為NMR數據)表示於第1表中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

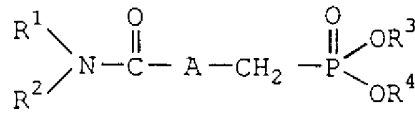
裝

訂

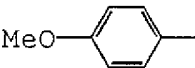

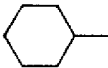
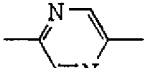
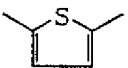
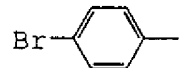
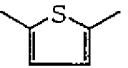
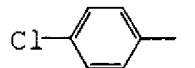
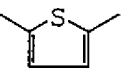
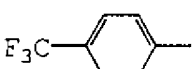

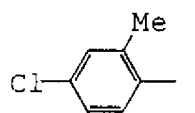
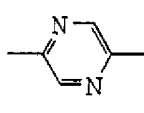
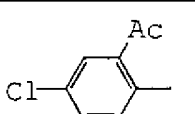
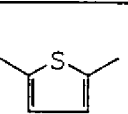
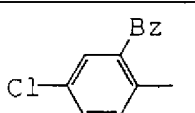
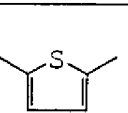
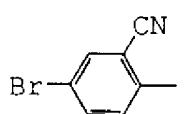
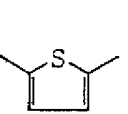
線

五、發明說明(14)

第 1 表



Me = 甲基、Et = 乙基、Ph = 苯基、Bn = 苯甲基
 Ac = 乙酰基、Bz = 苯甲酰

No.	R ¹	R ²	R ³ =R ⁴	A	融點(°C)
1		H	Et		146~147
2		H	Et		114~115
3	Ph	H	Et		151~152
4		H	Et		168~171
5		Bn	Et		油狀物
6		H	Et		178~179
7		H	Et		142.5~ 143.5
8		H	Et		115~116
9		H	Et		油狀物
10		H	Et		155~156

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (15)

第 1 表 (續)



No.	R ¹	R ²	R ³ =R ⁴	A	融點 (°C)
11		H	Et		110~111
12		H	Et		177~178.5
13		H	Et		171~172
14		H	Et		135~137
15		H	Et		169~172
16		H	Et		128~130

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

第 1 表 (續)



No.	R ¹	R ²	R ³ =R ⁴	A	融點 (°C)
17		H	Et		156~158
18		H	Et		221.5~ 223.5
19		H	Et		231~233
20		H	Et		180~182
21		H	Et		207~210
22		H	Et		144~145

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

五、發明說明 (17)

第 1 表 (續)



No.	R ¹	R ²	R ³ =R ⁴	A	融點 (°C)
23		H	Et		146~148
24		H	Et		152~154
25		H	Et		153~154
26		H	Et		155~158
27		H	Et		183~185
28		H	Et		104.5 ~ 105.5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(18)

第1表(續)



No.	¹ H-NMR(CDC1 ₃ ; 內部標準=TMS) 分析結果(δ值; ppm)
5	1.25(6H, t, J=7.1Hz), 3.22(2H, d, J=21.3Hz), 4.0-4.1(4H, m), 5.00(2H, s), 6.7-6.8(2H, m), 6.98(2H, dd, J=2.2, 6.7Hz), 7.2-7.3(7H, m)
9	1.31(6H, t, J=7.0Hz), 3.39(2H, d, J=21.3Hz), 4.1-4.2(4H, m), 7.0-7.2(1H, m), 7.5-7.7(8H, m), 8.77(1H, dd, J=1.9, 7.6Hz), 11.78(1H, s)

又，除記載於上述實施例之化合物外，若例示本發明所包含之代表性化合物，如以下般。

*5-[N-(2-乙醯基-4-氯苯基)胺甲醯基]-2-噻吩甲基
磷酸二甲酯

*5-[N-(2-乙醯基-4-氯苯基)胺甲醯基]-2-噻吩甲基
磷酸二異丙酯

*5-[N-(2-乙醯基-4-氯苯基)胺甲醯基]-2-噻吩甲基
磷酸甲、乙酯

*5-[N-(2-乙醯基-4-溴苯基)胺甲醯基]-2-噻吩甲基
磷酸二乙酯

*5-[N-(2-乙醯基-4-氯苯基)胺甲醯基]-4-苯基-2-噻
吩甲基磷酸二乙酯

*5-[N-(2-乙醯基-4-氯苯基)胺甲醯基]-2-吡喃甲基
磷酸二乙酯

*5-(N-環己基胺甲醯基)-2-噻吩甲基磷酸二乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(19)

*5-[N-(4-三氟甲基苯基)胺甲醯基]-2-噻吩甲基膦酸
二乙酯

*5-[N-(4-氯-2-甲基苯基)胺甲醯基]-2-噻吩甲基膦
酸二乙酯

*5-[N-(4-溴-2-氟基苯基)胺甲醯基]-2-吡喃甲基膦
酸二乙酯

*5-[N-(4-溴-2-氟基苯基)胺甲醯基]-4-苯基-2-噻唑
甲基膦酸二乙酯

*5-[N-[4-溴-2-(N,N-二甲基胺甲醯基)苯基]胺甲醯
基]-2-吡喃甲基膦酸二乙酯

*5-[N-[4-溴-2-(N,N-二甲基胺甲醯基)苯基]胺甲醯
基]-4-苯基-2-噻唑甲基膦酸二乙酯

*5-[N-(4,5-二氫噻吩並[3,2-e]苯並噻唑-2-基)胺甲
醯基]-2-吡喃甲基膦酸二乙酯

*5-[N-(4,5-二氫噻吩並[3,2-e]苯並噻唑-2-基)胺甲
醯基]-4-苯基-2-噻唑甲基膦酸二乙酯

*4-[N-(2-乙醯基-4-氯苯基)胺甲醯基]-2-噻吩甲基
膦酸二乙酯

*5-[N-(2-乙醯基-4-氯苯基)胺甲醯基]-3-噻吩甲基
膦酸二乙酯

*4-[N-(2-乙醯基-4-氯苯基)胺甲醯基]-3-噻吩甲基
膦酸二乙酯

*4-[N-(2-乙醯基-4-氯苯基)胺甲醯基]-5-苯基-2-噻
吩甲基膦酸二乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(20)

*6-[N-(2-乙醯基-4-氯苯基)胺甲醯基]-2-吡喃甲基
磷酸二乙酯

*5-[N-(4-甲氧基苯並噻唑-2-基)胺甲醯基]-2-吡喃
甲基磷酸二乙酯

*5-[N-(4-甲氧基苯並噻唑-2-基)胺甲醯基]-4-苯基
-2-噻唑甲基磷酸二乙酯

*5-[N-(4-乙醯基-2-氯苯基)胺甲醯基]-2-噻吩甲基
磷酸二乙酯

*5-[N-(2-乙醯基-4-氟苯基)胺甲醯基]-2-噻吩甲基
磷酸二乙酯

*5-[N-(2-乙醯基-4-碘苯基)胺甲醯基]-2-噻吩甲基
磷酸二乙酯

*5-[N-苯甲基-N-(4-氯苯基)胺甲醯基]-2-吡喃基甲
基磷酸二乙酯

*5-[N-苯甲基-N-(4-氯苯基)胺甲醯基]-4-苯基-2-噻
唑甲基磷酸二乙酯

*5-[N-(2-乙醯基-4-氯苯基)-N-苯甲基胺甲醯基]-2-
噻吩甲基磷酸二乙酯

*5-[N-苯甲基-N-(4-溴-2-氟基苯基)胺甲醯基]-2-噻
吩甲基磷酸二乙酯

藥理試驗例 1

Triton誘發高脂質血症大鼠中，本發明化合物之高脂
質血症預防及治療效果乃依黑白等人之方法[Biochem.

Biophys. Acta, 489, 119 (1977)]而實施於下。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明(21)

亦即，對6~7週大Wistar系雄性大鼠1群5隻(試驗群)尾靜脈內投與一預先溶解於生理食鹽水中之Triton WR1339 300 mg/kg，同時以懸濁液形態(乃使供試化合物100 mg/kg懸濁於0.5%羧甲基纖維素鈉(CMC-Na)液中)經口投與。

又，對照群係對一已投與上述Triton之同大鼠1群5隻只經口投與0.5% CMC-Na水溶液之群。

各群大鼠均於Triton投與24小時後採血，使用三甘油酯G一測試和光(和光純藥工業社製)而測定血漿中三甘油酯(TG)量。

以對照群中之上述測定值作為基準，從試驗群中之測定值依下式算出血漿中TG量降低率(%)。又，供試大鼠任一隻均使之從Triton投與前至採血終了絕食，但，水則自由攝取。

血漿中TG量降低率(%) =

$$[1 - (\text{試驗群值}) / (\text{對照群值})] \times 100$$

結果表示於下述表2中。

第2表

供試化合物(實施例編號)	血漿中TG降低率(%)
8	71
19	14
20	31

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

詠

五、發明說明 (22)

從第 2 表可知所試驗之本發明化合物任一者均具有 TG 量降低作用，就此可知對高脂質血症之預防及治療很有效。

藥理試驗例 2

於正常大鼠中，本發明化合物之高脂質血症預防及治療效果，實施如下。

亦即，對 6 - 7 週大 Wistar 系雄系大鼠一群 5 隻（試驗群）將供試化合物 100 mg/kg 以懸濁於 5% 阿拉伯橡膠液之懸濁液形態分別於試驗開始日午前 9 時及翌日午前 9 時經口投與。

又，對照群係對同大鼠 1 群 5 隻只經口投與 5% 阿拉伯橡膠液之群。

各群大鼠均於最終投與之 4 小時後採血，而使用三甘油酯 G 一測試和光（和光純藥工業社製）測定血漿中三甘油酯 (TG) 量。

以對照群中之上述測定值作為基準，而從試驗群中之測定值依下式算出血漿中 TG 量降低率 (%)。又，供試大鼠任一隻均使之從 Triton 之投與前至採血終了絕食，但水係自由攝取。

血漿中 TG 量降低率 (%) =

$$[1 - (\text{試驗群值}) / (\text{對照群值})] \times 100$$

結果表示於下述第 3 表中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

詠

五、發明說明 (23)

第 3 表

供試化合物(實施例編號)	血漿中TG降低率(%)
4	10
10	28
14	14
15	37
16	17

從第 3 表可知，所試驗之本發明化合物任一者均具有 TG 量降低作用，就此可知對高脂質血症之預防及治療很有效。

製劑例 1 錠劑之調製

使用實施例 8 所得之本發明化合物作為有效成分，而依如下之配方調製每 1 錠含有其 250 mg 之錠劑 (2000 錠)

實施例 8 所得到之本發明化合物	500 g
乳糖 (日本藥局方品)	67 g
玉米澱粉 (日本藥局方品)	33 g
羧甲基纖維素鈣 (日本藥局方品)	25 g
甲基纖維素 (日本藥局方品)	12 g
硬脂酸鎂 (日本藥局方品)	3 g
全量	640 g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (24)

亦即，依上述配方，充分混合實施例 8 所得到之本發明化合物、乳糖、玉米澱粉及羧甲基纖維素鈣，使用甲基纖維素水溶液而使混合物顆粒化，通過 24 網目之篩，將此與硬脂酸鎂混合，押製成錠劑，得到目的之錠劑。

製劑例 2 膠囊劑之調製

使用實施例 8 所得到之本發明化合物作為有效成分，而依如下之配方調製每 1 膠囊含有其 250 mg 之硬質明膠膠囊 (2000 膠囊)。

實施例 8 所得到之本發明化合物	500 g
結晶纖維素 (日本藥局方品)	60 g
玉米澱粉 (日本藥局方品)	34 g
滑石 (日本藥局方品)	4 g
硬脂酸鎂 (日本藥局方品)	2 g
<hr/>	
全量	600 g

亦即，依上述配方，使各成分形成細微粉末，混合成均一混合物後，充填至具有預定尺寸之經口投與用明膠膠囊，而得到目的之膠囊劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

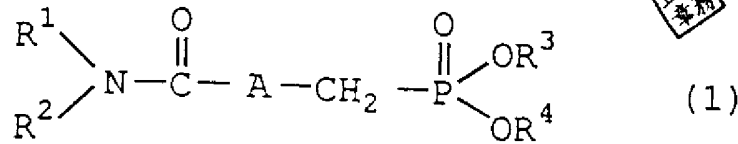
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 膦酸二酯衍生物)

本發明之膦酸二酯衍生物，係以通式 (1) 示。

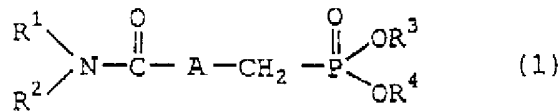


[式中，R¹係表示環烷基、具有選自由低級烷氧基、低級烷基、鹵原子、鹵素取代低級烷基、低級烷醯基、硝基、苯甲醯基、氰基、N-低級烷基胺甲醯基、N-苯基低級烷基胺甲醯基、N-(鹵素取代苯基)胺甲醯基及N,N-二低級烷基胺甲醯基所構成之群中之1~3個作為取代基之苯基、具有鹵素取代低級烷基作為取代基之1,3,4-噻二唑-2-基、噻

(接下頁)

英文發明摘要 (發明之名稱： PHOSPHONIC DIESTER DERIVATIVES)

The present invention provides a phosphonic diester derivative useful as treating agents for hyperlipidemic diseases, diabetes and tumor, and treating or preventing agents for cataract, said derivative being represented by the following general formula:



wherein R¹ represents cycloalkyl, phenyl which may have 1-3 substituents selected from the group consisting of lower alkoxy, lower alkyl, halogen, halogen-substituted lower alkyl, lower alkanoyl, nitro, benzoyl, cyano, N-(lower)alkyl-carbamoyl, N-phenyl(lower)alkylcarbamoyl, N-(halogen-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

(承上頁)

二噻基、具有被鹵原子所取代之吡啶基、苯環上具有低級烷氧基1~2個之苯並噻唑-2-基或4,5-二氫噻吩並[3,2-e]苯並噻唑-2-基, R²表示氫原子或苯基低級烷基, R³及R⁴分別表示低級烷基, A表示選自吡啶環、噻吩環及苯基取代噻唑環之雜環。]

, 且可提供來作為高脂質血症治療劑、糖尿病治療劑、抗腫瘍劑、白內障預防及治療劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱:)

substituted phenyl)carbamoyl and N,N-di(lower)alkylcarbamoyl, 1,3,4-tiadiazol-2-yl having halogen-substituted lower alkyl as a substituent, thiazolyl, optionally halogen-substituted pyridyl, benzothiazol-2-yl having 1 or 2 lower alkoxy on the phenyl ring, or 4,5-dihydroxythieno[3,2-e]benzothiazol-2-yl; R² represents hydrogen or phenyl(lower)alkyl; R³ and R⁴ independently represent lower alkyl; and A represents a hetero ring selected from the group consisting of pyrazine, thiophene and phenyl-substituted thiazole.

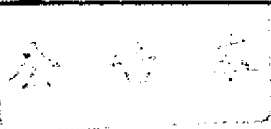


訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

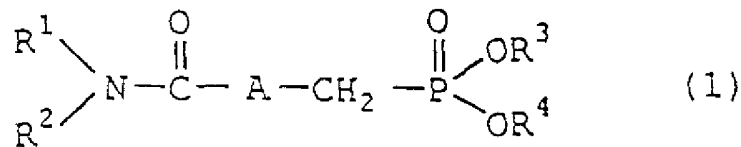
六、申請專利範圍



第85116065號申請專利範圍修正本

修正日期：89年11月

1. 一種磷酸二酯衍生物，係以通式(1)表示



[式中，R¹係表C₁~C₄示環己基、具有選自C₁~C₄烷氧基、C₁~C₄烷基、鹵原子、CF₃基、C₁~C₆烷醯基、硝基、苯甲醯基、氟基、N-C₁~C₄烷基胺甲醯基、N-苯基C₁~C₄烷基胺甲醯基、N-(鹵素取代苯基)胺甲醯基及N,N-二C₁~C₄烷基胺甲醯基所構成之群中之1~3個作為取代基之苯基、具有CF₃基作為取代基之1,3,4-噻二唑-2-基、噻唑基、具有被鹵原子所取代之吡啶基、苯環上具有1~2個C₁~C₄烷氧基之苯並噻唑-2-基或4,5-二氫噻吩並[3,2-e]苯並噻唑-2-基，R²表示氫原子或苯基C₁~C₄烷基，R³及R⁴分別表示C₁~C₆烷基，A表示選自吡啶環、噻吩環及一苯基作為取代基之噻唑環的雜環]。

2. 如申請專利範圍第1項之磷酸二酯衍生物，R²為氫原子。
3. 如申請專利範圍第2項之磷酸二酯衍生物，A為噻吩環。
4. 如申請專利範圍第3項之磷酸二酯衍生物，R¹為具有CF₃基作為取代基之1,3,4-噻二唑-2-基、噻唑基、於苯環上具有1個C₁~C₄烷氧基之苯並噻唑-2-基、4,5-二氫噻吩並[3,2-e]苯並噻唑-2-基、或具有鹵原子作為取代基進

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

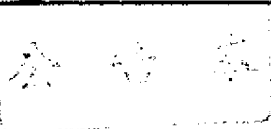
而具有選自 $C_1 \sim C_6$ 烷醯基、氰基及 N,N -二 $C_1 \sim C_4$ 烷基胺甲醯基之取代基的苯基。

5. 如申請專利範圍第4項之磷酸二酯衍生物，係5-[N-(2-乙醯基-4-氯苯基)胺甲醯基]-2-噻吩甲基甲基磷酯二乙酯。
6. 一種用於高脂質血症之治療及預防的醫藥組成物，其特徵在於：含有如申請專利範圍第1項之磷酸二酯衍生物之有效量以及製劑擔體。
7. 一種用於高脂質血症之治療及預防的醫藥組成物，其特徵在於：含有如申請專利範圍第4項之磷酸二酯衍生物之有效量以及製劑擔體。
8. 一種用於高脂質血症之治療及預防的醫藥組成物，其特徵在於：含有如申請專利範圍第5項之磷酸二酯衍生物之有效量以及製劑擔體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

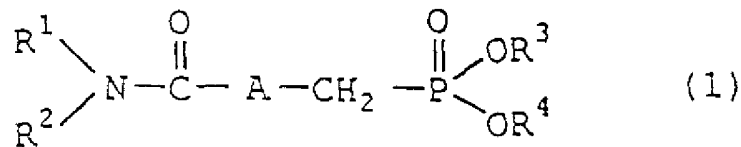
六、申請專利範圍



第85116065號申請專利範圍修正本

修正日期：89年11月

1. 一種磷酸二酯衍生物，係以通式(1)表示



[式中，R¹係表C₁~C₄示環己基、具有選自C₁~C₄烷氧基、C₁~C₄烷基、鹵原子、CF₃基、C₁~C₆烷醯基、硝基、苯甲醯基、氟基、N-C₁~C₄烷基胺甲醯基、N-苯基C₁~C₄烷基胺甲醯基、N-(鹵素取代苯基)胺甲醯基及N,N-二C₁~C₄烷基胺甲醯基所構成之群中之1~3個作為取代基之苯基、具有CF₃基作為取代基之1,3,4-噻二唑-2-基、噻唑基、具有被鹵原子所取代之吡啶基、苯環上具有1~2個C₁~C₄烷氧基之苯並噻唑-2-基或4,5-二氫噻吩並[3,2-e]苯並噻唑-2-基，R²表示氫原子或苯基C₁~C₄烷基，R³及R⁴分別表示C₁~C₆烷基，A表示選自吡啶環、噻吩環及一苯基作為取代基之噻唑環的雜環]。

2. 如申請專利範圍第1項之磷酸二酯衍生物，R²為氫原子。
3. 如申請專利範圍第2項之磷酸二酯衍生物，A為噻吩環。
4. 如申請專利範圍第3項之磷酸二酯衍生物，R¹為具有CF₃基作為取代基之1,3,4-噻二唑-2-基、噻唑基、於苯環上具有1個C₁~C₄烷氧基之苯並噻唑-2-基、4,5-二氫噻吩並[3,2-e]苯並噻唑-2-基、或具有鹵原子作為取代基進

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線