

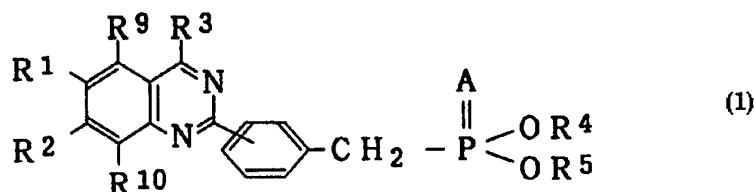


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07F 9/6512, A61K 31/675	A1	(11) 国際公開番号 WO 95/00524 (43) 国際公開日 1995年1月5日 (05.01.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00883 (22) 国際出願日 1994年5月31日 (31. 05. 94) (30) 優先権データ 特願平5/146528 1993年6月17日 (17. 06. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 大塚製薬工場 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.) [JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115 Tokushima, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 黒木保久 (KUROI, Yasuhisa) [JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚189-5 ヴィラセゾン205 Tokushima, (JP) 宮田一義 (MIYATA, Kazuyoshi) [JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町齊田字浜端南58-1 ライトビル302 Tokushima, (JP) 中村静夫 (NAKAMURA, Shizuo) [JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市大津町吉永71-13 Tokushima, (JP) 近藤光由 (KONDO, Mitsuyoshi) [JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町南浜字東浜527-1 ダイアパレス鳴門602 Tokushima, (JP) 岩本武史 (IWAMOTO, Takeshi) [JP/JP] 〒773 徳島県小松島市田浦町近里83-1 ケントパレス徳島南606 Tokushima, (JP)		奈波智恵子 (NABA, Chieko) [JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町南浜字蛭子前東4の4 Tokushima, (JP) 津田可彦 (TSUDA, Yoshihiko) [JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町小桑島字前浜127 Tokushima, (JP) 井上泰秀 (INOUE, Yasuhide) [JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町井財天字ハマ11-54 Tokushima, (JP) 金矢 淳 (KANAYA, Jun) [JP/JP] 〒771-02 徳島県板野郡北島町中村字東開22-7 Tokushima, (JP) 佐藤圭吾 (SATO, Keigo) [JP/JP] 〒771-02 徳島県板野郡松茂町満穂字満穂開拓96-1 Tokushima, (JP) (74) 代理人 弁理士 三枝英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : PHOSPHONIC DIESTER DERIVATIVE

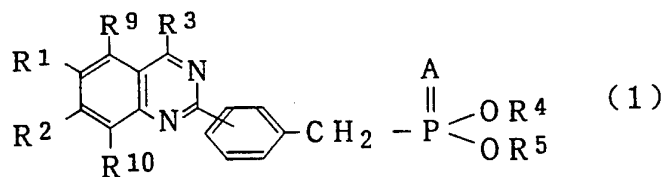
(54) 発明の名称 ホスホン酸ジエステル誘導体



(57) Abstract

A phosphonic diester derivative represented by general formula (1) and useful as remedies for hyperlipidemia, hypertension, diabetes, and so forth. In said formula, A represents oxygen or sulfur; R¹, R², R⁹ and R¹⁰ represent each independently hydrogen, lower alkoxy, nitro, lower alkyl, halogenated lower alkyl or halogen; R³ represents phenyl, -B-R⁶ (wherein B represents oxygen or sulfur; and R⁶ represents hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl, phenyl, phenylated lower alkyl wherein the phenyl may be halogenated, phenoxyalted lower alkyl, lower-alkoxy carbonyl-substituted lower alkyl, carboxylated lower alkyl or lower alkenyl) or -NR⁷R⁸ (wherein R⁷ and R⁸ represent each independently hydrogen, lower alkyl, amino or cycloalkyl, or R⁷ and R⁸ are combined together to form lower alkylene); and R⁴ and R⁵ represent each independently hydrogen or lower alkyl.

(57) 要約 本発明は、一般式



[式中、Aは酸素原子又は硫黄原子を、 R^1 、 R^2 、 R^9 及び R^{10} は同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基、ニトロ基、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基又はハロゲン原子を、 R^3 はフェニル基、基- $\text{B}-\text{R}^6$ （式中、Bは酸素原子又は硫黄原子を、 R^6 は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、フェノキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わす）又は基- NR^7R^8 （式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、アミノ基又はシクロアルキル基を示すか、或は互いに結合して低級アルキレン基を形成する）を、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基をそれぞれ示す。]

で表わされるホスホン酸ジエステル誘導体を提供する。

本発明誘導体は、高脂質血症治療剤、高血圧治療剤、糖尿病治療剤等として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LT	リトアニア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LR	リベリア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	US	米国
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

1

明 細 書

ホスホン酸ジエステル誘導体

技 術 分 野

本発明は新規なホスホン酸ジエステル誘導体に関する。

5

背 景 技 術

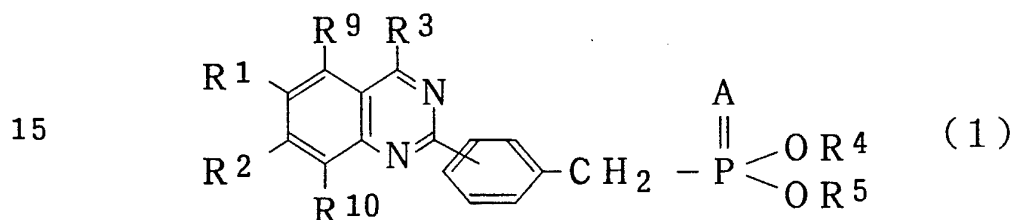
本発明のホスホン酸ジエステル誘導体は文献未載の新規化合物である。

本発明は後記するように医薬品として有用な化合物の提供を目的とする。

10

発 明 の 開 示

本発明によれば下記一般式（１）で表わされるホスホン酸ジエステル誘導体が提供される。



〔式中、Aは酸素原子又は硫黄原子を、R¹、R²、

R⁹及びR¹⁰は同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基、ニトロ基、低級アルキル基、ハロゲン置換

20

低級アルキル基又はハロゲン原子を、R³はフェニル基、基-B-R⁶（式中、Bは酸素原子又は硫黄原子を、R⁶は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキ

2

ル基、フェニル基、フェニル環上に置換基としてハロ
ゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、
フェノキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニ
ル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は低
5 級アルケニル基を表わす)又は基 $-NR^7R^8$ (式中、
 R^7 及び R^8 は同一又は異なって水素原子、低級アル
キル基、アミノ基又はシクロアルキル基を示すか、或
は互いに結合して低級アルキレン基を形成する)を、
 R^4 及び R^5 は同一又は異なって水素原子又は低級ア
10 ルキル基をそれぞれ示す。]

上記一般式(1)の各基としては、具体的にはそれぞ
れ次の各基を例示できる。

即ち、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチ
ル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、
15 tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝
鎖状低級アルキル基を例示できる。

シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、
シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シク
ロヘプチル、シクロオクチル基等を例示できる。

20 低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキ
シ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシル
オキシ基等を例示できる。

3

フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、 α -フェネチル、 β -フェネチル、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、

5 6-フェニルヘキシル、2-ブロモベンジル、2-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、2-ヨードベンジル、3-ブロモベンジル、3-フルオロベンジル、3-クロロベンジル、3-ヨードベンジル、4-ブロモベンジル、4-フルオロベンジル、4-クロロベンジル、4-

10 -ヨードベンジル、4-ブロモ-3-フルオロベンジル、4-ブロモ-2-フルオロベンジル、3-ブロモ-4-フルオロベンジル、2-ブロモ-4-フルオロベンジル、4-ブロモ-3-クロロベンジル、4-ブロモ-2-クロロベンジル、3-ブロモ-4-クロロベンジル、2-

15 ブロモ-4-クロロベンジル、4-ブロモ-3-ヨードベンジル、4-ブロモ-2-ヨードベンジル、3-ブロモ-4-ヨードベンジル、2-ブロモ-4-ヨードベンジル、4-ブロモ-3-フルオロ- α -フェネチル、4-ブロモ-3-フルオロ- β -フェネチル、3-(4-

20 ブロモ-3-フルオロフェニル)プロピル、4-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)ブチル、5-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)ペンチル、6-(4-ブ

ロモ-2-フルオロフェニル)ヘキシル基等を例示できる。

フェノキシ低級アルキル基としては、例えばフェノキシメチル、2-フェノキシエチル、3-フェノキシプロピル、4-フェノキシブチル、5-フェノキシペンチル、6-フェノキシヘキシル基等を例示できる。

低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等を例示できる。

10 ハロゲン置換低級アルキル基としては、例えばクロロメチル、ブロモメチル、フルオロメチル、ヨードメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、ジフルオロメチル、ジヨードメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリフルオロメチル、トリヨードメチル、2, 2-ジフル
15 オロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3-ブロモプロピル、4, 4-ジクロロブチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、6-ヨードヘキシル基等を例示できる。

低級アルキルカルボニル低級アルキル基としては、例
20 えばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチル、ペンチルオキシカルボニルメチル、ヘキシル

5

オキシカルボニルメチル、1-（メトキシカルボニル）
エチル、2-（メトキシカルボニル）エチル、3-（メ
トキシカルボニル）プロピル、4-（メトキシカルボニ
ル）ブチル、5-（メトキシカルボニル）ペンチル、6
5 -（メトキシカルボニル）ヘキシル、1-（エトキシカ
ルボニル）エチル、2-（エトキシカルボニル）エチル、
3-（エトキシカルボニル）プロピル、4-（エトキシ
カルボニル）ブチル、5-（エトキシカルボニル）ペン
チル、6-（エトキシカルボニル）ヘキシル基等を例示
10 できる。

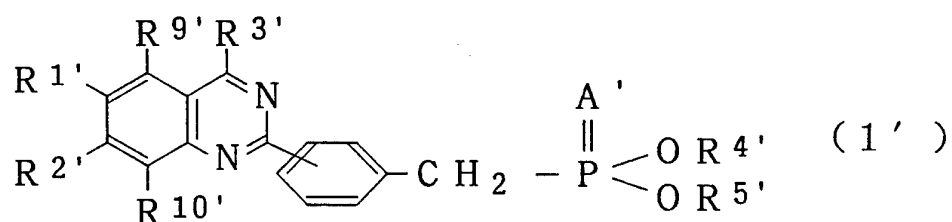
カルボキシ低級アルキル基としては、例えばカルボキ
シメチル、1-カルボキシエチル、2-カルボキシエチ
ル、1-カルボキシプロピル、2-カルボキシプロピル、
3-カルボキシプロピル、1-カルボキシブチル、2-
15 カルボキシブチル、3-カルボキシブチル、4-カルボ
キシブチル、カルボキシ-*t*-ブチル、4-カルボキシ
ペンチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘ
キシル基等を例示できる。

低級アルケニル基としては、例えばエテニル、1-ブ
20 ロペニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニ
ル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-
ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペ

ンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル基等を例示できる。

ハロゲン原子には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が包含される。

上記一般式(1)で表わされる本発明ホスホン酸ジエステル誘導体の内では、下記一般式(1')で表されるものが好適である。



〔式中、A' は酸素原子又は硫黄原子を、R^{1'}は水素原子、低級アルコキシ基、ニトロ基又はハロゲン原子を、R^{2'}は水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基又はハロゲン原子を、R^{3'}はフェニル基、基-O-R⁶ (R⁶ は一般式(1)におけるそれに同じ)、基-S-R^{6'} (R^{6'}は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を示す) 又は基-NR⁷R⁸ (R⁷ 及びR⁸ は一般式(1)におけるそれらに同じ) を、R^{4'}は低級アルキル基を、R^{5'}は水素原子又は低級アルキル基を、R^{9'}は水素原子又は

ハロゲン原子を、 $R^{10'}$ は水素原子又は低級アルコキシ基を、それぞれ示す。]

上記一般式(1)で表わされる本発明のホスホン酸ジエステル誘導体は、優れた脂質低下作用、血圧降下作用
5 並びに血糖降下作用を有しており、高脂質血症治療剤、
高血圧治療剤、糖尿病治療剤等として、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高リン脂質血症、高遊離脂肪酸血症等の各種疾患(高脂質血症)の治療及び予
防に、高血圧の治療及び予防に、また糖尿病の治療及び
10 予防にそれぞれ有用である。

かかる高脂質血症治療剤等の有効成分化合物として好ましい本発明誘導体としては、上記一般式(1')中、
 $R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ が低級アルコキシ基で、 $R^{3'}$ が基
-O- R^6 (R^6 は上記に同じ)で、 A' が酸素原子で
15 且つ $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ が共に低級アルキル基である誘導体を
例示できる。

他の高脂質血症治療剤有効成分化合物として好ましい本発明誘導体としては、上記一般式(1')中、 $R^{9'}$ 及び
 $R^{10'}$ が水素原子で且つ $R^{3'}$ がヒドロキシ基、低級アル
20 コキシ基、フェニル低級アルコキシ基又は低級アルケ
ニルオキシ基である誘導体を例示できる。

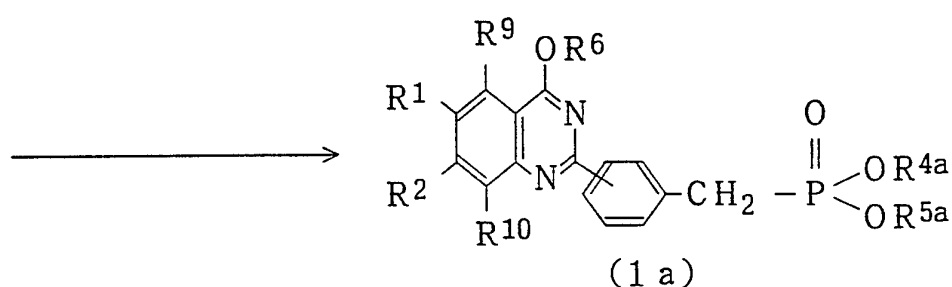
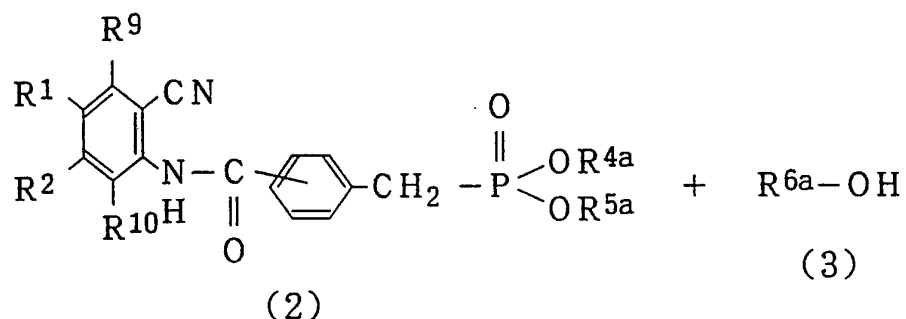
上記好ましい本発明誘導体の具体例中には、下記各化

合物が包含され、之等の内でも特に(3)及び(4)の化合物は優れた薬理効果を奏する点より、最も好ましい。

- (1) ジエチル 4- (4-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシキナゾリン-2-イル) ベンジルホスホナート、
- 5 (2) ジイソプロピル 4- (4-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシキナゾリン-2-イル) ベンジルホスホナート、
- (3) ジエチル 4- (4, 6, 7-トリメトキシキナゾリン-2-イル) ベンジルホスホナート、
- 10 (4) ジイソプロピル 4- (4, 6, 7-トリメトキシキナゾリン-2-イル) ベンジルホスホナート、
- (5) ジエチル 4- (4-ベンジルオキシ-6, 7-ジメトキシキナゾリン-2-イル) ベンジルホスホナート及び
- 15 (6) ジエチル 4- (4-アリルオキシ-6, 7-ジメトキシキナゾリン-2-イル) ベンジルホスホナート。

本発明の一般式(1)で表されるホスホン酸ジエステル誘導体は、各種の方法により製造できる。以下、その具体例を下記反応工程式を挙げて説明する。

[反応工程式 - 1]



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^9 及び R^{10} は上記に同じ。〕

R^{6a} は低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、フェノキシ低級アルキル基又は低級アルケニル基を、 R^{4a} 及び R^{5a} は同一又は異なって低級アルキル基をそれぞれ示す。〕

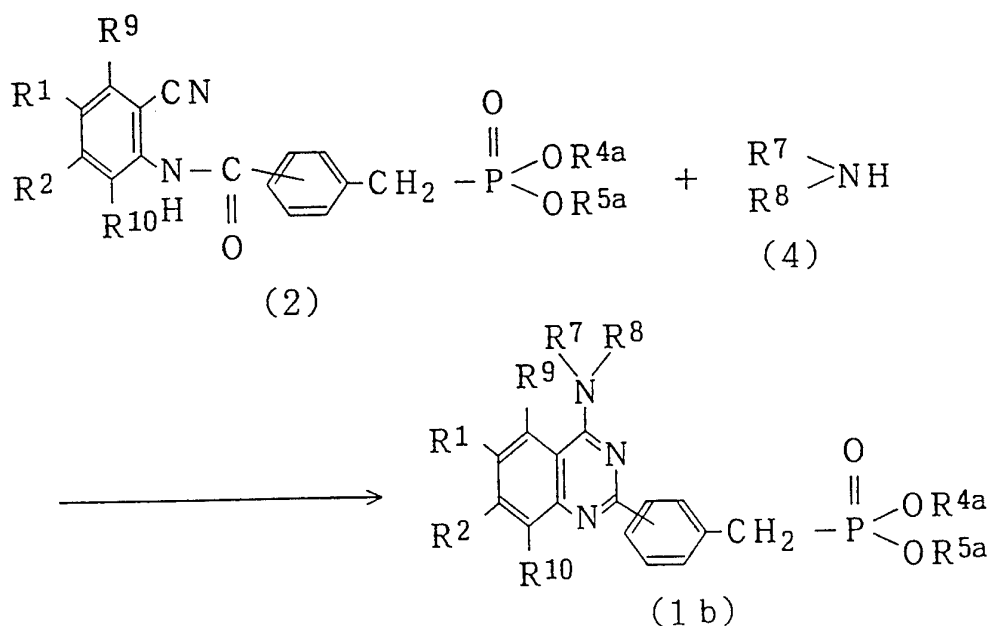
上記反応工程式 - 1 に示す方法によれば、化合物 (2) とアルコール類 (3) とを、無溶媒又はベンゼン、テトラヒドロフラン (THF)、トルエン等の不活性溶媒中、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、塩化アンモニウム、カンファスルホン酸等の酸触媒の存在下に反応させることにより、本発明化合物 (1 a) を得るこ

10

とができる。アルコール類（３）の使用量は、通常化合物（２）に対し等モル～大過剰量とし、酸触媒の使用量は、化合物（２）に対し０．３～等モル量程度とするのが一般的である。反応は、室温～溶媒の還流温度の条件下に、約１～２０時間を要して行ない得る。

尚、化合物（１ a）は、 $R^6 = H$ の化合物と $R^6 = R^{6a} (\neq H)$ の化合物との混合物として得られる場合があり、これらは後述する通常分離精製手段によりそれぞれ容易に単離することができる。

〔反応工程式－２〕



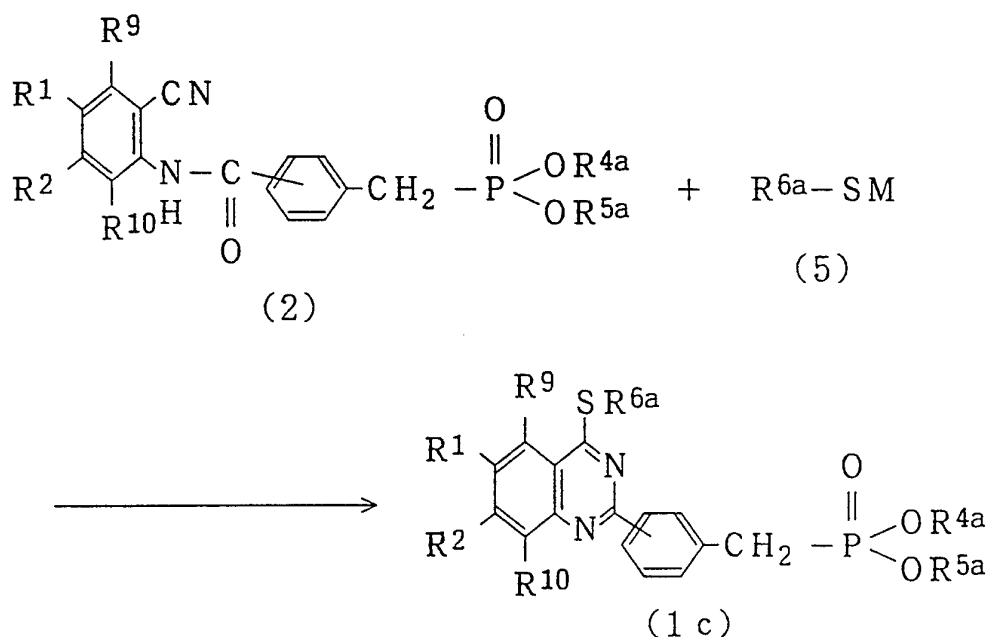
〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は上記に同じ。〕

上記反応工程式－２に示す方法によれば、化合物（２）

1 1

とアミン類（４）とを、無溶媒又はベンゼン、キシレン、THF、１，４－ジオキサン、トルエン等の不活性溶媒中で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。アミン類（４）の使用量は、通常化合物（２）に対し等モル～少過剰量とするのがよい。尚、アミン類（４）としては、４０～７０％の水溶液を用いることも可能である。反応は、室温～溶媒の還流温度の条件下に、約１～２０時間を要して実施される。

[反応工程式－３]



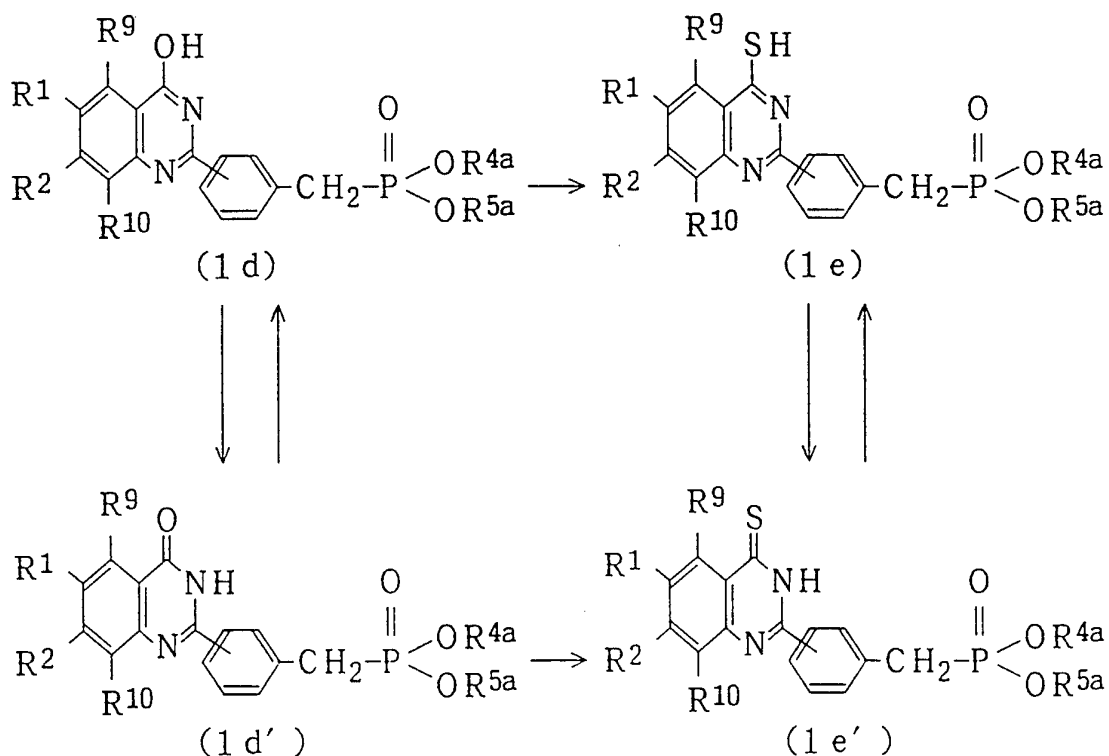
[式中、R¹、R²、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R⁹及びR¹⁰は上記に同じ。Mは水素原子又はアルカリ金属原子を示す。]

上記反応工程式－３に示すように、化合物（２）は、

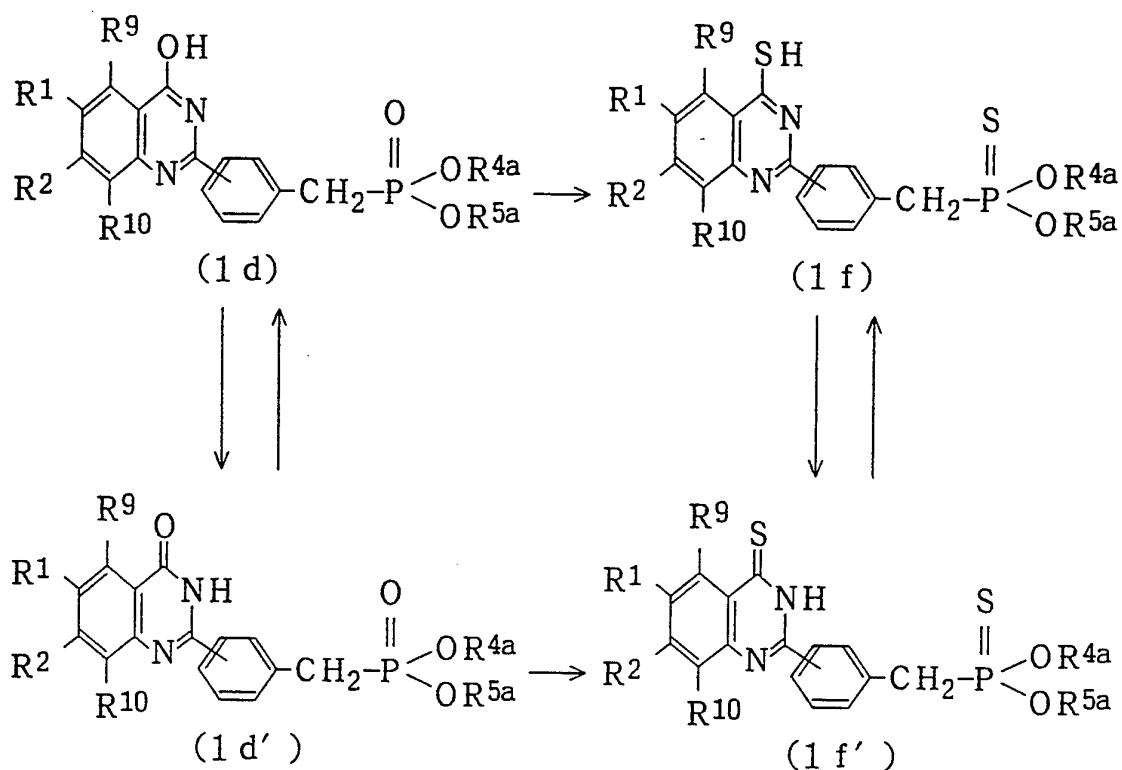
1 2

ベンゼン、キシレン、THF、1,4-ジオキサン、トルエン等の不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等のアルカリの存在下、チオール類(5)と反応させることにより、本発明化合物(1c)に変換することができる。チオール類(5)の使用量は、通常化合物(2)に対し等モル～過剰量とし、アルカリの使用量は、化合物(2)に対し等モル～少過剰量とするのがよい。尚、本反応において、チオール類(5)として1～30%のアルカリ金属塩水溶液を用いることも可能である。反応は、室温～溶媒の還流温度の条件下に、約1～30時間程度で完了する。

[反応工程式-4]



[反応工程式 - 4']



〔各式中、R¹、R²、R^{4a}、R^{5a}、R⁹及びR¹⁰は上記に同じ。〕

上記反応工程式 - 4 に示すように、本発明化合物 (1 d) は、ローソン試薬〔2, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1, 3 - ジチア - 2, 4 - ジホスフェタン - 2, 4 - ジスルフィド〕、五硫化二リン等の含硫試薬と処理することにより化合物 (1 e) に変換することができる。該反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル等の不活性溶媒中、化合物 (1 d) に対しほぼ 1 当量の含硫試薬を用いて、溶媒の還流温度の条

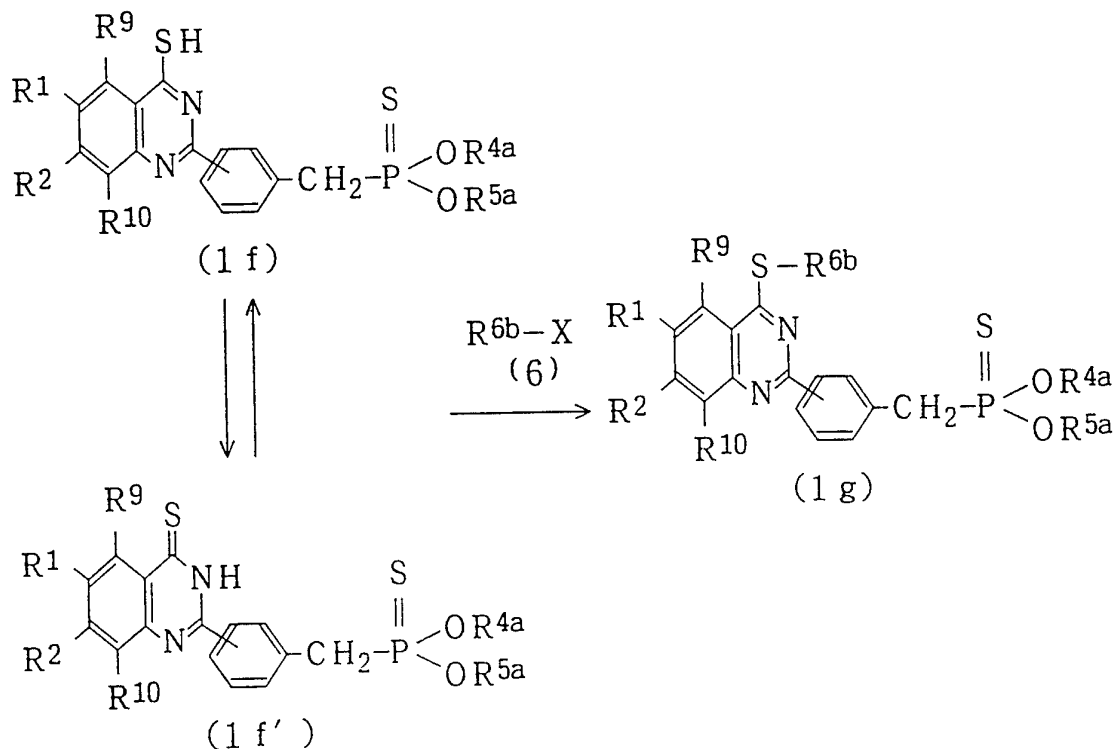
1 4

件下に、約 5 ～ 30 時間を要して実施される。

また、上記反応工程式 - 4' に示すように、本発明化合物 (1 d) を 2 当量以上の前記含硫試薬と処理することにより化合物 (1 f) に変換することができる。該反応における溶媒、反応条件等は、反応工程式 - 4 の反応と同様のものを採用することができる。

尚、上記反応工程式 - 4 及び - 4' において、化合物 (1 d)、化合物 (1 e) 及び化合物 (1 f) は、それぞれ互変異性体 (1 d')、(1 e') 及び (1 f') として存在することも可能であり、本発明は当然にこれらの互変異性体をも包含する。

[反応工程式 - 5]



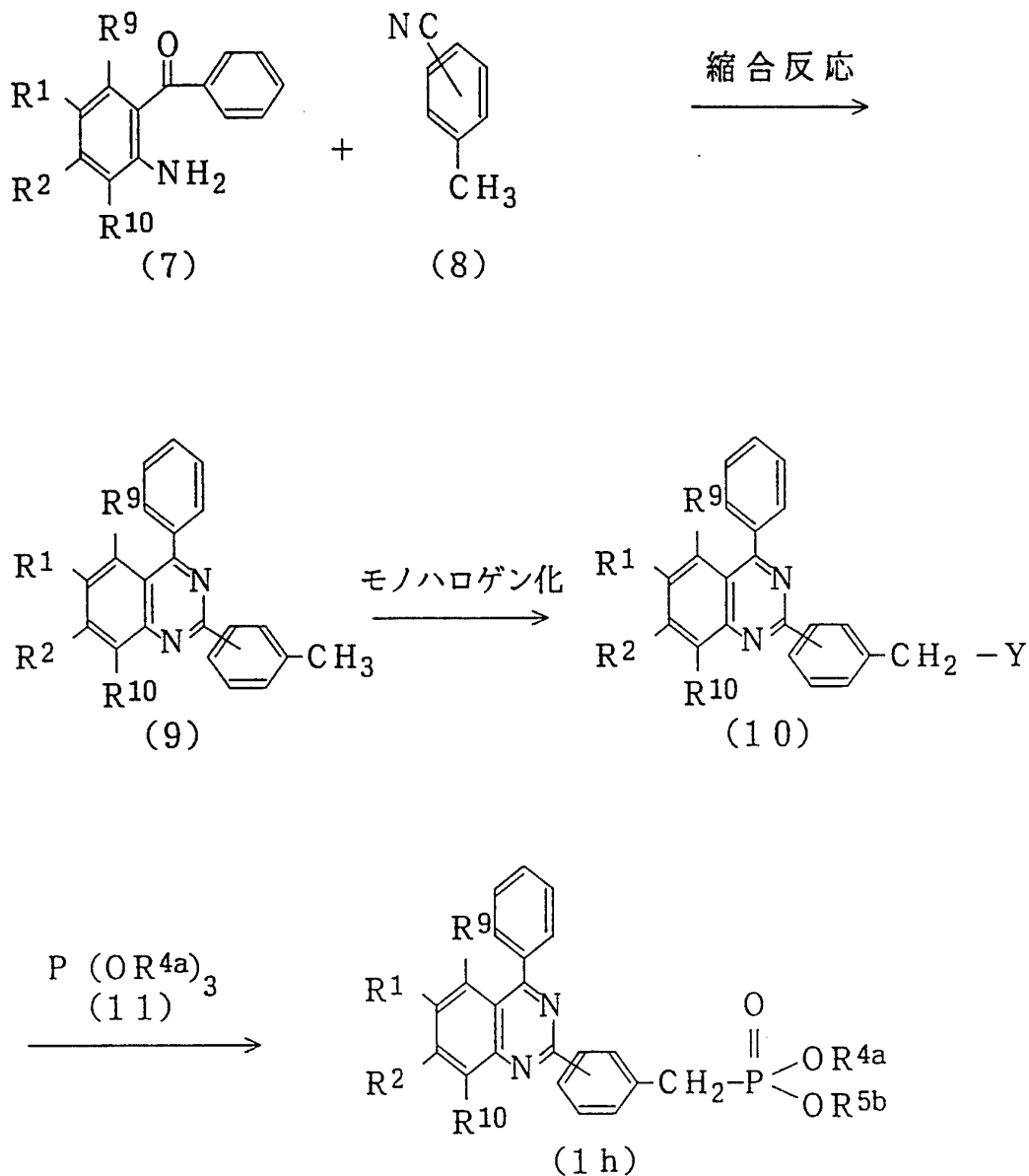
15

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^9 及び R^{10} は上記
に同じ。 R^{6b} は低級アルキル基、シクロアルキル基、
フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するこ
とのあるフェニル低級アルキル基、低級アルコキシカ
5 ルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基
又は低級アルケニル基を、また X はハロゲン原子を示
す。〕

上記反応工程式－5 に示すように化合物（1 f）、
（1 f'）は、ベンゼン、トルエン、キシレン、THF、
10 1，4－ジオキサン等の不活性溶媒中、ピリジン、コリ
ジン、ルチジン、トリエチルアミン、N，N－ジエチル
アニリン等の塩基の存在下、化合物（6）と反応させる
ことにより、本発明化合物（1 g）に変換できる。化合
物（6）の使用量としては、通常化合物（1 f）に対し
15 等モル～少過剰量とするのがよい。反応は、室温～溶媒
の還流温度の条件下に、約 1～20 時間を要して実施さ
れる。

16

〔反応工程式－6〕



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^9 及び R^{10} は上記に同じ。

R^{5b} は R^{4a} と同じ。 Y はハロゲン原子を示す。〕

上記反応工程式－6において、2-アミノベンゾフェノン誘導体(7)とベンズニトリル誘導体(8)との縮合反応は、THF、1,2-ジメトキシエタン、N,N

17

ージメチルホルムアミド（DMF）等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド等の強塩基の存在下、室温～溶媒の還流温度で約0.5～5時間を要して行なわれる。ベンゾニトリル誘導体

- 5 (8) は2-アミノベンゾフェノン誘導体(7) とほぼ等モル量を、強塩基は2-アミノベンゾフェノン誘導体(7) に対し等モル～少過剰量をそれぞれ用いるのがよい。

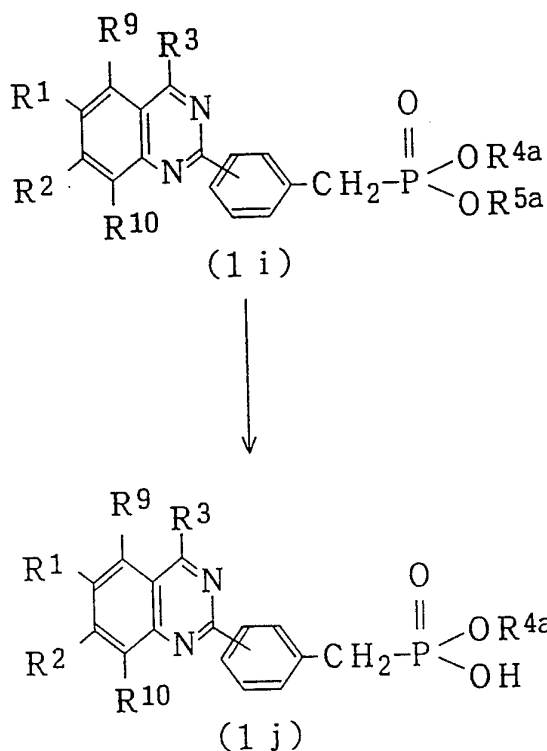
- 得られる化合物(9) のモノハロゲン化反応は、ベン
10ゼン、四塩化炭素等の不活性溶媒中、過酸化ベンゾイル、 α, α' -アゾビスイソブチロニトリル(AIBN) 等の触媒の存在下、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)、N-クロロコハク酸イミド(NCS)、臭素等のハロゲン化剤を用いて実施できる。該ハロゲン化剤の使用量は、
15 1当量～少過剰量とするのが一般的で、反応は約50℃～溶媒の還流温度で2～20時間を要して行なわれる。

- 続いて、得られるモノハロゲン化物(10) に垂リン酸トリエステル(11) を反応させることにより、目的化合物(1h) を得ることができる。該反応は、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、DMF等の不
20 活性溶媒中でも実施することができるが、好ましくは無

18

溶媒で行なわれる。亜リン酸トリエステル（11）は、モノハロゲン化物（10）に対し等モル量～5倍モル量程度を用い、反応は、モノハロゲン化物（10）の種類により異なるが、通常100～180℃の温度条件下で約0.5～3時間程度で完了する。

[反応工程式－7]



[式中、R¹、R²、R³、R^{4a}、R^{5a}、R⁹及びR¹⁰は上記に同じ。]

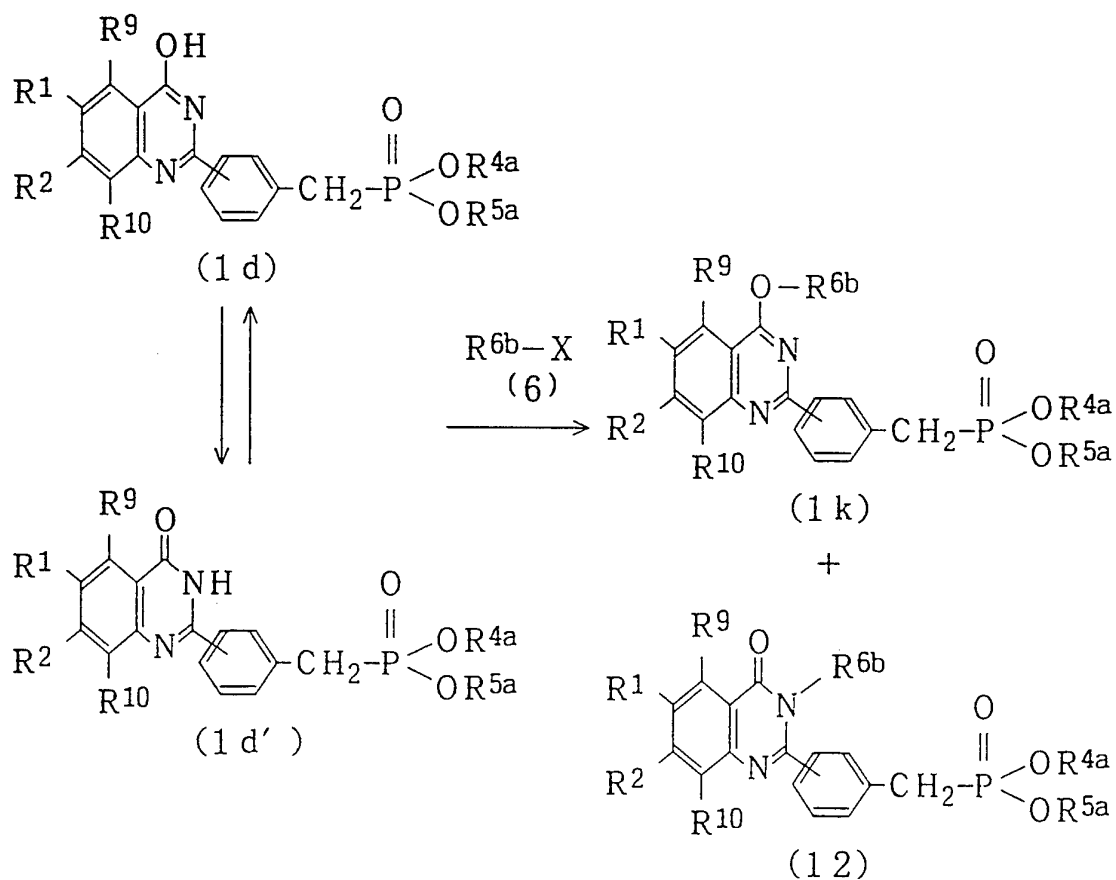
上記反応工程式－7に示す方法によれば、化合物（1i）を臭化リチウム、塩化リチウム、ヨウ化リチウム等のハロゲン化リチウムと反応させ、後処理段階で塩

19

酸、硫酸等の鉱酸水溶液で処理することにより、部分加水分解した目的化合物（1 j）が得られる。該反応は、アセトニトリル、DMF等の不活性溶媒中、5倍モル量以上のハロゲン化リチウムを用い、室温～溶媒の還流温度で5～24時間を要して行なわれる。

尚、上記反応工程式－1～－3において、出発物質として用いる化合物（2）は、例えば特開昭61－151199号公報に記載の方法により得ることができる。

[反応工程式－8]



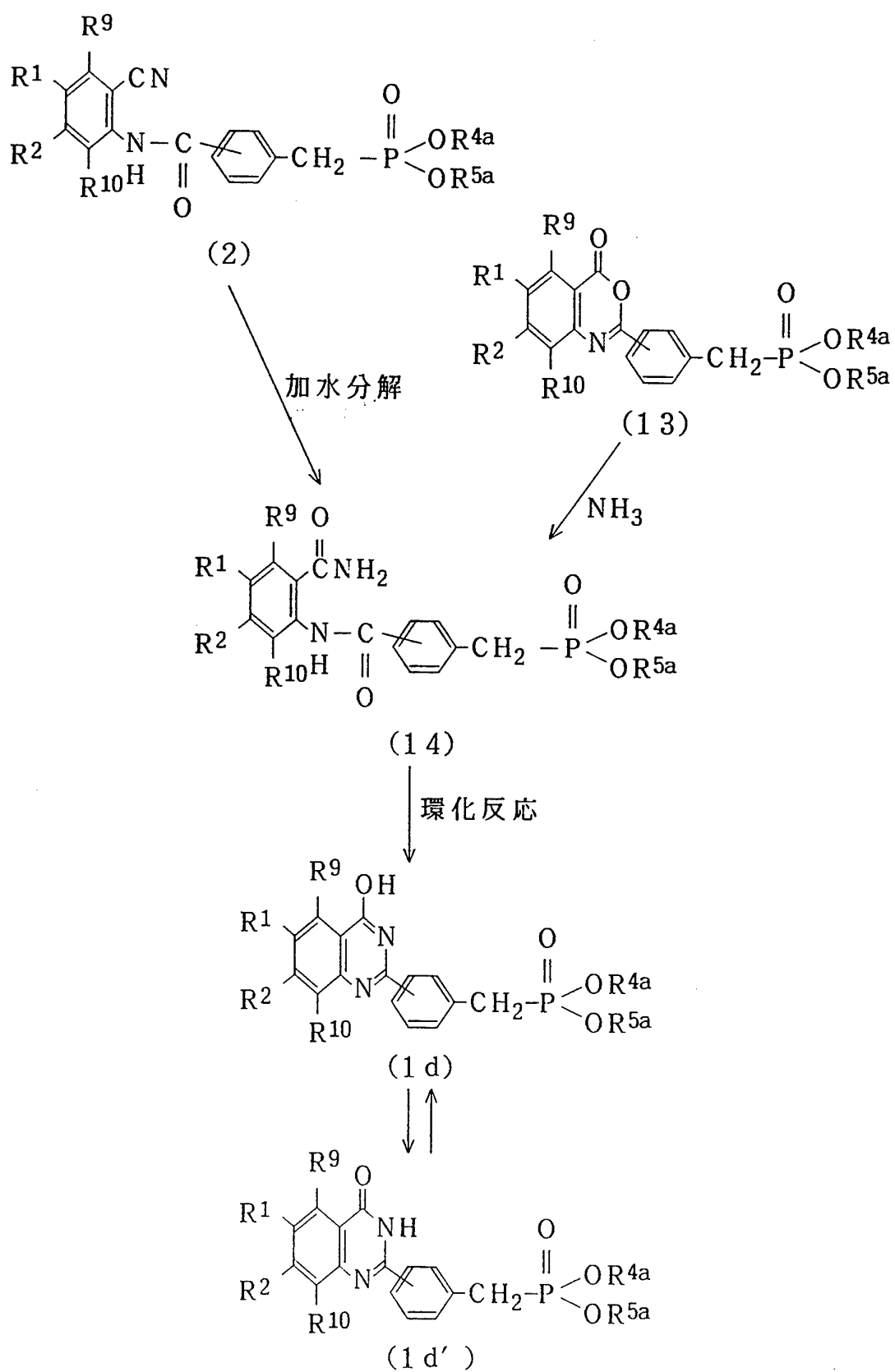
20

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6b} 、 R^9 、 R^{10} 及び X は上記に同じ。〕

上記反応工程式－8に示すように、化合物（1d）及び化合物（1d'）は、メタノール、プロパノール等の
5 不活性溶媒中、金属ナトリウム、金属カリウム、カリウム－*t*－ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基の存在下に、化合物（6）と反応させることにより、本発明化合物（1k）に変換できる。
この反応における化合物（6）の使用量は、通常原料化合物に対して等モル量～少過剰量とされるのがよく、また
10 上記塩基の使用量は、通常原料化合物に対してほぼ1当量とされるのがよい。反応は、室温～還流温度の条件下に、約1～24時間を要して行なわれる。尚、本反応においては、副生成物として、化合物（12）が得られる場合がある。
15

21

[反応工程式 - 9]



2 2

〔式中、R¹、R²、R^{4a}、R^{5a}、R⁹及びR¹⁰は上記に同じ。〕

また、本発明化合物（1 d）及び（1 d'）は、上記反応工程式－9に示す方法によっても得ることができる。

- 5 即ち、化合物（2）を加水分解反応させるか或は化合物（1 3）をアンモニアと処理することにより化合物（1 4）を得、次いで該化合物（1 4）を環化反応させることにより、目的化合物を収得できる。

- 10 上記化合物（2）の加水分解反応は、無溶媒で、又はT H F、メタノール、1，4－ジオキサン等の不活性溶媒中で、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基触媒の存在下、約1 0～3 0％濃度の過酸化水素水を用いて実施できる。過酸化水素水及び塩基触媒の使用量は、通常化合物（2）に対してそれぞれ等モル量～約1 0倍
15 モル量程度及び等モル量～少過剰量とされるのが一般的であり、反応は室温～溶媒の還流温度条件下で、約2～2 0時間を要して行なわれる。

- 一方、化合物（1 3）のアンモニア処理による化合物（1 4）への変換反応は、メタノール、エタノール、
20 T H F等の不活性溶媒中、化合物（1 3）を過剰量のアンモニア水と共に、0℃～室温程度の温度下に約0. 5～1 0時間放置することにより行ない得る。

2 3

上記各反応により得られる化合物（14）の引続く環化反応は、低級アルコール、1,4-ジオキサン等の不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の約1～6規定程度のアルカリ水溶液を用いて実施できる。

- 5 該アルカリ水溶液は、化合物（14）に対して等モル量～少過剰量用いるのがよく、反応は室温～溶媒の還流温度条件下で、約1～10時間を要して行なわれる。

尚、上記反応において用いられる化合物（13）は、例えば特開平6-9670号公報に記載の方法により製造
10 することができる。

上記それぞれの工程における目的化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。かかる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
15 できる。

本発明化合物は、通常製剤担体を用いて一般的な医薬製剤形態とされ実用される。該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
20 剤乃至賦形剤を例示でき、之等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。

上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が

2 4

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）、点眼剤等が挙げられる。

- 5 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、リン酸カリウム等の賦形剤、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、
- 10 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、
- 15 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
- 20 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

25

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。

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。

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。

カプセル剤は常法に従い通常本発明の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整される。

本発明化合物を含む液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤を調製する場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プ

26

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類等を使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調整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薬剤中に含有
5 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。

点眼剤は、滅菌蒸留水を基剤として、リン酸二水素ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム等の緩衝剤、塩化ナ
10 トリウム等の等張化剤、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール等の防腐剤等を適宜使用して、通常の方法により調製される。

更に、上記各種形態の医薬薬剤中には、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
15 を含有させることもできる。

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
20 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投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与され、

27

点眼剤は目に適用される。

上記医薬薬剤中に含有させるべき一般式(1)で表わされる本発明化合物の量は、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%
5 程度含有されるものとするのがよい。また、該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日当たり体重1kg当たり約
0.05～100mg程度とするのがよく、該製剤は1
10 日に1～4回に分けて投与することができる。尚、点眼剤形態の場合、その投与量は一般に1日1回の有効投与量が約0.3～2μg程度となる範囲から選択されるのが好ましい。

発明を実施するための最良の形態

15 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なわれた薬理試験例を挙げる。

実施例1

ジエチル 4- (4-メトキシキナゾリン-2-イル)

20 ベンジルホスホナートの製造

(工程1)

アントラロニトリル15.7gをピリジン50mlに

28

溶かし、氷冷攪拌下、4-[(ジエトキシホスホリル)メチル]ベンゾイルクロリド40.7gの乾燥ジクロロメタン溶液50mlを滴下した。室温で12時間攪拌した後、反応混合液をジクロロメタン200mlで希釈し、希塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、ジエチル4-[N-(2-シアノフェニル)カルバモイル]ベンジルホスホナートの無色結晶25.9gを得た。

10 (工程2)

メタノール100ml中に、工程1で得られたジエチル4-[N-(2-シアノフェニル)カルバモイル]ベンジルホスホナート結晶3.7gと、p-トルエンスルホン酸・1水和物0.8gとを懸濁させ、70℃で10時間加熱攪拌した。反応終了後、減圧で濃縮し、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)で精製し、更にジクロロメタン-n-ヘキサンより再結晶して目的化合物の無色結晶1.9gを得た。得られた化合物の構造及び物性(融点)を第1表に示す。

実施例2～10

実施例1と同様にして、第1表に示す各化合物を合成

29

した。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第1表に併記する。

実施例11及び12

ジイソプロピル 4-（6-ブロモ-4-メトキシキナ
5 ゾリン-2-イル）ベンジルホスホナート及びジイソプロ
ピル 4-（6-ブロモ-4-ヒドロキシキナゾリン
-2-イル）ベンジルホスホナートの製造

実施例1と同様の反応を行ない、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…クロロ
10 ホルム：メタノール＝40：1）で精製し、前の画分より4-メトキシキナゾリン体を、後の画分より4-ヒドロキシキナゾリン体を得た。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第1表に示す。

実施例13～20

15 実施例11及び12と同様にして、第1表に示す各化合物を合成した。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第1表に併記する。尚、一部の化合物についてはその¹H-NMR分析結果を第2表に示す。

実施例21

20 ジエチル 4-（4-メチルアミノキナゾリン-2-イル）ベンジルホスホナートの製造

ジエチル 4-〔N-（2-シアノフェニル）カルバ

30

モイル〕ベンジルホスホナート 3.7 g と、40%メチルアミン水溶液 10 ml を THF 50 ml に溶かし、70℃で30時間加熱還流した。反応終了後、減圧で濃縮し、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：メタノール＝100：1）で精製し、更にクロロホルム－n－ヘキサンより再結晶して目的化合物の無色結晶 1.0 g を得た。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第1表に示す。

実施例 22～35

- 10 実施例 21 と同様にして、第1表に示す各化合物を合成した。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第1表に併記する。また、一部の化合物については ^1H - NMR 分析結果を第2表に示す。

実施例 36

- 15 ジエチル 4-（6-ブロモ-4-エチルチオキナゾリン-2-イル）ベンジルホスホナートの製造

THF 50 ml 中に、ジエチル 4-〔N-（4-ブロモ-2-シアノフェニル）カルバモイル〕ベンジルホスホナート（実施例1の工程1と同様にして製造した）

- 20 4.5 g、エタンチオール 50 ml 及び水酸化ナトリウム 0.4 g を加え、窒素雰囲気下、60℃で30時間加熱攪拌した。反応混合物中に 1 N 水酸化ナトリウム水溶

3 1

液 1 0 0 m l を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を集めて水で洗浄した。芒硝上で乾燥した後、減圧濃縮し、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）で精製し、更にクロロホルム
5 - n - ヘキサンより再結晶して目的化合物の無色結晶 0 . 8 g を得た。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第 1 表に示す。

実施例 3 7 及び 3 8

実施例 3 6 と同様にして、第 1 表に示す各化合物を合
10 成した。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第 1 表に併記する。

実施例 3 9

ジエチル 4 - (4 - フェニルキナゾリン - 2 - イル)
ベンジルホスホナートの製造

15 2 - アミノベンゾフェノン 7 . 9 g 、 4 - メチルベン
ゾニトリル 4 . 7 g 及び 6 0 % 水素化ナトリウム 2 . 0
g を T H F 4 0 m l 中に懸濁させ、6 0 ° C で 2 時間加熱
攪拌した。反応終了後放冷し、析出した沈殿を濾取して
2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - フェニルキナゾリン
20 の粗生成物 5 . 7 g を得た。次に、上記で得られた化合
物 4 . 4 g と、N B S 2 . 7 g 並びに過酸化ベンゾイル
0 . 2 g を四塩化炭素 5 0 m l 中に懸濁させ、2 時間加

3 2

熱還流した。反応混合液を放冷し、ジエチルエーテル
20 ml を加え、析出した結晶を濾別した。濾液を減圧
濃縮し、残渣をクロロホルム－n－ヘキサンより再結晶
して、2－（4－ブロモメチルフェニル）－4－フェニ
ルキナゾリンの無色針状結晶 1.9 g を得た。続いて、
5 得られた結晶 1.9 g を亜リン酸トリエチル 10 ml に
懸濁させ、130℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、
過剰の亜リン酸トリエチルを減圧留去し、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：
10 n－ヘキサン＝1：1）で精製し、更にジエチルエーテ
ル－n－ヘキサンより再結晶して目的化合物の無色針状
結晶 0.2 g を得た。得られた化合物の構造及び物性
（融点）を第1表に示す。

実施例 40～42

15 実施例 39 と同様にして、第1表に示す各化合物を合
成した。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第1
表に併記する。

実施例 43

エチル 4－（6－ブロモ－4－メトキシキナゾリン－
20 2－イル）ベンジルホスホナートの製造

実施例 13 で得られた化合物 0.9 g と臭化リチウム
0.9 g を乾燥アセトニトリル 30 ml に懸濁させ、

3 3

20 時間加熱還流した。反応終了後放冷し、沈殿を濾取しアセトニトリルで2回洗浄した後、3 N 塩酸 10 m l 中に加え室温で10分攪拌した。蒸留水 10 m l を加え、析出した結晶を濾取し水洗して目的化合物の無色結晶
5 0.1 g を得た。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第1表に示す。

実施例 44 ~ 50

実施例 43 と同様にして、第1表に示す各化合物を合成した。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第1
10 表に併記する。また、一部の化合物については ^1H - NMR 分析結果を第2表に示す。

実施例 51

ジエチル 4 - (6 - ブロモ - 4 - メルカプトキナゾリン - 2 - イル) ベンジルホスホナートの製造

15 実施例 14 で得られた化合物 10 g とローソン試薬 4.5 g をトルエン 80 m l 中に懸濁させ、1時間加熱還流した。反応終了後、減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液…クロロホルム：メタノール = 30 : 1）で精製し、更にクロロホルム - n - ヘ
20 キサンより再結晶して目的化合物の淡黄色結晶 7.6 g を得た。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第1表に示す。

3 4

実施例 5 2

ジエチル 4 - (6 - ブロモ - 4 - メルカプトキナゾリン - 2 - イル) ベンジルチオホスホナートの製造

実施例 1 4 で得られた化合物 3 . 0 g とローソン試薬
5 3 . 0 g をトルエン 2 0 m l 中に懸濁させ、2 時間加熱
還流した。反応混合物を減圧で濃縮した後、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) で精製し、更にクロロホルム - n - ヘキサンより再
結晶して目的化合物の黄色結晶 2 . 2 g (融点 : 1 9 6
10 ~ 1 9 9 ° C) を得た。

実施例 5 3

ジエチル 4 - (6 - ブロモ - 4 - メチルチオキナゾリン - 2 - イル) ベンジルチオホスホナートの製造

実施例 5 2 で得られた化合物 0 . 6 0 g を T H F 1 0
15 m l に溶解し、室温攪拌下、トリエチルアミン 0 . 2
m l 及びヨウ化メチル 0 . 1 m l を順次加え、室温で
3 0 分攪拌した。反応混合液中に水 3 0 m l を加え、ク
ロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水で洗浄した後、
芒硝上で乾燥して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ
20 ムクロマトグラフィー (溶出液…クロロホルム : n - ヘ
キサン = 2 : 1) で精製し、更にジエチルエーテル - n
- ヘキサンより再結晶して目的化合物の黄色結晶

3 5

0. 43 g (融点: 126 ~ 127 °C) を得た。

実施例 5 4 ~ 6 1

実施例 1 1 及び実施例 1 2 と同様にして、第 3 表に示す各化合物を合成した。得られた化合物の構造及び物性
5 (融点) を第 3 表に併記する。

尚、実施例 5 7 で得られた化合物については、その¹H-NMR 分析結果を第 2 表に示す。

実施例 6 2

ジエチル 4 - (7 - フルオロ - 4 - ヒドロキシキナゾ
10 リン - 2 - イル) ベンジルホスホナートの製造

2 - アミノ - 5 - フルオロ安息香酸 10 g をジクロロメタン 100 ml 及びピリジン 100 ml に溶かし、氷冷攪拌下、4 - [(ジエトキシホスホリル) メチル] ベンゾイル クロライド 36 g のジクロロメタン 50 ml
15 及び DMF 20 ml 溶液を滴下し、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、ジクロロメタン 300 ml を加えて希釈し、希塩酸及び飽和重曹水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン - ジエチルエーテル - n - ヘキサンで再
20 結晶して、ジエチル 4 - (7 - フルオロ - 4 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン - 2 - イル) ベンジルホスホナートの無色結晶 17.6 g を得た。

36

次に、上記で得られた結晶 14.3 g をエタノール 100 ml に溶かし、25%アンモニア水 50 ml を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮して、ジエチル 4-〔N-(2-カルバモイル-5-フルオ
5 ロフェニル)カルバモイル〕ベンジルホスホナートを含む無色粉末状残渣を得た。

上記残渣をエタノール 100 ml に溶かし、2N水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合液をジクロロメタン 300 ml で希釈
10 し、有機層を希塩酸で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン-ジエチルエーテルで再結晶して、目的化合物の無色結晶 9.8 g を得た。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第3表に示す。

15 実施例 63～69

実施例 62 と同様にして、第3表に示す各化合物を合成した。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第3表に併記する。

実施例 70

20 ジエチル 4-(4-ベンジルオキシ-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル)ベンジルホスホナートの製造

37

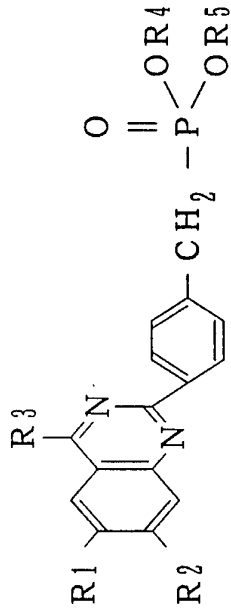
実施例20で得られた化合物4.32gを無水メタノール50mlに溶かし、金属ナトリウム0.25g及びベンジルブロマイド1.71gを室温で順次加えた後、40℃で17時間攪拌した。反応混合液をジクロロメタン200mlで希釈し、希塩酸で洗浄して有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、前の画分を更にジクロロメタン-ジエチルエーテルで再結晶して、目的化合物の無色結晶0.2gを得た。

10 尚、副生成物として、後の画分よりジエチル 4-(3-ベンジル-6,7-ジメトキシ-4(3H)-キナゾリノン-2-イル)ベンジルホスホナートが得られた。得られた化合物の構造及び物性(融点)を第3表に示す。

15 実施例71~81

実施例70と同様にして、第3表に示す各化合物を合成した。得られた化合物の構造及び物性(融点)を第3表に併記する。

第 1 表



Ph : フェニル基					
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	H	H	-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
2	H	H	-OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
3	Br	H	-OCH ₃	CH ₃	CH ₃
4	Br	H	-OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
5	Br	H	-OCH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
6	Br	H	-OC ₆ H ₁₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
7	Br	H	-O-C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
8	Br	H	-OPh	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
9	Br	H	-OCH ₂ Ph	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
10	Br	H	-O-(CH ₂) ₂ OPh	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅

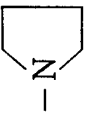
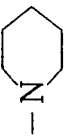
融 点 (°C)

85. 0~86. 0
115. 0~116. 0
93. 0~94. 0
99. 5~100 (分解)
102~105
114~116
96~99
141~143 (分解)
168~171
134~136

第 1 表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°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 (分解)
18	NO ₂	H	OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	250以上
19	CH ₃ O-	CH ₃ O-	-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	138~139 (分解)
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以上
24	Br	H	-NHC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	250以上
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

第 1 表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
29	Br	H	 -N	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	200~202
30	Br	H	 -N	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 (分解)
33	Br	H	-NHC ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	212~213 (分解)
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以上
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 (分解)
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 (分解)
44	Br	H	-OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	250以上

第 1 表 (つづき)

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

4 2

第 2 表

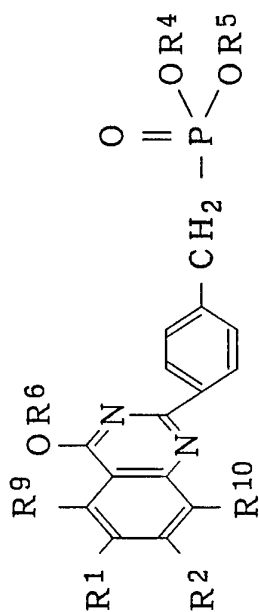
No.	$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm, 内部標準TMS)
18	1. 29 (t, $J=6.9$, 6H)、3. 28 (d, $J=21.8$, 2H)、 4. 0-4. 1 (m, 2H)、7. 4-7. 5 (m, 2H)、 7. 91 (d, $J=8.9$, 1H)、8. 09 (d, $J=7.4$, 2H)、 8. 5-8. 6 (m, 1H)、9. 14 (d, $J=2.5$, 1H) [CDCl ₃ -CD ₃ OD]
23	3. 13 (d, $J=4.5$, 3H)、3. 15 (d, $J=21.8$, 2H)、 3. 51 (s, 3H)、3.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

4 3

第 2 表 (つづき)

No.	$^1\text{H-NMR}$ (δ : p p m, 内部標準TMS)
4 4	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]
4 7	1. 3 (b r. t, 3H)、1. 4 (b r. 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) [CDCl ₃ -CD ₃ OD]
5 7	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 (b r, 1H) [CDCl ₃]

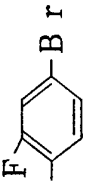
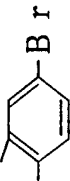
第 3 表



Et : エチル基
iPr : イソプロピル基
Ph : フェニル基

N ₀	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁹	R ¹⁰	融点 (°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 ₀	Et	Et	CH ₃	H	H	106~107
61	H	C ₀	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 ₀	H	192~193

第 3 表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁹	R ¹⁰	融 点 (°C)
66	H	CF ₃	Et	Et	H	H	H	210 (分解)
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  Br	H	H	101~102
72	Br	H	Et	Et	-CH ₂ COOH	H	H	170 (分解)
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 (分解)
75	-OCH ₃	-OCH ₃	iPr	iPr	-CH ₂ CH ₂ Ph	H	H	150 (分解)
76	-OCH ₃	-OCH ₃	Et	Et	-CH ₂ COOCH ₃	H	H	86~87
77	-OCH ₃	-OCH ₃	Et	Et	-CH ₂  Br	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 (分解)
80	H	Cl	Et	Et	-CH ₂ COOCH ₃	H	H	80 (分解)
81	-OCH ₃	-OCH ₃	Et	Et	H	H	-OCH ₃	169~170

4 6

以下、本発明化合物を利用した製剤例を挙げる。

製剤例 1 錠剤の調製

有効成分として実施例 5 8 で得られた化合物を用い、
 1 錠当たりその 2 5 0 m g を含有する錠剤 (1 0 0 0 錠)
 を、次の処方により調製した。

成 分	量 (g)
実施例 5 8 の化合物	2 5 0
乳糖 (日本薬局方品)	3 3 . 5
コーンスターチ (日本薬局方品)	1 6 . 5
カルボキシメチルセルロースカルシウム (日本薬局方品)	1 2 . 5
メチルセルロース (日本薬局方品)	6 . 0
ステアリン酸マグネシウム (日本薬局方品)	1 . 5
全 量	3 2 0 . 0

即ち、上記処方に従い、実施例 5 8 の化合物、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
 ウムを十分に混合し、メチルセルロース水溶液を用いて
 顆粒化し、2 4 メッシュの篩に通し、ステアリン酸マグ
 ネシウムと混合して錠剤にプレスした。

製剤例 2 カプセル剤の調製

有効成分として実施例 1 9 で得られた化合物を用い、
 1 カプセル当たりその 2 5 0 m g を含有する硬質ゼラチン

47

カプセル（1000個）を、次の処方により調製した。

	成 分	量（g）
	実施例19の化合物	250
5	結晶セルロース（日本薬局方品）	30
	コーンスターチ（日本薬局方品）	17
	タルク（日本薬局方品）	2
	ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品）	1
	全 量	300

10 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、目的のカプセルを得た。

製剤例3 顆粒剤の調製

15 有効成分として実施例73で得られた化合物を用い、1g当りその500mgを含有する顆粒剤（1000g）を、次の処方により調製した。

	成 分	量（g）
	実施例73の化合物	500
20	結晶セルロース（日本薬局方品）	100
	コーンスターチ（日本薬局方品）	250
	乳糖（日本薬局方品）	100
	カルボキシメチルセルロースカルシウム（日本薬局方品）	

4 8

4 0

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（日本薬局方品）

1 0

全 量

1 0 0 0

5

即ち、上記処方に従い実施例 7 3 の化合物、乳糖、コーンスターチ、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを十分に混合後、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を加えて混練し、押出し造粒機にて造粒し、5 0℃で 2 時間乾燥して、目的顆粒剤を得た。

10

薬理試験例 1

トライトン誘発高脂質血症ラットにおける、本発明化合物の高脂質予防及び治療効果を、黒田らの方法

[Biochem. Biophys. Acta., 489, 119 (1977)] に準じて以下の通り試験した。

15

即ち、6～7 週齢ウィスター（Wistar）系雄性ラットの 1 群 5 匹（試験群）に、予め生理食塩水に溶解させたトライトン（T r i t o n W R 1 3 3 9）3 0 0 m g / k g を尾静脈内投与し、同時に供試化合物 1 0 0 m g / k g を、0. 5 % C M C - N a 液に懸濁させた懸濁液として経口投与した。またトライトンを投与した同ラット 1 群 5 匹に 0. 5 % C M C - N a 水溶液を経口投与して対照群とした。

20

49

トライトン投与の24時間後に、各ラットより採血し、血漿中トリグリセリド量を、トリグリセリドG-テストワコー（和光純薬工業社製）を用いて測定した。対照群における上記各測定値を基準として、試験群における各測定値から、下式に従い、血漿中トリグリセリド量低下率（％）を算出した。尚、供試ラットは、トライトンの投与前より採血終了まで絶食させておいたが、水は自由に摂取させた。

$$\text{低下率（％）} = \left[1 - \frac{(\text{試験群値})}{(\text{対照群値})} \right] \times 100$$

結果を下記第5表に示す。

第 5 表

供試化合物No. (実施例No.)	トリグリセリド低下率（％）
19	86
20	37
58	81
59	31
70	40
73	71

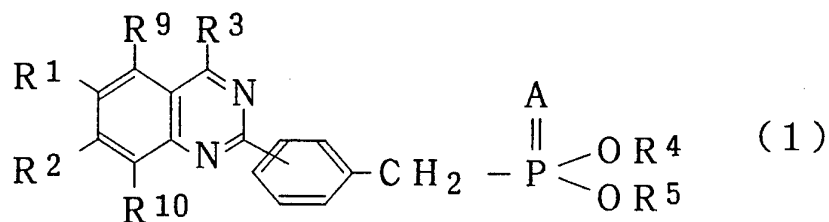
産業上の利用可能性

本発明によれば新規なホスホン酸ジエステル誘導体が提供され、該誘導体は、高脂質血症治療剤、高血圧治療剤、糖尿病治療剤等として有用である。

5 1

請 求 の 範 囲

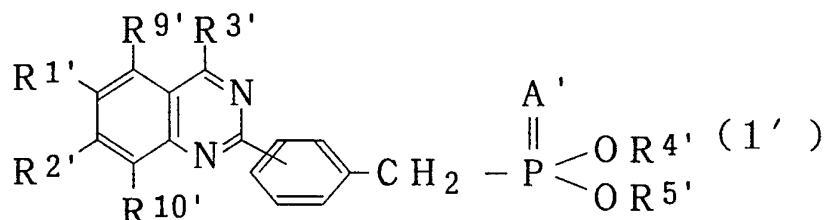
1 一般式



〔式中、Aは酸素原子又は硫黄原子を、 R^1 、 R^2 、 R^9 及び R^{10} は同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基、ニトロ基、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基又はハロゲン原子を、 R^3 はフェニル基、基 ---B---R^6 （式中、Bは酸素原子又は硫黄原子を、 R^6 は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、フェノキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わす）又は基 $\text{---NR}^7\text{R}^8$ （式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、アミノ基又はシクロアルキル基を示すか、或は互いに結合して低級アルキレン基を形成する）を、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基をそれぞれ示す。）

で表わされるホスホン酸ジエステル誘導体。

2 一般式



〔式中、 A' は酸素原子又は硫黄原子を、 $R^{1'}$ は水素原子、低級アルコキシ基、ニトロ基又はハロゲン原子を、 $R^{2'}$ は水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基又はハロゲン原子を、 $R^{3'}$ はフェニル基、基 $-O-R^6$ (R^6 は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、フェノキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わす)、基 $-S-R^{6'}$ ($R^{6'}$ は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を表す) 又は基 $-NR^7R^8$

(R^7 及び R^8 は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、アミノ基又はシクロアルキル基を示すか、或は互いに結合して低級アルキレン基を形成する) を、 $R^{4'}$ は低級アルキル基を、 $R^{5'}$ は水素原子又は低級ア

5 3

ルキル基を、 $R^{9'}$ は水素原子又はハロゲン原子を、
 $R^{10'}$ は水素原子又は低級アルコキシ基を、それぞれ示す。]

で表わされるホスホン酸ジエステル誘導体。

3 $R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ が低級アルコキシ基で、 $R^{3'}$ が基
—O— R^6 (R^6 は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、フェノキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わす)で、 A' が酸素原子で且つ $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ が共に低級アルキル基である請求の範囲第2項に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

4 $R^{9'}$ 及び $R^{10'}$ が水素原子で且つ $R^{3'}$ がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基又は低級アルケニルオキシ基である請求の範囲第2項に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

5 (1)ジエチル 4-(4-ヒドロキシ-6, 7-ジメ
トキシキナゾリン-2-イル)ベンジルホスホナート、
(2)ジイソプロピル 4-(4-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシキナゾリン-2-イル)ベンジルホスホナ

5 4

ート、(3) ジエチル 4- (4, 6, 7-トリメトキシ
キナゾリン-2-イル) ベンジルホスホナート、(4) ジ
イソプロピル 4- (4, 6, 7-トリメトキシキナ
ゾリン-2-イル) ベンジルホスホナート、(5) ジエチ
5 ル 4- (4-ベンジルオキシ-6, 7-ジメトキシ
キナゾリン-2-イル) ベンジルホスホナート及び(6)
ジエチル 4- (4-アリルオキシ-6, 7-ジメト
キシキナゾリン-2-イル) ベンジルホスホナートか
ら選択される請求の範囲第4項に記載のホスホン酸ジ
10 エステル誘導体。

6 ジエチル 4- (4, 6, 7-トリメトキシキナゾ
リン-2-イル) ベンジルホスホナート又はジイソプ
ロピル 4- (4, 6, 7-トリメトキシキナゾリン
-2-イル) ベンジルホスホナートである請求の範囲
15 第5項に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

7 請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載のホス
ホン酸ジエステル誘導体を有効成分として含有するこ
とを特徴とする高脂質血症治療剤。

8 請求の範囲第7項に記載の高脂質血症治療剤の薬理
20 有効量を患者に投与することを特徴とする高脂血症の
治療方法。

9 高脂質血症治療剤の製造のための、請求の範囲第1

項～第6項のいずれかに記載のホスホン酸ジエステル
誘導体の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00883

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07F9/6512, A61K31/675

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07F9/547, A61K31/66

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 5-43589 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), February 23, 1993 (23. 02. 93), (Family: none)	1-7, 9
Y	JP, A, 4-243888 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), August 31, 1992 (31. 08. 92), (Family: none)	1-7, 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 3, 1994 (03. 08. 94)

Date of mailing of the international search report

September 6, 1994 (06. 09. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00883

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 pertains to methods for treatment of the human or animal body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07F9/6512, A61K31/675

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07F9/547, A61K31/66

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 5-43589 (株式会社 大塚製薬工場), 23. 2月. 1993 (23. 02. 93) (ファミリーなし)	1-7, 9
Y	JP, A, 4-243888 (株式会社 大塚製薬工場), 31. 8月. 1992 (31. 08. 92) (ファミリーなし)	1-7, 9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 08. 94

国際調査報告の発送日

06.09.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

一色 由美子

印

4 H 9 1 5 5

電話番号 03-3581-1101 内線

3443

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 請求の範囲 8 は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、PCT 17 条(2)(a)(i)及び PCT 規則 39.1 (iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとその国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。