

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3781769号
(P3781769)

(45) 発行日 平成18年5月31日(2006.5.31)

(24) 登録日 平成18年3月17日(2006.3.17)

(51) Int. Cl.	F I
C07F 9/38 (2006.01)	C O 7 F 9/38 B
A61K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675
A61K 31/685 (2006.01)	A 6 1 K 31/685
A61P 3/14 (2006.01)	A 6 1 P 3/14
A61P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10

請求項の数 5 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-500721	(73) 特許権者 プロクター、エンド、ギャンブル、ファーマスーティカルズ、インコーポレーテッド アメリカ合衆国ニューヨーク州、ノーウィッチ、イートン、アベニュー、17
(86) (22) 出願日 平成5年5月26日(1993.5.26)	(74) 代理人 弁理士 佐藤 一雄
(65) 公表番号 特表平7-507314	(74) 代理人 弁理士 小野寺 捷洋
(43) 公表日 平成7年8月10日(1995.8.10)	(74) 代理人 弁理士 中村 行孝
(86) 国際出願番号 PCT/US1993/004976	(74) 代理人 弁理士 紺野 昭男
(87) 国際公開番号 W01993/024495	
(87) 国際公開日 平成5年12月9日(1993.12.9)	
審査請求日 平成12年1月27日(2000.1.27)	
(31) 優先権主張番号 890,885	
(32) 優先日 平成4年5月29日(1992.5.29)	
(33) 優先権主張国 米国(US)	
(31) 優先権主張番号 890,886	
(32) 優先日 平成4年5月29日(1992.5.29)	
(33) 優先権主張国 米国(US)	

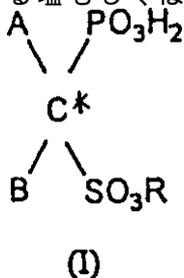
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルシウム及びホスフェート代謝異常治療用ホスホノスルホネート化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)で表される構造を有するホスホノスルホネートまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステル:



(式中、

Aは水素またはヒドロキシを表し;

Bは水素または(3-ピリジル)メチルを表し;

Rは水素、低級アルキル、低級アシルオキシアルキル、アミノカルボニルオキシアルキル、ピバロイルオキシメチル、ラクtonニル、低級アルコキシアシロキシアルキル、アルコキシアルキル、コリン及びアシルアミノアルキルからなる群から選択される。)

【請求項2】

Aが水素またはヒドロキシを表し、Bが(3-ピリジル)メチルを表す、請求項1に記載

のホスホノスルホネートまたはその薬学上許容される塩もしくはエステル。

【請求項 3】

1 - ホスホノ - 2 - (3 - ピリジル) エタンスルホン酸である、請求項 1 に記載のホスホノスルホネート。

【請求項 4】

1 - ヒドロキシ - 1 - ホスホノ - 2 - (3 - ピリジニル) エタンスルホン酸である、請求項 1 に記載のホスホノスルホネート。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のホスホノスルホネートまたはその薬学上許容される塩もしくはエステルと、薬学的に許容される担体とを含んでなる、カルシウム及びリン酸代謝異常の治療用医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明は、新規なホスホノスルホネート化合物に関する。さらに、本発明は、これらの新規な化合物を含有する医薬組成物並びに本発明の化合物又は医薬組成物を利用することにより異常カルシウム及びリン酸代謝により特徴付けられる代謝骨疾患を治療又は予防する方法に関する。具体的には、本発明は、本発明の化合物又は医薬組成物を利用することにより骨粗しょう症又は関節炎、とりわけリウマチ様関節炎及び骨関節炎を治療又は予防する方法に関する。

ヒトや温血動物が患うことのある多数の病的症状に、異常カルシウム及びリン酸代謝がある。このような症状は、おおまかに二つのカテゴリーに分けることができる：

20

(1) 骨粗しょう症及びパジェット病等の一般若しくは特異的骨損失又は腫瘍の原因である高カルシウム血症等の体液中の過度に高いカルシウム及びリン酸レベルを生じるカルシウム及びリン酸の異常流動 (mobilization) により特徴付けられる状態。このような状態を、本明細書ではしばしば「病的硬組織無機質脱落」と称する。

(2) リウマチ様関節炎及び骨関節炎を含む関節炎等の体内におけるカルシウム及びリン酸の異常沈着を生じたり、それに起因する症状。これらの症状は、本明細書では、「病的カルシウム沈着」と称することがある。

第一のカテゴリーには、最も一般的な代謝骨疾患、骨粗しょう症、が含まれる。骨粗しょう症は、骨硬組織が新しい硬組織の発現に対して不釣合に大きく損失する状態である。骨粗しょう症は、骨の量の減少又は骨格組織の萎縮として一般に定義される。骨髄及び骨空洞が大きくなり、線維結合が減少し、そして緻密な骨が脆くなる。骨粗しょう症は、さらに閉経性、老人性、薬物性 (例えば、ステロイド療法で生じることがある副腎皮質ステロイド) ; 疾患性 (関節性及び腫瘍) に分類することができるが、症状発現は実質的に同じである。

30

一般的に、骨粗しょう症には一次と二次の二種類ある。「二次骨粗しょう症」は、別個の疾患過程又は薬剤の結果である。しかしながら、全ての骨粗しょう症の症例の約 90% は、「一次骨粗しょう症」である。このような一次骨粗しょう症には、閉経後の骨粗しょう症、不使用骨粗しょう症、年齢関連骨粗しょう症 (70 ~ 80 歳の年齢の大部分の人がかかる) 並びに中年及び若い男性及び女性がかかる特発性骨粗しょう症が含まれる。

40

骨粗しょう症にかかった場合には、骨組織の損失が大きくて骨組織の機械的損失を生じることがある。骨の破壊は、例えば、閉経後骨粗しょう症を患っている女性の股関節部及び脊椎にしばしば生じる。また、脊柱後わん (胸椎の異常なわん曲) も生じることがある。骨粗しょう症における骨損失の機構は、「骨再構築 (bone remodeling) 」の過程における不均衡を含むと思われる。骨再構築は一生を通じて生じ、骨格を更新し骨の強度を維持する。この再構築では、「塩基性多細胞単位」又は「BMU」と呼ばれる組織化された一群の細胞による骨の表面の分離部位の浸蝕及び充填が起こる。BMUは、主に「溶骨細胞」、「造骨細胞」及びそれらの細胞前駆体からなる。再構築サイクルにおいて、骨は、溶骨細胞により「活性化」BMUの部位で再吸収され、吸収空洞を形成する。この空洞は、次に造骨細胞により骨で満たされる。

50

通常、成人では、再構築サイクルは、吸収空洞の充填が不完全なために骨に小さな欠陥を生じる。したがって、健康な成人でさえ、年齢性骨損失が生じる。しかしながら、骨粗しょう症では、活性化BMUの数の増加を生じることがある。この活性の増加は、骨の再構築を促進し、異常に高い骨損失を生じる。

その病因は十分には理解されていないが、骨粗しょう症に関連していると思われる数多くの危険な因子がある。これらには、低体重、低カルシウム摂取、物理的不活性及びエストロゲン欠乏が含まれる。

現在の骨粗しょう症の治療は、主にカルシウム及びエストロゲン投与からなっている。骨粗しょう症の他に、骨損失は、リウマチ様関節炎及び骨関節炎を含む関節炎から生じることがある。リウマチ様関節炎は、関節包及びじん帯が弱体化した後軟骨、じん帯、腱及び骨の破壊及び滑液における粘度の減少及び他の変化を生じる特徴がある慢性全身性及び関節炎症疾患である。リウマチ様関節炎の症状には、全身性脱力感、疲労、局所の痛み並びに体の関節の硬直、弱体化、膨れ及び変形が含まれる。リウマチ様関節炎は、40～60代の女性に最も一般的である。

骨関節炎は、固有的に可動関節の非炎症性疾患であり、関節軟骨の劣化及び摩耗だけでなく関節表面に新しい骨が形成される特徴がある。骨関節炎が進行するにつれて、関節軟骨の表面が崩壊し、摩耗粒子が滑液に接触し、次にマクロファージ細胞により食菌作用を刺激する。このように、炎症反応は、骨関節炎において最後に誘発される。一般的な骨関節炎の臨床上的症状には、指関節の軟骨及び骨の膨脹並びに覚醒及び疼痛運動の硬直が含まれる。

種々のポリリン酸誘導体が、異常カルシウム及びリン酸代謝を含む疾病の治療及び予防用に提案された。例えば、数多くの文献（これらの全ては引用することにより本明細書の開示の一部とされる）が、ポリホスホネート類、特にエタン - 1 - ヒドロキシ - 1, 1ジホスホン酸（「EHDP」）等のビスホスホネート類を含有する組成物並びに動物組織におけるカルシウム及びリン酸の異常沈着及び流動を阻害するのにそれらの組成物を使用することを開示している：1972年8月8日発行の米国特許第3,683,080号及び1980年10月28日発行の米国特許第4,230,700号（両方ともFrancis）並びに1989年9月19日発行の米国特許第4,868,164号（Ebetino）。数多くの別の文献は、骨粗しょう症及び/又は関節炎の治療に有効な置換ホスホン酸類を記載しており、これらの文献に開示されている内容は、引用することにより本明細書の

開示の一部とされる：1991年12月10日発行の米国特許第5,071,840号（Ebetino等）、1989年9月19日発行の米国特許第4,868,164号（Ebetino等）；1992年4月14日発行の米国特許第5,104,863号（Benedict等）；1981年5月12日発行の米国特許第4,267,108号（Blum等）、1988年5月24日発行の米国特許（Brelriere等）；1989年10月24日発行の米国特許第4,876,247号（Barbier等）；1984年2月15日公開のヨーロッパ特許出願公開第100,718号（Brelriere S.A.）、1986年2月5日公開のヨーロッパ特許出願公開第170,228号（Boehringer Mannheim GmbH）、1986年7月2日公開のヨーロッパ特許出願公開第186,405号（Benedict and Perkins）；1989年1月11日公開のヨーロッパ特許出願公開第298,553号（Ebetino）；1988年11月15日発行の米国特許第4,754,993号（Bosies等）；1990年7月3日発行の米国特許第4,939,130号（Jaeggi等）；1990年11月20日発行の米国特許第4,971,958号（Bosies等）；1990年10月18日発行のWO 90/12017（Dunn等）；1991年7月25日発行のWO 91/10646（Youssefyeh, R.等）；1989年6月15日発行のAU - A - 26738/88（Jaeggi, K.A.）；1990年5月31日発行のAU - A - 45467/89（Ciba-Geigy）。

限られた数のホスホノスルホネート含有化合物が、文献に開示されている。例えば、1977年6月28日発行の米国特許第4,032,521号（Christiansen等

10

20

30

40

50

); 1990年7月12日公開のPCT特許公開90/07480(King等); 1992年4月22日公開の英国特許公開第2,248,831号(Doyle等)及び1991年9月5日公開のPCT特許公開91/12822(Erfinder)(中間体)を参照されたい。これらの文献のいずれも、ホスホノスルホネート化合物が骨代謝疾患の予防及び治療に有用であることを示唆していない。

驚くべきことに、ホスホノスルホネート部分を有する本発明の化合物が、強力な骨抗再吸収活性並びに骨粗しょう症及び/又は関節炎の治療上有用性があることを見出だした。さらに、これらの化合物は、ビスホスホネート類と比較して、骨親和性を減少させた。この親和性の減少により、一般的に高骨親和性ビスホスホネート類と関連した副作用を減少することができる。このような副作用には、骨形成の阻害及び骨再構築活性化頻度の阻害が含まれる。

10

本発明のある種の化合物は、第四窒素部分を含有している。これらの化合物は、異常溶解性を示す。したがって、本発明の第四窒素含有ホスホノスルホネート化合物は、より容易に経口吸収されることができる。経口吸収の増加により、より低投与量で治療効果の向上が図られる。投与量が低いほど望ましくない副作用が減少するので一般的に好ましい。

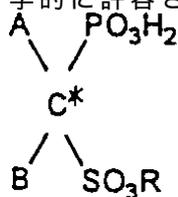
したがって、本発明の目的は、骨粗しょう症治療に有用な強力な骨吸収阻害剤並びに関節炎、とりわけ骨関節炎及びリウマチ様関節炎の治療に有用な抗関節炎剤である新規で薬効のある種類の化合物を提供することにある。本発明のさらなる目的は、異常カルシウム及びリン酸代謝の治療及び予防に有用な医薬組成物を提供することにある。さらに、本発明の目的は、ヒト又は他の哺乳動物における異常カルシウム及びリン酸代謝を特徴とする疾病を治療又は予防する方法を提供することにある。

20

本発明の上記及び他の目的は、以下の本発明の詳細な開示から明かになるであろう。

発明の概要

本発明は、下記式(I)で表される構造を有するホスホノスルホネート並びにそれらの薬学的に許容される塩及びエステルに関する：



30

(I)

(式中、

(A)

(1) Aは水素；ハロゲン；SR¹；R²SR¹；アミノ；ヒドロキシ；及び置換又は未置換のC₁-C₈アルキルからなる群から選択され；

(2) Bは

(a) -NH₂；

(b) -R³N(R⁴)₂；-R³[-N(R⁵)₃]⁺；-R³N(R⁴)C(O)R⁴；-R³N(R⁴)C(S)R⁴；-R³N(R⁴)C(N)R⁴；及び-R³C(O)N(R⁴)₂からなる群から選択される1個以上の置換基で置換された飽和又は不飽和のC₁-C₁₅アルキル鎖；

40

(c) 鎖原子数2~15の置換又は未置換、飽和又は不飽和のヘテロアルキル鎖(但し、前記鎖原子の1個以上は窒素原子である)；

(d) 鎖原子数2~15の飽和又は不飽和のヘテロアルキル鎖(但し、前記鎖原子の1個以上はS又はOから選択され；及び前記ヘテロアルキル鎖は-R³N(R⁴)₂；-R³[-N(R⁵)₃]⁺；-R³N(R⁴)C(O)R⁴；-R³N(R⁴)C(S)R⁴；-R³N(R⁴)C(N)R⁴；及び-R³C(O)N(R⁴)₂からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されている)；又は

(e) R⁶-L-(式中、

50

(i) Lは、存在しない；N； $-N(R^5)_3^+$ ；S；O；置換又は未置換、飽和又は不飽和の $C_1 \sim C_{15}$ アルキル鎖；及び鎖原子数2～15の置換又は未置換、飽和又は不飽和のヘテロアルキル鎖（但し、前記鎖原子の1個以上がN、S又はOである）からなる群から選択され；そして

(ii) R^6 は、飽和単環又は多環炭素環；不飽和単環又は多環炭素環；飽和単環又は多環複素環；及び不飽和単環又は多環複素環からなる群から選択され；但し、 R^6 は、水素、 $-R^3SR^1$ ；置換又は未置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル； $-R^3OR^4$ ； $-R^3CO_2R^4$ ； $-R^3O_2CR^4$ ； $-R^3N(R^4)_2$ ； $R^3[-N(R^5)_3]$ ； $-R^3N(R^4)C(O)R^4$ ； $-R^3N(R^4)C(S)R^4$ ； $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ ； $-R^3C(O)N(R^4)_2$ ；ハロゲン； $-R^3C(O)R^4$ ；アリールアルキル；ニトロ；置換又は未置換のアリール；及びヒドロキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい；そして

(3)

(a) R^1 は水素、 $-C(O)R^7$ ； $-C(S)R^7$ ； $-C(O)N(R^7)_2$ ； $-C(O)OR^7$ ； $-C(S)N(R^7)_2$ ；及び $-C(S)OR^7$ （式中、 R^7 は、水素又は置換若しくは未置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルである）からなる群からそれぞれ独立して選択され；

(b) R^2 は置換又は未置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

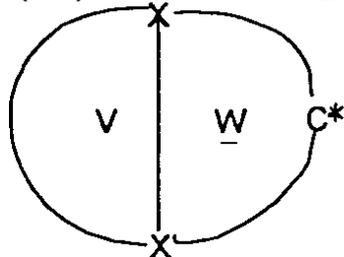
(c) R^3 は存在しない及び置換又は未置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択され；

(d) R^4 は、水素；置換又は未置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル；及び $-R^2SR^1$ からなる群からそれぞれ独立して選択され；そして

(e) R^5 は置換又は未置換の $C_1 \sim C_{15}$ アルキル；置換又は未置換のフェニル；ベンジル；及び $-R^2SR^1$ からなる群からそれぞれ独立して選択され；

又は

(B) A及びBは C^* と共有結合して以下の構造を有する単環又は二環構造を形成する。



(式中、

(1) Wは C^* 、X及びXを含んでなる置換又は未置換、飽和又は不飽和炭素環であり、前記炭素環は合計3～6個の環炭素原子を有するか；または C^* 、X及びXを含んでなる置換又は未置換、飽和又は不飽和複素環であり、前記複素環は合計4～6個の環原子を有し、前記環原子の1個以上はN、O又はSであり；

(2) Vは存在しない；X及びXを含んでなる置換又は未置換、飽和又は不飽和炭素環であって、前記炭素環は合計3～8個の環炭素原子を有するか；またはX及びXを含んでなる置換又は未置換、飽和又は不飽和複素環であって、前記複素環が合計3～8個の環原子を有し、前記環原子の1個以上がN、O又はSであり；そして

(3) X及びXはそれぞれ独立してN又はCであるが；但し、VとWのどちらも窒素含有複素環でない場合には、VとWの少なくとも一方は $-R^3N(R^4)_2$ ； $R^3[-N(R^5)_3]^+$ ； $-R^3N(R^4)C(O)R^4$ ； $-R^3N(R^4)C(S)R^4$ ； $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ ；及び $-R^3C(O)N(R^4)_2$ からなる群から選択される1個以上の置換基によって置換されている）

そして、Rは水素、低級アルキル、低級アシルオキシアルキル、アミノカルボニルオキシアルキル、ピバロイルオキシメチル、ラクトニル、低級アルコキシアシロキシアルキル、アルコキシアルキル、コリン及びアシルアミノアルキルからなる群から選択される）。

10

20

30

40

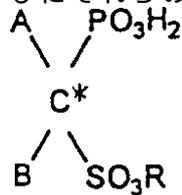
50

さらに、本発明は、安全で効果的な量のホスホノスルホネート又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルを含んでなる医薬組成物に関する。最後に、本発明は、人間や他の哺乳動物における異常なカルシウム及びリン酸代謝により特徴づけられる病的症状を治療又は予防する方法に関する。これらの方法は、このような治療を必要とする人間や他の哺乳動物に本発明の化合物又は組成物の安全で効果的な量を投与することを含んでなる。

発明の詳細な説明

ホスホノスルホネート化合物

本発明の新規化合物は、下記式 (I) で表される構造を有するホスホノスルホネート類並びにそれらの薬学的に許容される塩及びエステルである：



(I)

(式中、

(A)

(1) Aは水素；ハロゲン； SR^1 ； R^2SR^1 ；アミノ；ヒドロキシ；及び置換又は未置換の $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルからなる群から選択され；

(2) Bは

(a) $-\text{NH}_2$ ；

(b) $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)_2$ ； $-\text{R}^3[-\text{N}(\text{R}^5)_3]^+$ ； $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ； $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ ； $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{N})\text{R}^4$ ；及び $-\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ からなる群から選択される1個以上の置換基で置換された飽和又は不飽和の $\text{C}_1 - \text{C}_{15}$ アルキル鎖；

(c) 鎖原子数2～15の置換又は未置換、飽和又は不飽和のヘテロアルキル鎖（但し、前記鎖原子の1個以上は窒素原子である）；

(d) 鎖原子数2～15の飽和又は不飽和のヘテロアルキル鎖（但し、前記鎖原子の1個以上はS及びOから選択され；及び前記ヘテロアルキル鎖は $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)_2$ ； $-\text{R}^3[-\text{N}(\text{R}^5)_3]^+$ ； $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ； $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ ； $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{N})\text{R}^4$ ；及び $-\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されている）；又は

(e) $\text{R}^6 - \text{L} -$ (式中、

(i) Lは存在しない；N； $-\text{N}(\text{R}^5)_3^+$ ；S；O；置換又は未置換、飽和又は不飽和の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ アルキル鎖；及び鎖原子数2～15の置換又は未置換、飽和又は不飽和のヘテロアルキル鎖（但し、前記鎖原子の1個以上がN、S又はOである）からなる群から選択され；そして

(ii) R^6 は飽和単環又は多環炭素環；不飽和単環又は多環炭素環；飽和単環又は多環複素環；及び不飽和単環又は多環複素環からなる群から選択され；但し、 R^6 は、水素、 $-\text{R}^3\text{SR}^1$ ；置換又は未置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル； $-\text{R}^3\text{OR}^4$ ； $-\text{R}^3\text{CO}_2\text{R}^4$ ； $-\text{R}^3\text{O}_2\text{CR}^4$ ； $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)_2$ ； $\text{R}^3[-\text{N}(\text{R}^5)_3]^+$ ； $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ； $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ ； $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{N})\text{R}^4$ ； $-\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ；ハロゲン； $-\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ；アリーールアルキル；ニトロ；置換又は未置換のアリーール；及びヒドロキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；そして

(3)

(a) R^1 は水素、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{R}^7$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^7)_2$ ；及び $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^7$ (式中 R^7 は水素又は置換若しくは未置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルである)からなる群からそれぞれ独立して選択され；

10

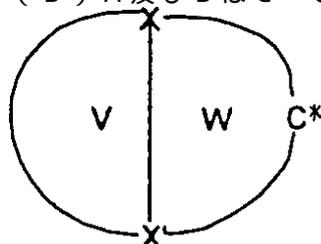
20

30

40

50

- (b) R^2 は置換又は未置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、
 (c) R^3 は存在しない及び置換又は未置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択され；
 (d) R^4 は水素；置換又は未置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル；及び $-R^2SR^1$ からなる群からそれぞれ独立して選択され；そして
 (e) R^5 は置換又は未置換の $C_1 \sim C_{15}$ アルキル；置換又は未置換のフェニル；ベンジル；及び $-R^2SR^1$ からなる群からそれぞれ独立して選択され；
 又は
 (B) A 及び B は C^* と共有結合して以下の構造を有する単環又は二環構造を形成する。



(式中、

- (1) W は C^* 、X 及び X を含んでなる置換又は未置換、飽和又は不飽和炭素環であり、前記炭素環は合計 3 ~ 6 個の環炭素原子を有するか；または C^* 、X 及び X を含んでなる置換又は未置換、飽和又は不飽和複素環であり、前記複素環は合計 4 ~ 6 個の環原子を有し、前記環原子の 1 個以上は N、O 又は S であり；
 (2) V は存在しない；X 及び X を含んでなる置換又は未置換、飽和又は不飽和炭素環であって、前記炭素環は合計 3 ~ 8 個の環炭素原子を有するか；または X 及び X を含んでなる置換又は未置換、飽和又は不飽和複素環であって、前記複素環が合計 3 ~ 8 個の環原子を有し、前記環原子の 1 個以上が N、O 又は S であり；そして
 (3) X 及び X はそれぞれ独立して N 又は C であるが；但し、V と W のどちらも窒素含有複素環でない場合には、V と W の少なくとも一方は $-R^3N(R^4)_2$ ； $R^3[-N(R^5)_3]^+$ ； $-R^3N(R^4)C(O)R^4$ ； $-R^3N(R^4)C(S)R^4$ ； $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ ；及び $-R^3C(O)N(R^4)_2$ からなる群から選択される一個以上の置換基によって置換されている)そして、R は水素、低級アルキル、低級アシルオキシアルキル、アミノカルボニルオキシアルキル、ピバロイルオキシメチル、ラクトニル、低級アルコキシアシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、コリン及びアシルアミノアルキルからなる群から選択される)。

用語の定義及び用法

以下に、本明細書で使用する用語の定義をまとめて示す。

「ヘテロ原子」とは、窒素、イオウ又は酸素原子である。一個以上のヘテロ原子を含有する基は、異なるヘテロ原子を含有してもよい。

「アルキル」とは、未置換又は置換、直鎖又は分岐、飽和又は不飽和炭化水素鎖であり、前記炭化水素鎖は炭素数 1 ~ 15、好ましくは特記のない限りは炭素数 1 ~ 4 の飽和炭化水素鎖であり；また、前記炭化水素鎖は炭素数 2 ~ 8、好ましくは特記のない限りは炭素数 2 ~ 4 の不飽和炭化水素鎖である。

したがって、本明細書で使用される用語「アルキル」は、少なくとも一個のオレフィン二重結合を有するアルケニル炭化水素不飽和鎖及び少なくとも一個の三重結合を有するアルキニル炭化水素不飽和鎖を含む。好ましいアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル及びブチルが含まれるが、これらには限定されない。

「ヘテロアルキル」とは、未置換又は置換、飽和又は不飽和、直鎖又は分岐ヘテロアルキル原子鎖であって、前記鎖が 2 ~ 15 員、好ましくは 2 ~ 8 員であり、少なくとも一個の炭素原子及び少なくとも一個のヘテロ原子を含むものである。本明細書で使用される用語「ヘテロアルキル」は、少なくとも一個のオレフィン二重結合を有するアルケニルヘテロアルキル不飽和鎖及び少なくとも一個の三重結合を有するアルキニルヘテロアルキル不飽

和鎖を含む。

本明細書で使用される用語「炭素環 (Carbocyclic ringまたはCarbocycle)」とは、未置換又は置換、飽和、不飽和又は芳香族炭化水素環である。炭素環は、単環であっても多環であってもよい。単環は、一般的に原子数が3～8、好ましくは5～8である。2個の環を含有する多環は、原子数が一般的に6～16、好ましくは10～12であり、3個の環を含有する多環は、原子数が一般的に13～17、好ましくは14～15である。

本明細書で使用される用語「複素環 (Heterocyclic ringまたはHeterocycle)」とは、環に炭素原子と一個以上のヘテロ原子とを含んでなる未置換又は置換、飽和、不飽和又は芳香族環である。複素環は、単環であっても多環であってもよい。単環は、一般に原子数が3～8、好ましくは5～7である。2個の環からなる多環は、原子数が一般的に6～16、好ましくは10～12である。3個の環からなる多環系は、原子数が一般的に13～17、好ましくは14～15である。特記のない限りは、ヘテロ原子は、それぞれ独立して窒素、イオウ及び酸素から選択できる。不飽和、非芳香族複素環には、置換又は未置換チオフェン、置換又は未置換オキサチアゾール、置換又は未置換ピラン類及び置換又は未置換フラン類が含まれるが、これらには限定されない。

「アリール」とは、芳香族炭素環である。好ましいアリール基としては、フェニル、トリル、キシリル、クメニル及びナフチルが挙げられるが、これらには限定されない。

「ヘテロアリール」とは、芳香族複素環である。好ましいヘテロアリール基としては、チエニル、フリル、ピロリル、ピリジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、キノリニル、ピリミジニル及びテトラゾリルが挙げられるが、これらには限定されない。

「アルコキシ」とは、炭化水素鎖置換基を有する酸素原子であり、この炭化水素鎖は、アルキル又はアルケニル (例えば、-O-アルキル又は-O-アルケニル) である。好ましいアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ及びアルキルオキシが挙げられるが、これらには限定されない。

「ヒドロキシアルキル」とは、ヒドロキシ置換基 (例えば、-OH) を有する置換炭化水素鎖であり、他の置換基を有していてもよい。好ましいヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシエチル及びヒドロキシプロピルが挙げられるが、これらには限定されない。

「カルボキシアルキル」とは、カルボキシ置換基 (例えば、-COOH) を有する置換炭化水素鎖であり、他の置換基を有していてもよい。好ましいカルボキシアルキル基としては、カルボキシメチル及びカルボキシエチル並びにそれらの酸及びエステルが含まれる。

「アミノアルキル」とは、アミノメチルアルキル等のようなアミン部分 (例えば、NH-アルキル-) で置換された炭化水素鎖 (例えば、アルキル) である。

「アルキルアミノ」とは、ジメチルアミノ等のような1個又は2個のアルキル置換基を有するアミノ部分 (例えば-N-アルキル) である。

「アルケニルアミノ」とは、1個又は2個のアルケニル置換基を有するアミノ部分 (例えば-N-アルケニル) である。

「アルキニルアミノ」とは、1個又は2個のアルキニル置換基を有するアミノ部分 (例えば-N-アルキニル) である。

「アルキルイミノ」とは、1個又は2個のアルキル置換基を有するイミノ部分 (例えば-N-アルキル-) である。

「アリールアルキル」とは、アリール基で置換されたアルキル部分である。好ましいアリールアルキル基としては、ベンジル及びフェニルエチルが含まれる。「アリールアミノ」は、アリール基で置換されたアミン部分 (例えば-NH-アリール) である。

「アリールオキシ」とは、アリール置換基を有する酸素原子 (例えば-O-アリール) である。

「アシル」又は「カルボニル」とは、炭素が酸素二重結合に結合したものの、例えばR-C(=O)である。好ましいアシル基としては、アセチル、プロピオニル、ブタノイル及びベンゾイルが挙げられるが、これらには限定されない。

「アシルオキシ」とは、アシル置換基を有する酸素原子 (例えば-O-アシル)、例えば-O-C(=O)-アルキルである。

10

20

30

40

50

「アシルアミノ」とは、アシル置換基を有するアミノ部分（例えば - N - アシル）、例えば - NH - (C = O) - アルキルである。

「ハロ」、「ハロゲン」又は「ハロゲン化物」は、クロロ、ブロモ、フルオロ又はヨード原子ラジカルである。クロロ、ブロモ及びフルオロは、好ましいハロゲン化物である。

また、本明細書で言及される用語「低級」炭化水素部分（例えば「低級アルキル」）は、特記のない限り炭素数 1 ~ 6、好ましくは炭素数 1 ~ 4 の炭素原子を有する炭化水素鎖である。

本明細書で使用される用語「チオ置換基」(SR^1 又は R^2SR^1) には、 R^1 が H であるチオール類 [- SH] ; R^1 が C(O) R^7 であるチオエステル類 [- SC(O) R^7] ; R^1 が C(S) R^7 であるジチオエステル類 [- SC(S) R^7] ; R^1 が C(O)N(R^7)₂ であるチオカルバメート類 [- SC(O)N(R^7)₂] ; R^1 が C(S)N(R^7)₂ であるジチオカルバメート類 [- SC(S)N(R^7)₂] ; R^1 が C(O)OR⁷ であるチオカーボネート類 [- SC(O)OR⁷] ; 及び R^1 が C(S)OR⁷ であるジチオカーボネート類 [- SC(S)OR⁷] が含まれる。 R^7 は水素又は C₁ - C₈ アルキルである。 SR^1 置換基は、それ自体 R^2 部分で置換されていてよい。ここで、 R^2 は、置換又は未置換の C₁ - C₈ アルキルである。したがって、 R^2SR^1 で示されるさらなるチオ置換基は、アルキルチオール類、アルキルチオエステル類、アルキルジチオエステル類、アルキルチオカルバメート類、アルキルジチオカルバメート類、アルキルチオカーボネート類及びアルキルジチオカーボネート類である。

本明細書で使用される用語「ホスホノスルホネート」とは、同一の炭素原子にホスホン酸基 (PO₃H₂) とスルホン酸基 (SO₃H) とを結合して有する化合物である。

「薬学的に許容される」塩とは、いずれかの酸性（例えば、カルボキシル）基に形成される陽イオン塩であるか、またはいずれかの塩基性（例えば、アミノ）基に形成される陰イオン塩である。数多くのこのような塩は、1987年9月11日公開の国際特許公開第87/05297号（Johnston等）（これに開示されている内容は、引用することにより本明細書の開示の一部とされる）に記載されているように、当該技術分野において公知である。好ましい陽イオン塩には、アルカリ金属塩（ナトリウム及びカリウム等）及びアルカリ土類金属塩（マグネシウム及びカルシウム等）が含まれる。また、好ましい陰イオン塩には、ハロゲン化物（塩化物）、酢酸塩及びリン酸塩が含まれる。

「生物加水分解性エステル」とは、化合物の治療活性を阻害しないか、または人もしくは他の哺乳動物により容易に代謝されるホスホノスルホネート化合物のエステルである。数多くのこのようなエステルは、1987年9月11日公開の国際特許公開第87/05297号（Johnston等）（これに開示されている内容は、引用することにより本明細書の開示の一部とされる）に記載されているように、当該技術分野において公知である。このようなエステルには、低級アルキルエステル類、低級アシルオキシアルキルエステル類（アセトキシルメチル、アセトキシエチル、アミノカルボニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル及びピバロイルオキシエチルエステル類等）、ラクトニルエステル類（フタリジル及びチオフタリジルエステル類等）、低級アルコキシアシルオキシアルキルエステル類（メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシエチル及びイソプロポキシカルボニルオキシエチルエステル類等）、アルコキシアルキルエステル類、コリンエステル類及びアシルアミノアルキルエステル類（アセトアミドメチルエステル類等）が含まれる。前記エステルが好ましいが、薬学的に許容されるいずれのエステルも、本発明の範囲内のものである。

上記で定義し、及び本明細書に使用されているように、置換基は、それら自体置換されていてもよい。このような置換は一個以上の置換基によってもよい。このような置換基には、C. Hansch and A. Leo, Substituent Constant for Correlation Analysis in Chemistry and Biology (1979)（これに開示されている内容は、引用することにより本明細書の開示の一部とされる）に挙げられているものが含まれるが、これらには限定されない。好ましい置換基には、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ヒドロキシ、オ

10

20

30

40

50

キソ、チオキソ(-C(=S)-); アミノ、アミノアルキル(例えば、アミノメチル等)、シアノ、第四アミノ、第四アミノアルキル、アミジノ、アミジノアルキル、ハロ、カルボキシ、アルコキシアセチル(例えば、カルボエトキシ等)、チオ、チオール、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル(例えば、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル等)、イミノ、ヒドロキシアルキル、アリーロキシ、アリールアルキル、アルキニル及び上記置換基の組み合わせが含まれるが、それらには限定されない。特に好ましい置換基には、アミノ、アミノアルキル、第四アミノ、アミジノ、第四アミノアルキル及びアミジノアルキルがあるが、それらには限定されない。

また、本発明の化合物の構造の定義に使用されているように、複数の位置における置換基として使用するのに、特定のラジカルを定義してよい。本明細書において使用されているように、このようなラジカルは、使用される度にそれぞれ独立して選択される。

式(I)において、Aがハロゲンのときには、塩素又は臭素が好ましい。Aがイオウ含有部分のときには、好ましい部分は、 SR^1 (式中、 R^1 は好ましくは水素又はアシルである)である。特に好ましいのは、 R^1 が水素の場合である。好ましいA部分は、アミノ及びヒドロキシである。特に好ましいのは、Aがヒドロキシの場合である。Bが飽和又は不飽和の $C_1 \sim C_{15}$ アルキルの場合、アルキル鎖は、 $-R^3N(R^4)_2$; $R^3[-N(R^5)_3]^+$; $-R^3N(R^4)C(O)R^4$; $-R^3N(R^4)C(S)R^4$; $-R^3N(R^4)C(N)R^4$; 及び $-R^3C(O)N(R^4)_2$ からなる群から選択される一個以上の置換基で置換されていなければならない。好ましくは、必要とする置換基は、 $-R^3N(R^4)_2$; $R^3[-N(R^5)_3]^+$; $-R^3N(R^4)C(O)R^4$; $-R^3N(R^4)C(S)R^4$; 及び $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ から選択される基である。最も好ましくは、 $-R^3N(R^4)_2$; $R^3[-N(R^5)_3]^+$; 及び $-R^3N(R^4)C(O)R^4$ から選択される基である。アルキル鎖は、存在しない; $-R^3SR^1$; 水素; 置換又は未置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル; $-R^3OR^4$; $-R^3CO_2R^4$; $-R^3O_2CR^4$; ハロゲン; $-R^3C(O)R^4$; ニトロ; ヒドロキシ; 置換又は未置換飽和単環若しくは多環炭素環; 置換又は未置換不飽和単環若しくは多環炭素環; 置換又は未置換飽和単環若しくは多環複素環; 置換又は未置換不飽和単環若しくは多環複素環からなる群から選択される1個以上の置換基によって置換されていてもよい。好ましくは $C_1 \sim C_8$ アルキル鎖である。

Bが原子数2~15の原子を有する飽和又は不飽和のヘテロアルキルのとき、前記原子の一個が窒素の場合、ヘテロアルキル鎖は $-R^3SR^1$; 水素; 置換又は未置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル; $-R^3OR^4$; $-R^3CO_2R^4$; $-R^3O_2CR^4$; $-R^3N(R^4)_2$; $-R^3[-N(R^5)_3]^+$; $-R^3N(R^4)C(O)R^4$; $-R^3N(R^4)C(S)R^4$; $-R^3N(R^4)C(N)R^4$; $-R^3C(O)N(R^4)_2$; ハロゲン; $-R^3C(O)R^4$; ニトロ; ヒドロキシ; 置換又は未置換飽和単環若しくは多環炭素環; 置換又は未置換不飽和単環若しくは多環炭素環; 置換又は未置換飽和単環若しくは多環複素環; 置換又は未置換不飽和単環若しくは多環複素環からなる群から選択される1個以上の置換基によって置換されていてもよい。好ましい窒素含有ヘテロアルキル鎖は、原子数2~8のものである。

Bが飽和又は不飽和の原子数2~15のヘテロアルキルの場合に、前記原子の一つがイオウ又は酸素のとき及びヘテロアルキル鎖に窒素原子がないときには、ヘテロアルキル鎖は、 $-R^3N(R^4)_2$; $R^3[-N(R^5)_3]^+$; $-R^3N(R^4)C(O)R^4$; $-R^3N(R^4)C(S)R^4$; $-R^3N(R^4)C(N)R^4$; 及び $-R^3C(O)N(R^4)_2$ からなる群から選択される一個以上の置換基で置換されていなければならない。必要とする置換基は、好ましくは $-R^3N(R^4)_2$; $R^3[-N(R^5)_3]^+$; $-R^3N(R^4)C(O)R^4$; $-R^3N(R^4)C(S)R^4$; 又は $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ のうちの一つである。必要とする置換基は、最も好ましくは $-R^3N(R^4)_2$; $R^3[-N(R^5)_3]^+$; 又は $-R^3N(R^4)C(O)R^4$ である。ヘテロアルキル鎖は、存在しない; $-R^3SR^1$; 水素; 置換又は未置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル; $-R$

10

20

30

40

50

$^3OR^4$; $-R^3CO_2R^4$; $-R^3O_2CR^4$; ハロゲン ; $-R^3C(O)R^4$; ニトロ ; ヒドロキシ ; 置換又は未置換飽和単環若しくは多環炭素環 ; 置換又は未置換不飽和単環若しくは多環炭素環 ; 置換又は未置換飽和単環若しくは多環複素環 ; 置換又は未置換不飽和単環若しくは多環複素環からなる群から選択される1個以上の置換基によって置換されていてもよい。好ましい非窒素含有ヘテロアルキル鎖は、鎖原子数2~8のものである。

Bが R^6-L- のとき、L部分は、 R^3SR^1 ; 水素 ; 置換又は未置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル ; $-R^3OR^4$; $-R^3CO_2R^4$; $-R^3O_2CR^4$; $-R^3N(R^4)_2$; $-R^3[N(R^5)_3]^+$; $-R^3N(R^4)C(O)R^4$; $-R^3N(R^4)C(S)R^4$; $-R^3N(R^4)C(N)R^4$; $-R^3C(O)N(R^4)_2$; ハロゲン ; $-R^3C(O)R^4$; ニトロ ; ヒドロキシ ; 置換又は未置換飽和単環若しくは多環炭素環 ; 置換又は未置換不飽和単環若しくは多環炭素環 ; 置換又は未置換飽和単環若しくは多環複素環 ; 置換又は未置換不飽和単環若しくは多環複素環からなる群から選択される1個以上の置換基によって置換されていてもよい。L部分は、好ましくは窒素原子(第四窒素を含む)、窒素含有ヘテロアルキル又はアルキルである。Lがヘテロアルキル鎖又はアルキル鎖の場合には、鎖原子数は、1~8が好ましい。R⁶部分は、飽和又は不飽和、単環若しくは多環炭素環若しくは複素環でよい。R⁶が単環炭素環の場合、シクロヘプチル又はシクロヘキシルが好ましい。R⁶が単環複素環の場合、ピリジン、ピリミジン及びピペリジンを含む6員窒素含有環が好ましい。また、ピリジニウム、ピリミジニウム、ピペリジニウム及びピラゾリウムを含む第四窒素環原子を有する6員複素環も好ましい。また、好ましい単環複素環には、イミダゾール、ピロー及びピロリジンを含む5員窒素含有複素環も含まれる。また、イミダゾリウム、ピロリウム及びピロリジニウムを含む第四窒素環原子を有する5員複素環も好ましい。R⁶が多環の場合、6員環を別の6員環に縮合して有している多環複素環及び6員環を5員環に縮合して有している多環複素環が好ましい。好ましい多環複素環には、第四環窒素原子を有しているものが含まれる。特に好ましいR⁶部分には、ピリジル及びシクロヘプチルが含まれる。

R³部分は、存在しないことが好ましい。

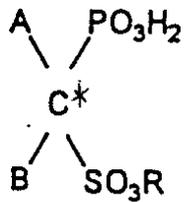
R⁴部分としては、水素が好ましい。

R⁵部分は、3個の炭素含有成分に結合した窒素原子を含んでなる。また、R⁵部分は、別の部分の炭素原子に置換して第四アミン基を形成している。一般構造式で示されるように、第四アミン部分は、上記した鎖又は環状部分のいずれかにおいて置換していてもよい。

Bは、少なくとも1個の窒素鎖原子を有するヘテロアルキル鎖又は R^6-L- が好ましい。B部分としては、 R^6-L- が特に好ましい。

式(I)によれば、AとBは、 C^* 、X及びXと一緒に環状構造を形成していてもよい。好ましい環状構造は、Vが少なくとも1個の環窒素原子を有する複素環の場合である。この環窒素原子は、第二、第三又は第四アミンでよい。VもWも少なくとも1個の環窒素原子を有する複素環でない場合には、VとWの少なくとも1つは、 $-R^3N(R^4)_2$; $R^3[-N(R^5)_3]^+$; $-R^3N(R^4)C(O)R^4$; $-R^3N(R^4)C(S)R^4$; $-R^3N(R^4)C(N)R^4$; 及び $-R^3C(O)N(R^4)_2$ からなる群から選択される一種以上の成分によって置換されていなければならない。上記要件に加えて、VとWの各々は、 $-R^3SR^1$; 水素 ; 置換又は未置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル ; $-R^3OR^4$; $-R^3CO_2R^4$; $-R^3O_2CR^4$; ハロゲン ; $-R^3C(O)R^4$; ヒドロキシ ; 置換又は未置換のアリールアルキル ; ニトロ ; 及び未置換又は置換のアリールからなる群から選択される1個以上の置換基によって置換されていてもよい。

本発明の好ましい化合物としては、一般構造式(I)で表されるホスホノスルホネート並びにそれらの薬学的に許容される塩又はエステルである :



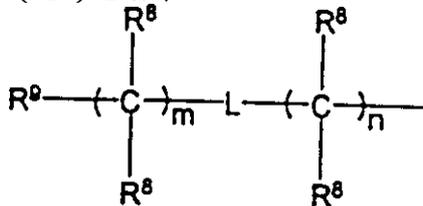
(I)

(式中、

(A)

(1) Aは、アミノ及びヒドロキシからなる群から選択され；

(2) Bは、



(式中、

(a) mは0から10の整数；nは0から10の整数；及びm+nは0から10の整数であり；

(b) R⁸は、存在しない；-R³SR¹；水素；置換若しくは未置換のC₁~C₈アルキル；-R³OR⁴；-R³CO₂R⁴；-R³O₂CR⁴；-R³N(R⁴)₂；-R³[N(R⁵)₃]⁺；-R³N(R⁴)C(O)R⁴；-R³N(R⁴)C(S)R⁴；-R³N(R⁴)C(N)R⁴；-R³C(O)N(R⁴)₂；ハロゲン；-R³C(O)R⁴；ニトロ；ヒドロキシ；置換又は未置換飽和単環若しくは多環炭素環；置換又は未置換不飽和単環若しくは多環炭素環；置換又は未置換飽和単環若しくは多環複素環；及び置換又は未置換不飽和単環若しくは多環複素環からなる群からそれぞれ独立して選択され；(c) R¹は、水素；-C(O)R⁷；-C(S)R⁷；-C(O)N(R⁷)₂；-C(O)OR⁷；-C(S)N(R⁷)₂；及び-C(S)OR⁷（但し、R⁷は、水素、又は置換若しくは未置換のC₁~C₈アルキルである）からなる群からそれぞれ独立して(d) R³は、存在しない；及び置換又は未置換のC₁~C₈アルキルからなる群から選択され；(e) R⁴は、水素；置換又は未置換のC₁~C₈アルキル；及び-R²SR¹からなる群からそれぞれ独立して選択され；(f) R⁵は置換又は未置換のC₁~C₁₅アルキル；置換又は未置換のフェニル；ベンジル；及び-R²SR¹からなる群からそれぞれ独立して選択され；(g) Lは存在しない；-N(R⁸)-；[-N(R⁵)₂-]⁺；-S-；-O-；及び-D-C(=E)-S-（式中、Dは共有結合、O及びSからなる群から選択され、EはO又はSである）からなる群から選択され；そして(i) Lが-N(R⁸)-のとき、又はLが[-N(R⁵)₂-]⁺及びmが1から10の整数のとき、R⁹は存在しない；水素；置換又は未置換のC₁~C₁₅アルキル；R²SR¹；及びR¹⁰からなる群からそれぞれ独立して選択され；(ii) Lが[-N(R⁵)₂-]⁺及びmが0のとき、R⁹は置換又は未置換のC₁~C₁₅アルキル；R²SR¹；及びR¹⁰からなる群から選択され；又は(iii) Lが存在しない；-S-、-O-又は-D-C(=E)-S-のとき、R⁹はR¹⁰であり；(h) R¹⁰は飽和、不飽和又は芳香族単環若しくは多環炭素環又は1個以上のヘテロ原子を有する飽和、不飽和又は芳香族単環若しくは多環複素環であり；但し、前記炭素環又は複素環は、1個以上のR¹¹置換基で置換されており；そして

10

20

30

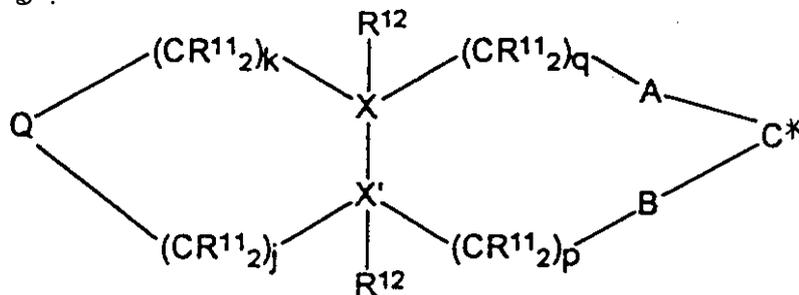
40

50

(i) 各 R^{11} は、 $-R^3SR^1$; 水素 ; 置換若しくは未置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル ; $-R^3OR^4$; $-R^3CO_2R^4$; $-R^3O_2CR^4$; $-R^3N(R^4)_2$; $R^3[-N(R^5)_3]^+$; $-R^3N(R^4)C(O)R^4$; $-R^3N(R^4)C(S)R^4$; $-R^3N(R^4)C(N)R^4$; $-R^3C(O)N(R^4)_2$; ハロゲン ; $-R^3C(O)R^4$; ヒドロキシ ; 置換又は未置換のアリールアルキル ; ニトロ ; 及び置換又は未置換のアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される) ;

又は

(B) A 及び B は、 C^* と一緒に共有結合して下記の構造を有する単環又は二環を形成する :



10

(式中、

(a) A 及び B は存在しない、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{12}$ からなる群からそれぞれ独立して選択され ;

20

(b) Q は存在しない ; $-NR^{12}$; 及び $[-N(R^{13})_2]^+$ からなる群から選択され ;

(c) X 及び X' は C 又は N からそれぞれ独立して選択され ;

(d) 各 R^{12} は存在しない ; $-R^3SR^1$; 水素 ; 置換若しくは未置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル ; $-R^3OR^4$; $-R^3CO_2R^4$; $-R^3O_2CR^4$; $-R^3N(R^4)_2$; $R^3[-N(R^5)_3]^+$; $-R^3N(R^4)C(O)R^4$; $-R^3C(O)N(R^4)_2$; ハロゲン ; $-R^3C(O)R^4$; ヒドロキシ ; 置換又は未置換のアリールアルキル ; ニトロ ; 及び未置換又は置換のアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され ;

(e) 各 R^{13} は置換又は未置換の $C_1 \sim C_{15}$ アルキル ; 置換又は未置換のフェニル ; ベンジル ; 及び $-R^2SR^1$ から選択され ;

30

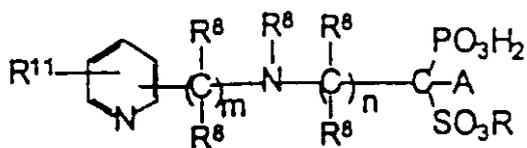
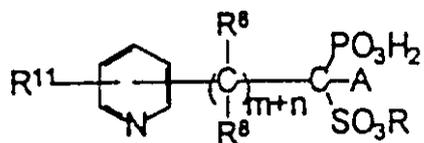
(f) Q が存在しない場合以外においては、k、j 及び k + j は 0 から 5 の整数であり ; Q が存在しないときには、k、j 及び k + j は 0 から 6 の整数であり ; 並びに

(g) p、q 及び p + q は 0 から 3 のそれぞれ独立した整数であり ; 但し、Q が存在しないときには、 R^{11} 又は R^{12} の少なくとも 1 個は、 $-R^3N(R^4)_2$; $R^3[-N(R^5)_3]^+$; $-R^3N(R^4)C(O)R^4$; $-R^3N(R^4)C(S)R^4$; $-R^3N(R^4)C(N)R^4$; 及び $-R^3C(O)N(R^4)_2$ からなる群から選択される) ;

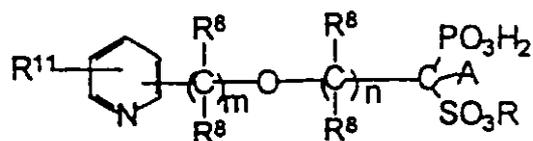
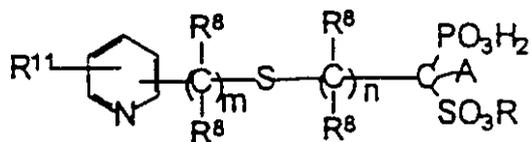
そして R は、水素、低級アルキル、低級アシルオキシアルキル、アミノカルボニルオキシアルキル、ピバロイルオキシメチル、ラクトニル、低級アルコキシアシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、コリン及びアシルアミノアルキルからなる群から選択される)。

40

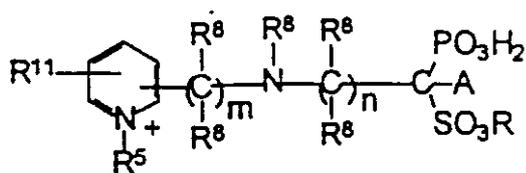
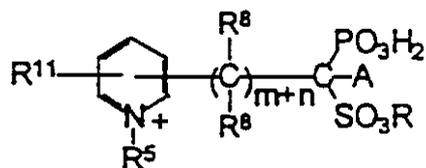
式 (I) で表される好ましいホスホノスルホネート化合物は、窒素含有複素環を結合鎖を介してホスホノスルホネートジェミナル (geminal) 炭素に結合して有している。下記の一般構造式 (I) で表されるホスホノスルホネート化合物が含まれる。



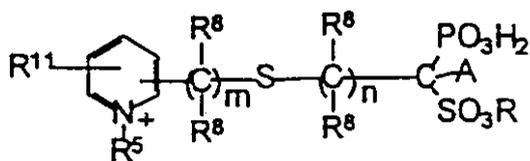
10



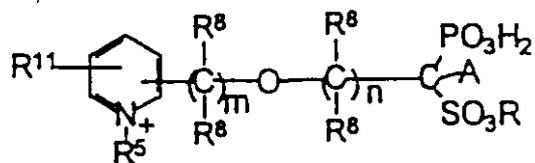
20



30

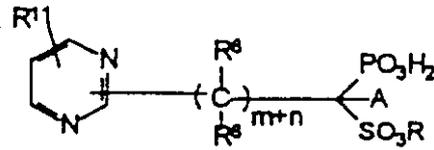
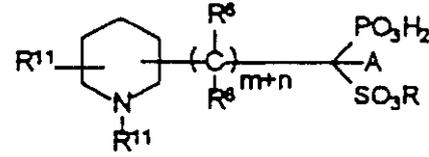
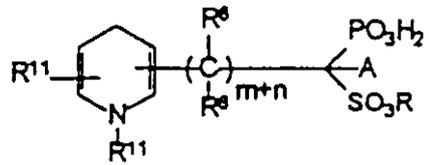


40

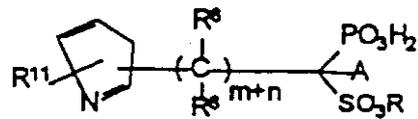
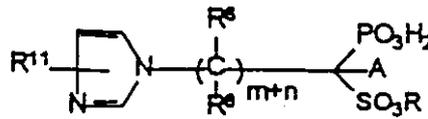


(但し、窒素含有複素環は、ピリジル又はピリジニウムである) ;

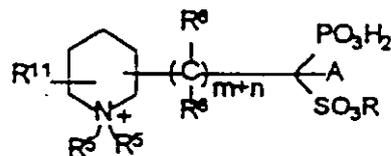
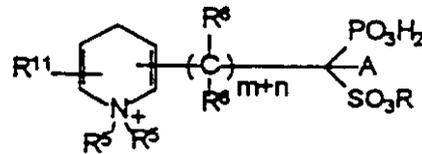
(2)



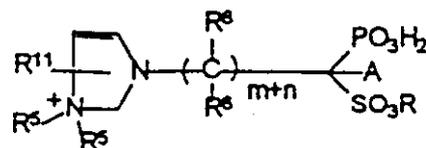
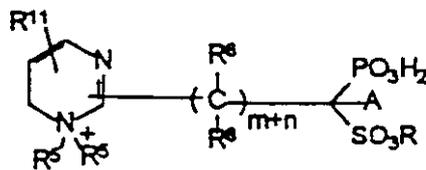
10



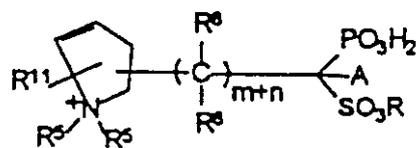
20



30

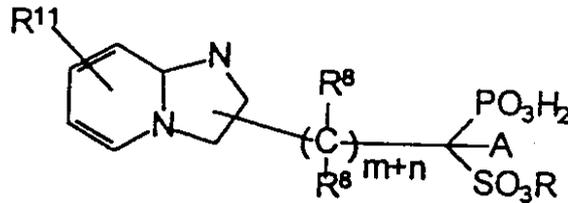
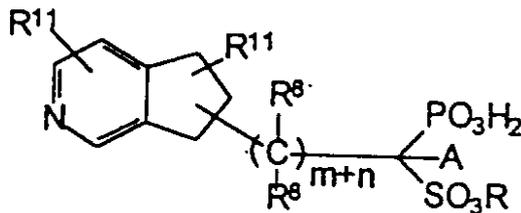
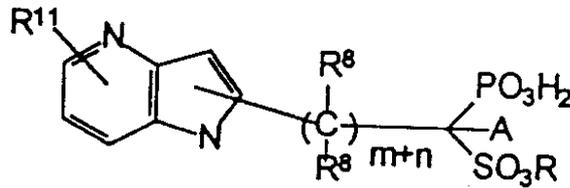
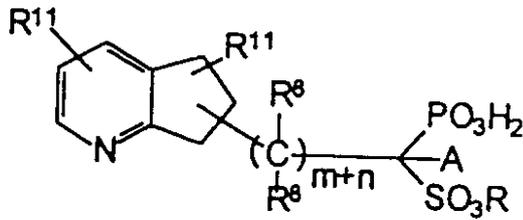


40



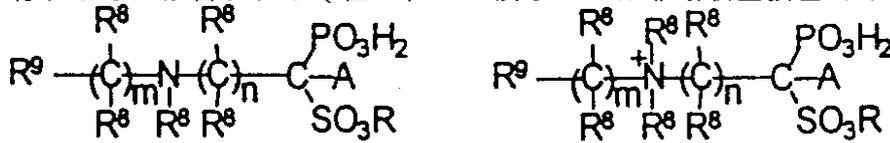
(但し、窒素含有複素環は、ピリジル又はピリジニウム以外の単環である) ;

(3)

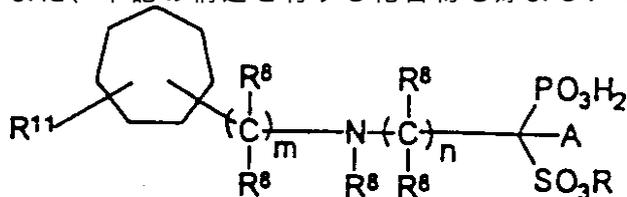


(但し、窒素含有複素環は、多環である)

また、窒素含有ヘテロアルキル部分をホスホノスルホネートジェミナル炭素に結合して有しているホスホノスルホネート化合物も好ましい。このような化合物には、以下の構造を有するものが含まれる(但し、 R^8 及び R^9 は非環状置換基である)。



また、下記の構造を有する化合物も好ましい(但し、 R^9 はシクロヘプチル環である)：



また、下記の一般構造式で表される置換又は未置換のオクタヒドロホスホノスルホノピリジン類も好ましい：

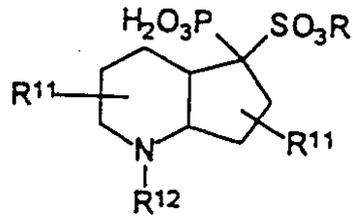
10

20

30

40

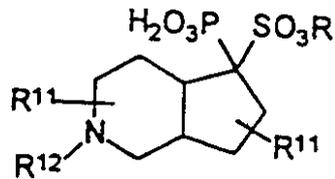
(1)



(本明細書では、「未置換又は置換オクタヒドロ - 5 - ホスホノ - 5 - スルホノ - 1 - ピリジン類」と称する) ;

(2)

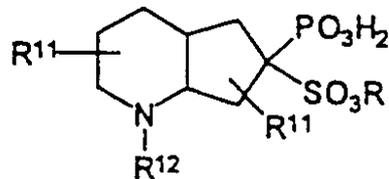
10



(本明細書では、「未置換又は置換オクタヒドロ - 5 - ホスホノ - 5 - スルホノ - 2 - ピリジン類」と称する) ;

(3)

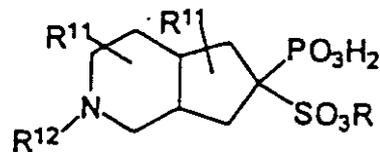
20



(本明細書では、「未置換又は置換のオクタヒドロ - 6 - ホスホノ - 6 - スルホノ - 1 - ピリジン類」と称する) ;

(4)

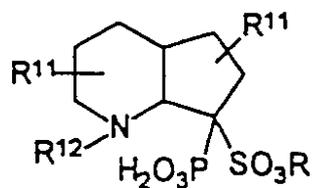
30



(本明細書では、「未置換又は置換オクタヒドロ - 6 - ホスホノ - 6 - スルホノ - 2 - ピリジン類」と称する) ;

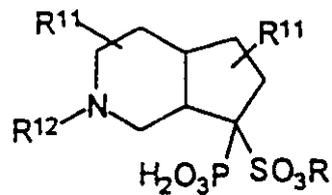
(5)

40



(本明細書では、「オクタヒドロ - 7 - ホスホノ - 7 - スルホノ - 1 - ピリジン類」と称する) ;

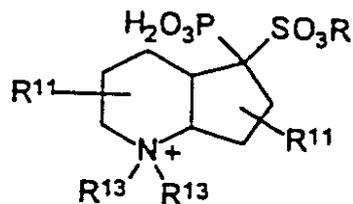
(6)



(本明細書では、「オクタヒドロ - 7 - ホスホノ - 7 - スルホノ - 2 - ピリジン類」と称する) ;

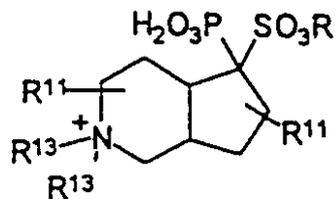
また、下記の一般構造式で表される置換又は未置換オクタヒドロホスホノスルホノピリジニウム類も好ましい :

(1)



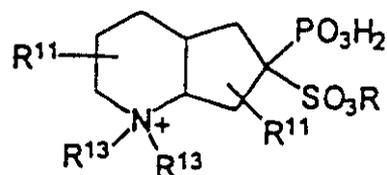
(本明細書では、「オクタヒドロ - 5 - ホスホノ - 5 - スルホノ - 1 - ピリジニウム」と称する) ;

(2)



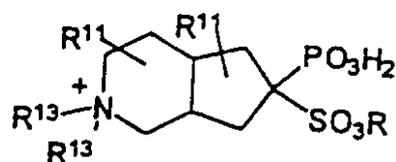
(本明細書では、「オクタヒドロ - 5 - ホスホノ - 5 - スルホノ - 2 - ピリジニウム」と称する) ;

(3)



(本明細書では、「オクタヒドロ - 6 - ホスホノ - 6 - スルホノ - 1 - ピリジニウム」と称する) ;

(4)



(本明細書では、「オクタヒドロ - 6 - ホスホノ - 6 - スルホノ - 2 - ピリジニウム」と称する) ;

10

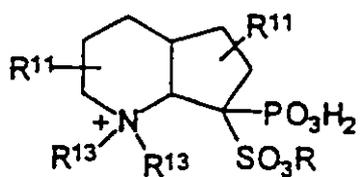
20

30

40

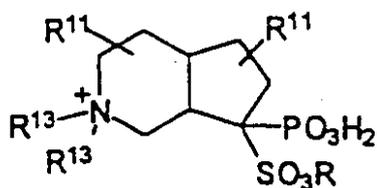
50

(5)



(本明細書では、「オクタヒドロ - 7 - ホスホノ - 7 - スルホノ - 1 - ピリジニウム」と称する) ; 及び
(6)

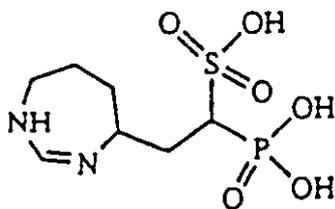
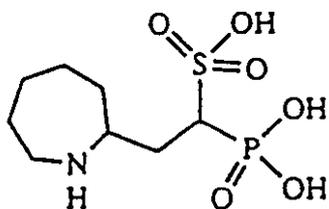
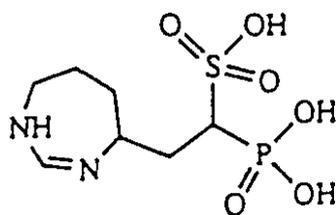
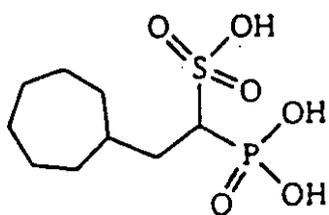
10



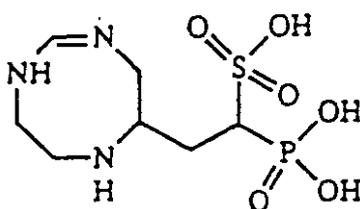
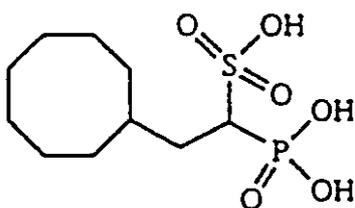
(本明細書では、「オクタヒドロ - 7 - ホスホノ - 7 - スルホノ - 2 - ピリジニウム」と称する) ;

20

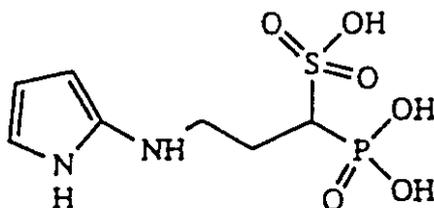
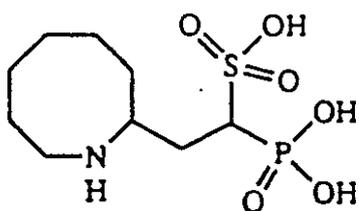
本発明の化合物の具体例としては、以下のものが挙げられる :



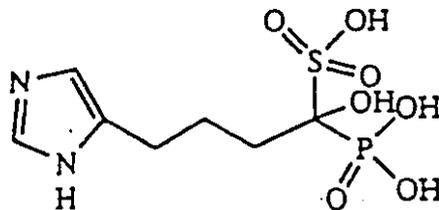
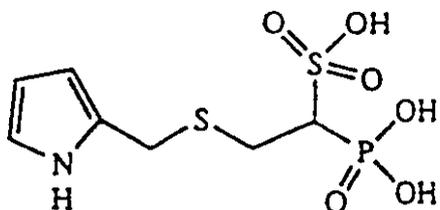
10

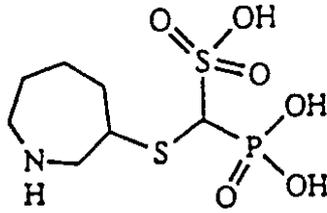
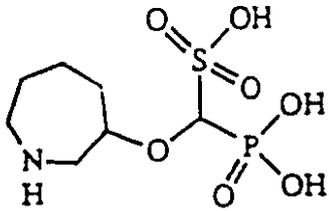
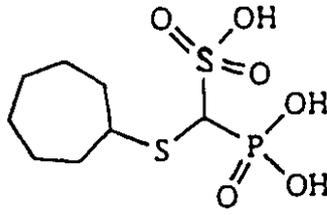
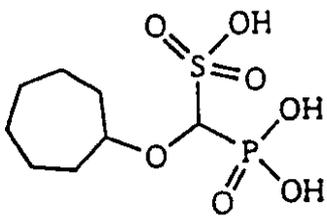


20

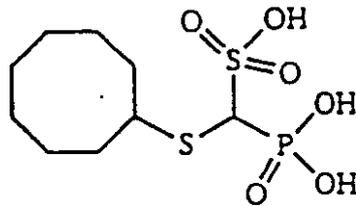
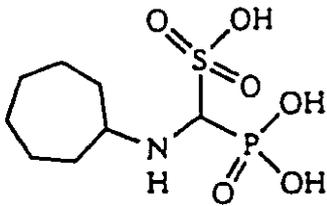


30

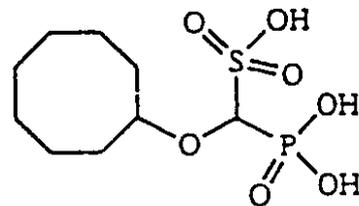
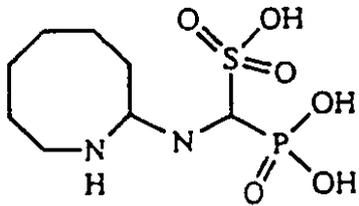




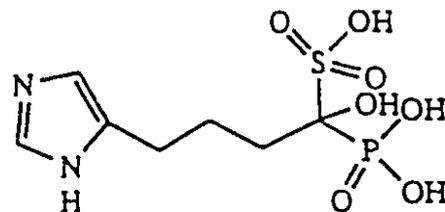
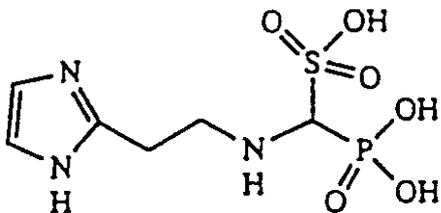
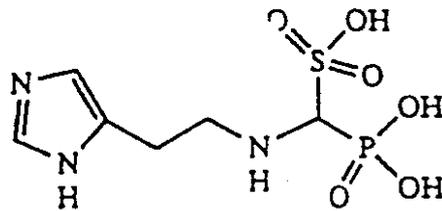
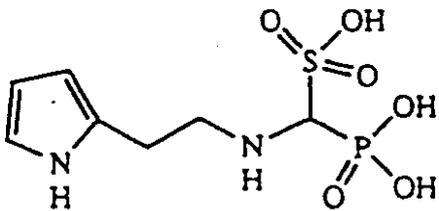
10



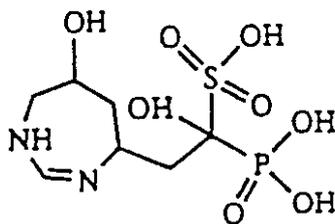
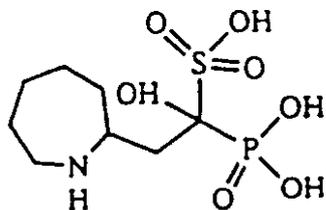
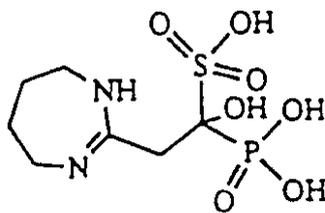
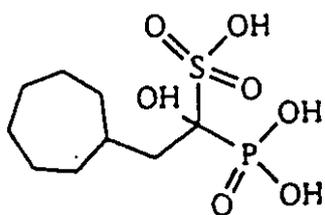
20



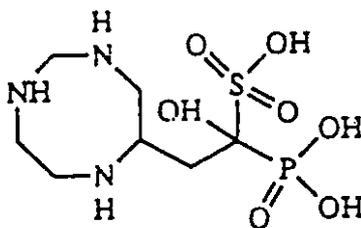
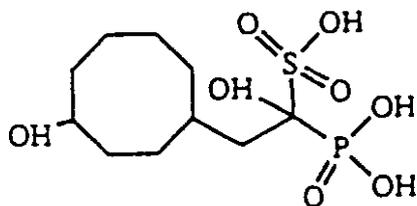
30



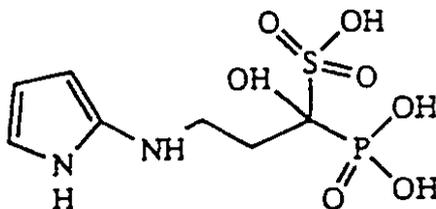
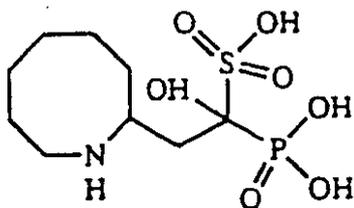
40



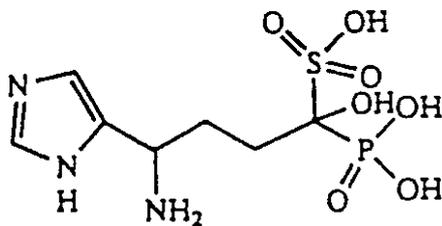
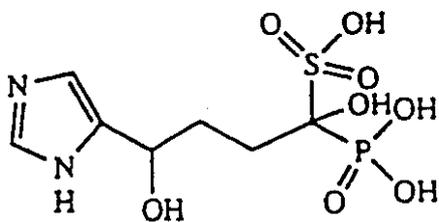
10

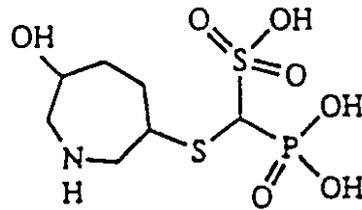
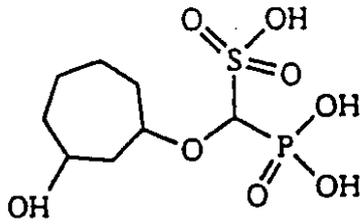
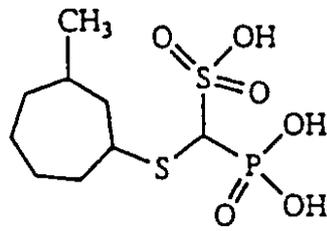
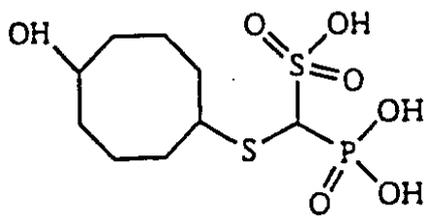


20

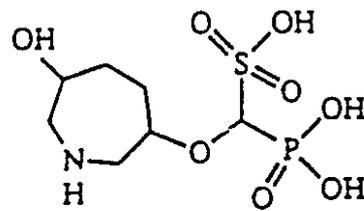
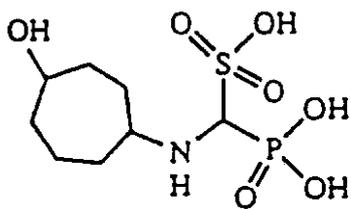


30

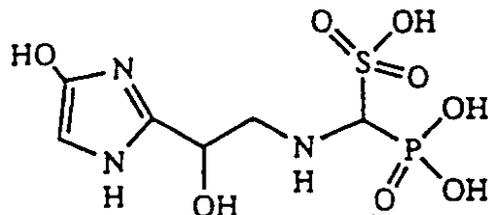
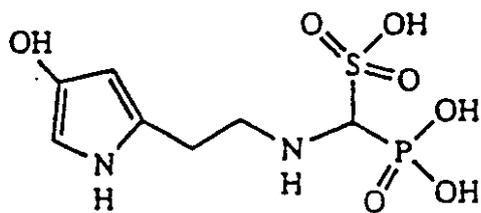
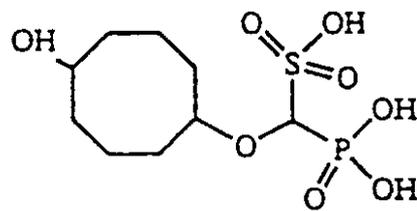
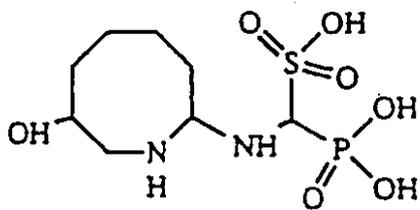




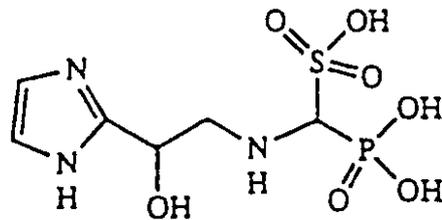
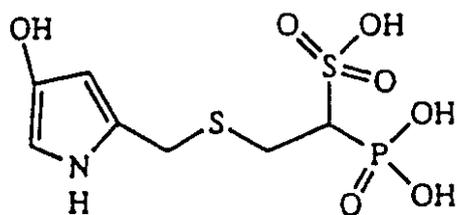
10



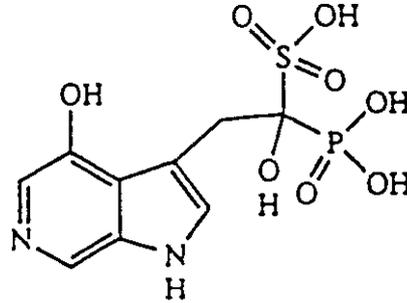
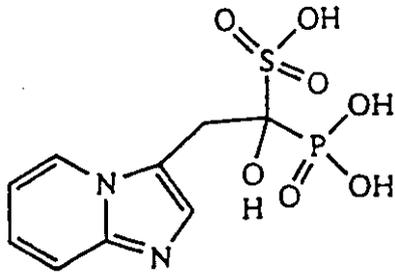
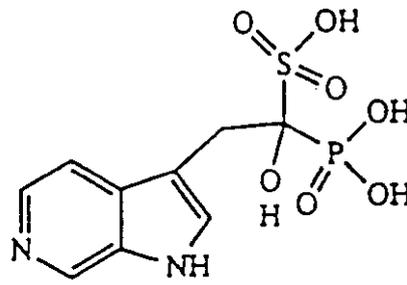
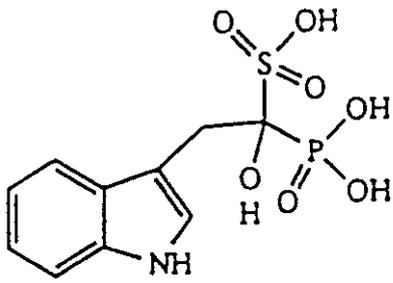
20



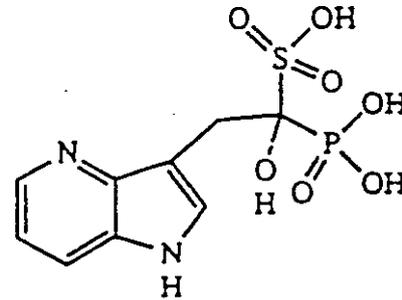
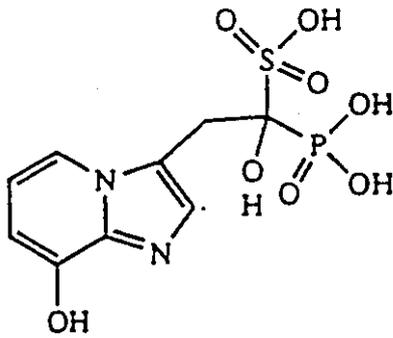
30



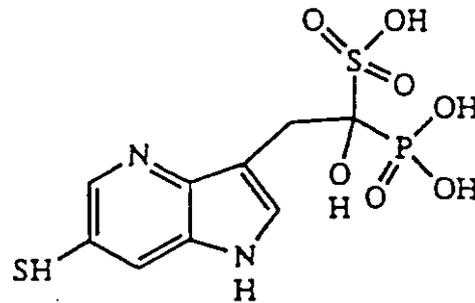
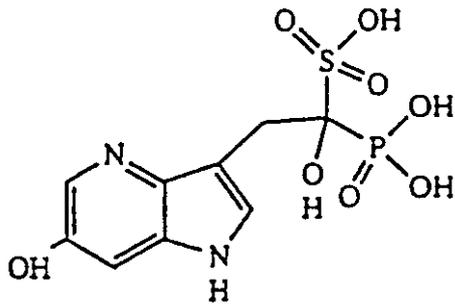
40



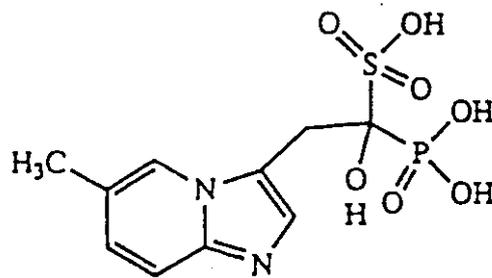
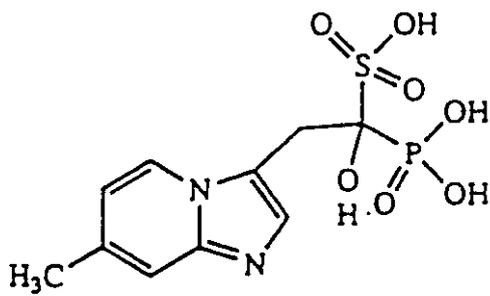
10



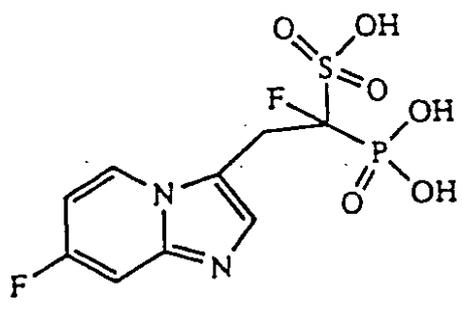
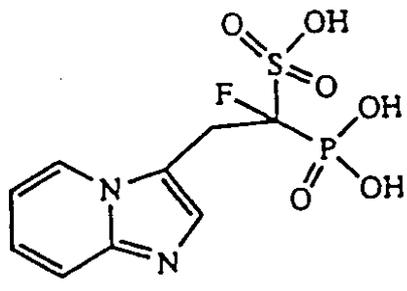
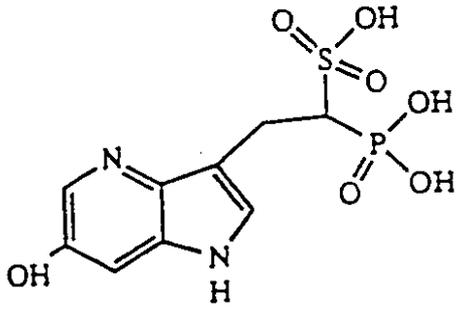
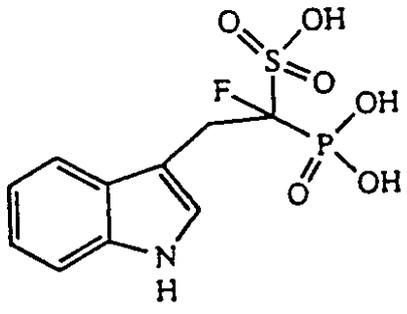
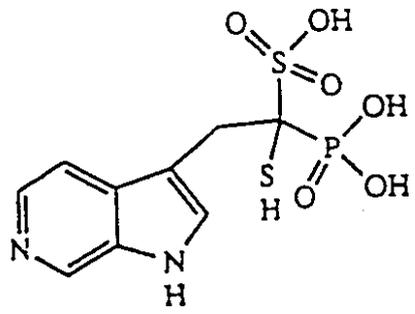
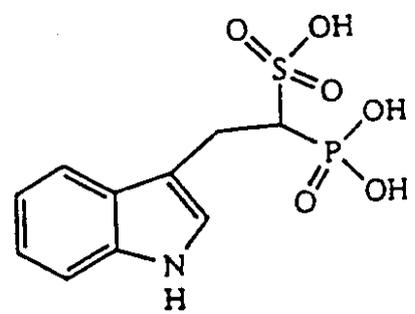
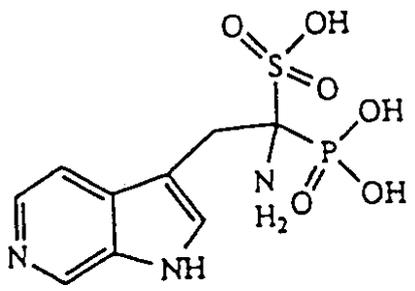
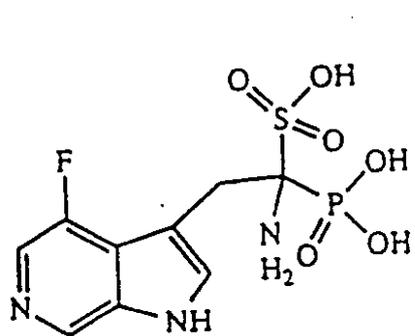
20



30



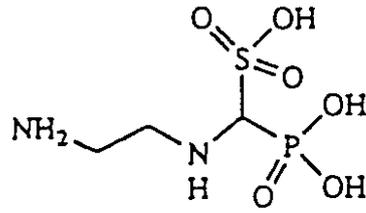
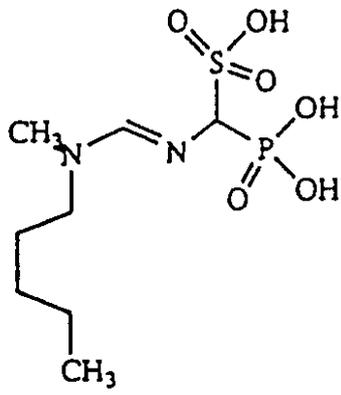
40



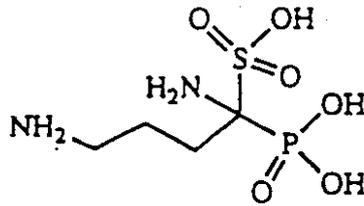
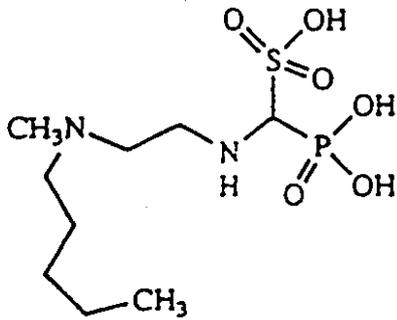
10

20

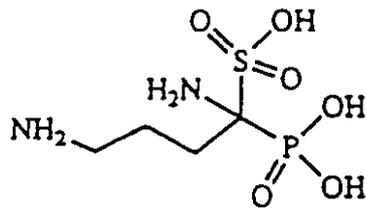
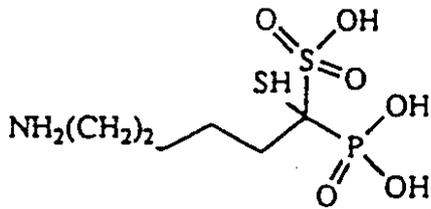
30



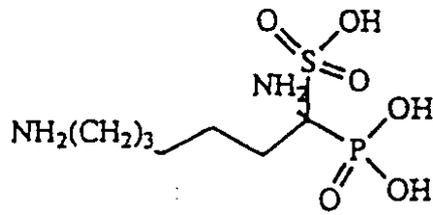
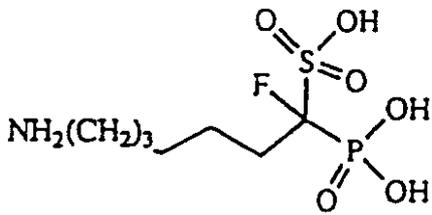
10

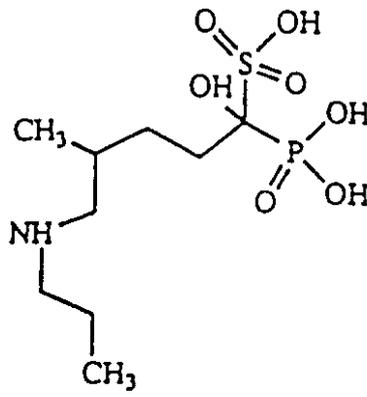
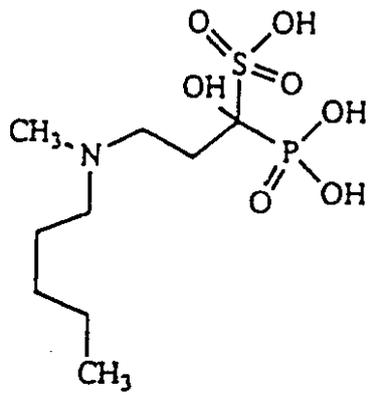


20

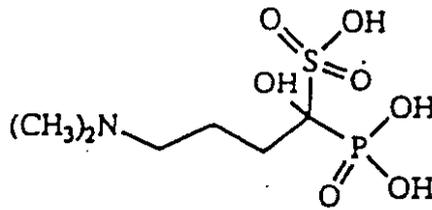
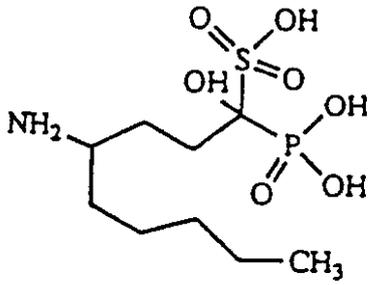


30

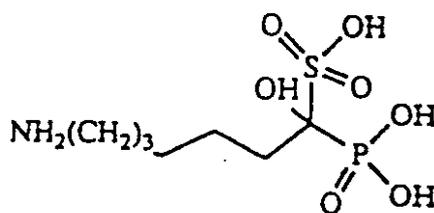
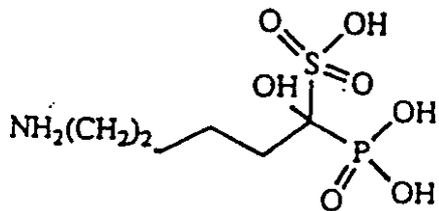
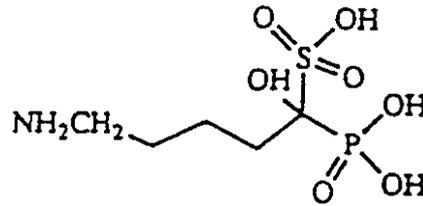
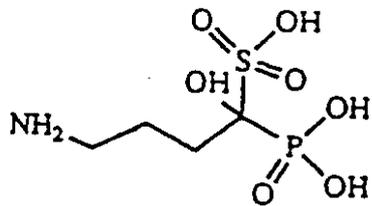




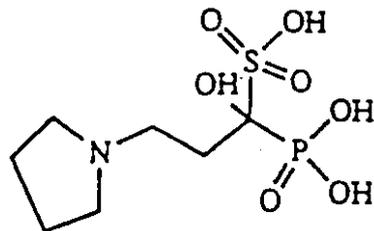
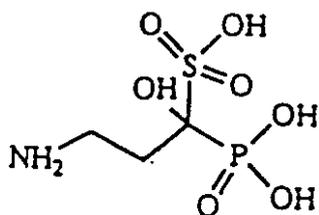
10



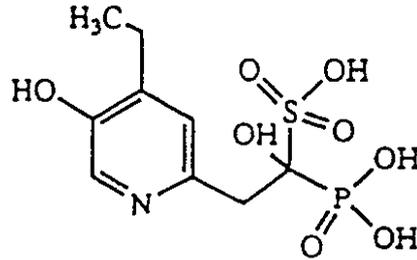
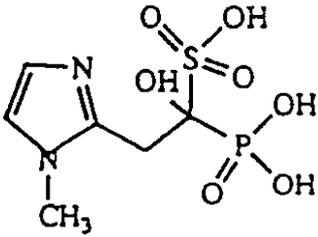
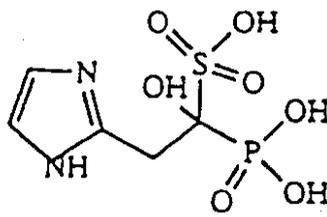
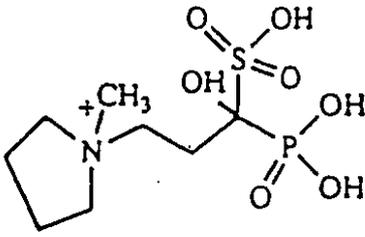
20



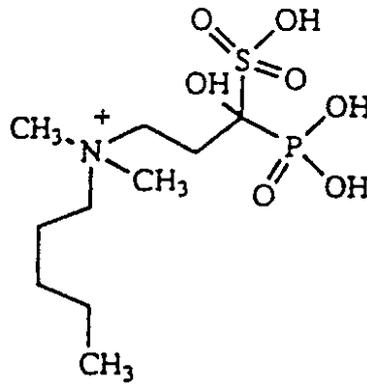
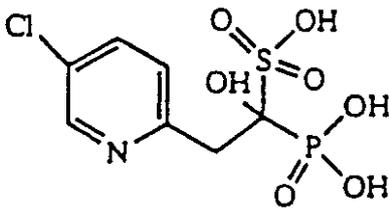
30



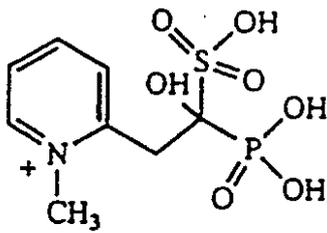
40



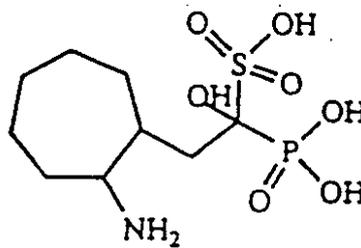
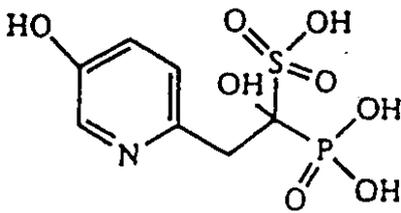
10

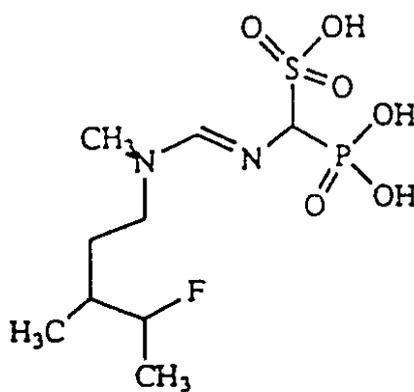
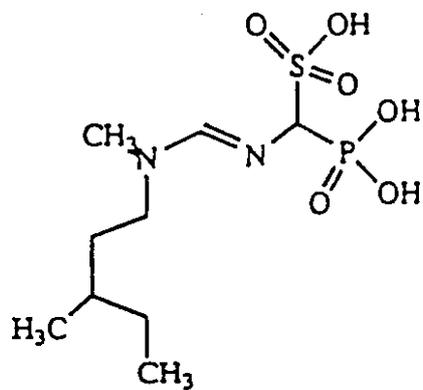


20

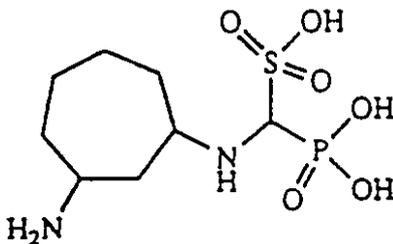
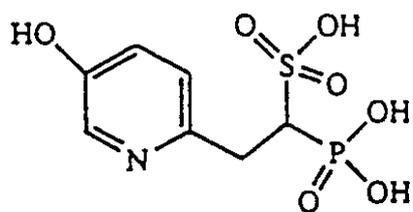


30

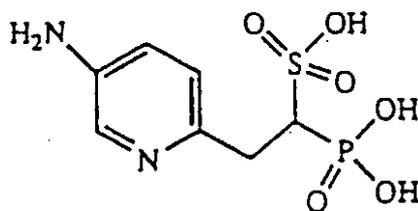
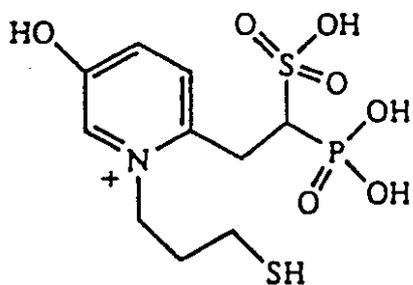
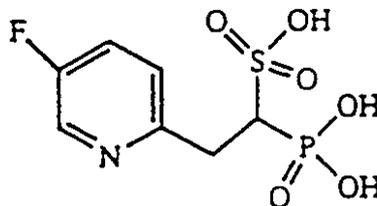
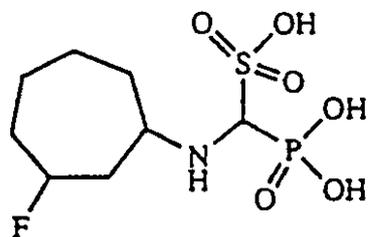




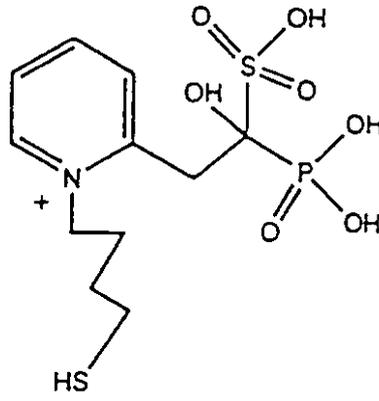
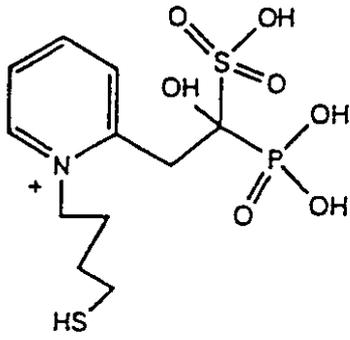
10



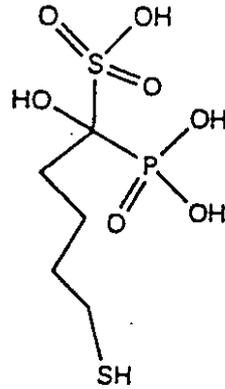
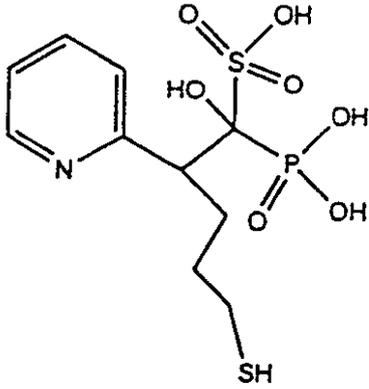
20



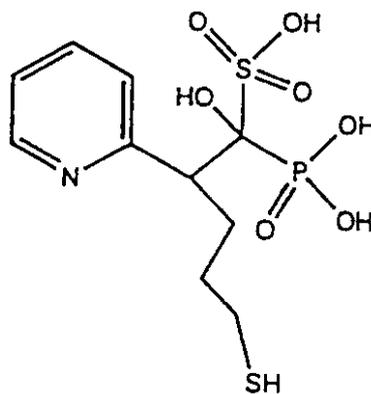
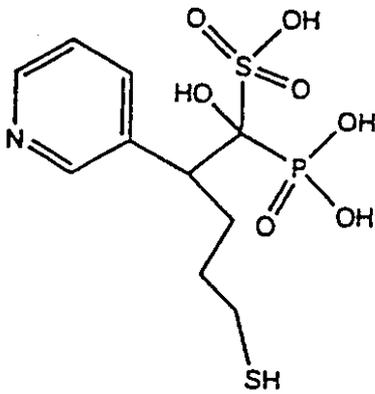
30



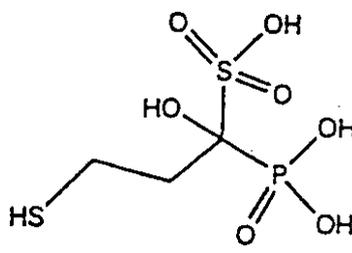
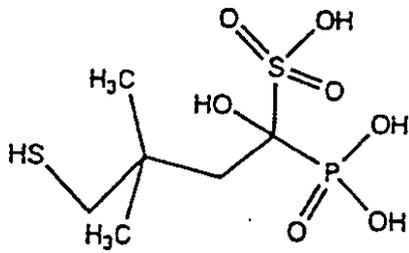
10



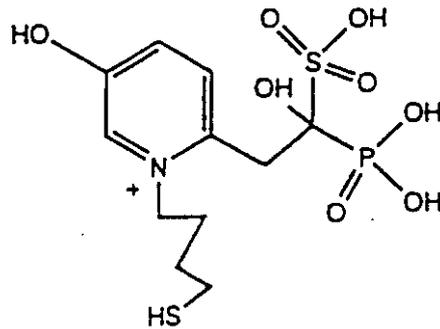
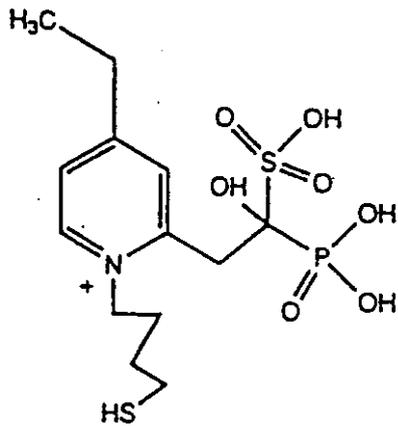
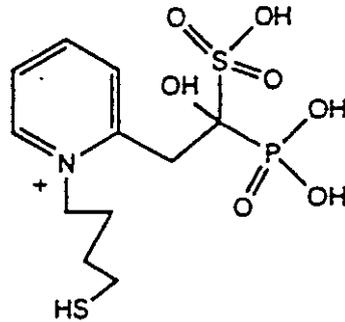
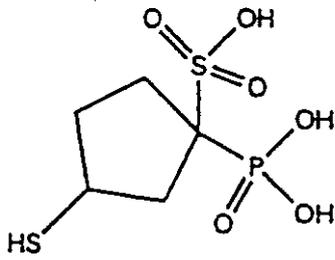
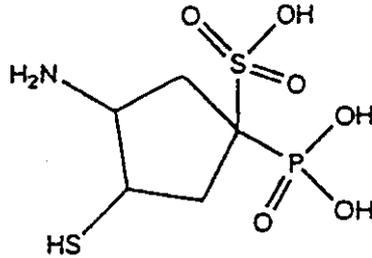
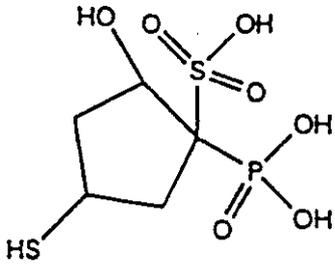
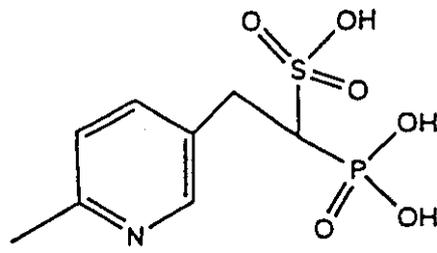
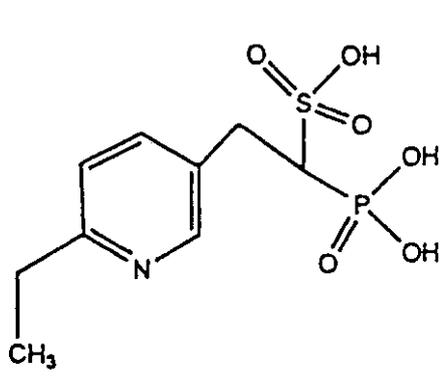
20



30



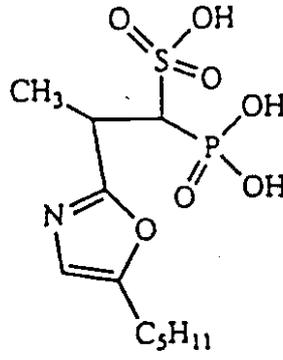
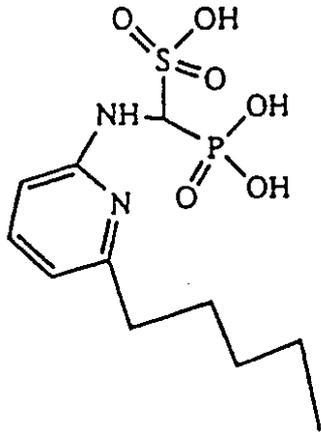
40



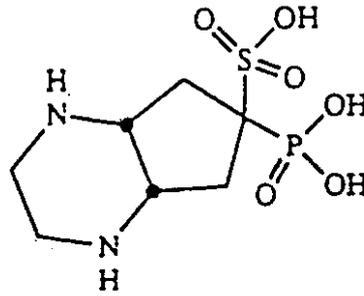
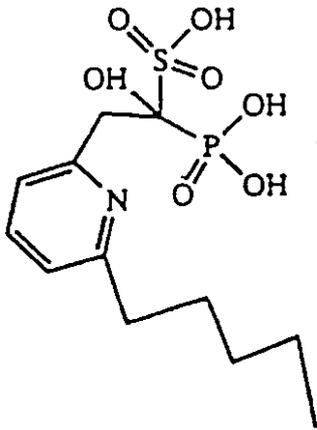
10

20

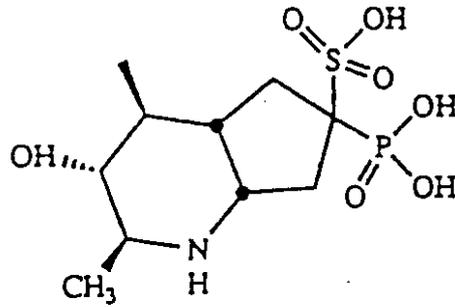
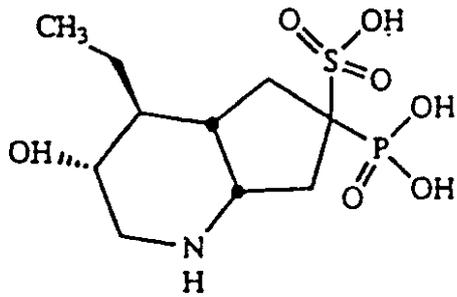
30



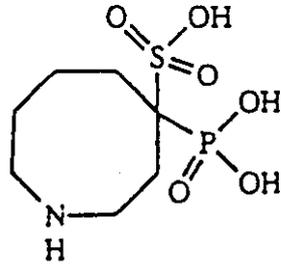
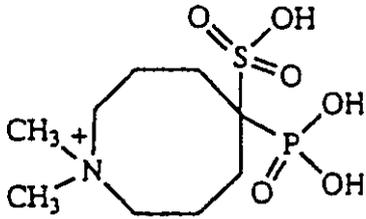
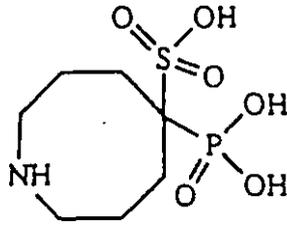
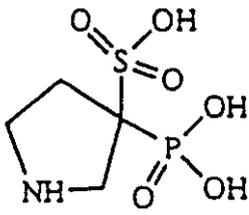
10



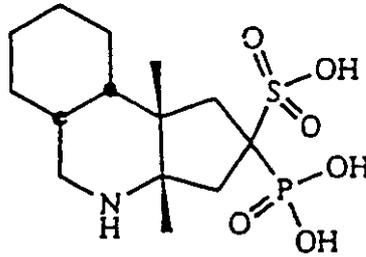
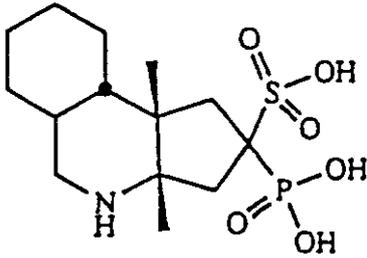
20



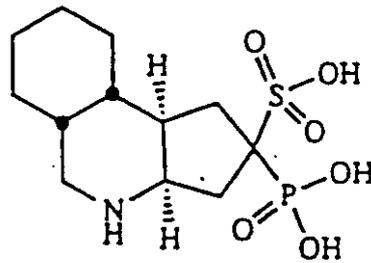
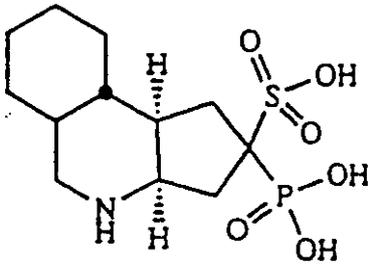
30



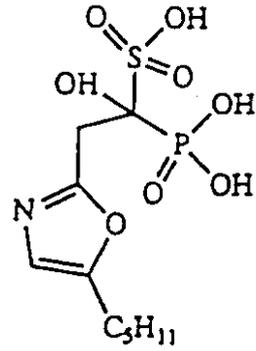
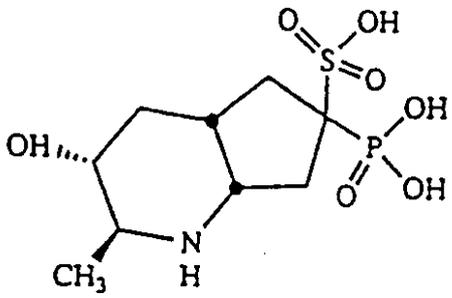
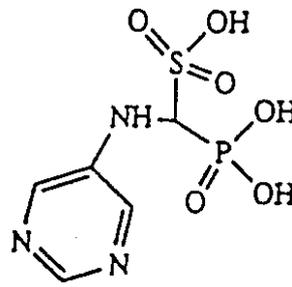
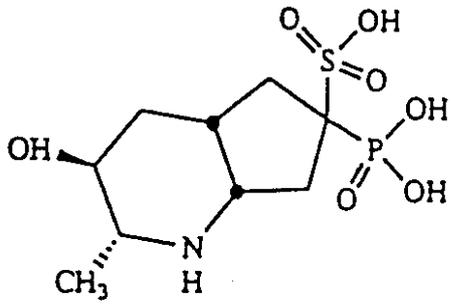
10



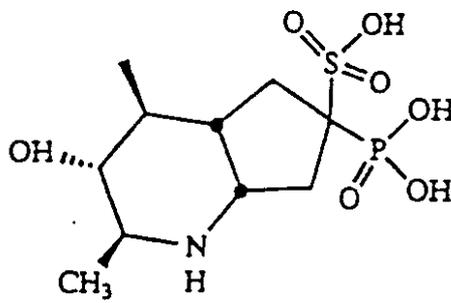
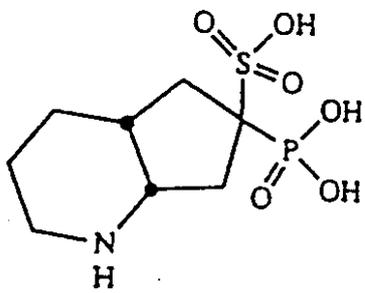
20



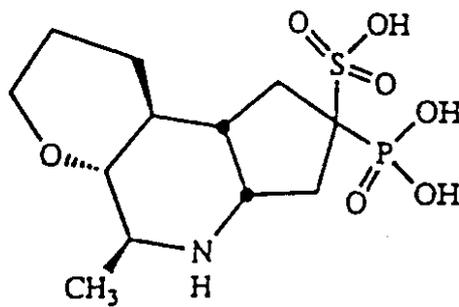
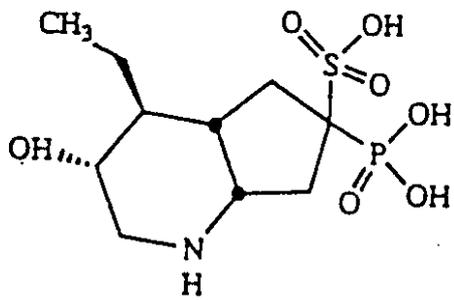
30



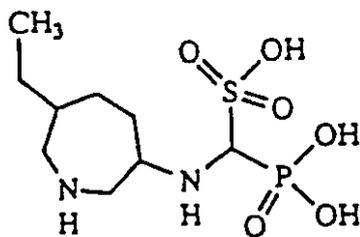
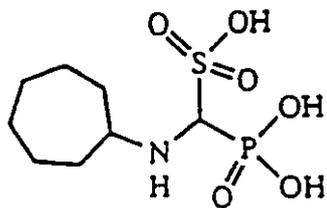
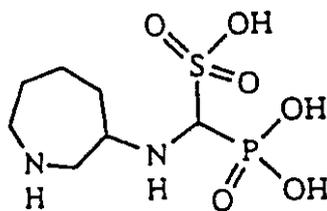
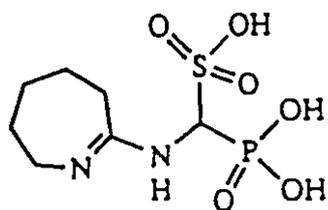
10



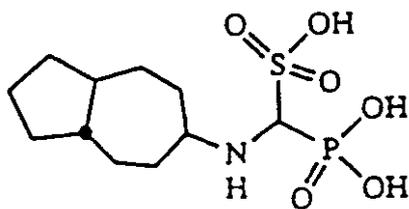
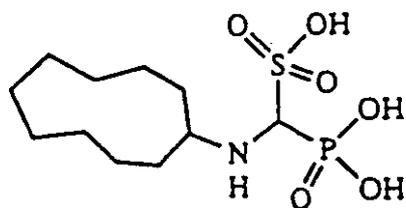
20



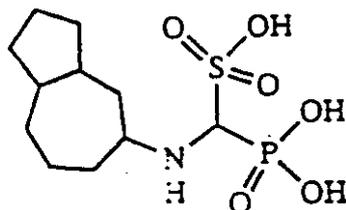
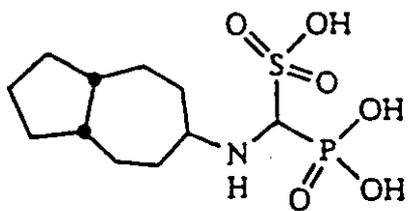
30



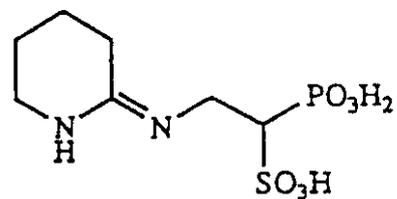
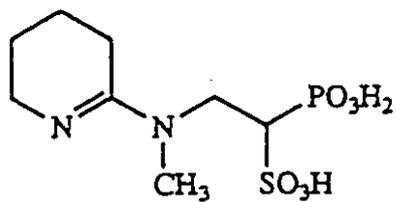
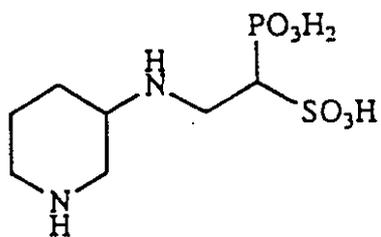
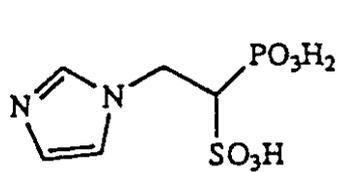
10



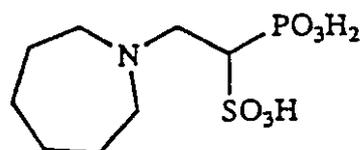
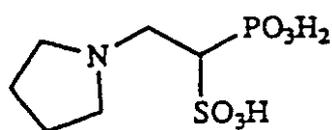
20



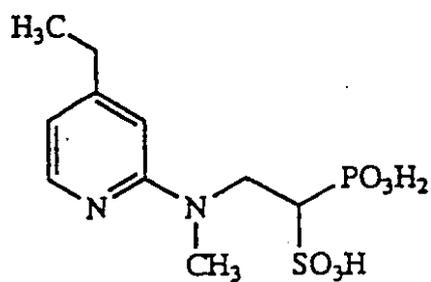
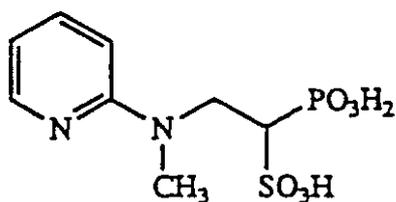
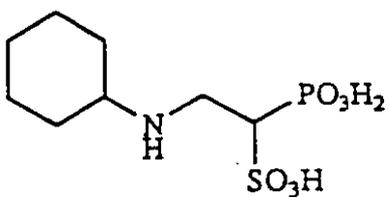
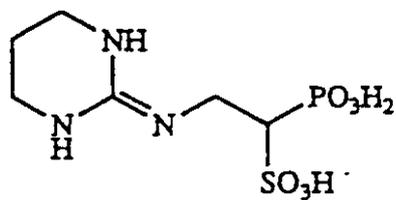
30



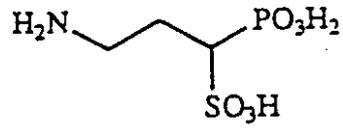
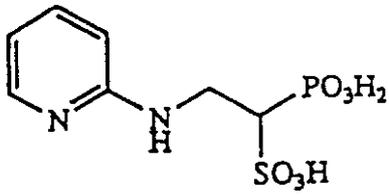
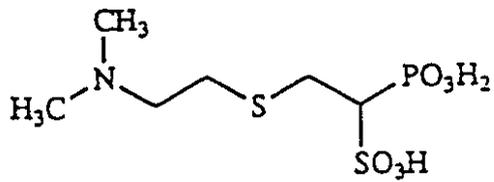
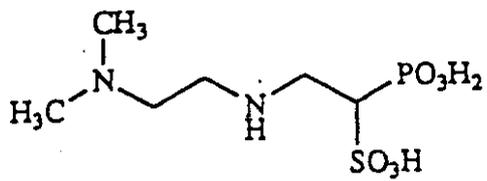
10



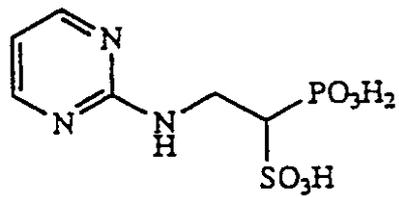
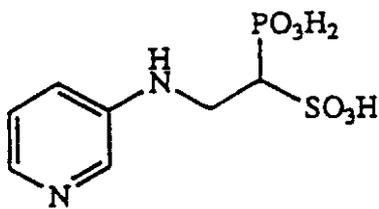
20



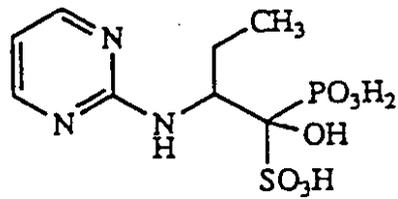
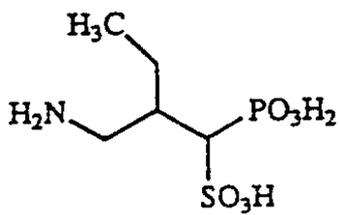
30



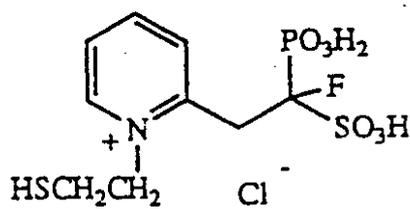
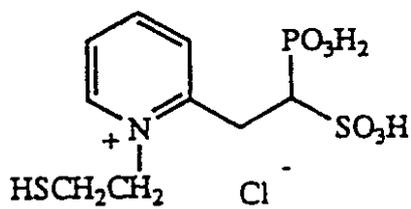
10

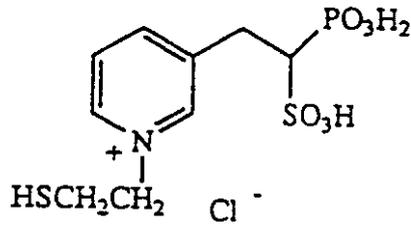
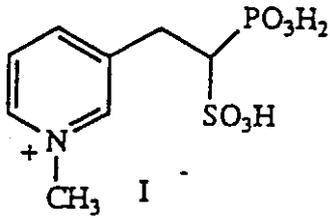
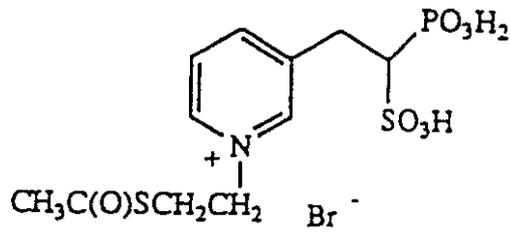
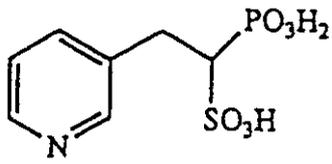


20

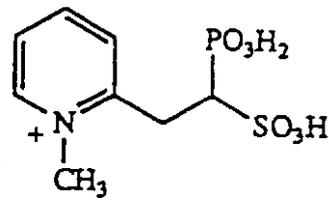
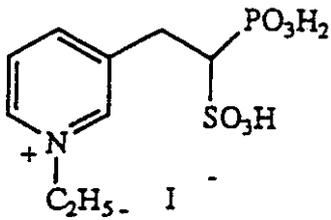


30

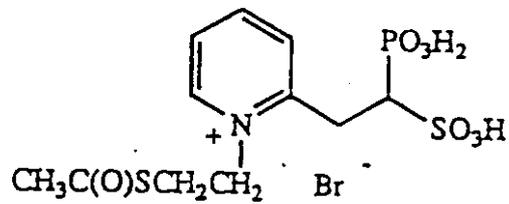
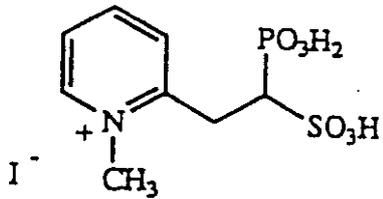
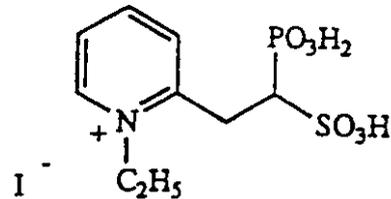
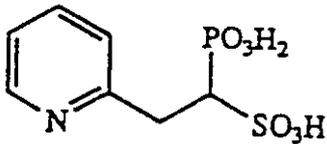




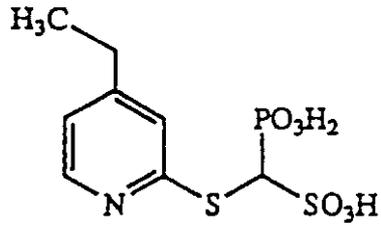
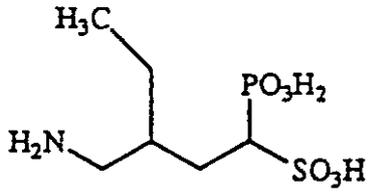
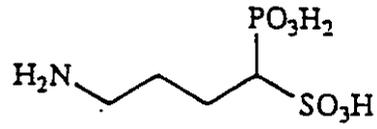
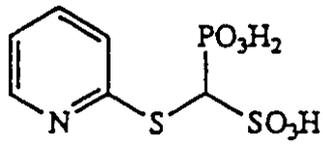
10



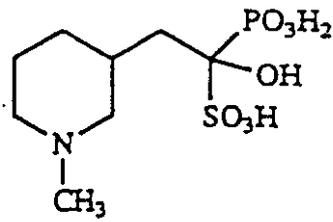
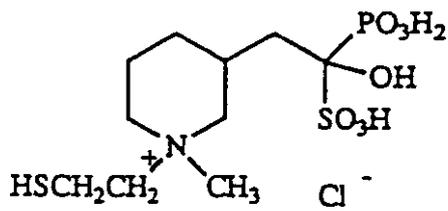
20



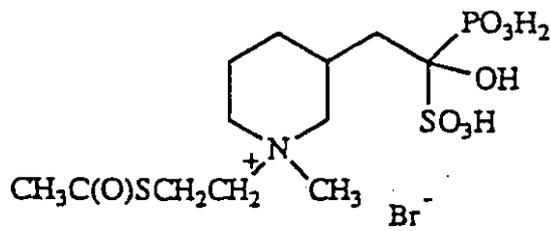
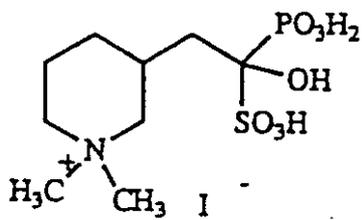
30



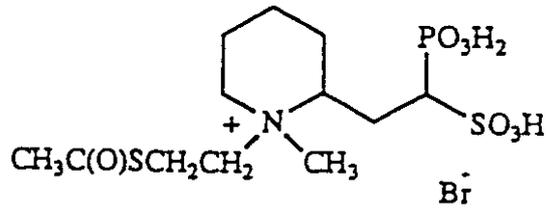
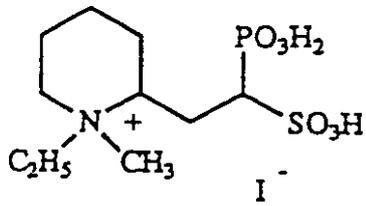
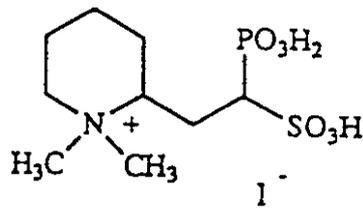
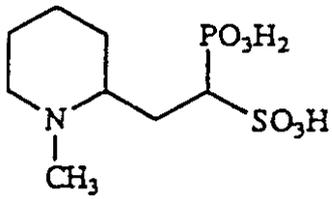
10



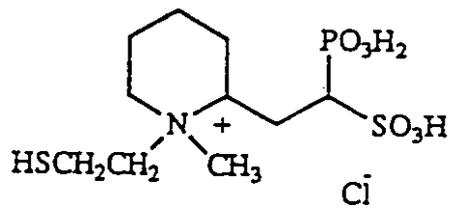
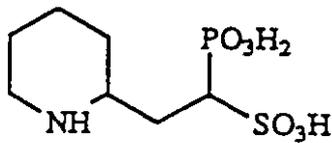
20



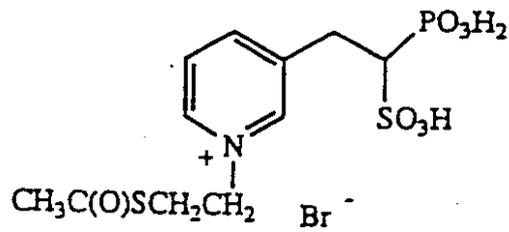
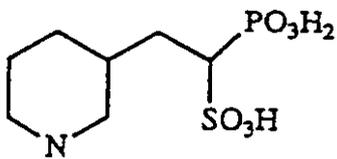
30

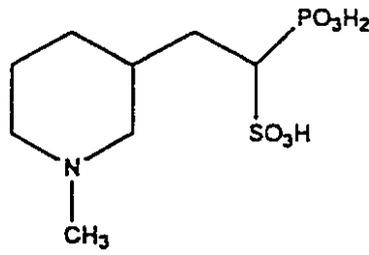
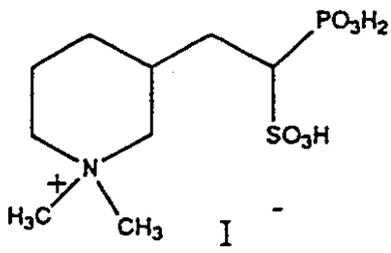
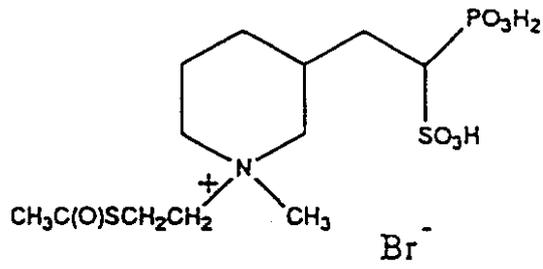
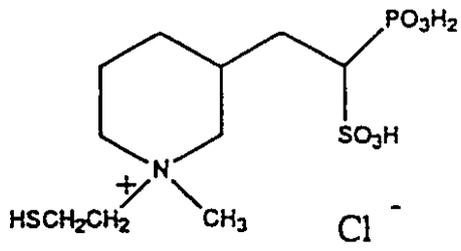


10

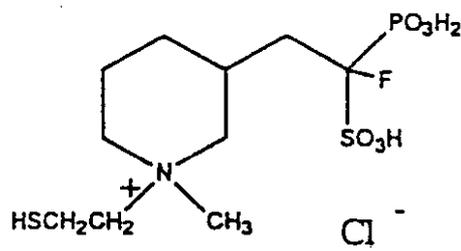
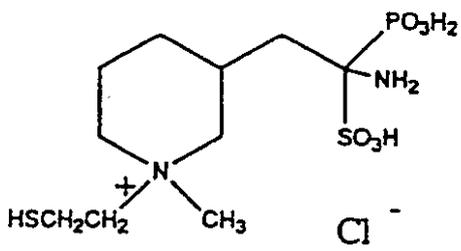


20

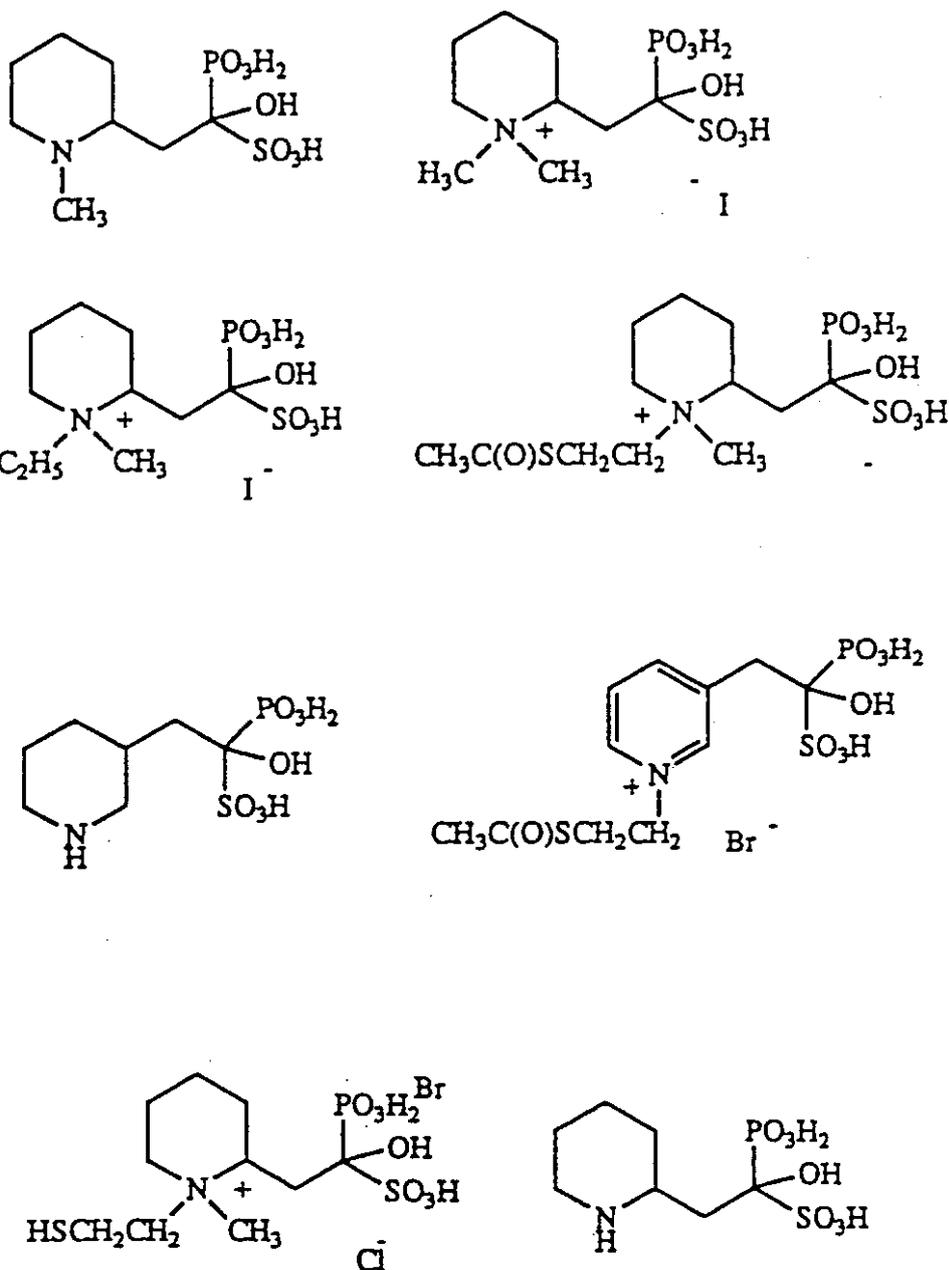




10



20



10

20

30

40

50

並びにそれらの薬学的に許容される塩及びエステル。

本明細書において使用される用語「薬学的に許容される塩及びエステル」とは、その性質が誘導されるところの酸型と同じ一般的薬学的性質を有し、かつ、毒性の観点から許容されるホスホノスルホネート化合物の加水分解性エステル及び塩を意味する。薬学的に許容される塩には、アルカリ金属（例えば、ナトリウム及びカリウム）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム及びマグネシウム）、非毒性重金属（例えば、第一スズ及びインジウム）並びにアンモニウム及び低分子量置換アンモニウム（例えば、モノ -、ジ - 及びトリエタノールアミン）塩が含まれる。好ましい化合物は、ナトリウム、カリウム及びアンモニウム塩である。

薬理的活性を測定及び評価するために、動物におけるホスホノスルホネート化合物の試験を、当該技術分野において公知の種々のアッセイを用いて実施する。したがって、生体内骨抗吸収活性を、これらの化合物が骨の吸収を阻害する能力を試験するのに設計されたアッセイを用いて好都合に明かにすることができる。この骨吸収は、異常カルシウム及びりん酸代謝の特徴である。当該技術分野において公知のこのような試験の一つは、Schenkモデルである。別の有用な当該技術分野において公知の試験は、アジュバント関節炎試験である。また、生体内ヒドロキシアパタイト結晶成長阻害試験も有用である。薬理的活性についての上記及び他の適当な試験が、Shinoda等、Calcified

Tissue International、35、87~99(1983); Schenk等、Calcified Tissue Research、11、196~214(1973); Russell等、Calcified Tissue Research、6、183~196(1970); Muhlbauer及びFleisch、Mineral Electrolyte Metab.、5、296~303(1981); Nancollas等、Oral Biol.、15、731(1970); 1972年8月8日発行の米国特許第3,683,080号(Francis); 1979年1月16日発行の米国特許第4,134,969号(Schmidt-Dunker); 及び1986年8月6日公開のEPO特許出願公開第189,662号に開示及び/又は言及されている。全てのこれらの論文及び特許の開示全体は、引用することにより本明細書の開示の一部とされる。薬理的活性についての上記試験のうちあるものは、以下の実施例にもより詳細に記載されている。

10

異常カルシウム及びりん酸代謝により特徴付けられる病的症状を治療又は予防するのに有効である他に、本発明の化合物には、他の用途がある。例えば、本発明の化合物は、99m-テクネチウムで標識した後、骨走査剤(bone scanning agents)として有用であると思われる。さらに、本発明の化合物は、多価金属イオン、特にジ-(例えば、カルシウム及びマグネシウム)及び三価(例えば、インジウム)金属イオンの封鎖剤として有用である。したがって、本発明の化合物は、洗剤及び清浄剤のビルダー(builder)として、また水処理に有用である。また、本発明の化合物は、化合物の安定化剤としても有用である。さらに、歯に歯石(即ち、石)及び/又はプラークが形成するのを予防するのにも有用である。最後に、本発明の化合物は、動物に対して毒性のない除草剤としても有用である。

20

本発明のホスホノスルホネート化合物は、非限定的実施例1~61に従って市販の材料から調製される。一般的に、合成反応は、以下のようにして実施される: 第一工程において、ホスホノ基とスルホノ基で置換されたジェミナル炭素を含有する化合物(例えば、メチル1-ジメトキシホスフィニルエタンスルホネート又ジエトキシホスフィニルメタンスルホネートリチウム塩)を、第二化合物とカップリングさせてジェミナル置換炭素から離れた新しい基を有する生成物を生成する。もし所望であるならば、ジェミナル置換炭素を、第二工程でヒドロキシル化できる。第三工程で、りん酸エステル及びスルホン酸エステルを除去する。第四工程では、もし飽和複素環が所望であれば、水素添加を実施する。もし第四アミン類が所望であるならば、第五工程でアルキル化剤と反応させて製造できる。最後に、もし異なる塩が所望であるならば、例えば、適当な塩型のイオン交換樹脂を用いて転化することにより調製できる。

30

新規なホスホノスルホネート化合物を含有する組成物

本発明のホスホノスルホネート化合物は、経口投与剤型や注射剤(静脈内、筋肉内、腹こう及び皮下)を含むがこれらには限定されない種々の経路で人や他の哺乳動物に投与できる。本発明の新規なホスホノスルホネート化合物を含有する数多くの剤型は、下記で定義する適当な医薬品添加剤を利用して当業者により容易に製剤化できる。患者のコンプライアンスを考慮した場合、経口投与剤型が、一般的に最も好ましい。

本明細書で使用される用語「医薬組成物」は、安全で効果的な量のホスホノスルホネート化合物活性成分又はその混合物と薬学的に許容される賦形剤とを含んでなる組み合わせを意味する。

40

本明細書で使用される表現「安全で効果的な量」とは、適切な医学的判断の範囲内において、治療する症状及び/又は状態を顕著に明確に改善するに十分多いが、ひどい副作用を避けるに十分な程度に少ない(妥当な利益/危険比)化合物又は組成物の量を意味する。本発明の方法において使用される医薬組成物に使用する活性成分の安全で効果的な量は、治療している特定の状態、治療を受けている患者の年齢及び物理的状态、症状の重さ、治療期間、同時治療の特性、用いられている特定の活性成分、利用される特定の薬学的に許容される賦形剤、並びに所属医の知識及び経験の範囲内の要因により異なるであろう。

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される賦形剤」には、当該技術分野において公

50

知の生理学的に不活性で薬理的に不活性な物質であり、使用のために選択された特定のホスホノスルホネート化合物活性成分の物理的及び化学的特性と適合するものが含まれる。薬学的に許容される賦形剤には、ポリマー、樹脂、可塑剤、充填剤、バインダー、滑沢剤、グリダント (glidant)、崩壊剤、溶媒、共溶媒、緩衝系、界面活性剤、防腐剤、甘味剤、香料、医薬級色素又は顔料並びに粘度調整剤が含まれるが、これらには限定されない。

本明細書で使用される用語「経口投与剤型」とは、投与対象の口を介して胃腸管に医薬組成物を送達することにより前記組成物を全身的に投与することを意図するいずれの医薬組成物をも意味する。本発明の目的のための経口投与の送達形態は、錠剤 (被覆又は非被覆) ; 溶液 ; けん濁液 ; 又はカプセル剤 (被覆又は非被覆) であることができる。

10

本明細書で使用される用語「注射剤」とは、前記活性成分を含有する溶液又は乳剤を静脈内、筋肉内又、腹腔内又は皮下注射により循環系に送達するためにヒト又は他の哺乳動物の皮膚に刺して、前記溶液又は乳剤をヒト又は他の哺乳動物に全身的に投与することを意図するいずれの医薬組成物をも意味する。

本発明の化合物は、本発明の医薬組成物の約 0.1 ~ 約 99.9 重量% を構成してもよい。好ましくは、本発明の化合物は、本発明の医薬組成物の約 20 ~ 約 80 重量% を構成してもよい。

したがって、本発明の医薬組成物は、ホスホノスルホネート化合物活性成分又はその混合物 15 ~ 95 % ; 香料 0 ~ 2 % ; 共溶媒 0 ~ 50 % ; 緩衝系 0 ~ 5 % ; 界面活性剤 0 ~ 2 % ; 防腐剤 0 ~ 2 % ; 甘味剤 0 ~ 5 % ; 粘度調整剤 0 ~ 5 % ; 充填剤 0 ~ 75 % ; 滑沢剤 0.5 ~ 2 % ; グリダント 1 ~ 5 % ; 崩壊剤 4 ~ 15 % ; 及びバインダー 1 ~ 10 % を含んでなる。

20

適当な医薬組成物を、本明細書の実施例 62 ~ 64 に記載する。本明細書に記載されている非限定的実施例を変更して広範囲の医薬組成物を得ることは当業者が十分できる範囲内である。

本発明のホスホネート化合物とともに使用される薬学的に許容される賦形剤の選択は、基本的には、ホスホネート化合物を投与する方法により決定される。もし化合物が注射投与される場合には、好ましい医薬担体は、pH を 7.4 に調整した無菌生理食塩水である。局所投与用に適当な薬学的に許容される担体には、クリーム、ゲル、テープ等に使用するのに適当なものが含まれる。

30

本発明のホスホノスルホネート化合物とともに用いられる薬学的に許容される担体は、実際のサイズ - 投与量関係を提供するのに十分な濃度で使用される。薬学的に許容される担体は、合計で、本発明の医薬組成物の 0.1 ~ 99.9 重量%、好ましくは 20 ~ 80 重量% を構成できる。

本発明のホスホノスルホネート化合物を投与する好ましい態様は、経口である。好ましい単位投与剤型は、したがって、本発明のホスホネート化合物を安全で効果的な量含有してなる錠剤、カプセル剤等である。好ましくは、組成物は、本発明のホスホノスルホネート化合物を約 1 mg P ~ 約 600 mg P 含んでなる。経口投与用の単位投与剤型の調製に適当な薬学的に許容される担体は、当該技術分野において公知である。これらの選択は、本発明の目的には重要でない味、コスト及び保存寿命等の二次的な考慮によって異なり、選択は当業者により容易になされることができる。

40

本明細書で使用される用語「mg P」とは、本発明のホスホノスルホネート化合物の相当量に存在するリン原子の重量を意味する。この単位は、本発明の医薬組成物及び方法に使用される本発明のホスホノスルホネート化合物の量を標準化するのに使用される。例えば、1 - ヒドロキシ - 1 - ホスホノ - 2 - (3 - ピリジニル) エタンスルホン酸は分子量が 283 g / モルであり、その 11% (31 g / モル) は、分子に存在するリン原子によるものである。この化合物の 1 mg は、したがって、計算によれば、0.11 mg P となる。したがって、この化合物 0.11 mg P を含有する医薬組成物を調製するためには、組成物は、この化合物を 1 mg 含有しなければならず ; そしてこの化合物 0.11 mg P / kg を 50 kg の患者に投与するためには、患者は、本化合物を 50 mg 投与される。

50

全身的送達速度は、以下の事項の一つ以上を操作することにより、当業者によって十分に制御されることができる：

- (a) 活性成分；
- (b) 薬学的に許容される賦形剤（その変更が、選択される特定の活性成分の活性を阻害しない限り）；
- (c) 賦形剤の種類並びに前記医薬用添加物の付随する所望の厚さ及び浸透性（膨潤性）；
- (d) 賦形剤自体及び/又は賦形剤内の時間依存条件；
- (e) 粒状活性成分の粒度；そして
- (f) 賦形剤のpH依存条件。

特に、酸付加塩、カルボキシル基とともに形成された塩、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等、及びエステル類、例えば、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル等の異なるホスホノスルホネート活性成分の溶解度、酸性度、加水分解に対する感受性が、適当な選択を行う指針として使用できる。さらに、適当なpH条件は、所望の放出パターンに応じて適当な緩衝液を活性成分に添加することにより経口投与剤型内で達成できる。

上記したように、薬学的に許容される賦形剤には、樹脂、充填剤、バインダー、滑沢剤、溶媒、グリダント、崩壊剤、共溶媒、界面活性剤、防腐剤、甘味剤、香料、緩衝系、医薬級色素又は顔料並びに粘度調整剤が含まれるが、これらには限定されない。

好ましい溶媒は、水である。

本発明に有用な香料には、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Company、1990、1288～1300（ここに開示されている内容は、引用することにより本明細書の開示の一部とされる）に記載されているものが含まれる。本発明で使用するのに適当な医薬組成物は、香料を一般的に0～2%含有する。

本発明に有用な色素又は顔料には、American Pharmaceutical Association & the Pharmaceutical Society of Great Britain発行のHandbook of Pharmaceutical Excipients、81～90、1986（ここに開示されている内容は、引用することにより本明細書の開示の一部とされる）に記載されているものが含まれる。本発明の医薬組成物は、色素又は顔料を、一般的に0～2%含有する。

好ましい共溶媒には、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール類が含まれるが、これらには限定されない。本発明の医薬組成物は、共溶媒を0～50%含有する。

好ましい緩衝系には、酢酸、ホウ酸、炭酸、リン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、酢酸、安息香酸、乳酸、グリセリン酸、グルコン酸、グルタル酸及びグルタミン酸並びにそれらのナトリウム、カリウム及びアンモニウム塩が含まれるが、これらには限定されない。特に好ましいものは、リン酸、酒石酸、クエン酸及び酢酸並びにその塩である。本発明の医薬組成物は、緩衝系を一般的に0～5%含有する。

好ましい界面活性剤には、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレンモノアルキルエーテル類、スクロースモノエステル類及びラノリンエステル類並びに脂肪酸のエーテル類、アルキル硫酸塩、ナトリウム、カリウム及びアンモニウム塩が含まれるが、これらには限定されない。本発明の医薬組成物は、界面活性剤を0～2%含有する。

好ましい防腐剤には、フェノール、パラヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル類、o-フェニルフェノール安息香酸及びその塩、ホウ酸及びその塩、ソルビン酸及びその塩、クロロブタノール、ベンジルアルコール、チメロサル、酢酸及び硝酸フェニル水銀、ニトロマーゾル、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、メチルパラベン及びプロピルパラベンが含まれるが、これらには限定されない。特に好ましいものは、安息香酸の塩類、塩化セチルピリジニウム、メチルパラベン及びプロピルパラベンである。本発明の

10

20

30

40

50

組成物は、防腐剤を一般的に0～2%含有する。

好ましい甘味剤には、スクロース、グルコース、サッカリン、ソルビトール、マンニトール、及びアスパルテームが含まれるが、これらには限定されない。特に好ましいものは、スクロース及びサッカリンである。本発明の医薬組成物は、甘味剤を0～5%含有する。好ましい粘度調整剤には、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸ナトリウム、カルボマー、ポビドン、アラビアガム、グアガム、キサントガム及びトラガカントガムが含まれるが、これらには限定されない。特に好ましいものは、メチルセルロース、カルボマー、キサントガム、グアガム、ポビドン、ソジウムカルボキシメチルセルロース及びマグネシウムアルミニウムシリケートである。本発明の組成物は、粘度調整剤

10

を0～5%含有する。
好ましい充填剤には、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、三塩基性リン酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、圧縮性糖、澱粉、硫酸カルシウム、デキストロ及び微結晶性セルロースが含まれるが、これらには限定されない。本発明の組成物は、充填剤を0～75%含有する。

好ましい滑沢剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸及びタルクが含まれるが、これらには限定されない。本発明の医薬組成物は、滑剤を0.5～2%含有する。

好ましいグリダントには、タルク及びコロイド状二酸化ケイ素が含まれるが、これらには限定されない。本発明の組成物は、グリダントを1～5%含有する。

好ましい崩壊剤には、澱粉、ナトリウムスターチグリコレート、クロスポビドン、クロス

20

カーメロースナトリウム及び微結晶性セルロースが含まれるが、これらには限定されない。本発明の医薬組成物は、崩壊剤を4～15%含有する。
好ましいバインダーには、アラビアガム、トラガカントガム、ヒドロキシプロピルセルロース、予備ゼラチン化澱粉、ゼラチン、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、スクロース及びソルビトール等の糖溶液、並びにエチルセルロースが含まれるが、これらには限定されない。本発明の組成物は、バインダーを1～10%含有する。

異常カルシウム及びリン酸代謝により特徴付けられる疾病の治療及び予防方法

本発明の別の態様によれば、異常カルシウム及びリン酸代謝により特徴付けられる疾病の治療及び予防方法が提供される。上記方法は、このような治療を必要とするヒト又は低級動物に対して、安全で効果的な量の本発明のホスホノスルホネート化合物を投与することを含んでなる。

30

好ましい投与形態は経口投与であるが、他の公知の投与方法、例えば、皮膚粘膜（例えば、皮膚、直腸等）及び非経口（例えば、皮下注射、筋肉内注射、関節内注射、静脈内注射等）も意図される。また、吸入法でもよい。即ち、具体的投与形態には、経口、トランスダermal (transdermal)、粘膜、舌下、筋肉内、静脈内、腹腔内及び皮下投与並びに局所施用が含まれるが、これらには限定されない。

本明細書で使用される用語「異常カルシウム及びリン酸代謝」とは、(1)全身性若しくは特異的骨損失又は体液中の過度に高いカルシウム及びリン酸レベルを生じるカルシウム及びリン酸の異常流動により特徴付けられる状態；及び(2)体内におけるカルシウム及びリン酸の異常沈着を生じたり、それに起因する状態を意味する。第一のカテゴリーには、骨粗しょう症、パジェット病、上皮小体機能こう進症、悪性高カルシウム血症、ヘテロトピック骨形成及び骨溶解転移が含まれるが、これらには限定されない。第二のカテゴリーには、進行性骨形成性筋炎(myositis ossificans progressiva)、汎発性石灰症、並びに関節炎、骨関節炎、神経炎、滑液包炎、腱炎及び原因として組織へのリン酸カルシウムの沈着が関与している他の炎症性状態等の疾病が含まれるが、これらには限定されない。

40

本明細書で使用される用語「リウマチ様関節炎」とは、病因不明の慢性全身性及び関節炎症疾患である。リウマチ様関節炎は、関節軟骨、じん帯、腱及び骨を破壊する特徴がある。

50

本明細書で使用される用語「骨関節炎」とは、可動関節の非炎症性疾患である。骨関節炎は、関節軟骨劣化及び摩耗；並びに関節表面に新しい骨を形成する特徴がある。

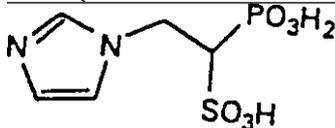
本明細書で使用される用語「危険性のあるヒト」及び「このような治療が必要とするヒト」とは、もし治療せずにいたならば異常カルシウム及びリン酸代謝を患う危険が大きいヒト又は低級動物、並びに異常カルシウム及びリン酸代謝を患っていると診断されたヒト又は低級動物を意味する。例えば、閉経後の女性；ある種のステロイド療法を受けているヒト；ある種の鎮痙薬を使用しているヒト；パジェット病、上皮小体機能こう進症、悪性高カルシウム血症又は骨溶解転移を患っていると診断されたヒト；種々の形態の骨粗しょう症の一つ以上を患っていると診断されたヒト；平均的に骨粗しょう症を発現する確率が顕著に高い集団に属するヒト、例えば、閉経後の女性、65才を超えた男性及び副作用として骨粗しょう症を生じることが知られている薬剤治療を受けているヒト；進行性骨形成性筋炎又は汎発性石灰症を患っていると診断されたヒト；並びに関節炎、骨関節炎、神経炎、滑液包炎、腱炎及び原因として組織へのリン酸カルシウムの沈着が関与している他の炎症性状態を患っているヒトが挙げられる。

本明細書で使用される表現「安全で効果的な量」とは、適切な医学的判断の範囲内において、治療する状態を顕著に明確に改善するに十分多いが、重い副作用を避けるに十分な程度に少ない（妥当な利益／危険比）化合物又は組成物の量を意味する。本発明のホスホノスルホネート化合物の安全で効果的な量は、治療している特定の状態、治療を受けている患者の年齢及び物理的状態、症状の重さ、治療期間、同時治療の特性、用いられる特定のジホスホネート、利用される特定の薬学的に許容される担体、並びに所属医の知識及び経験の範囲内の要因により異なるであろう。しかしながら、単一投与量は、0.01 mg P ~ 3500 mg P、または体重（体重50 kgを基準として）1 kg当たり0.0002 ~ 70 mg Pの範囲でよい。好ましい単一投与量は、1 mg P ~ 600 mg P、または体重（体重50 kgを基準として）1 kg当たり0.02 ~ 12 mg Pの範囲である。1日当たり単一投与量で4回まで投与できる。所望の効果をj得るには1日当たりの投与量で500 mg P / kgを超える必要がなく、この量を超えると望ましくない副作用を生じることがある。経口投与の場合には、吸収が限られているので、この範囲よりも高い投与量が必要であることは勿論である。

以下、実施例により、本発明の範囲内の好ましい実施態様を説明する。実施例は、あくまで説明の目的のみで記載するものであり、本発明の精神及び範囲を逸脱することなく数多くの変更が可能であるので、本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。

実施例 1

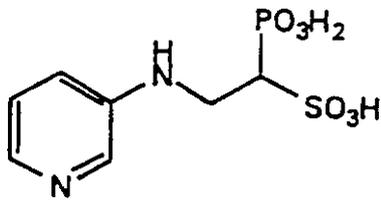
2 - (1 - イミダゾリル) - 1 - ホスホノエタンスルホン酸の合成



イミダゾール 0.68 g (0.01 モル) とメチル 1 - ジメトキシホスフィニルエタンスルホネート (1991年4月30日発行の Barnett 等による米国特許第 5,011,938 号) 2.30 g (0.01 モル) との混合物のクロロホルム 20 ml 溶液を、20 ~ 50 ° で 1 日 攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、プロトトリメチルシラン 10.7 g (0.07 モル) を添加する。得られた混合物を 20 ~ 30 ° で 2 ~ 3 日 攪拌し、それに水 20 ml を添加する。得られた混合物を約 30 分間攪拌し、層分離を行う。水層を CHCl₃ で数回抽出し（抽出物は捨てる）、真空下で蒸発乾固する。残留物をアセトンで摩砕して固体を得、それを濾取し、水 / アセトンで再結晶して 2 - (1 - イミダゾリル) - 1 - ホスホノエタンスルホン酸を得る。

実施例 2

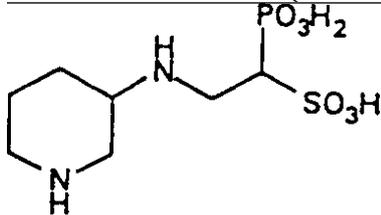
1 - ホスホノ - 2 - (3 - ピリジルアミノ) エタンスルホン酸の合成



本化合物を、3-アミノピリジンを出発物質として実施例1の方法で合成する。

実施例3

1-ホスホノ-2-(3-ピペリジニルアミノ)エタンスルホン酸の合成

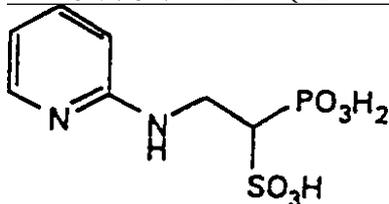


10

1-ホスホノ-2-(3-ピペリジニルアミノ)エタンスルホン酸1gと木炭担持パラジウム触媒0.5gとの混合物の蒸留水50ml溶液を、Parr装置により40psiで約2日間水素添加する。触媒を濾去し、濾液を数mlまで濃縮する。エタノールをゆっくりと添加して固体を沈殿させ、それを水/エタノールで再結晶して1-ホスホノ-2-(3-ピペリジニルアミノ)エタンスルホン酸を得る。

実施例4

1-ホスホノ-2-(2-ピリジニルアミノ)エタンスルホン酸の合成

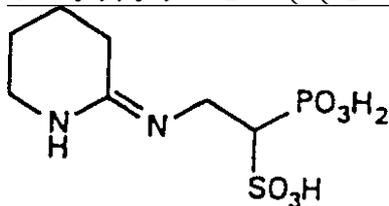


20

本化合物を、2-アミノピリジンを出発物質として実施例1の方法で合成する。

実施例5

1-ホスホノ-2-(2-ピペリジニリデン)アミノ)エタンスルホン酸の合成

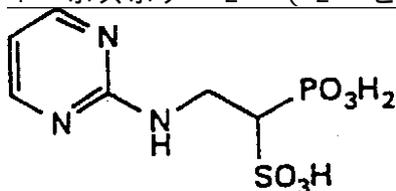


30

本化合物を、1-ホスホノ-2-(2-ピペリジニルアミノ)エタンスルホン酸を出発物質として実施例3の方法で合成する。

実施例6

1-ホスホノ-2-(2-ピリミジニルアミノ)エタンスルホン酸の合成

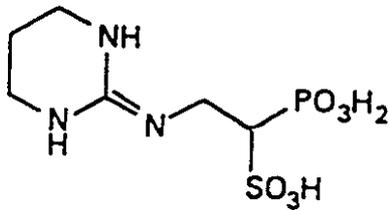


40

本化合物を、2-アミノピリミジンを出発物質として実施例1の方法で合成する。

実施例7

1-ホスホノ-2-(1,3-ジアザシクロヘキサン-2-イリデン)アミノ)エタンスルホン酸の合成

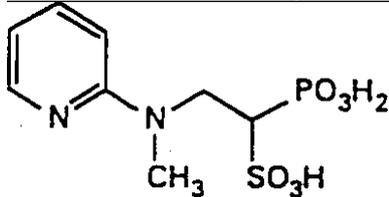


本化合物を、1-ホスホノ-2-(2-ピリミジニルアミノ)エタンスルホン酸を出発物質として実施例3の方法で合成する。

実施例8

1-ホスホノ-2-(N-メチル(2-ピリジニル)アミノ)エタンスルホン酸の合成

10

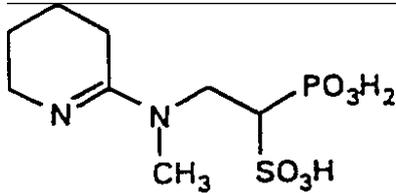


本化合物を、2-メチルアミノピリジンを出発物質として実施例1の方法で合成する。

実施例9

2-[(N-メチル)(3,4,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)アミノ]-1-ホスホノエタンスルホン酸の合成

20

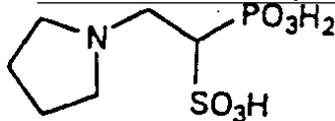


本化合物を、2-[N-メチル(2-ピリジニル)アミノ]-1-ホスホノエタンスルホン酸を出発物質として実施例3の方法で合成する。

実施例10

1-ホスホノ-2-(1-ピロリジニル)エタンスルホン酸の合成

30

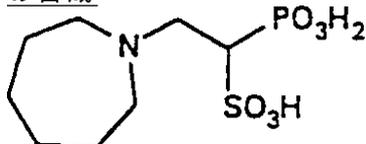


本化合物を、ピロリジンを出発物質として実施例1の方法で合成する。

実施例11

2-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-1-(ホスホノ)エタンスルホン酸の合成

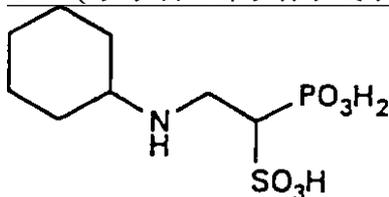
40



本化合物を、ヘキサメチレンイミンを出発物質として実施例1の方法で合成する。

実施例12

2-(シクロヘキシルアミノ)-1-ホスホノエタンスルホン酸の合成

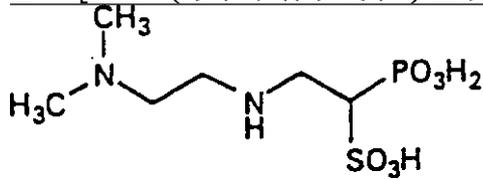


50

本化合物を、シクロヘキシルアミンを出発物質として実施例 1 の方法で合成する。

実施例 1 3

2 - [2 - (ジメチルアミノ)エチルアミノ] - 1 - ホスホノエタンスルホン酸の合成

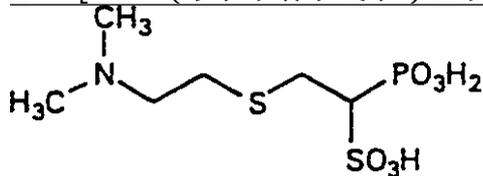


本化合物を、N, N, -ジメチルエチレンジアミンを出発物質として実施例 1 の方法で合成する。

10

実施例 1 4

2 - [2 - (ジメチルアミノ)エチルチオ] - 1 - ホスホノエタンスルホン酸の合成

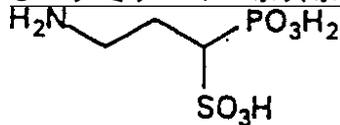


本化合物を、2 - ジメチルアミノエタンチオールを出発物質として実施例 1 の方法で合成する。

実施例 1 5

20

3 - アミノ - 1 - ホスホノプロパンスルホン酸の合成



I . メチル 2 - シアノ - 1 - (ジメトキシホスフィニル)エタンスルホネートの合成

メチル 1 - ジメトキシホスフィニル - エタンスルホネート 2 . 3 g (0 . 0 1 モル) をエタノール 2 0 m l と水 1 0 m l との混合物に溶解して調製した溶液に、酢酸 0 . 6 0 g (0 . 0 1 モル) を添加後、シアン化カリウム 1 . 3 g (0 . 0 2 モル) を添加する。得られた混合物を室温で 1 ~ 5 時間攪拌し、水 2 0 m l をさらに添加し、混合物を真空下ロータリーエバポレータで濃縮してエタノールを除去する。濃縮物を、クロロホルムで数回抽出する。抽出物を合わせて乾燥 (M g S O 4) し、溶媒を除去する。得られた油状残留物を、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

30

I I . 2 - シアノ - 1 - ホスホノエタンスルホネートの合成

メチル 2 - シアノ - 1 - (ジメトキシホスフィニル)エタンスルホネート 2 . 5 7 g (0 . 0 1 モル) をクロロホルム 3 0 m l に溶解して調製した溶液を、プロトトリメチルシラン 1 0 . 7 g (0 . 0 7 モル) で処理する。この溶液を室温で 2 ~ 3 日間攪拌する。水 (2 0 m l) を添加し、得られた混合物を、3 0 分間激しく攪拌する。溶媒を、真空下ロータリーエバポレータで除去し、残留物をアセトンで摩砕して、2 - シアノ - 1 - ホスホノエタンスルホネートを得る。

40

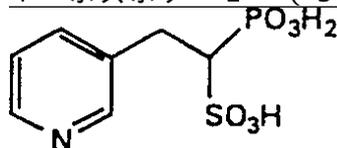
I I I . 3 - アミノ - 1 - ホスホノプロパンスルホン酸の合成

Freifelder (J . A m . C h e m . S o c . , 8 2 , 2 3 8 6 (1 9 6 0)) の水素添加法を用いて、2 - シアノ - 1 - ホスホノエタンスルホン酸の水素添加を実施する。シアノ化合物 (2 . 1 5 g , 0 . 0 1 モル) を、1 0 % メタノール性アンモニア 2 0 m l に入れる。アルミナに担持されたロジウム (5 %) 触媒 (0 . 5 g) を添加し、得られた混合物を、P a r r 装置により 4 0 p i s で数時間水素添加する (水素の吸収が完了するまで) 。触媒を濾去し、濾液を蒸発乾固する。残留物を水に溶解し、エタノールを添加して沈殿物を得、固体を濾取することにより、生成物を精製する。再び水 / エタノールで再結晶することにより、さらに精製する。

実施例 1 6

50

1 - ホスホノ - 2 - (3 - ピリジル) エタンスルホン酸の合成



I . 1 - ジエトキシホスフィニル - 2 - (3 - ピリジル) エタンスルホン酸リチウム塩の合成

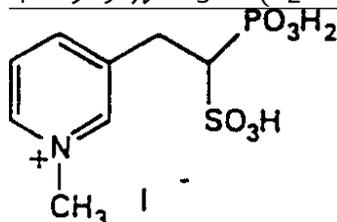
ジエトキシホスフィニルメタンスルホネートリチウム塩 (Carretero 等、Tetrahedron、43、5125 (1987) 2 . 38 g (0 . 01 モル) を、無水テトラヒドロフラン 50 ml に添加して調製したけん濁液を、乾燥室素雰囲気下で、- 40 ° の浴で攪拌する。これに、n - ブチルリチウム (2 . 5 M ヘキサン溶液 4 . 4 ml ; 0 . 011 モル) を、シリンジで 5 分間かけて添加する。反応混合物を - 15 ° に暖め、この温度で約 1 時間攪拌する。その後、- 78 ° に冷却し、これに、3 - (クロロメチル) ピリジン 1 . 27 g (0 . 01 モル) を無水 THF 3 ml に溶解して調製した溶液を約 5 分間かけて滴下する。3 - ピコリルクロリド塩酸塩数 g を必要最少量の水に溶解し、発泡が停止し水が K_2CO_3 に吸収されて 3 - ピコリルクロリドが表面に油状物として浮遊するまで過剰の固形 K_2CO_3 を慎重に添加することにより (3 - (クロロメチル) ピリジンを調製する。これを、塩化メチレン数 ml で抽出する。得られた溶液を $MgSO_4$ で乾燥し、真空下で蒸発乾固して、3 - (クロロメチル) ピリジンを得る。これは使用毎調製し、分解を最小限に抑えるために熱は避けなければならない。 ((3 - (クロロメチル)

II . 1 - ホスホノ - 2 - (3 - ピリジル) エタンスルホン酸の合成

上記ジエステル (2 g) を 6 N HCl 20 ml に溶解し、この溶液を 12 ~ 24 時間加熱還流して加水分解する。次に、真空下で蒸発乾固する。残留物を水に溶解し、 H^+ 型の陽イオン交換樹脂で処理して、Li 塩を除去する。得られた溶液をロータリーエバポレータで蒸発乾燥し、残留物をアセトンで摩砕する。得られた固形物を濾取し、水 / エタノールで再結晶して、1 - ホスホノ - 2 - (3 - ピリジル) エタンスルホン酸を得る。

実施例 17

1 - メチル - 3 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピリジニウムヨウ化物の合成



1 - ホスホノ - 2 - (3 - ピリジニル) エタンスルホン酸 (実施例 16 で調製したもの) 2 . 67 g (0 . 01 モル) を水 20 ml とエタノール 30 ml に溶解して調製した溶液に、1 N NaOH 水溶液を添加して pH を 7 . 0 に調整する。これにヨウ化メチル 7 . 1 g (0 . 05 モル) を添加し、反応液を 30 ~ 50 ° で一日攪拌する。反応混合物を減圧下で蒸発乾固する。得られた残留物を蒸留水に溶解し、 H^+ 型の陽イオン交換樹脂で処理する。樹脂を濾去し、水溶液を真空下で蒸発乾固する。残留物をアセトンで摩砕して固形物を得、それを濾取する。これを、水 / アセトンで再結晶して精製することにより N - メチル - 3 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピリジニウムヨウ化物を得る。

実施例 18

N - エチル - 3 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピリジニウムヨウ化物の合成

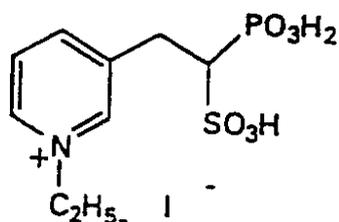
10

20

30

40

50

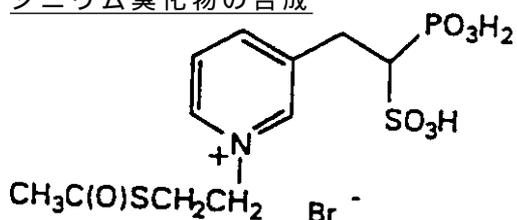


1 - ホスホノ - 2 - (3 - ピリジル) エタンスルホン酸 (実施例 16 に記載のようにして調製したもの) 2 . 67 g (0 . 01 モル) を水 20 ml とエタノール 40 ml に溶解して調製した溶液に、1 N NaOH 水溶液を添加して pH を 7 . 0 に調整する。これにヨウ化エチル 6 . 24 g (0 . 04 モル) を添加し、反応液を 30 ~ 50 ° で一日攪拌する。反応混合物を減圧下で蒸発乾固する。得られた残留物を蒸留水に溶解し、H⁺ 型の陽イオン交換樹脂で処理する。樹脂を濾去し、水溶液を数 ml まで濃縮し、アセトンを滴下して生成物を沈殿させる。これを水 / アセトンで再結晶して精製することにより、N - エチル - 3 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピリジニウムヨウ化物を得る。

10

実施例 19

N - (2 - (アセチルチオ) エチル) - 3 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピリジニウム臭化物の合成



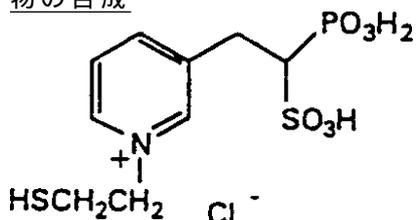
20

1 - ホスホノ - 2 - (3 - ピリジル) エタンスルホン酸 (実施例 16 に記載のようにして調製したもの) 2 . 67 g (0 . 01 モル) を水 20 ml とエタノール 40 ml に溶解して調製した溶液に、1 N NaOH 水溶液を添加して pH を 7 . 0 に調整する。これに S - アセチル - 2 - ブロモエタンチオール 9 . 16 g (0 . 05 モル) を添加し、反応液を 40 ~ 80 ° で数時間加熱する。反応混合物を減圧下で蒸発乾固する。得られた残留物を数回アセトンで摩砕する (アセトン抽出物を捨てる) 。残りの固形物を蒸留水に溶解し、H⁺ 型の陽イオン交換樹脂で処理する。樹脂を濾去し、水溶液を数 ml まで濃縮し、アセトンを滴下して生成物を沈殿させる。これを水 / アセトンで再結晶して精製することにより、N - (2 - (アセチルチオ) エチル) - 3 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピリジニウム臭化物を得る。

30

実施例 20

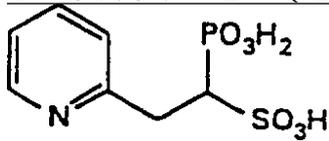
3 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) - N - (2 - チオエチル) ピリジニウム塩化物の合成



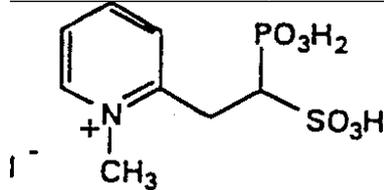
40

N - (2 - (アセチルチオ) エチル) - 3 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピリジニウム臭化物 1 g を水 50 ml に溶解して調製した溶液を、塩化物型の陰イオン交換樹脂で処理する。この溶液を 20 ml に濃縮し、12 N HCl を 20 ml 添加する。得られた溶液を窒素雰囲気下で 12 時間加熱還流した後、蒸発乾燥する。残留物を新鮮な 6 N HCl 50 ml に溶解し、再び蒸発乾固する。残留物を水数 ml に吸収させ、エタノールで再沈殿して、3 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) - N - (2 - チオエチル) ピリジニウム塩化物を得る。これらの操作の全てを、脱酸素溶媒を用いて N₂ 雰囲気下で実施して、ジスルフィドの形成を最小限に抑える。

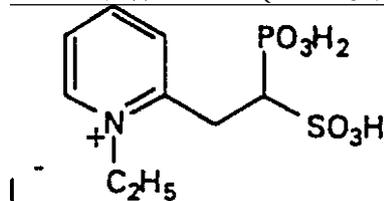
50

実施例 2 11 - ホスホノ - 2 - (2 - ピリジル) エタンスルホン酸の合成

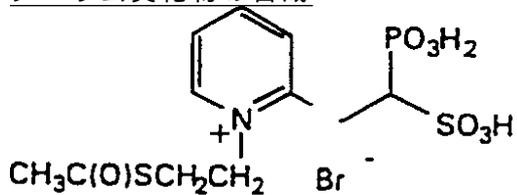
本化合物を、塩化 2 - ピコリル塩酸塩を出発物質として、実施例 1 6 に記載の方法により合成する。

実施例 2 2N - メチル - 2 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピリジニウムヨウ化物の合成

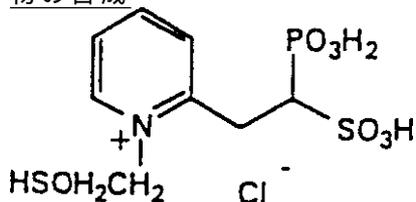
本化合物を、1 - ホスホノ - 2 - (2 - ピリジル) エタンスルホン酸を出発物質として、実施例 1 7 に記載の方法により合成する。

実施例 2 3N - エチル - 2 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピリジニウムヨウ化物の合成

本化合物を、1 - ホスホノ - 2 - (2 - ピリジル) エタンスルホン酸を出発物質として、実施例 1 8 に記載の方法により合成する。

実施例 2 4N - (2 - (アセチルチオ) エチル) - 2 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピリジニウム臭化物の合成

本化合物を、1 - ホスホノ - 2 - (2 - ピリジル) エタンスルホン酸を出発物質として、実施例 1 9 に記載の方法により合成する。

実施例 2 52 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) - N - (2 - チオエチル) ピリジニウム塩化物の合成

本化合物を、N - (2 - (アセチルチオ) エチル) - 2 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピリジニウム臭化物を出発物質として、実施例 2 0 に記載の方法により合成する。

実施例 2 6

10

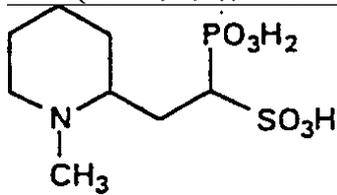
20

30

40

50

2 - (1 - メチル - 2 - ピペリジニル) - 1 - ホスホノエタンスルホン酸の合成

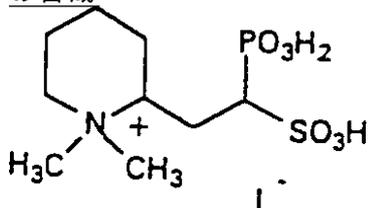


N - メチル - 2 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピペリジニウムヨウ化物 1 g と木炭に担持したパラジウム触媒 0 . 5 g とを蒸留水 5 0 m l に添加した混合物を、P a r r 装置により 4 0 p s i で約 2 日間水素添加する。触媒を濾去し、濾液を数 m l まで濃縮する。エタノールをゆっくりと添加して固体を得、それを水 / エタノールで再結晶して、2 - (1 - メチル - 2 - ピペリジニル) - 1 - ホスホノエタンスルホン酸を得た。

10

実施例 2 7

N , N - ジメチル - 2 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピペリジニウムヨウ化物の合成

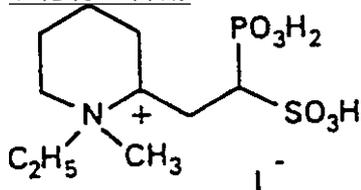


20

本化合物を、2 - (1 - メチル - 2 - ピペリジニル) - 1 - ホスホノエタンスルホン酸を出発物質として、実施例 1 7 に記載の方法により調製する。

実施例 2 8

N - メチル - N - エチル - 2 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピペリジニウムヨウ化物の合成

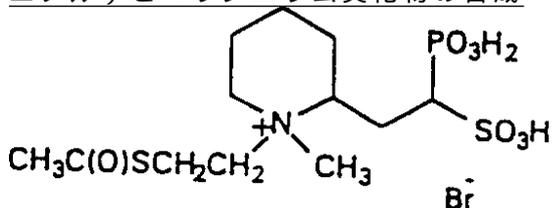


30

本化合物を、2 - (1 - メチル - 2 - ピペリジニル) - 1 - ホスホノエタンスルホン酸を出発物質として、実施例 1 8 に記載の方法により調製する。

実施例 2 9

N - (2 - (アセチルチオ) エチル) - N - メチル - 2 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピペリジニウム臭化物の合成

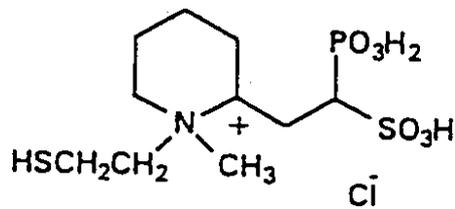


40

本化合物を、2 - (1 - メチル - 2 - ピペリジニル) - 1 - ホスホノエタンスルホン酸を出発物質として、実施例 1 9 に記載の方法により調製する。

実施例 3 0

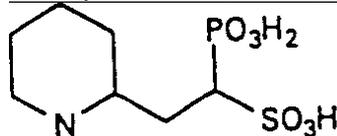
N - メチル - N - (2 - チオエチル) - 2 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピペリジニウム塩化物の合成



本化合物を、N-(2-アセチルチオ)エチル)-N-メチル-2-(2-ホスホノ-2-スルホノエチル)ピペリジニウム臭化物を出発物質として、実施例20に記載の方法により調製する。

実施例31

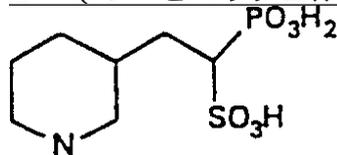
2-(2-ピペリジニル)-1-ホスホノエタンスルホン酸の合成



1-ホスホノ-2-(2-ピペリジニル)エタンスルホン酸1gと木炭に担持したパラジウム触媒0.5gとを蒸留水50mlに添加した混合物を、Parr装置により40psiで約2日間水素添加する。触媒を濾去し、濾液を数mlまで濃縮する。エタノールをゆっくりと添加して固体を得、それを水/エタノールで再結晶して、1-ホスホノ-2-(2-ピペリジニル)エタンスルホン酸を得た。

実施例32

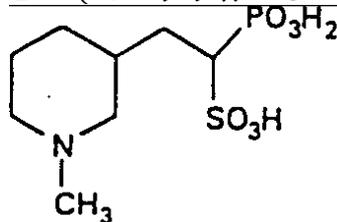
2-(3-ピペリジニル)-1-ホスホノエタンスルホン酸の合成



本化合物を、1-ホスホノ-2-(3-ピペリジニル)エタンスルホン酸を出発物質として、実施例31に記載の方法により調製する。

実施例33

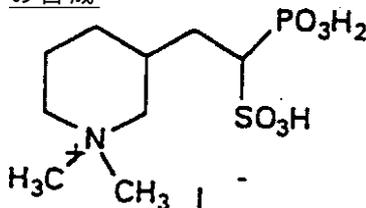
2-(1-メチル-3-ピペリジニル)-1-ホスホノエタンスルホン酸の合成



本化合物を、1-メチル-3-(2-ホスホノ-2-スルホノエチル)ピペリジニウムヨウ化物を出発物質として、実施例26に記載の方法により調製する。

実施例34

N,N-ジメチル-3-(2-ホスホノ-2-スルホノエチル)ピペリジニウムヨウ化物の合成



本化合物を、2-(1-メチル-3-ピペリジニル)-1-ホスホノエタンスルホン酸を出発物質として、実施例17に記載の方法により調製する。

実施例35

10

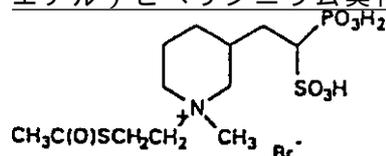
20

30

40

50

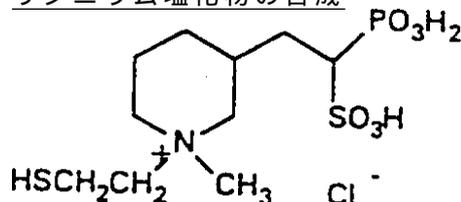
N - (2 - (アセチルチオ) エチル) - N - メチル - 3 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピペリジニウム臭化物の合成



本化合物を、2 - (1 - メチル - 3 - ピペリジニル) - 1 - ホスホノエタンスルホン酸を出発物質として、実施例 19 に記載の方法により調製する。

実施例 36

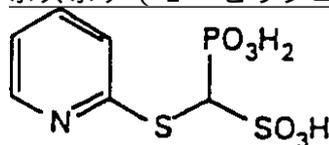
N - メチル - N - (2 - チオエチル) - 3 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピペリジニウム塩化物の合成



本化合物を、N - (2 - アセチルチオ) エチル) - N - メチル - 3 - (2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピペリジニウム臭化物の出発物質として、実施例 20 に記載の方法により調製する。

実施例 37

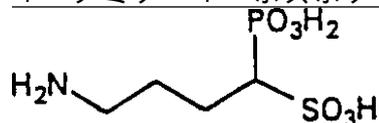
ホスホノ (2 - ピリジニルチオ) メタンスルホン酸の合成



ジエトキシホスフィニルメタンスルホネートリチウム塩 (Carretero 等、Tetrahedron、43、5125 (1987)) 2.38 g (0.01 モル) を、無水テトラヒドロフラン 50 ml に添加して調製したけん濁液を、乾燥窒素雰囲気下で、- 40 ° の浴で攪拌する。これに、n - ブチルリチウム (2.5 M ヘキサン溶液 4.4 ml ; 0.011 モル) を、シリンジで 5 分間かけて添加する。反応混合物を - 15 ° に暖め、この温度の約 1 時間攪拌する。これに、2, 2 - ジピリジルジスルフィド 2.2 g (0.01 モル) を無水 THF 30 ml に溶解して調製した溶液を迅速に添加する。反応混合物を - 15 ° で 1 時間攪拌後、浴で暖めながら数時間で室温に暖める。その後、周囲温度で数時間攪拌後、水 50 ml を添加して冷却する。反応混合物を真空下ロータリーエバポレータで濃縮して THF を除去し、水層をエーテルで抽出して多少の不純物を除去する。水層をロータリーエバポレータで 10 ml まで濃縮し、12 N HCl を 10 ml 添加する。この溶液を 12 ~ 24 時間加熱還流し、真空下で蒸発乾固する。残留物を水に溶解し、H⁺ 型の陽イオン交換樹脂で処理して、Li 塩を除去する。得られた溶液をロータリーエバポレータで蒸発乾燥し、残留物をアセトンで摩砕する。得られた固形物を濾取し、水 / エタノールで再結晶して、ホスホノ (2 - ピリジニルチオ) メタンスルホン酸を得る。

実施例 38

4 - アミノ - 1 - ホスホノブタンスルホン酸の合成



I . 3 - シアノ - 1 - ジエトキシホスフィニルプロパンスルホン酸リチウム塩の合成

ジエトキシホスフィニルメタンスルホネートリチウム塩 (Carretero 等、Tetrahedron、43、5125 (1987)) 2.38 g (0.01 モル) を無水テ

10

20

30

40

50

トラヒドロフラン 50 ml に添加して調製したけん濁液を、乾燥室素雰囲気下で、 -40° の浴で攪拌する。これに、*n*-ブチルリチウム (2.5 Mヘキサン溶液 4.4 ml ; 0.011 モル) を、シリンジで5分間かけて添加する。反応混合物を -15° に暖め、この温度で約1時間攪拌する。これに、アクリロニトリル 0.53 g (0.01 モル) を無水 THF 3 ml に溶解して調製した溶液を迅速に添加する。反応混合物を -15° で1時間攪拌後、浴で暖めながら数時間で室温に暖める。その後、周囲温度で数時間攪拌後、酢酸 0.6 g (0.01 モル) を含有する水 50 ml を添加して冷却する。反応混合物を真空ロータリーエバポレータで濃縮して THF を除去し、水層をエーテルで抽出して多少の不純物を除去する。水層を真空下で蒸発乾固し、得られた残留物を、溶離剤としてクロロホルム/メタノールを用いてシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、3-シアノ-1-ジエトキシホスフィニルプロパンスルホン酸リチウム塩を得る。

10

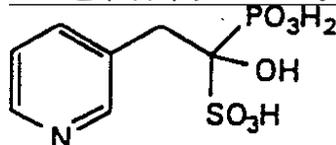
II. 4-アミノ-1-ホスホノブタンズルホン酸の合成

Freifelder (J. Am. Chem. Soc., 82, 2386 (1960)) の水素添加法を用いて、3-シアノ-1-ジエトキシホスフィニルプロパンスルホン酸リチウム塩の水素添加を実施する。シアノ化合物 (2.62 g, 0.01 モル) を、10% メタノール性アンモニア 20 ml に入れる。アルミナに担持されたロジウム (5%) 触媒 (0.5 g) を添加し、得られた混合物を、Parr 装置により 40 psi で数時間水素添加する (水素の吸収が完了するまで)。触媒を濾去し、濾液を蒸発乾固する。残留物を 6 N HCl 25 ml に溶解し、溶液を 12 ~ 24 時間還流することにより、生成物を加水分解する。還流後、溶液を真空下でロータリーエバポレータにより蒸発乾固する。蒸留水 (25 ml) を添加し、得られた溶液を再び蒸発乾固する。得られた残留物を数 ml の H_2O に溶解し、エタノールを添加して沈殿物を得る。沈殿物を、水/エタノールで再結晶することにより、4-アミノ-1-ホスホノブタンズルホン酸を得る。

20

実施例 39

1-ヒドロキシ-1-ホスホノ-2-(3-ピリジニル)エタンズルホン酸の合成



30

I. 1-ジエトキシホスフィニル-1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エタンズルホン酸リチウム塩の合成

1-ジエトキシホスフィニル-2-(3-ピリジニル)エタンズルホン酸リチウム塩 (実施例 16 のパート I から) 3.29 g (0.01 モル) を無水テトラヒドロフラン 50 ml に添加して調製したけん濁液を、乾燥室素雰囲気下で、 -40° の浴で攪拌する。これに、*n*-ブチルリチウム (2.5 Mヘキサン溶液 4.4 ml ; 0.011 モル) を、シリンジで5分間かけて添加する。反応混合物を -15° に暖め、この温度で約1時間攪拌する。次に、反応混合物を -78° に冷却する。これに、カンフォリルスルフォニルオキサジリジン (J. Am. Chem. Soc., 112, 6679 (1990)) 3.44 g (0.015 モル) を無水 THF 50 ml に溶解して調製した溶液を滴下する。反応混合物を -78° で数分間攪拌後、氷/水浴に入れる。その後、反応混合物を 0° で 2 ~ 10 分間攪拌後、再び -78° に冷却する。反応混合物に酢酸 1.2 g (0.02 モル) を添加して冷却し、溶媒を真空下でロータリーエバポレータにて除去する。得られた残留物を、溶離剤としてクロロホルム/メタノールを用いてシリカゲルによるクロマトグラフィーにより精製して、1-ジエトキシホスフィニル-1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エタンズルホン酸リチウム塩を得る。

40

II. 1-ヒドロキシ-1-ホスホノ-2-(3-ピリジニル)エタンズルホン酸の合成

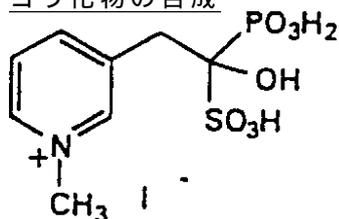
上記ジエステル (1 g) を 6 N HCl 15 ml に溶解し、この溶液を 12 ~ 24 時間加熱還流して加水分解する。次に、この溶液を蒸発乾固する。残留物を水に再溶解し、 H^+ 型の陽イオン交換樹脂で処理する。得られた溶液を再び乾固し、アセトンで摩砕して固形物

50

を得る。得られた固形物を水/エタノールで再結晶して、1-ヒドロキシ-1-ホスホノ-2-(3-ピリジニル)エタンスルホン酸を得る。

実施例 4 0

1-メチル-3-(2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-2-スルホノエチル)ピリジニウムヨウ化物の合成

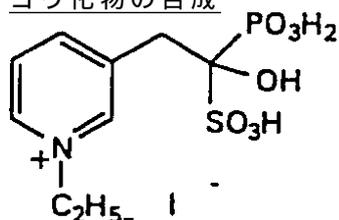


10

本化合物を、1-ヒドロキシ-1-ホスホノ-2-(3-ピリジニル)エタンスルホン酸を出発物質として、実施例 17 に記載の方法により合成する。

実施例 4 1

N-エチル-3-(2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-2-スルホノエチル)ピリジニウムヨウ化物の合成

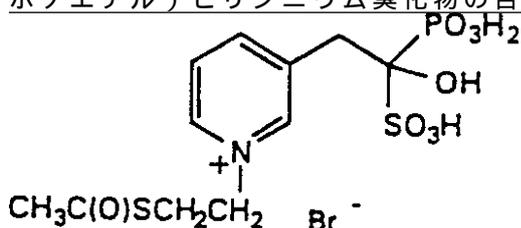


20

本化合物を、1-ヒドロキシ-1-ホスホノ-2-(3-ピリジニル)エタンスルホン酸を出発物質として、実施例 18 に記載の方法により合成する。

実施例 4 2

N-(2-(アセチルチオ)エチル)-3-(2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-2-スルホノエチル)ピリジニウム臭化物の合成

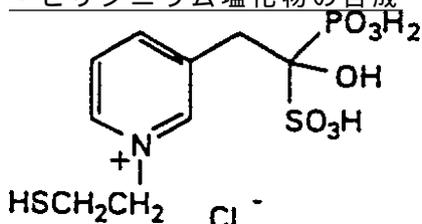


30

本化合物を、1-ヒドロキシ-1-ホスホノ-2-(3-ピリジニル)エタンスルホン酸を出発物質として、実施例 19 に記載の方法により合成する。

実施例 4 3

3-(2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-2-スルホノエチル)-N-(2-チオエチル)ピリジニウム塩化物の合成

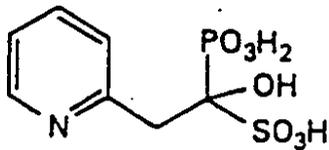


40

本化合物を、N-(2-(アセチルチオ)エチル)-3-(2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-2-スルホノエチル)ピリジニウム臭化物を出発物質として、実施例 20 に記載の方法により合成する。

実施例 4 4

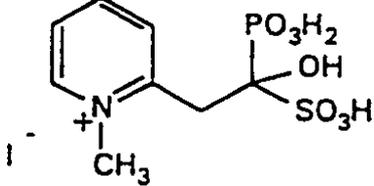
1-ヒドロキシ-1-ホスホノ-2-(2-ピリジル)エタンスルホン酸の合成



本化合物を、1-ジエトキシホスフィニル-2-(2-ピリジニル)エタンスルホン酸リチウム塩を出発物質として、実施例39に記載の方法により合成する。

実施例45

N-エチル-2-(2-(2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-2-スルホノエチル)ピリジニウムヨウ化物の合成

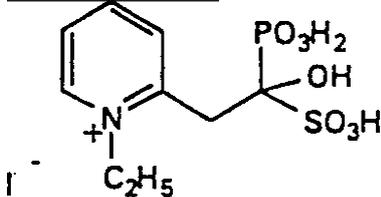


10

本化合物を、1-ヒドロキシ-1-ホスホノ-2-(2-ピリジニル)エタンスルホン酸を出発物質として、実施例17に記載の方法により合成する。

実施例46

N-エチル-2-(2-(2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-2-スルホノエチル)ピリジニウムヨウ化物の合成



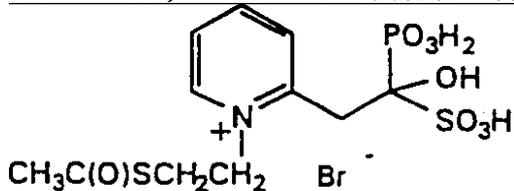
20

本化合物を、1-ヒドロキシ-1-ホスホノ-2-(2-ピリジニル)エタンスルホン酸を出発物質として、実施例18に記載の方法により合成する。

実施例47

N-(2-(アセチルチオ)エチル)-2-(2-(2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-2-スルホノエチル)ピリジニウム臭化物の合成

30

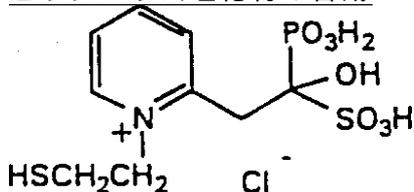


本化合物を、1-ヒドロキシ-1-ホスホノ-2-(2-ピリジニル)エタンスルホン酸を出発物質として、実施例19に記載の方法により合成する。

実施例48

2-(2-(2-ヒドロキシ-2-スルホノ-2-スルホノエチル)-N-(2-チオエチル)ピリジニウム塩化物の合成

40

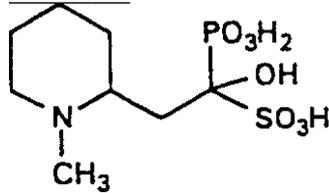


本化合物を、N-(2-(アセチルチオ)エチル)-2-(2-(2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-2-スルホノエチル)ピリジニウム臭化物を出発物質として、実施例20に記載の方法により合成する。

実施例49

1-ヒドロキシ-2-(1-メチル-2-ピペリジニル)-1-ホスホノエタンスルホン

50

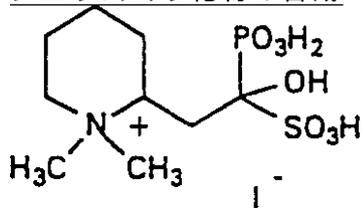
酸の合成

N - メチル - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピリジニウム
 ヨウ化物 1 g と木炭に担持したパラジウム触媒 0 . 5 g とを蒸留水 5 0 m l に添加した混
 合物を、P a r r 装置により 4 0 p s i で約 2 日間水素添加する。触媒を濾去し、濾液を
 数 m l まで濃縮する。エタノールをゆっくりと添加して固体を得、それを水 / エタノール
 で再結晶して、1 - ヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 2 - ピペリジニル) - 1 - ホスホノ
 エタンスルホン酸を得た。

10

実施例 5 0

N , N - ジメチル - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピペリ
 ジニウムヨウ化物の合成

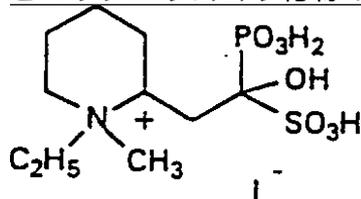


20

本化合物を、1 - ヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 2 - ピペリジニル) - 1 - ホスホノエ
 タンスルホン酸を出発物質として、実施例 1 7 に記載の方法により調製する。

実施例 5 1

N - メチル - N - エチル - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル)
 ピペリジニウムヨウ化物の合成

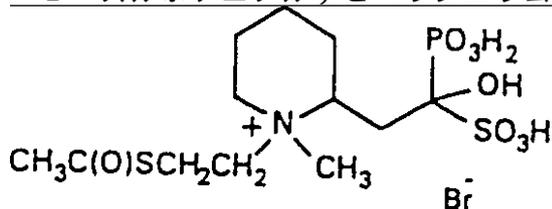


30

本化合物を、1 - ヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 2 - ピペリジニル) - 1 - ホスホノエ
 タンスルホン酸を出発物質として、実施例 1 8 に記載の方法により調製する。

実施例 5 2

N - (2 - アセチルチオ) エチル) - N - メチル - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - ホスホノ
 - 2 - スルホノエチル) ピペリジニウム臭化物の合成

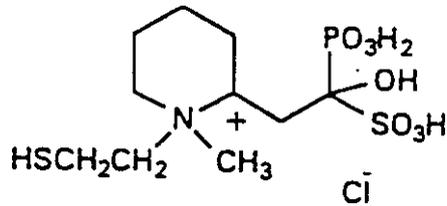


40

本化合物を、1 - ヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 2 - ピペリジニル) - 1 - ホスホノエ
 タンスルホン酸を出発物質として、実施例 1 9 に記載の方法により調製する。

実施例 5 3

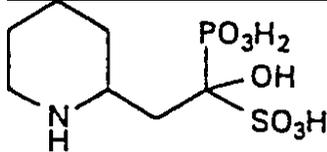
N - メチル - N - (2 - チオエチル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - ホスホノ - 2 - スル
 ホノエチル) ピペリジニウム塩化物の合成



本化合物を、N-(2-アセチルチオ)エチル)-N-メチル-2-(2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-2-スルホノエチル)ピペリジニウム臭化物を出発物質として、実施例20に記載の方法により調製する。

実施例54

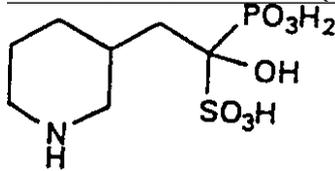
1-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジニル)-1-ホスホノエタンスルホン酸の合成



1-ヒドロキシ-1-ホスホノ-2-(2-ピペリジニル)-エタンスルホン酸1gと木炭に担持したパラジウム触媒0.5gとを蒸留水50mlに添加した混合物を、Parr装置により40psiで約2日間水素添加する。触媒を濾去し、濾液を数mlまで濃縮する。エタノールをゆっくりと添加して固体を得、それを水/エタノールで再結晶して、1-ヒドロキシ-1-ホスホノ-2-(3-ピペリジニル)エタンスルホン酸を得る。

実施例55

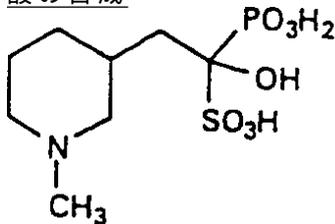
1-ヒドロキシ-2-(3-ピペリジニル)-1-ホスホノエタンスルホン酸の合成



本化合物を、1-ヒドロキシ-1-ホスホノ-2-(3-ピペリジニル)エタンスルホン酸を出発物質として、実施例54に記載の方法により調製する。

実施例56

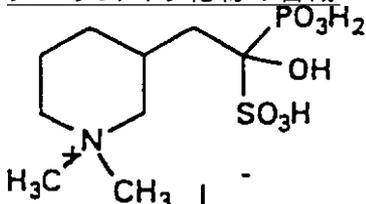
1-ヒドロキシ-2-(1-メチル-3-ピペリジニル)-1-ホスホノエタンスルホン酸の合成



本化合物を、1-メチル-3-(2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-2-スルホノエチル)ピペリジニウムヨウ化物を出発物質として、実施例54に記載の方法により調製する。

実施例57

N,N-ジメチル-3-(2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-2-スルホノエチル)ピペリジニウムヨウ化物の合成



本化合物を、1-ヒドロキシ-2-(1-メチル-3-ピペリジニル)-1-ホスホノエ

10

20

30

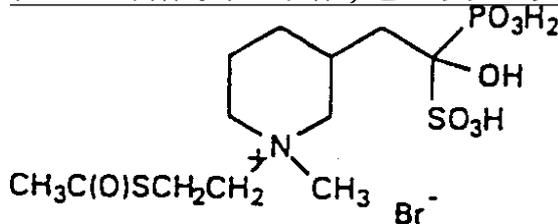
40

50

タンズルホン酸を出発物質として、実施例 17 に記載の方法により調製する。

実施例 58

N - (2 - (アセチルチオ) エチル) - N - メチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピペリジニウム臭化物の合成

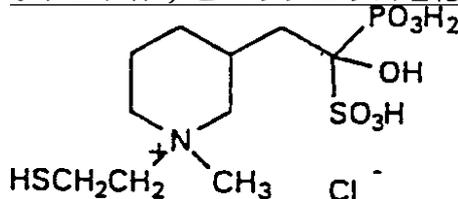


10

本化合物を、1 - ヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 3 - ピペリジニル) - 1 - ホスホノエタンズルホン酸を出発物質として、実施例 19 に記載の方法により調製する。

実施例 59

N - メチル - N - (2 - チオエチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピペリジニウム塩化物の合成

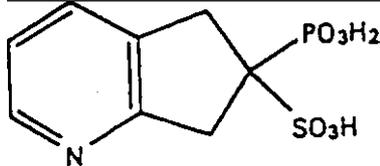


20

本化合物を、N - (2 - (アセチルチオ) エチル) - N - メチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) ピペリジニウム臭化物を出発物質として、実施例 20 に記載の方法により調製する。

実施例 60

ジヒドロ - 6 - ホスホノ - 1 - ピリンジン - 6 - スルホン酸の合成



30

無水ジメチルスルフォキシド (DMSO) 70 ml に、氷浴中窒素雰囲気下で攪拌し、60% NaH の鉱油 (0.04 モル) 溶液 1.6 g を添加する。溶解したら、得られた溶液 (まだ 0 ° で攪拌している) に、ジエトキシホスフィニル - メタンズルホン酸リチウム塩 (4.76 g、0.02 モル) を DMSO 30 ml に溶解して調製した溶液を滴下する。反応混合物を、室温で 1 時間攪拌する。これに、2,3 - ビス (クロロメチル) ピリジン (K. Tsuda 等、Chem. Pharm. Bull. 1, 142 (1953)) 3.48 g (0.02 モル) を DMSO 15 ml に溶解して調製した溶液を滴下する。混合物を、80 ° で 1 ~ 3 時間攪拌する。DMSO を真空下で除去し、残留物を、溶離剤として塩化メチレンの 1 ~ 15 % 勾配メタノール溶液を用いて、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

40

上記エステルを 6 N HCl 中で 20 時間還流して加水分解する。反応溶液を濃縮後氷で冷却すると、沈殿が形成する。これを水で再結晶して、ジヒドロ - 1 - ピリンジン - 6 - ホスホノ - 6 - スルホン酸を得る。

実施例 61

オクタヒドロ - 6 - ホスホノ - 1 - ピリンジン - 6 - カルボン酸の合成

活性成分mg / カプセル

1 - ヒドロキシ - 1 - ホスホノ - 2 - (3 - ピリジニル) エタンスルホン酸	350.0
--	-------

医薬用添加物

ラクトース	90.0
微結晶性セルロース	60.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0

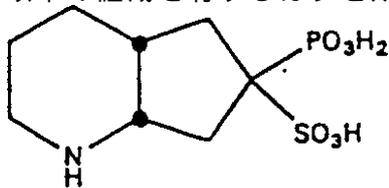
10

ジヒドロ - 6 - ホスホノ - 1 - ピリジン - 6 - カルボン酸塩酸塩 (実施例 60 で得たもの) 1.0 g を、PtO₂ 0.5 g を含有する H₂O 50 ml に添加したものを、Parr 装置により、40 psi で 3 日間水素添加する。触媒を濾取し、濾液を真空下で乾固する。得られた固体を最小量の水に吸収させ、エタノールをゆっくりと添加して沈殿させ、オクタヒドロ - 6 - ホスホノ - 1 - ピリジン - 6 - スルホン酸を得た。

実施例 6 2

以下の組成を有するカプセル剤を調製する。

20



上記組成を有するカプセル剤を、以下に示す通常の方法で調製する：

活性成分を、ターンシェルブレンダーにより、微結晶性セルロースと、約 10 分間混合する。

得られた混合物を、80 メッシュスクリーンを備えたハンマーミルを通過させる。

混合物を、ラクトースとともにツインシェルブレンダーに戻し、約 15 分間混合する。

30

次に、ステアリン酸マグネシウムを添加し、さらに 5 分間ブレンドする。得られた配合物を、ピストンアクティベートカプセルフィラーで圧縮する。

上記で調製したカプセルの活性成分の代わりに、実施例 1 ~ 6 1 に準じて調製した化合物を用いてもよい。

実施例 6 3

以下に示す組成を有する錠剤を調製する。

活性成分mg / 錠剤

3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) - N - (2 - チオエチル) ピリジニウム塩化物	7 0 0 . 0 0
--	-------------

医薬用添加物

ラクトース (噴霧乾燥)	2 0 0 . 0	10
澱粉 (1 5 0 0)	1 0 0 . 0	
ステアリン酸マグネシウム	2 5 . 0	

上記組成を有する錠剤を、以下に示す通常の方法で調製する：

活性成分を、ボールミルで、約 3 0 分間粉碎する。粉碎した活性成分を、ツインプレードミキサーで、噴霧乾燥ラクトースと約 2 0 分間ブレンドする。

澱粉を混合物に添加後、さらに 1 5 分間混合する。得られた配合物を、標準錠剤プレスで圧縮して錠剤とする。

上記で調製した錠剤の活性成分の代わりに、実施例 1 ~ 6 1 に準じて調製した化合物を用いてもよい。

実施例 6 4

生理食塩水 1 0 0 m l と 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - ホスホノ - 2 - スルホノエチル) - N - (2 - チオエチル) ピリジニウム塩化物 7 0 m g P を用いて、常法により注射液 (p H = 7 . 4 に調整) を調製する。

1 日 1 回の注射を 4 日間すると、体重約 7 0 k g の患者の悪性高カルシウム血症がかなり軽減される。

上記で調製した注射剤活性成分の代わりに、実施例 1 ~ 6 1 に準じて調製した化合物を用いてもよい。

実施例 6 5

右膝に中度 ~ 重度の痛みと時折膨れが生じる 7 2 歳、体重約 9 2 k g の男性コーカサス人。約一年間不快感が増加し続けた後、医師を訪ね、右膝が骨粗しょう症であるとの臨床診断を受け、続いて X 線診断でも確認された。

アスピリン、ナプロセン及びケトプロフェンを含む種々の N S A I D の改善療法期間を経た後、症状が悪化し続け、状態が退行しているように思われる。再び医師のもとを訪れ、実施例 6 3 に記載の方法で調製した錠剤を、1 日 2 回、食事 2 時間前か食事 2 時間後に服用する処方、三ヶ月間行う。三ヶ月の療法後、慢性的な痛みと膨れ (特に長時間歩いたとき) は顕著に改善される。1 日 2 錠の投与を三ヶ月継続した時点で、最初の処方投与量の半分 (即ち、一日当たり一錠) で治療を不確定に継続する。

実施例 6 6

両手の指関節の膨れを变形があり、指と手の強度及び / 又は器用さが部分的になくなっている 5 5 歳、体重約 6 5 k g の黒人女性。the American Rheumatological Association (A R A) により承認されている目視及び X 線検査並びに種々の適当な臨床試験で、リウマチ様関節炎を患っていると診断される。

鎮痛及び抗炎症療法がうまくいかなかった後、医師は、実施例 6 3 で調製した錠剤を、1 日 2 回、食事 2 時間前か後に服用する処方を、四か月間行う。一か月の治療の後、中手指関節膨れの症状が顕著に改善され、指の動く範囲が顕著に増加する。四か月の残りの期間療法を継続し、その後、医師は、さらに 2 か月間処方の投与を継続させる。

実施例 6 7

50

突発性若年性リウマチ様関節炎を患っている体重約37kg、12歳のラテンアメリカ出身の女性が、医師の診察を受ける。この女性の症状は、熱と圧痛を伴う複数の関節の著しい炎症であり、関節機能が急速且つ病的に退化していることを示している。

医師は、この女性をリウマチ研究者に照会し、このリウマチ研究者は、直ちに、実施例64に記載の方法で調製した溶液のIV投与を3日間1日当たり注射一回の割合で、2時間かけて投与する積極的な療法を処方する。このIV養生の終りに、医師は、実施例63に記載の方法で調製した錠剤を、2か月間処方する。この間に症状が著しく改善され、運動性が増加し、痛みが減少する。この2か月間の継続の間に、医師は、最初の経口投与量の3/4に減少して、2日間で3錠、即ち、1日2錠と1日1錠と交互に投与する。この養生の終りに、投与量を、再び、最初の投与量の1/4に減少して、実施例63に記載の方法で調製した錠剤を、毎日1錠づつさらに4か月間投与する。

10

実施例68

60歳、体重62kgのコーカサス人の女性が、重い背痛を訴えている。医師は放射線専門医の助力を得て、恐らく骨粗しょう症の骨損失によるものとおられるL1脊椎の圧搾破壊(crush fracture)があると診断する。患者に、三ヶ月間、一日一回、実施例62に記載の方法で調製した錠剤700mgを処方する。錠剤700mgは、一定の食事2時間前か食事2時間後に服用される。三ヶ月後、投与量を減少し、実施例63に記載の方法で調製した350mgカプセルを、1日おきに、3か月間服用するよう処方する。次に、医師は、100mgカプセルを毎日6か月間服用する維持投与を処方する。維持投与開始してから6か月後、患者は、もはやさらに背痛を訴えることはない。X線で確認したところ、さらなる破壊は明らかにされなかった。

20

実施例69

75歳、体重53kgの東洋人の女性は、転倒により股関節を骨折している。この女性は、入院し、骨粗しょう症と診断される。カルシトニン注射による治療を処方される。カルシトニン注射は、患者にとっては痛みを伴い、患者は、このカルシトニン養生法に応じることができない。医師は、療法を、経口ホスホネート養生に切り替える。実施例63に記載の方法で調製した700mg錠剤を、一日二回一か月間患者に投与する。この一ヶ月の療法の終了後、700mg錠剤を一日一回二か月間投与される。この二ヶ月の期間が終了すると、実施例12に記載の方法で調製した100mgカプセルを、毎日三ヶ月間投与される。医師への通院を続け、光子吸収法で前腕の無機質密度を測定したところ、認知できるほどの減少はみられない。

30

実施例70

85歳、体重65kgのアメリカ生れのアメリカ人男性は、意思に背中ひどい痛みを訴える。X線検査により、骨粗しょう症による顕著な骨損失により複数の小さい脊椎崩壊が生じていることが判明する。患者に、それぞれ実施例63と実施例62に記載の方法で調製した700mg錠剤と350mgカプセルとを同日に、8時間間隔をおいて投与する処方二か月間継続する。この養生を開始してから2か月後、投与量を減少して、350mg錠剤を一日一回2か月間投与する。X線検査の結果、さらなる圧搾破壊が認められる。次に、維持養生として、実施例62に記載の方法で調製した100mgカプセルを、一日一回6か月間投与する。この6か月間の終りには、骨密度の大きな減少は認められない。

40

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
C 0 7 F 9/553 (2006.01)		C 0 7 F 9/38	C
C 0 7 F 9/572 (2006.01)		C 0 7 F 9/553	
C 0 7 F 9/576 (2006.01)		C 0 7 F 9/572	Z
C 0 7 F 9/58 (2006.01)		C 0 7 F 9/576	
C 0 7 F 9/6506 (2006.01)		C 0 7 F 9/58	Z
C 0 7 F 9/6509 (2006.01)		C 0 7 F 9/6506	
C 0 7 F 9/6512 (2006.01)		C 0 7 F 9/6509	
C 0 7 F 9/653 (2006.01)		C 0 7 F 9/6512	
C 0 7 F 9/6561 (2006.01)		C 0 7 F 9/653	
		C 0 7 F 9/6561	Z

- (31)優先権主張番号 891,309
(32)優先日 平成4年5月29日(1992.5.29)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 891,355
(32)優先日 平成4年5月29日(1992.5.29)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 891,487
(32)優先日 平成4年5月29日(1992.5.29)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 891,490
(32)優先日 平成4年5月29日(1992.5.29)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 055,809
(32)優先日 平成5年5月7日(1993.5.7)
(33)優先権主張国 米国(US)

- (72)発明者 ダンスロー, スーザン メアリー
アメリカ合衆国ニューヨーク州、シャーバーン、ボックス、162、アール、ディー、ナンバー、
1
- (72)発明者 エベチーノ, フランク ハロック
アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、エイカーウッド、ドライブ、11249
- (72)発明者 ベイレス, アラン ビンセント
アメリカ合衆国オハイオ州、バターウッド、ドライブ、7064

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特開昭63-112583(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07F 9/00
A61K 31/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)