

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3781770号
(P3781770)

(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	
C O 7 F 9/38 (2006.01)	C O 7 F 9/38	D
A 6 1 K 31/66 (2006.01)	A 6 1 K 31/66	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 K 31/685 (2006.01)	A 6 1 K 31/685	
A 6 1 P 3/14 (2006.01)	A 6 1 P 3/14	

請求項の数 2 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-500737	(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
(86) (22) 出願日	平成5年5月27日(1993.5.27)		アメリカ合衆国ニューヨーク州、ノーウィッチ、ウッズ、コーナズ、ルート、320
(65) 公表番号	特表平7-507318	(74) 代理人	弁理士 佐藤 一雄
(43) 公表日	平成7年8月10日(1995.8.10)		
(86) 国際出願番号	PCT/US1993/004993	(74) 代理人	弁理士 小野寺 捷洋
(87) 国際公開番号	W01993/024131		
(87) 国際公開日	平成5年12月9日(1993.12.9)	(74) 代理人	弁理士 中村 行孝
審査請求日	平成12年5月22日(2000.5.22)		
(31) 優先権主張番号	890, 885	(74) 代理人	弁理士 紺野 昭男
(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】 異常カルシウム及びリン酸代謝を治療するためのホスホノカルボキシレート化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬学上許容されるキャリアと、2-ホスホノ-3-(3-ピリジル)プロパン酸、3-(2-カルボキシ-2-ホスホノエチル)-1-メチルピリジニウムクロリド、2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-3-(3-ピリジル)プロパン酸、3-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノエチル)-1-メチルピリジニウムクロリド、2-ホスホノ-3-ピリジン-2-イル-プロピオン酸及びそれらの混合物から成る群より選択されるホスホノカルボキシレート又はその薬学上許容される塩の安全有効量を含んでなる、異常カルシウム及びリン酸代謝で特徴付けられる代謝性骨障害を治療又は予防するための医薬組成物。

【請求項2】

2-ホスホノ-3-(3-ピリジル)プロパン酸、3-(2-カルボキシ-2-ホスホノエチル)-1-メチルピリジニウムクロリド、2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-3-(3-ピリジル)プロパン酸、3-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノエチル)-1-メチルピリジニウムクロリド、及び2-ホスホノ-3-ピリジン-2-イル-プロピオン酸から成る群より選択されるホスホノカルボキシレート又はその薬学上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明は新規ホスホノカルボキシレート化合物に関する。本発明は更に、ホスホノカルボキシレート化合物を含有した医薬組成物と、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で特徴付けられる代謝性骨障害を治療又は予防す

るための方法に関する。特に、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鬆症又は関節炎、特にリウマチ様関節炎及び骨関節炎を治療又は予防するための方法に関する。

ヒト及び温血動物にかかるいくつかの病状は異常カルシウム及びリン酸代謝を伴う。このような症状は2つの大きなカテゴリーに分けられる：

(1)骨粗鬆症及びパジェット病のような全身又は特定骨喪失に至るカルシウム及びリン酸の異常代謝、あるいは腫瘍源の高カルシウム血症のような体液で過度に高いカルシウム及びリン酸レベルで特徴付けられる症状。このような症状は時には本明細書で病的硬組織脱鈣質化と称される。

(2)リウマチ様関節炎及び骨関節炎を含めた関節炎のような、体内で異常なカルシウム及びリン酸の沈着を起こす又はそれに起因する症状。これらの症状は時には本明細書で病的石灰化と称される。

第一のカテゴリーには最も一般的な代謝性骨障害、骨粗鬆症を含む；骨粗鬆症は骨硬組織が新たな硬組織の発育と釣り合わずに失われる症状である。骨粗鬆症は骨量の減少又は骨格組織の萎縮として通常定義できる。骨髄及び骨空隙は大きくなり、繊維結合が減少し、緻密骨が脆くなる。骨粗鬆症は閉経性、老年性、薬物誘導性（例えばアドレノコルチコイド、ステロイド療法で生じる）、疾患誘導性（関節炎及び腫瘍）等として細分類できる；しかしながら、発現は本質的に同様である。

一般的に、2タイプ、即ち一次及び二次の骨粗鬆症がある。“二次骨粗鬆症”は別の疾患プロセス又は因子の結果である。しかしながら、全骨粗鬆症ケースの約90%は“一次骨粗鬆症”である。このような一次骨粗鬆症としては閉経後骨粗鬆症、不使用骨粗鬆症、年齢関連骨粗鬆症（70～80代における大部分の個人にかかる）と中年及び若年男性及び女性にかかる特発性骨粗鬆症がある。

一部の骨粗鬆症個人の場合、骨組織の喪失は骨構造の機械的破損を起こすほど十分大きい。骨折は例えば閉経後骨粗鬆症にかかった女性の股関節部及び脊椎でよく生じる。脊柱後弯（胸椎の異常な湾曲増加）も起きることがある。

骨粗鬆症における骨喪失のメカニズムでは“骨改造”のプロセスで不均衡を伴うと考えられる。骨改造は一生にわたり生じ、骨格を再生させて、骨の強度を維持する。この改造には、“基本的多細胞単位”又は“BMU”と呼ばれる細胞の組織群により、骨の表面で別々の部位の侵食及び充填を伴う。BMUは主に“破骨細胞”、“骨芽細胞”及びそれらの細胞前駆体からなる。改造サイクルにおいて、骨は破骨細胞により“活性化された”BMUの部位で再吸収され、吸収腔を形成する。次いでこの空洞は骨芽細胞により骨で充填される。

通常成人の場合で、改造サイクルは吸収腔の不完全充填のせいで骨のわずかな欠損を生じる。このため、健全な成人であっても、年齢関連骨喪失が生じる。しかしながら、骨粗鬆症において、活性化されたBMUの数に増加がある。この増加活性化は骨改造を促進し、異常に高い骨喪失を生じる。

その病因は十分に理解されていないが、骨粗鬆症に関連すると考えられる多数のリスクファクターがある。これらには低い体重、低いカルシウム摂取量、身体的不活動及びエストロゲン欠乏がある。

現行の骨粗鬆症治療は、主にカルシウム及びエストロゲン投与からなる。

骨粗鬆症に加えて、骨喪失はリウマチ様関節炎及び骨関節炎を含めた関節炎に起因することがある。リウマチ様関節炎は関節包及び靭帯の弱化、その後には軟骨、靭帯、腱及び骨の破壊と、滑液における粘度の減少及び他の変化で特徴付けられる慢性的全身性関節炎症障害である。リウマチ様関節炎症状には全身衰弱、疲労、局部痛、硬直と、体の関節の弱化、膨潤及び変形がある。リウマチ様関節炎は40～60歳代の女性に最も多い。

骨関節炎は、関節軟骨の劣化及び磨耗と関節表面で新たな骨の形成により特徴付けられる、可動関節の本来的な非炎症性障害である。骨関節炎が進行すると、関節軟骨の表面は壊れて、磨耗粒子が滑液に入り、それからマクロファージ細胞の食作用を刺激する。こうして、炎症応答が最終的に骨関節炎で誘導される。骨関節炎の一般的臨床症状には、指関節

10

20

30

40

50

の軟骨及び骨拡大、起床時の硬直と、作動痛がある。

様々なポリホスホン酸誘導体が、異常カルシウム及びリン酸代謝を伴う患者の治療及び予防用に提案されてきた。例えば、すべて参考のため本明細書に組み込まれる多数の参考文献がポリホスホネート類、特にエタン-1-1-ヒドロキシ-1, 1-ジホスホン酸(“EHDP”)のようなビスホスホネート類を含有した組成物と、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代謝を阻害するそれらの用法について開示している：双方ともFrancisの1972年8月8日付で発行された米国特許第3,683,080号及び1980年10月28日付で発行された米国特許第4,230,700号と1989年9月19日付で発行されたEbetinoの米国特許第4,868,164号明細書。多数の他の参考文献が骨粗鬆症及び/又は関節炎の治療に有用な置換ホスホン酸について記載しており、参考のため本明細書に組み込まれる：1991年12月10日付で発行されたEbetinoらの米国特許第5,071,840号；1989年9月19日付で発行されたEbetinoらの米国特許第4,868,164号；1992年4月14日付で発行されたBenedictらの米国特許第5,104,863号；1981年5月12日付で発行されたBlumらの米国特許第4,267,108号；1988年5月24日付で発行されたBrelriereらの米国特許；1989年10月24日付で発行されたBarbierらの米国特許第4,876,247号；1984年2月15日付で公開されたBrelriere S.A.の欧州特許出願公開第100,718号；1986年2月5日付で公開されたBoehringer Mannheim GmbHの欧州特許出願公開第170,228号；1986年7月2日付で公開されたBenedict及びPerkinsの欧州特許出願公開第186,405号；1989年1月11日付で公開されたEbetinoの欧州特許出願公開第298,553号；1988年11月15日付で発行されたBosiesらの米国特許第4,754,993号；1990年7月3日付で発行されたjaeggiらの米国特許第4,939,130号；1990年11月20日付で発行されたBosiesらの米国特許第4,971,958号；1990年10月18日付で公開されたDunnらのWO第90/12017号；1991年7月25日付で公開されたYoussefyeh R.らのWO第91/10646号；公開日1989年6月15日、jaeggi K.A.のAU-A第26738/88号；公開日1990年5月31日、Ciba-GeigyのAU-A第45467/89号明細書。

限定された数のホスホノカルボキシレート含有部分が文献で記載されている。しかしながら、これらいずれの参考文献も骨代謝の予防及び治療に有用な本発明のホスホノカルボキシレート化合物の効用について開示しないばかりか、示唆すらしていない。

ホスホノカルボキシレート部分を有した本発明の化合物は、骨粗鬆症及び関節炎を治療する上で強力な骨抗吸収活性と治療効用を有していることが、意外にも発見された。更に、これらの化合物はビスホスホネート類と比較して低い骨親和性を有している。この低骨親和性は、高骨親和性ビスホスホネート類に通常伴う副作用を減少させる。このような副作用には、骨形成の阻害と骨改造活性化頻度の阻害がある。

本発明のある化合物は四級窒素部分を含んでいる。これらの化合物は通常ではない溶解性質を示す。このため、本発明の四級窒素含有ホスホノカルボキシレート化合物は更に容易に経口吸収される。経口吸収増大により、もっと低い用量で改善された治療効果を示せる。用量の低下は、望ましくない副作用が減少するため、通常好ましい。

したがって、本発明の目的は、骨粗鬆症療法に有用な強力な骨吸収阻害剤であり、しかも関節炎、特に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、新規の強力な種類の化合物を提供することである。本発明の別の目的は、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である。加えて、本発明の目的は、ヒト又は他の哺乳動物で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患の治療又は予防方法を提供することである。

本発明のこれら及び他の目的は、以下で示される本発明の具体的な開示から明らかになるであろう。

発明の要旨

本発明は下記式(I)による構造を有した、ホスホノカルボキシレート又はその薬学上許容される塩の安全有効量を含んだ医薬組成物に関する：

10

20

30

40

50

A PO_3H_2

\ /

C* (I)

/ \

B COOH

上記式中

(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非置換 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルからなる群より選択される；

(2) Bは以下である；

(a) 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 $-\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ からなる群より選択される 1 以上の置換基で置換された飽和又は不飽和 $\text{C}_1 - \text{C}_{15}$ アルキル鎖

(c) 2 ~ 15 の鎖原子を有する置換又は非置換、飽和又は不飽和ヘテロアルキル鎖（上記鎖原子のうち 1 以上は窒素である）

(d) 2 ~ 15 の鎖原子を有する置換又は非置換、飽和又は不飽和ヘテロアルキル鎖（上記鎖原子のうち 1 以上は S 及び O から選択される；上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 $-\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ からなる群より選択される 1 以上の置換基で置換されている）、又は

(e) $\text{R}^6 - \text{L} -$ 、ここで

(i) L は無、N、 $-\text{N}(\text{R}^5)_3^+$ 、S、O、置換又は非置換、飽和又は不飽和 $\text{C}_1 - \text{C}_{15}$ アルキル鎖、及び 2 ~ 15 の鎖原子を有する置換又は非置換、飽和又は不飽和ヘテロアルキル鎖（上記鎖原子のうち 1 以上は N、S 又は O である）である；及び

(ii) R^6 は飽和単環式又は多環式炭素環、不飽和単環式又は多環式炭素環、飽和単環式又は多環式ヘテロ環と、不飽和単環式又は多環式ヘテロ環からなる群より選択される（ R^6 は水素、 $-\text{R}^3\text{SR}^1$ 、置換又は非置換 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ 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、置換又は非置換アリーール及びヒドロキシからなる群より独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい）；及び

(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 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^7$ からなる群より独立して選択される（ R^7 は水素、あるいは置換又は非置換 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルである）；

(b) R^2 は置換又は非置換 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルである；

(c) R^3 は無及び置換又は非置換 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルからなる群より選択される；

(d) R^4 は水素、置換又は非置換 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、及び $-\text{R}^2\text{SR}^1$ からなる群より独立して選択される；

(e) R^5 は置換又は非置換 $\text{C}_1 - \text{C}_{15}$ アルキル、置換又は非置換フェニル、ベンジル、及び $-\text{R}^2\text{SR}^1$ からなる群より独立して選択される；

あるいは

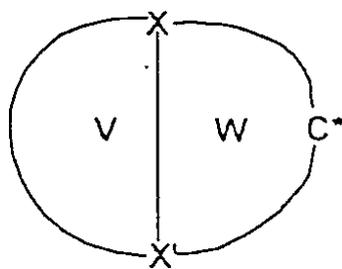
(B) A 及び B は C^* と一緒に共有結合して、下記構造を有した単環式又は二環式の環を形成している；

10

20

30

40



上記式中

(1) WはC*、X及びXを含む置換又は非置換、飽和又は不飽和炭素環（炭素環は全部で3～6の環炭素原子を有する）；あるいはC*、X及びXを含む置換又は非置換、飽和又は不飽和ヘテロ環（ヘテロ環は全部で4～6の環原子を有し、環原子の1以上はN、O又はSである）である； 10

(2) Vは無、X及びXを含む置換又は非置換、飽和又は不飽和炭素環（炭素環は全部で3～8の環炭素原子を有する）；あるいはX及びXを含む置換又は非置換、飽和又は不飽和ヘテロ環（ヘテロ環は全部で3～8の環原子を有し、環原子の1以上はN、O又はSである）である；及び

(3) X及びXは独立してN又はCである；

但し、VもWも窒素含有ヘテロ環でないとき、V又はWの少くとも一方は $-R^3 N(R^4)_2$ 、 $-R^3 [N(R^5)_3]^+$ 、 $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 及び $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ からなる群より選択される1以上の置換基で置換されている。 20

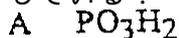
本発明は更にホスホノカルボキシレート化合物とその薬学上許容される塩に関する。本発明の新規化合物は、Bがピリジル含有部分、四級窒素含有部分又はイオウ含有部分であるとき、水素、ハロゲン、 SR^1 、 $R^2 SR^1$ 、アミノ、ヒドロキシあるいは置換又は非置換 $C_1 - C_8$ アルキルから選択されるAを有するとして、式(I)に従い更に定義される。Bがピリジル含有部分、四級窒素含有部分又はイオウ含有部分以外であるとき、Aはハロゲン、 SR^1 、 $R^2 SR^1$ 、アミノ又はヒドロキシから選択される。

最後に、本発明はヒト又は他の哺乳動物で異常カルシウム及びリン酸代謝により特徴付けられる病状の治療又は予防方法に関する。これらの方法は、このような治療の必要なヒト又は他の哺乳動物に、本発明の化合物又は組成物の安全有効量を投与することからなる。 30

発明の具体的な説明

ホスホノカルボキシレート化合物を含有した医薬組成物

本発明の組成物はホスホノカルボキシレート又はその薬学上許容される塩を含んでいる。本発明の方法は、ホスホノカルボキシレート又はホスホノカルボキシレート含有組成物を投与することからなる。本発明の組成物及び方法で有用な化合物は下記式(I)の構造を有している：



∖/

C*

/\



(I)

上記式中

(A)(1) Aは水素、ハロゲン、 SR^1 、 $R^2 SR^1$ 、アミノ、ヒドロキシ及び置換又は非置換 $C_1 - C_8$ アルキルからなる群より選択される；

(2) Bは以下である：

(a) NH_2

(b) $-R^3 N(R^4)_2$ 、 $-R^3 [N(R^5)_3]^+$ 、 $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 及び $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ からなる群より選択される 1 以上の置換基で置換された飽和又は不飽和 $C_1 - C_{15}$ アルキル鎖

(c) 2 ~ 15 の鎖原子を有する置換又は非置換、飽和又は不飽和ヘテロアルキル鎖 (上記鎖原子のうち 1 以上は窒素である)

(d) 2 ~ 15 の鎖原子を有する置換又は非置換、飽和又は不飽和ヘテロアルキル鎖 (上記鎖原子のうち 1 以上は S 及び O から選択される; 上記ヘテロアルキル鎖は $-R^3 N(R^4)_2$ 、 $-R^3 [N(R^5)_3]^+$ 、 $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 及び $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ からなる群より

10

選択される 1 以上の置換基で置換されている)、又は

(e) $R^6 - L -$ 、ここで

(i) L は無、N、 $-N(R^5)_3^+$ 、S、O、置換又は非置換、飽和又は不飽和 $C_1 - C_{15}$ アルキル鎖、及び 2 ~ 15 の鎖原子を有する置換又は非置換、飽和又は不飽和ヘテロアルキル鎖 (上記鎖原子のうち 1 以上は N、S 又は O である) である; 及び

(ii) R^6 は飽和単環式又は多環式炭素環、不飽和単環式又は多環式炭素環、飽和単環式又は多環式ヘテロ環と、不飽和単環式又は多環式ヘテロ環からなる群より選択される (R^6 は水素、 $-R^3 SR^1$ 、置換又は非置換 $C_1 - C_8$ アルキル、 $-R^3 OR^4$ 、 $-R^3 CO_2 R^4$ 、 $-R^3 O_2 CR^4$ 、 $-R^3 N(R^4)_2$ 、 $-R^3 [N(R^5)_3]^+$ 、 $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 、 $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ 、ハロゲン、 $-R^3 C(O)R^4$ 、アリアルアルキル、ニトロ、置換又は非置換アリアル及びヒドロキシからなる群より独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい); 及び

20

(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 $-C(S)OR^7$ からなる群より独立して選択される (R^7 は水素、あるいは置換又は非置換 $C_1 - C_8$ アルキルである);

(b) R^2 は置換又は非置換 $C_1 - C_8$ アルキルである;

(c) R^3 は無及び置換又は非置換 $C_1 - C_8$ アルキルからなる群より選択される;

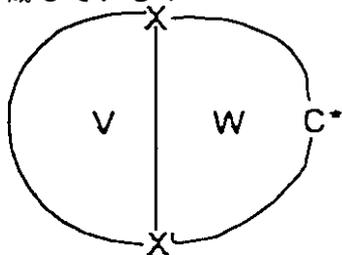
(d) R^4 は水素、置換又は非置換 $C_1 - C_8$ アルキル、及び $-R^2 SR^1$ からなる群より独立して選択される;

30

(e) R^5 は置換又は非置換 $C_1 - C_{15}$ アルキル、置換又は非置換フェニル、ベンジル、及び $-R^2 SR^1$ からなる群より独立して選択される;

あるいは

(B) A 及び B は C^* と一緒に共有結合して、下記構造を有した単環式又は二環式の環を形成している:



40

上記式中

(1) W は C^* 、X 及び X を含む置換又は非置換、飽和又は不飽和炭素環 (炭素環は全部で 3 ~ 6 の環炭素原子を有する); あるいは C^* 、X 及び X を含む置換又は非置換、飽和又は不飽和ヘテロ環 (ヘテロ環は全部で 4 ~ 6 の環原子を有し、環原子の 1 以上は N、O 又は S である) である;

(2) V は無、X 及び X を含む置換又は非置換、飽和又は不飽和炭素環 (炭素環は全部で 3 ~ 8 の環炭素原子を有する); あるいは X 及び X を含む置換又は非置換、飽和又は不飽和ヘテロ環 (ヘテロ環は全部で 3 ~ 8 の環原子を有し、環原子の 1 以上は N、O 又は S

50

である)である;及び

(3) X 及び X は独立して N 又は C である;

但し、V も W も窒素含有ヘテロ環以外であるとき、V 又は W の少くとも一方は $-R^3 N(R^4)_2$ 、 $-R^3 [N(R^5)_3]^+$ 、 $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 及び $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ からなる群より選択される 1 以上の置換基で置換されている。

用語の定義及び用法

以下は本明細書で用いられる用語に関する定義のリストである。

“ヘテロ原子”とは窒素、イオウ又は酸素原子である。1 以上のヘテロ原子を含んだ基は、異なるヘテロ原子を含んでいてもよい。“アルキル”とは非置換又は置換、直鎖又は分岐、飽和又は不飽和炭化水素鎖であり、その炭化水素鎖は飽和であって、1 ~ 15 の炭素原子、好ましくは他で言及されないかぎり 1 ~ 4 の炭素原子を有していてもよく、上記炭化水素鎖は不飽和であって、2 ~ 8 の炭素原子、好ましくは他で言及されないかぎり 2 ~ 4 の炭素原子を有していてもよい。したがって、本明細書で用いられる用語“アルキル”には、少くとも 1 つのオレフィン性二重結合を有したアルケニル炭化水素不飽和鎖と、少くとも 1 つの三重結合を有した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あるが、それらに限定されない。

10

“ヘテロアルキル”とは非置換又は置換、飽和又は不飽和、直鎖又は分岐ヘテロアルキル鎖であり、その鎖は 2 ~ 15、好ましくは 2 ~ 8 の構成原子を有して、少くとも 1 つの炭素原子と少くとも 1 つのヘテロ原子を含んでいる。本明細書で用いられる用語“ヘテロアルキル”には、少くとも 1 つのオレフィン性二重結合を有したアルケニルヘテロアルキル不飽和鎖と、少くとも 1 つの三重結合を有したアルキニルヘテロアルキル不飽和鎖を含む。本明細書で用いられる“炭素環式環”又は“炭素環”とは、非置換又は置換、飽和、不飽和又は芳香族炭化水素環である。炭素環は単環式でも又は多環式であってよい。単環式の環は通常 3 ~ 8 の原子、好ましくは 5 ~ 7 (又は 8) の原子を含んでいる。2 つの環を含んだ多環式の環は 6 ~ 16、好ましくは 10 ~ 12 の原子を含み、3 つの環を含んだものは通常 13 ~ 17、好ましくは 14 ~ 15 の原子を含んでいる。

20

本明細書で用いられる“ヘテロ環式環”又は“ヘテロ環”とは、環が炭素原子と 1 以上のヘテロ原子から構成される非置換又は置換、飽和、不飽和又は芳香族環である。ヘテロ環は単環式でも又は多環式であってよい。単環式の環は通常 3 ~ 8 の原子、好ましくは 5 ~ 7 の原子を含んでいる。2 つの環からなる多環式環系は通常 6 ~ 16、好ましくは 10 ~ 12 の原子を含む。3 つの環からなる多環式環系は通常 13 ~ 17、好ましくは 14 ~ 15 の原子を含む。他で言及されないかぎり、ヘテロ原子は窒素、イオウ及び酸素から独立して選択される。不飽和非芳香族ヘテロ環には置換又は非置換チオフェン、置換又は非置換オキサチアゾール、置換又は非置換ピラン及び置換又は非置換フランがあるが、それらに限定されない。

30

“アリール”とは芳香族炭素環である。好ましいアリール基にはフェニル、トリル、キシリル、クメニル及びナフチルがあるが、それらに限定されない。

“ヘテロアリール”とは芳香族ヘテロ環である。好ましいヘテロアリール基にはチエニル、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あるが、それらに限定されない。

40

“アルコキシ”とは、炭素水素鎖がアルキル又はアルケニルである炭化水素鎖置換基を有した酸素原子である(例えば、 $-O$ -アルキル又は $-O$ -アルケニル)。好ましいアルコキシ基にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ及びアルキルオキシがあるが、それらに限定されない。

“ヒドロキシアルキル”とは、ヒドロキシ置換基(例えば、 $-OH$)を有して、更に他の置換基も有していてもよい、置換炭化水素鎖である。好ましいヒドロキシアルキル基にはヒドロキシエチル及びヒドロキシプロピルがあるが、それらに限定されない。

“カルボキシアルキル”とは、カルボキシ置換基(例えば、 $-COOH$)を有して、更に

50

他の置換基も有してよい、置換炭化水素鎖である。好ましいカルボキシアルキル基にはカルボキシメチル、カルボキシエチルと、それらの酸及びエステルがある。

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

“アルキルアミノ”とは、ジメチルアミノのような1又は2つのアルキル置換基を有したアミノ部分（例えば、-N-アルキル）である。

“アルケニルアミノ”とは、1又は2つのアルケニル置換基を有したアミノ部分（例えば、-N-アルケニル）である。

“アルキニルアミノ”とは、1又は2つのアルキニル置換基を有したアミノ部分（例えば、-N-アルキニル）である。

“アルキルイミノ”とは、1又は2つのアルキル置換基を有したイミノ部分（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にはベンジル及びフェニルエチルがある。

“アリールアミノ”と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した酸素原子（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-酸素二重結合、例えばR-C(=O)である。好ましいアシル基にはアセチル、プロピオニル、ブタノイル及びベンゾイルがあるが、それらに限定されない。

“アシルオキシ”とはアシル置換基を有した酸素原子（例えば、-O-アシル）、例えば-O-C(=O)-アルキルである。

“アシルアミノ”とはアシル置換基を有したアミノ部分（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“ハライド”とはクロロ、ブロモ、フルオロ又はヨード原子基である。クロロ、ブロモ及びフルオロが好ましいハライドである。

更に、本明細書で言及されるような“低級”炭化水素部分（例えば、“低級”アルキル）とは、他で言及されないかぎり1~6、好ましくは1~4の炭素原子から構成される炭化水素鎖である。

本明細書で用いられる用語“チオ置換基”(SR^1 又は R^2SR^1)には、チオール[-SH] ($R^1 = H$)；チオエステル[-SC(O)R⁷] ($R^1 = C(O)R^7$)；ジチオエステル[-SC(S)R⁷] ($R^1 = C(S)R^7$)；チオカルバメート[-SC(O)N(R⁷)₂] ($R^1 = C(O)N(R^7)_2$)；ジチオカルバメート[-SC(S)N(R⁷)₂] ($R^1 = C(S)N(R^7)_2$)；チオカーボネート[-SC(O)OR⁷] ($R^1 = C(O)OR^7$)；及びジチオカーボネート[-SC(S)OR⁷] ($R^1 = C(S)OR^7$)がある。R⁷は水素又はC₁-C₈アルキルである。いずれのSR¹置換基もそれ自体R²部分で置換されていてよく、ここでR²は置換又は非置換C₁-C₈アルキルである。したがって、R²SR¹で示される追加チオ置換基はアルキルチオール、アルキルチオエステル、アルキルジチオエステル、アルキルチオカルバメート、アルキルジチオカルバメート、アルキルチオカーボネート及びアルキルジチオカーボネートである。

本明細書で用いられる用語“ホスホノカルボキシレート”は、同一炭素原子に結合されたホスホン酸基(PO₃H₂)及びカルボキシル基(CO₂H)を有する化合物に関する。

“薬学上許容される”塩とは、いずれかの酸性（例えば、カルボキシル）基で形成されるカチオン塩、又はいずれかの塩基性（例えば、アミノ）基で形成されるアニオン塩である。多くのこのような塩が、参考のため本明細書に組み込まれる1987年9月11日付で公開されたJohnstonらの国際特許公開第87/5297号明細書に記載されているように、当業界で知られている。好ましいカチオン塩にはアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム及びカリウム）及びアルカリ土類金属塩（例えば、マグネシウム及びカルシウム）がある

10

20

30

40

50

。好ましいアニオン塩にはハライド（例えば、クロリド）、酢酸及びリン酸塩がある。

“生物加水分解性エステル”とは、化合物の治療活性を妨げないか、あるいはヒト又は他の哺乳動物で容易に代謝されるホスホノカルボキシレート化合物のエステルである。多くのこのようなエステルが、参考のため本明細書に組み込まれる1987年9月11日付で公開されたJohnstonらの国際特許公開第87/5297号明細書に記載されているように、当業界で知られている。このようなエステルには低級アルキルエステル、低級アシルオキシアルキルエステル（例えば、アセトキシメチル、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）、ラクトニルエステル（例えば、フタリジル及びチオフタリジルエステル）、低級アルコキシアシルオキシアルキルエステル（例えば、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）、アルコキシアルキルエステル、コリンエステル及びアシルアミノアルキルエステル（例えば、アセトアミドメチルエステル）がある。

前記のような本明細書で用いられる置換基はそれ自体置換されていてもよい。このような置換は1つでも又はそれ以上の置換基であってもよい。このような置換基には、参考のため本明細書に組み込まれるC.Hansch及びA.Leo, Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology(1979)で示されるものがあるが、それらに限定されない。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、四級アミノ、四級アミノアルキル、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、チオキソ、ヒドロキシアルキル、アリーロキシ、アリールアルキル、アルキニル及びそれらの組合せがあるが、それらに限定されない。特に好ましい置換基にはアミノ、アミノアルキル、四級アミノ、アミジノ、四級アミノアルキル及びアミジノアルキルがあるが、それらに限定されない。

更に、本発明の化合物の構造を定義する上で用いられるように、特定の基が多数の箇所では置換基として使用上定義されることがある。本明細書で用いられるこのような基は、それが用いられる毎に独立して選択される。

式(1)の化合物を含む組成物の場合、Aがイオウ含有部分であるとき、好ましい部分はS^{R¹}であり、ここでR¹は好ましくは水素又はアシルである。R¹が水素である場合が特に好ましい。好ましいA部分はアミノ及びヒドロキシである。Aがヒドロキシである場合が特に好ましい。示されたようなそれ以外の定義のAであっても、本発明の組成物及び方法で有用な化合物の好ましい態様は本発明の新規化合物の好ましい態様でもある。

Bが飽和又は不飽和C₁-C₁₅アルキルであるとき、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からなる群より選択される1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、必要な置換基は-R³N(R⁴)₂、-R³{N(R⁵)₃}⁺、-R³N(R⁴)C(O)R⁴、-R³N(R⁴)C(S)R⁴及び-R³N(R⁴)C(N)R⁴から選択される。必要な置換基が-R³N(R⁴)₂、-R³{N(R⁵)₃}⁺及び-R³N(R⁴)C(O)R⁴から選択される場合が最も好ましい。アルキル鎖は無、-R³SR¹、水素、置換又は非置換C₁-C₈アルキル、-R³OR⁴、-R³CO₂R⁴、-R³O₂CR⁴、ハロゲン、-R³C(O)R⁴、ニトロ、ヒドロキシ、置換又は非置換飽和単環式又は多環式炭素環、置換又は非置換不飽和単環式又は多環式炭素環、置換又は非置換飽和単環式又は多環式ヘテロ環と、置換又は非置換不飽和単環式又は多環式ヘテロ環からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。C₁-C₈アルキル鎖が好ましい。

Bが2~15の原子を有する飽和又は不飽和ヘテロアルキルであり、上記原子のうち1つが窒素であるとき、ヘテロアルキル鎖は-R³SR¹、水素、置換又は非置換C₁-C₈アルキル、-R³OR⁴、-R³CO₂R⁴、-R³O₂CR⁴、-R³N(R⁴)₂、-R³

10

20

30

40

50

$[N(R^5)_3]^+$ 、 $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 、 $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ 、ハロゲン、 $-R^3 C(O)R^4$ 、ニトロ、ヒドロキシ、置換又は非置換飽和単環式又は多環式炭素環、置換又は非置換不飽和単環式又は多環式炭素環、置換又は非置換飽和単環式又は多環式ヘテロ環と、置換又は非置換不飽和単環式又は多環式ヘテロ環からなる群より選択される1以上の置換基で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2~8の鎖原子を有している。

Bが2~15の原子を有した飽和又は不飽和ヘテロアルキルであり、上記原子のうち1つがイオウ又は酸素で、窒素原子がヘテロアルキル鎖にないとき、ヘテロアルキル鎖は $R^3 N(R^4)_2$ 、 $-R^3 [N(R^5)_3]^+$ 、 $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 及び $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていなければならない。必要な置換基は、好ましくは $R^3 N(R^4)_2$ 、 $-R^3 [N(R^5)_3]^+$ 、 $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ 又は $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ の置換基である。必要な置換基が $R^3 N(R^4)_2$ 、 $-R^3 [N(R^5)_3]^+$ 又は $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ である場合が最も好ましい。ヘテロアルキル鎖は無、 $-R^3 SR^1$ 、水素、置換又は非置換 C_1-C_8 アルキル、 $-R^3 OR^4$ 、 $-R^3 CO_2 R^4$ 、 $-R^3 O_2 CR^4$ 、ハロゲン、 $-R^3 C(O)R^4$ 、ニトロ、ヒドロキシ、置換又は非置換飽和単環式又は多環式炭素環、置換又は非置換不飽和単環式又は多環式炭素環、置換又は非置換飽和単環式又は多環式ヘテロ環と置換又は非置換不飽和単環式又は多環式ヘテロ環からなる群より選択される1以上の置換基で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2~8つの鎖原子を有している。

Bが R^6-L であるとき、L部分は $-R^3 SR^1$ 、水素、置換又は非置換 C_1-C_8 アルキル、 $-R^3 OR^4$ 、 $-R^3 CO_2 R^4$ 、 $-R^3 O_2 CR^4$ 、 $-R^3 N(R^4)_2$ 、 $-R^3 [N(R^5)_3]^+$ 、 $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 、 $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ 、ハロゲン、 $-R^3 C(O)R^4$ 、ニトロ、ヒドロキシ、置換又は非置換飽和単環式又は多環式炭素環、置換又は非置換不飽和単環式又は多環式炭素環、置換又は非置換飽和単環式又は多環式ヘテロ環と置換又は非置換不飽和単環式又は多環式ヘテロ環からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。L部分は、好ましくは窒素原子(四級窒素を含む)、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である場合、その鎖は好ましくは2~3の鎖原子を有している。L部分で好ましい置換基は水素である。

R^6 部分は飽和又は不飽和、単環式又は多環式炭素環又はヘテロ環である。 R^6 が単環式炭素環である場合、それは好ましくはシクロヘプチル及びシクロヘキシルである。 R^6 が単環式ヘテロ環である場合には、ピリジン、ピリミジン、ペペリジンを含めた六員窒素含有環が好ましい。ピリジニウム、ピリミジニウム、ペペリジニウム、ピラゾリウムを含めた四級窒素環原子を有する六員ヘテロ環も好ましい。好ましい単環式ヘテロ環には、イミダゾール、ピロール及びピロリジンを含めた五員窒素含有ヘテロ環もある。イミダゾリウム、ピロリウム及びピロリジニウムを含めた四級窒素環原子を有する五員ヘテロ環も好ましい。 R^6 が多環である場合には、もう1つの六員環に縮合された六員環を有する多環式ヘテロ環と、五員環に縮合された六員環を有するものが好ましい。好ましい多環式ヘテロ環には、四級窒素環原子を有したものがある。特に好ましい R^6 部分にはシクロヘプチル又はシクロヘキシルがある。

Bが R^6-L であるとき、好ましい化合物は、 R^6 及びLの一方又は双方が窒素含有部分である場合である。

R^3 部分は好ましくは無である。

R^4 部分は好ましくは水素である。

R^5 部分は3つの炭素含有部分に結合された窒素原子を含んでいる。 R^5 部分はもう1つの部分の炭素原子上で置換され、こうして四級窒素基を形成する。一般構造で示されたように、四級窒素部分は前記されたいずれの鎖又は環式部分上で置換されていてもよい。

10

20

30

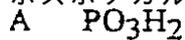
40

50

Bは少くとも1つの窒素鎖原子を有したヘテロアルキル鎖又は R^6-L であることが好ましい。特に好ましいB部分は R^6-L である。

式(I)によれば、A及びBは C^* 、X及びXと一緒になって環状構造を形成していてもよい。好ましい環状構造は、Vが少くとも1つの環窒素原子を有したヘテロ環である場合である。この環窒素原子は二級、三級又は四級アミンである。VもWも窒素含有ヘテロ環でない場合には、V又はWのうち少くとも一方は $-R^3 N(R^4)_2$ 、 $-R^3 [N(R^5)_3]^+$ 、 $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 及び $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ からなる群より選択される1以上の部分で置換されていなければならない。上記要件に加えて、V及びWの各々は $-R^3 SR^1$ 、水素、置換又は非置換 C_1-C_8 アルキル、 $-R^3 OR^4$ 、 $-R^3 CO_2 R^4$ 、 $-R^3 O_2 CR^4$ 、ハロゲン、 $-R^3 C(O)R^4$ 、ヒドロキシ、置換又は非置換アリールアルキル、ニトロと非置換又は置換アリールからなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。

本発明の組成物及び方法で有用な好ましい化合物は、下記式(II)による一般構造を有したホスホノカルボキシレート及びその薬学上許容される塩である：



∖



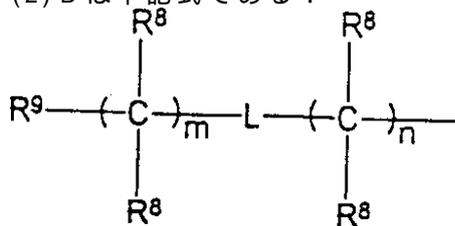
∕



上記式中

(A)(1) Aはヒドロキシである；及び

(2) Bは下記式である：



上記式中

(a) mは0~10の整数である；nは0~10の整数である；m+nは0~10の整数である；

(b) R^8 は無、 $-R^3 SR^1$ 、水素、置換又は非置換 C_1-C_8 アルキル、 $-R^3 OR^4$ 、 $-R^3 CO_2 R^4$ 、 $-R^3 O_2 CR^4$ 、 $-R^3 N(R^4)_2$ 、 $-R^3 [N(R^5)_3]^+$ 、 $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ 、 $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 、 $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ 、ハロゲン、 $-R^3 C(O)R^4$ 、ニトロ、ヒドロキシ、置換又は非置換飽和単環式又は多環式炭素環、置換又は非置換不飽和単環式又は多環式炭素環、置換又は非置換飽和単環式又は多環式ヘテロ環と置換又は非置換不飽和単環式又は多環式ヘテロ環からなる群より独立して選択される；

(c) 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 $-C(S)OR^7$ からなる群より独立して選択される(R^7 は水素あるいは置換又は非置換 C_1-C_8 アルキルである)

(d) R^3 は無である；

(e) R^4 は水素、置換又は非置換 C_1-C_8 アルキル、及び $-R^2 SR^1$ からなる群より独立して選択される；

(f) R^5 は置換又は非置換 C_1-C_{15} アルキル、置換又は非置換フェニル、ベンジル、及び $-R^2 SR^1$ からなる群より独立して選択される；

(g) Lは無、 $-N(R^8)-$ 、 $[-N(R^5)_2-]^+$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 及び $-D-C(=E)-S-$ からなる群より選択される(Dは共有結合、O又はSからなる群より選択され、EはO又

10

20

30

40

50

はSである) ; 上記において

(i) Lが $-N(R^8)-$ 、又はLが $[-N(R^5)_2-]^+$ 、mが1~10の整数であるとき、 R^9 は無、水素、置換又は非置換 C_1-C_{35} アルキル、 R^2SR^1 及び R^{10} からなる群より独立して選択される ;

(ii) Lが $[-N(R^5)_2-]^+$ 、m=0であるとき、 R^9 は置換又は非置換 C_1-C_{35} アルキル、 R^2SR^1 及び R^{10} からなる群より選択される ;

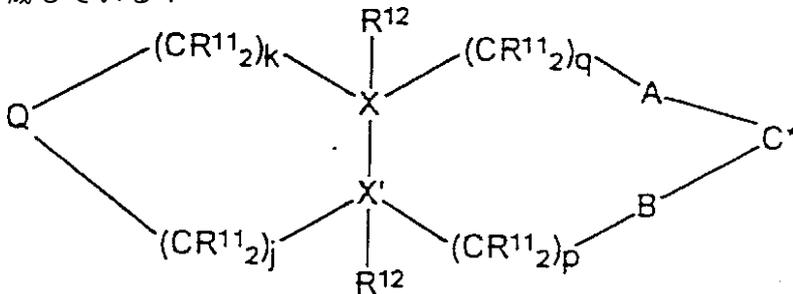
(iii) Lが無、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-D-C(=E)-S-$ であるとき、 R^9 は R^{10} である ;

(h) R^{10} は飽和、不飽和又は芳香族単環式又は多環式炭素環、あるいは1以上のヘテロ原子を含んだ飽和、不飽和又は芳香族単環式又は多環式ヘテロ環である(上記炭素環又はヘテロ環は1以上の R^{11} 置換基で置換されている) ; 及び

(i) 各 R^{11} は $-R^3SR^1$ 、水素、置換又は非置換 C_1-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、置換又は非置換アリールアルキル、ニトロ及び非置換又は置換アリールからなる群より独立して選択される ;

あるいは

(B) A及びBは C^* と一緒に共有結合して、下記構造を有する単環式又は二環式の環を形成している :



上記式中

(a) A及びBは無、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{12}-$ からなる群より独立して選択される ;

(b) Qは無、 $-NR^{12}-$ 及び $[-N(R^{13})_2-]^+$ からなる群より選択される ;

(c) X及びX'はC又はNから独立して選択される ;

(d) R^{12} は無、 $-R^3SR^1$ 、水素、置換又は非置換 C_1-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、置換又は非置換アリールアルキル、ニトロ及び非置換又は置換アリールからなる群より独立して選択される ;

(e) R^{13} は無、置換又は非置換 C_1-C_{15} アルキル、置換又は非置換フェニル、ベンジル及び $-R^2SR^1$ からなる群より選択される ;

(f) Qが無以外であるとき、k、j及びk+jは0~5の整数である ; Qが無であるとき、k、j及びk+jは0~6の整数である ; 及び

(g) p、q及びp+qは独立して0~3の整数である ; 但しQが無ならば、 R^{11} 又は R^{12} の少くとも一方は $-R^3N(R^4)_2$ 、 $-R^3[N(R^5)_3]^+$ 、 $-R^3N(R^4)C(O)R^4$ 、 $-R^3N(R^4)C(S)R^4$ 、 $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ 及び $-R^3C(O)N(R^4)_2$ からなる群より選択される。

式(I)及び(II)の好ましいホスホノカルボキシレート化合物は、結合鎖を介してホスホノカルボキシレートgem-炭素に結合された窒素含有ヘテロ環を有している。下記一般構造を有するホスホノカルボキシレート化合物が含まれる :

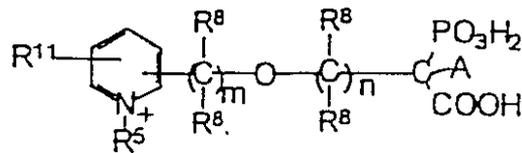
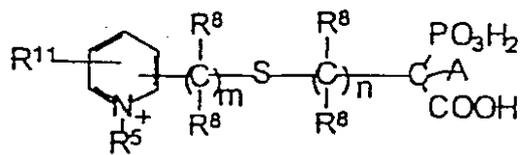
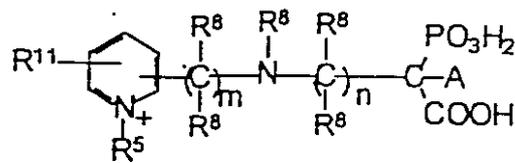
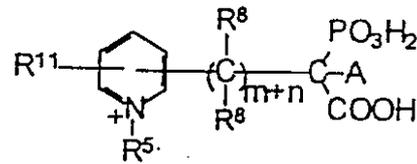
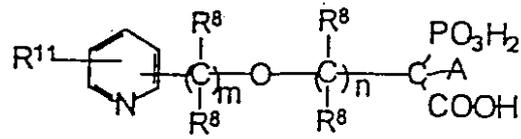
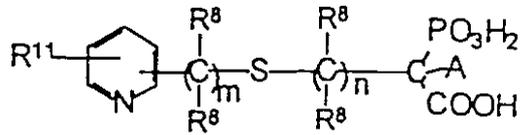
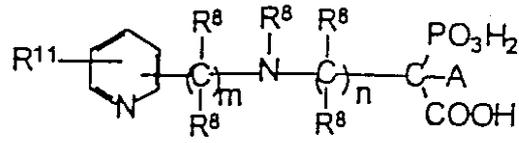
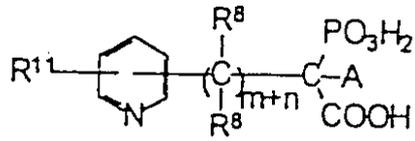
10

20

30

40

(1)



上記において、窒素含有ヘテロ環はピリジン又はピリジニウムである；

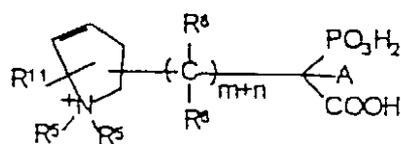
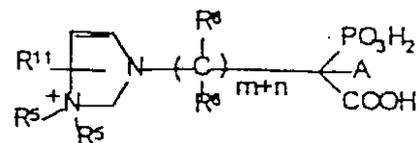
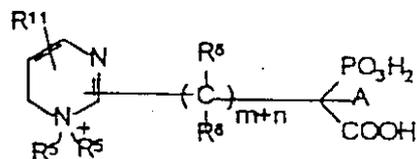
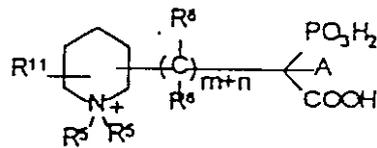
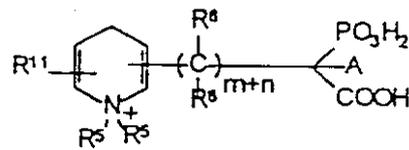
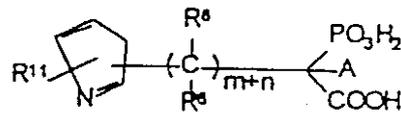
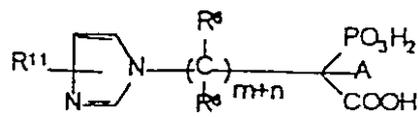
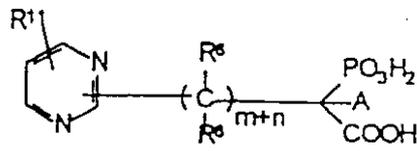
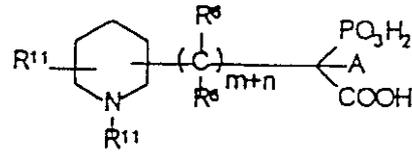
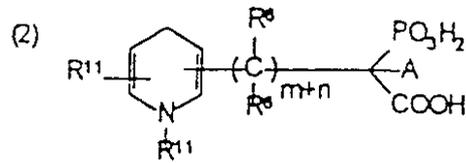
10

20

30

40

(2)



上記において、窒素含有ヘテロ環はピリジン又はピリジニウム以外の単環である；

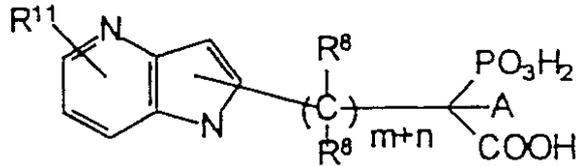
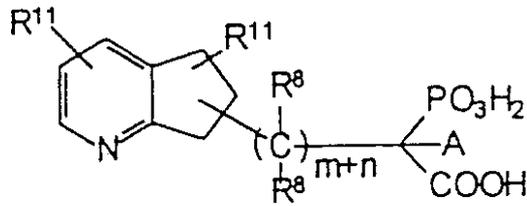
10

20

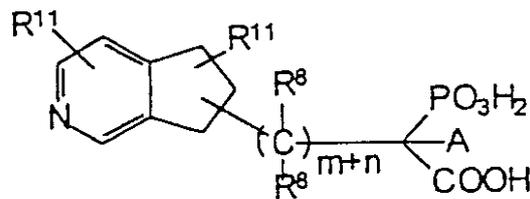
30

40

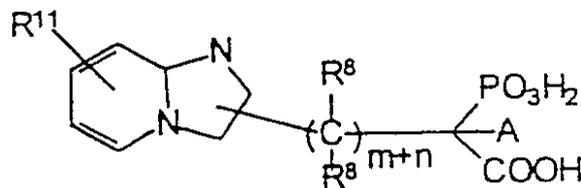
(3)



10



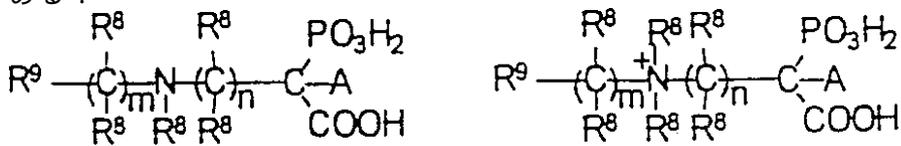
20



上記において、窒素含有ヘテロ環は多環である。

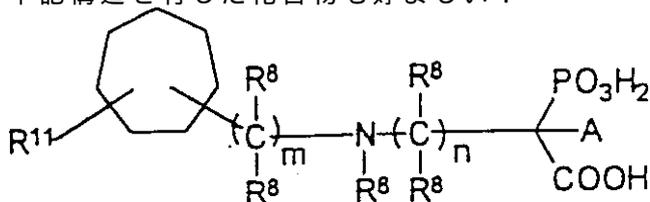
gem-炭素を含むホスホネートに結合されたヘテロアルキル部分を含んだ窒素有するホスホノカルボキシレート化合物も好ましい。このような化合物には下記構造を有したものが

30



上記式中 R^8 及び R^9 は非環式置換基である；

下記構造を有した化合物も好ましい：

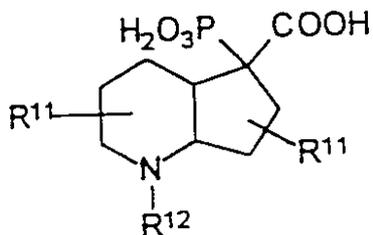


40

上記式中 R^9 はシクロヘプチル環である；

下記一般構造を有した置換又は非置換オクタヒドロホスホノカルボキシピリンジンも好ましい：

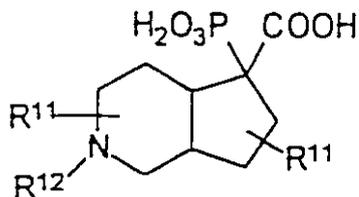
(1)



本明細書で“非置換又は置換オクタヒドロ-5-ホスホノ-5-カルボキシ-1-ピリジン”と称される；

(2)

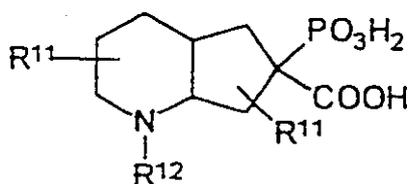
10



本明細書で“非置換又は置換オクタヒドロ-5-ホスホノ-5-カルボキシ-2-ピリジン”と称される；

(3)

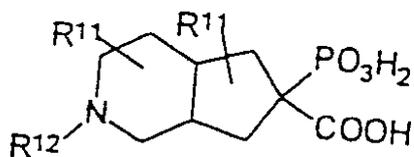
20



本明細書で“非置換又は置換オクタヒドロ-6-ホスホノ-6-カルボキシ-1-ピリジン”と称される；

(4)

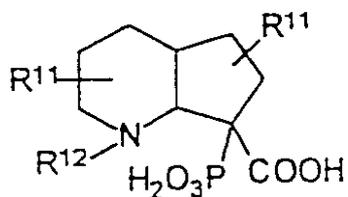
30



本明細書で“非置換又は置換オクタヒドロ-6-ホスホノ-6-カルボキシ-2-ピリジン”と称される；

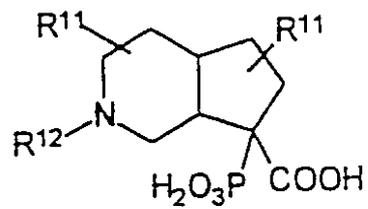
(5)

40



本明細書で“オクタヒドロ-7-ホスホノ-7-カルボキシ-1-ピリジン”と称される；

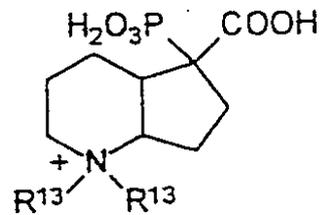
(6)



本明細書で“オクタヒドロ-7-ホスホノ-7-カルボキシ-2-ピリジン”と称される。

下記一般構造を有した置換又は非置換オクタヒドロホスホノカルボキシレートピリンジニウムも好ましい：

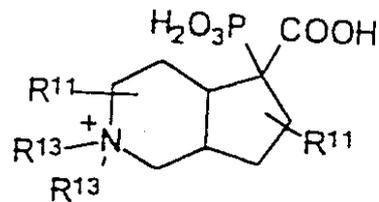
(1)



本明細書で“オクタヒドロ-5-ホスホノ-5-カルボキシ-1-ピリジン”と称される；

(2)

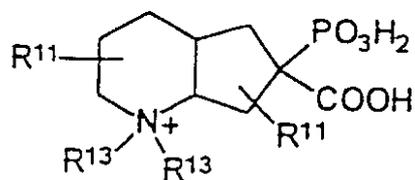
20



本明細書で“オクタヒドロ-5-ホスホノ-5-カルボキシ-2-ピリジン”と称される；

(3)

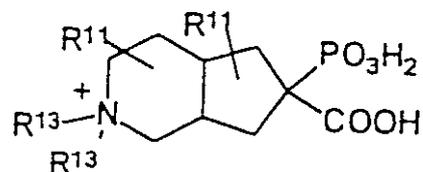
30



本明細書で“オクタヒドロ-6-ホスホノ-6-カルボキシ-1-ピリジン”と称される；

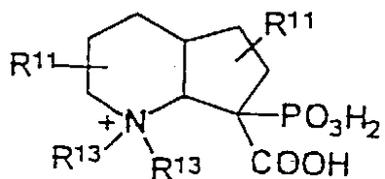
(4)

40



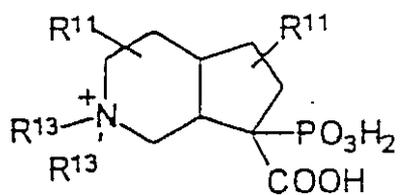
本明細書で“オクタヒドロ-6-ホスホノ-6-カルボキシ-2-ピリジン”と称される；

(5)

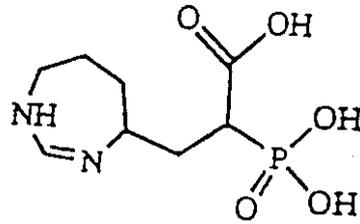
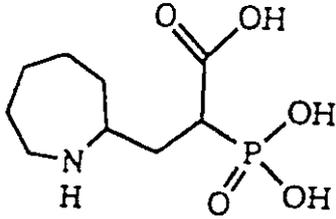
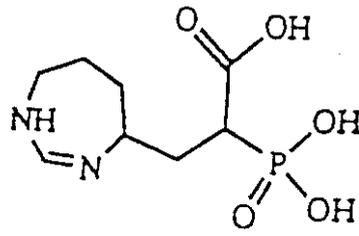
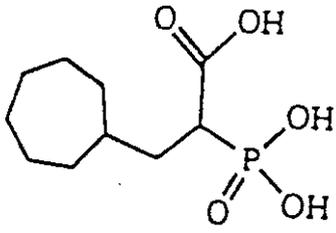


本明細書で“オクタヒドロ-7-ホスホノ-7-カルボキシ-1-ピリジン”と称される；
(6)

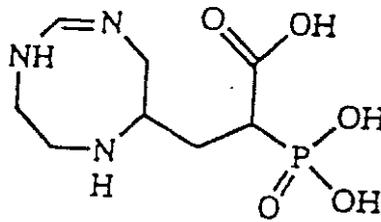
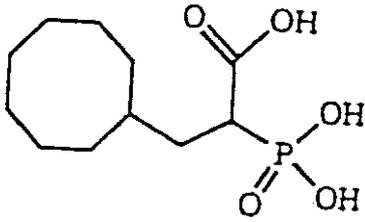
10



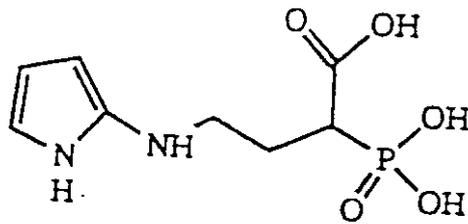
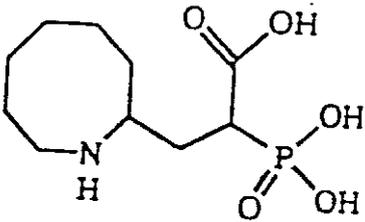
本明細書で“オクタヒドロ-7-ホスホノ-7-カルボキシ-2-ピリジン”と称される。
本発明の化合物の具体例は：



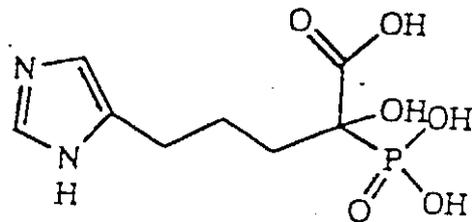
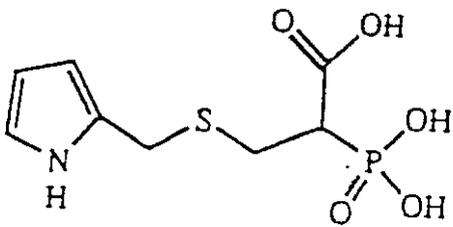
10



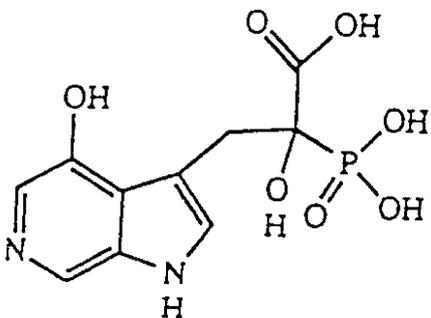
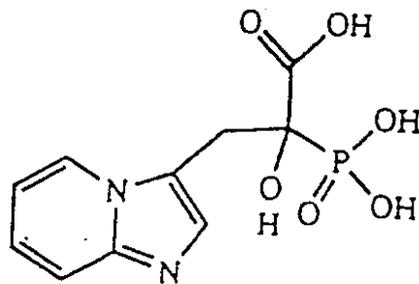
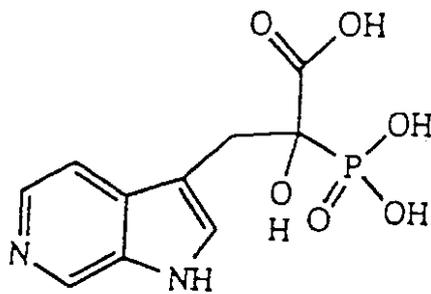
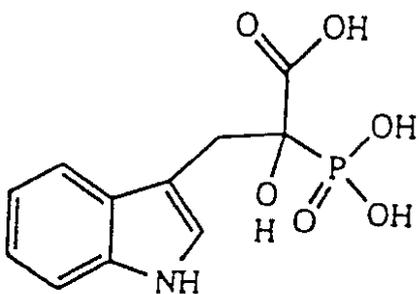
20



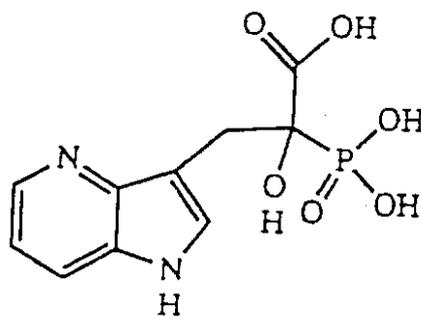
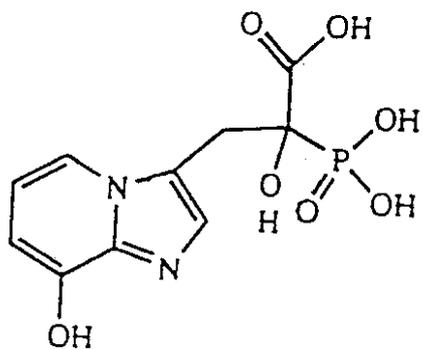
30



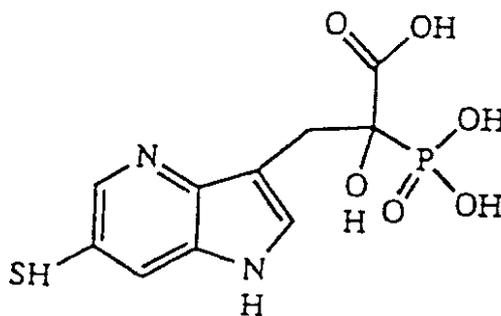
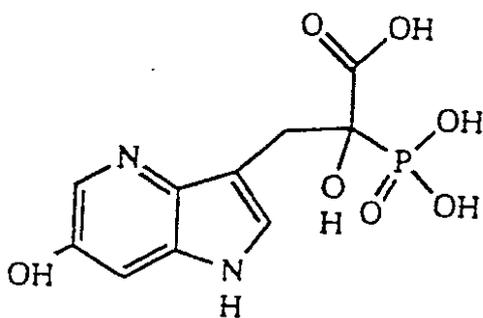
40



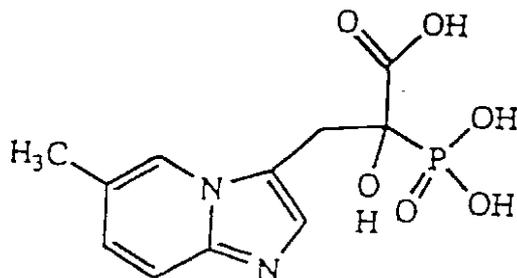
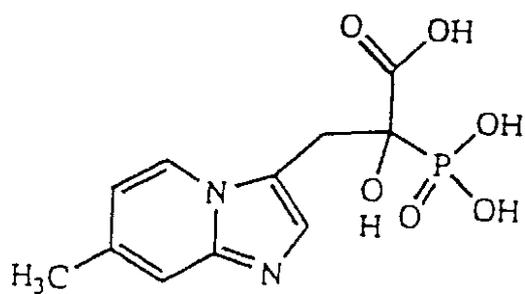
10



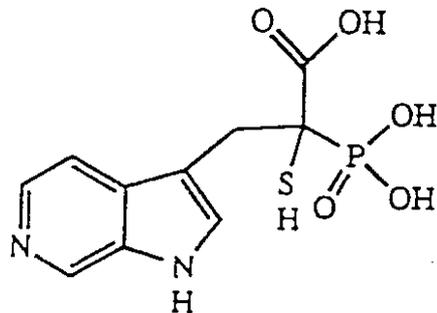
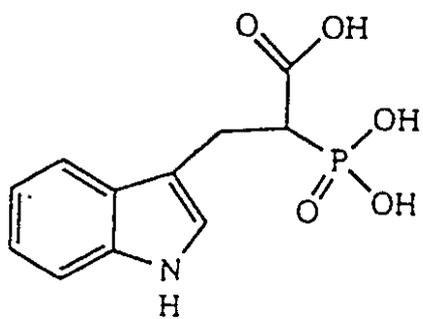
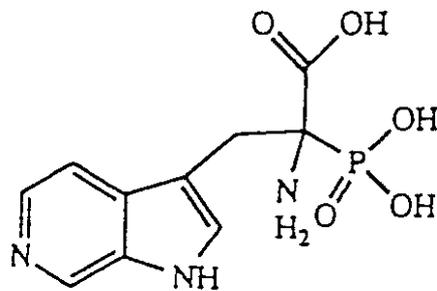
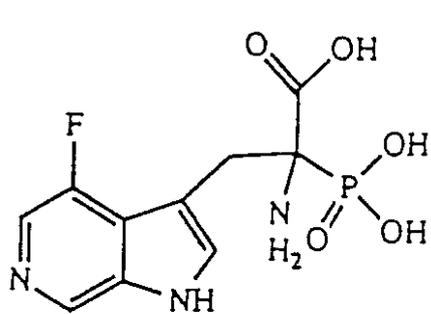
20



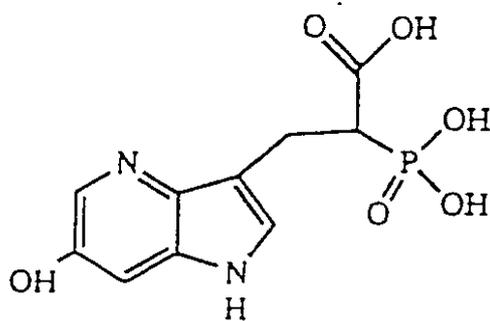
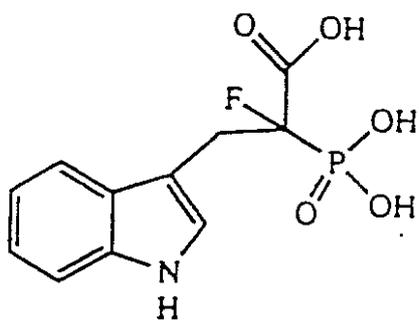
30



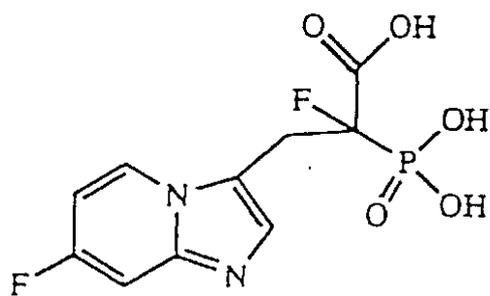
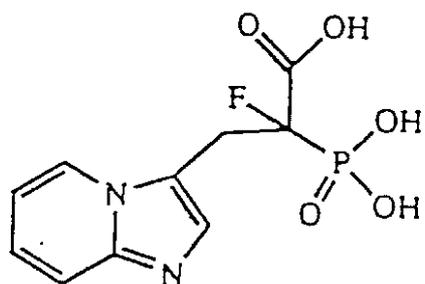
40



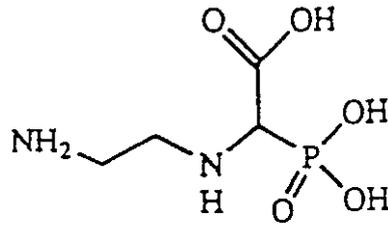
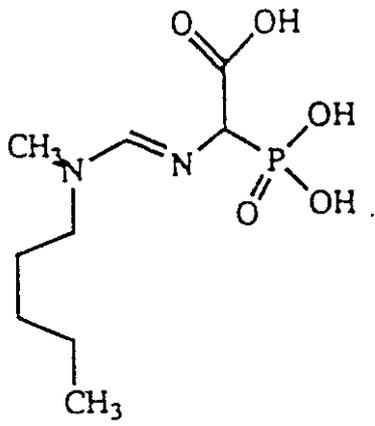
10



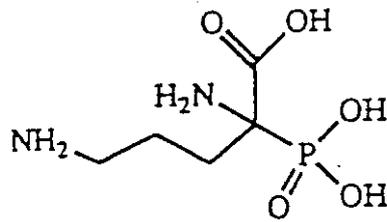
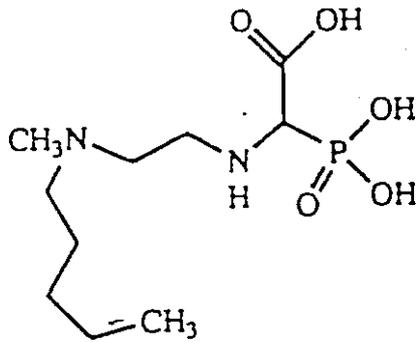
20



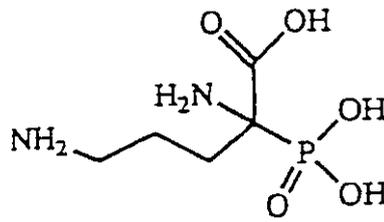
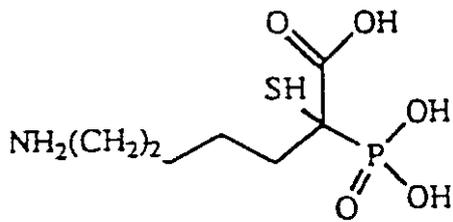
30



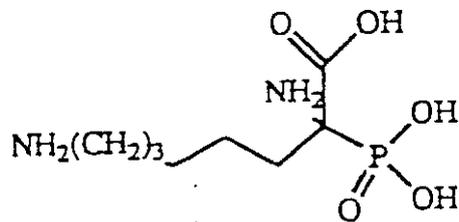
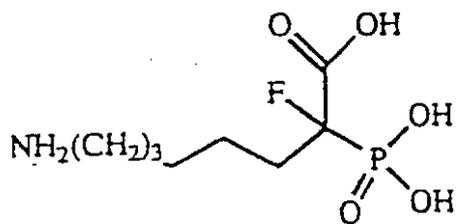
10

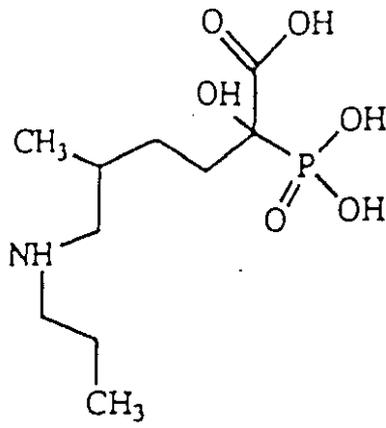
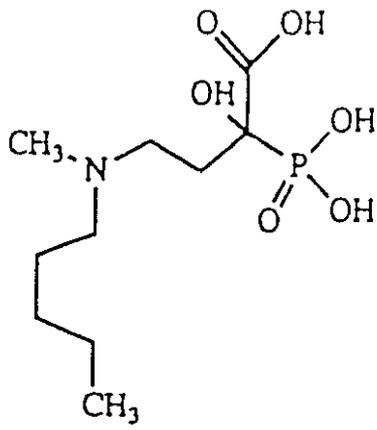


20

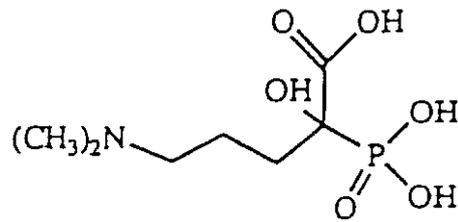
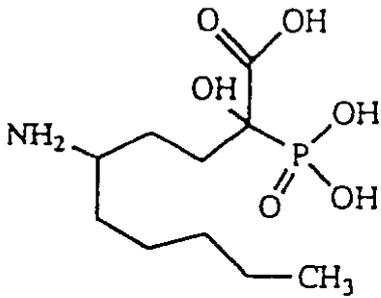


30

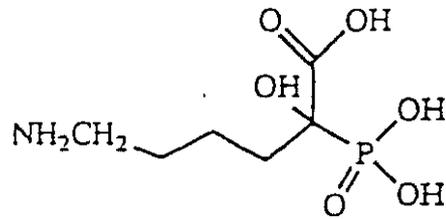
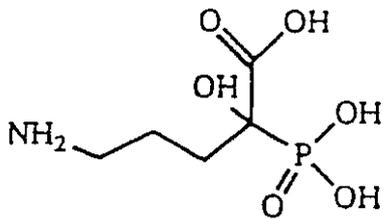




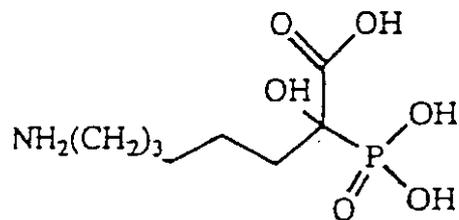
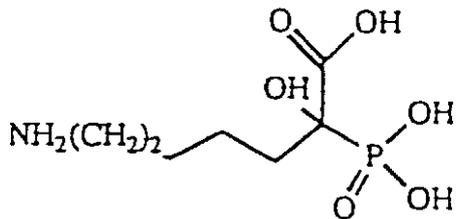
10



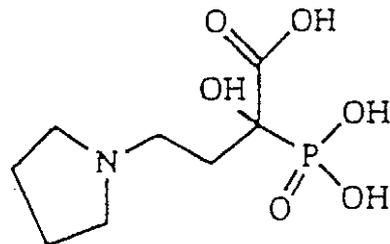
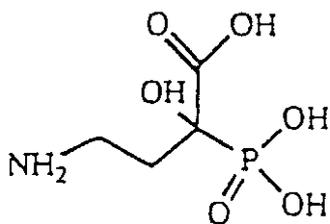
20

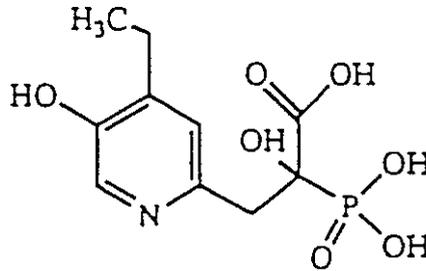
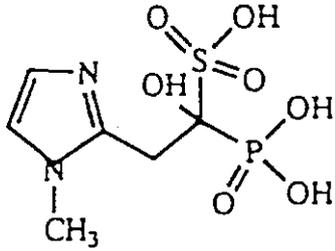
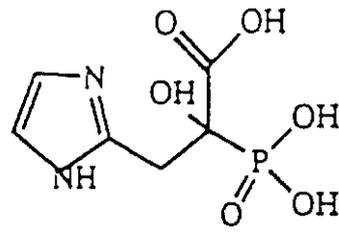
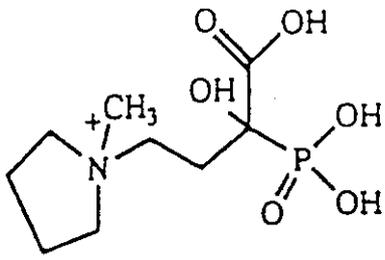


30

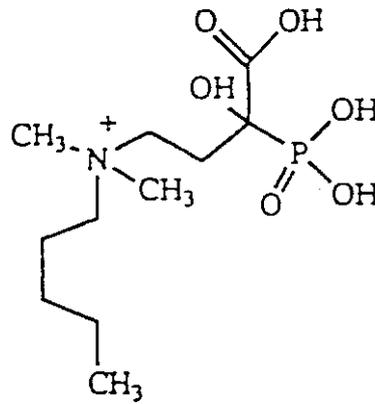
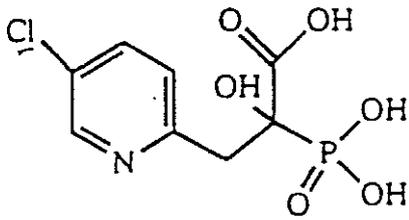


40

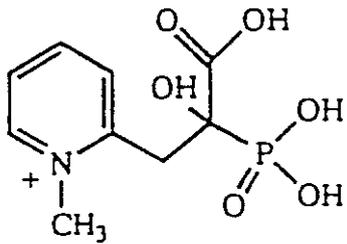




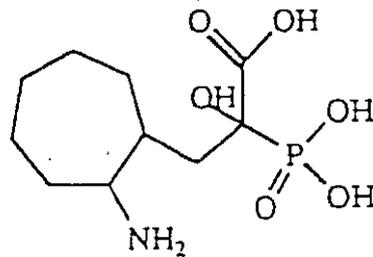
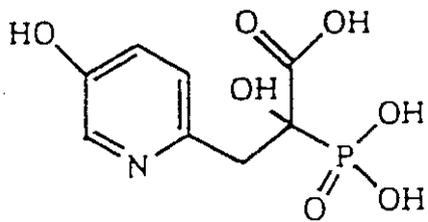
10



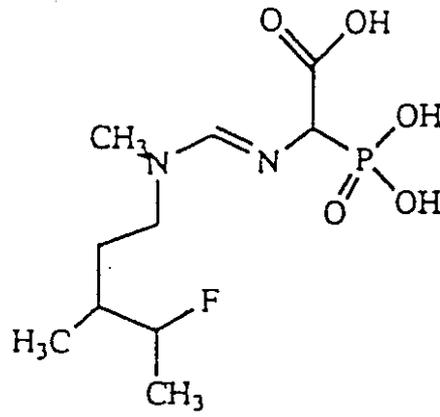
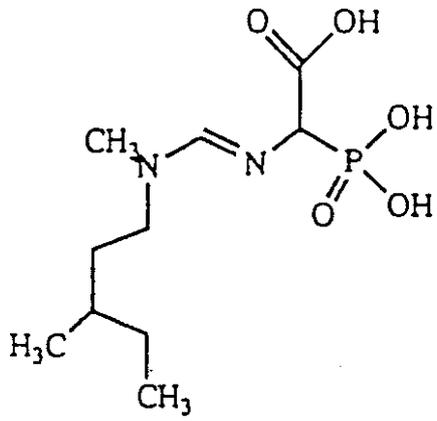
20



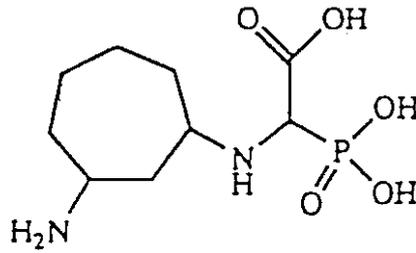
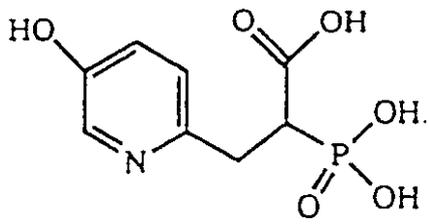
30



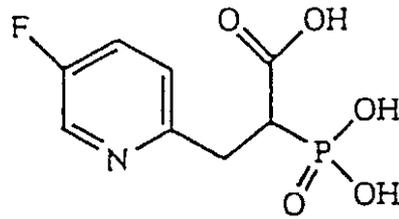
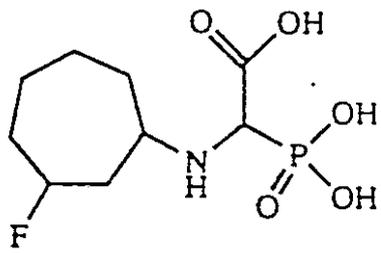
40



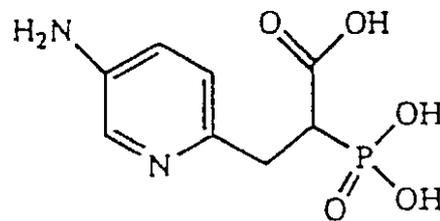
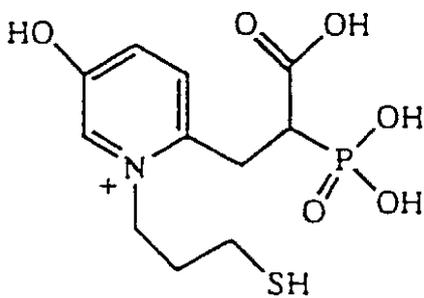
10

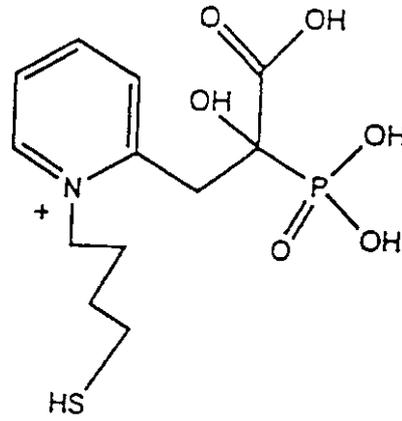
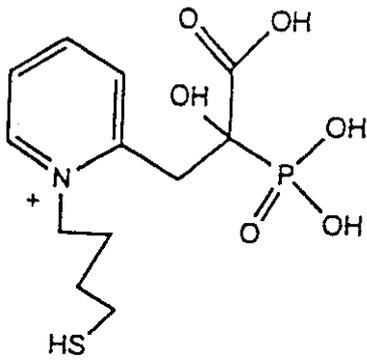


20

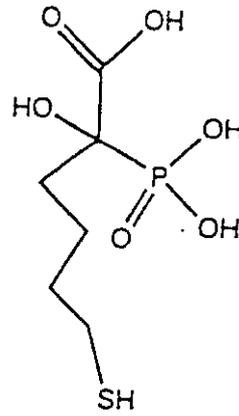
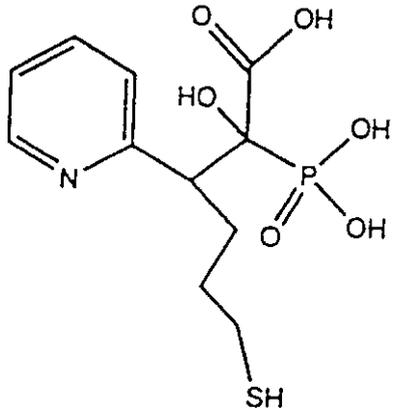


30

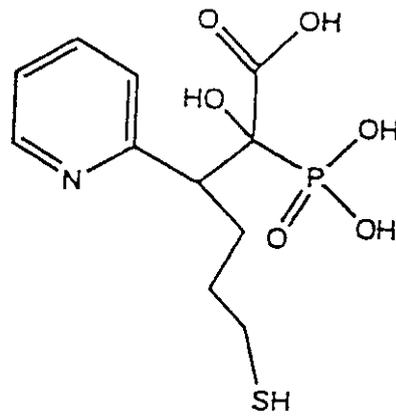
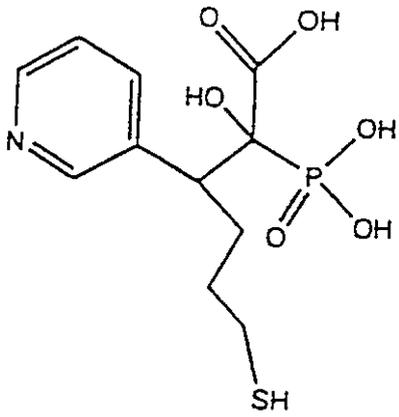




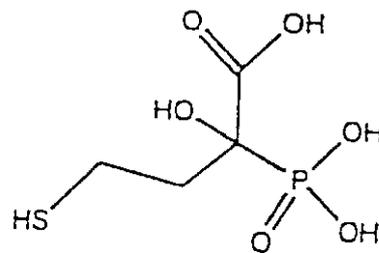
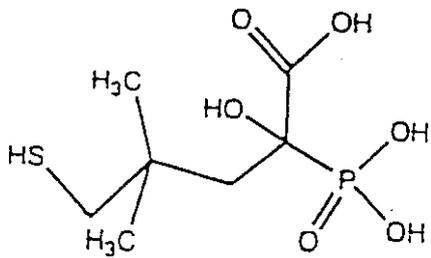
10



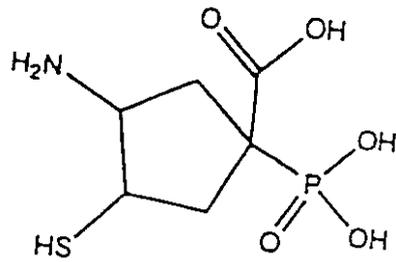
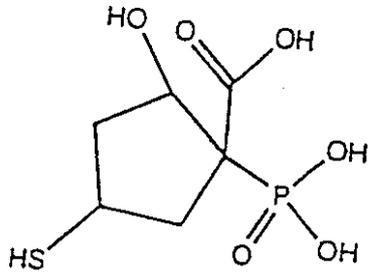
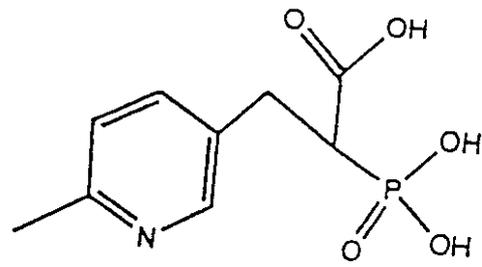
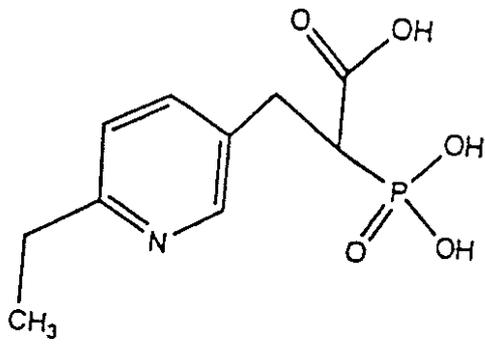
20



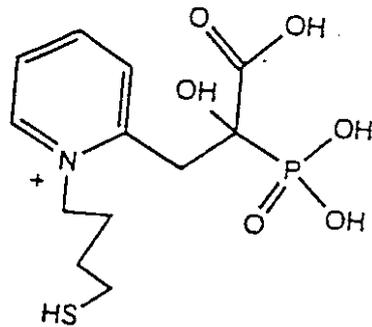
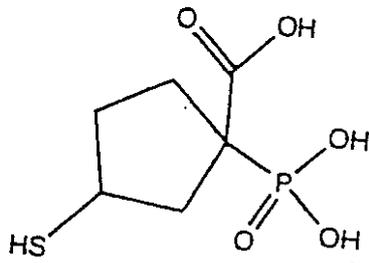
30



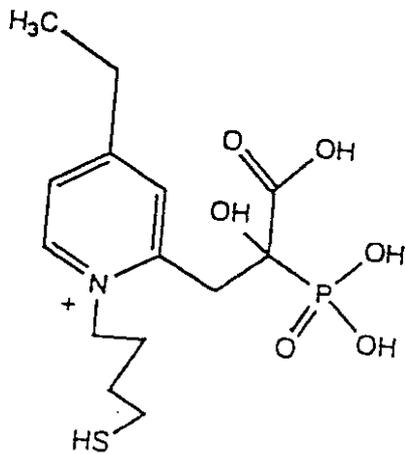
40



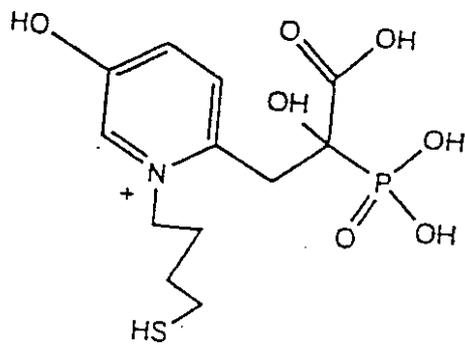
10



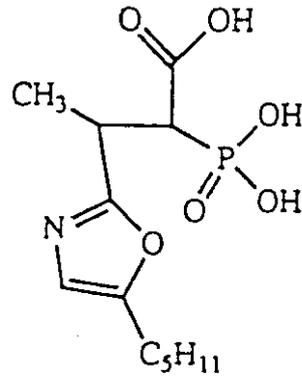
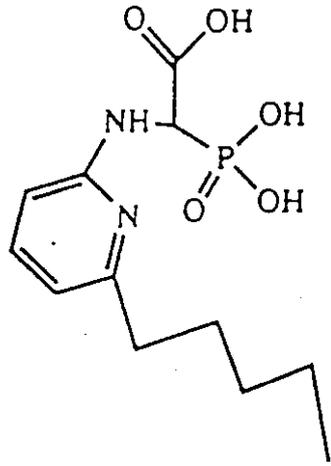
20



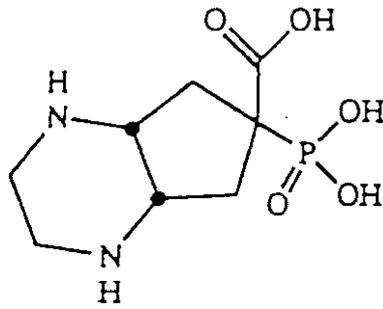
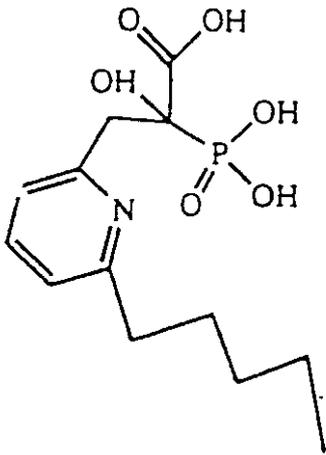
30



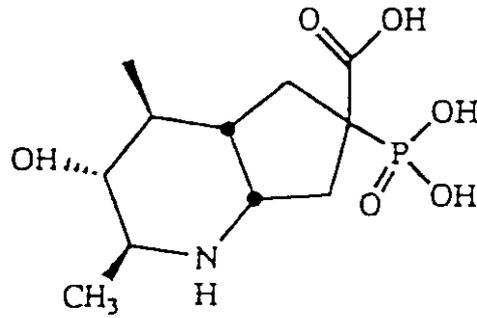
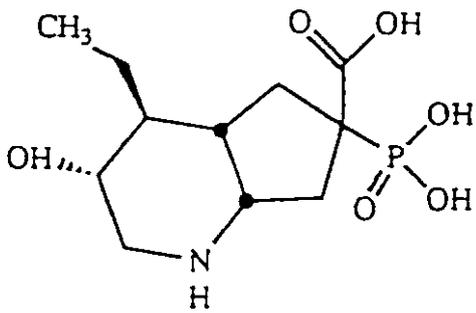
40



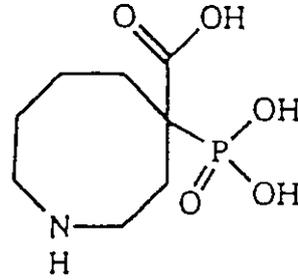
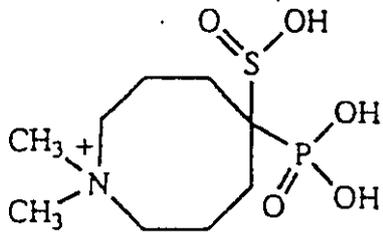
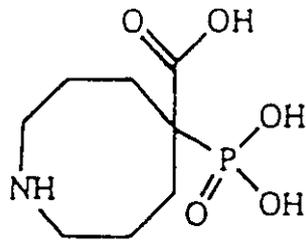
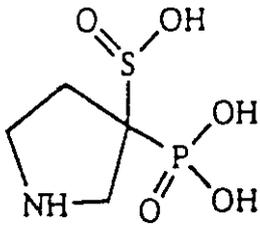
10



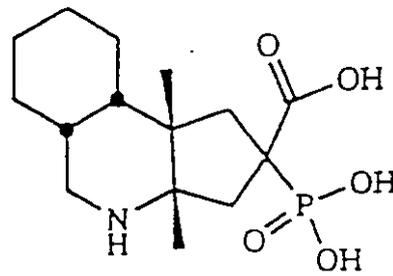
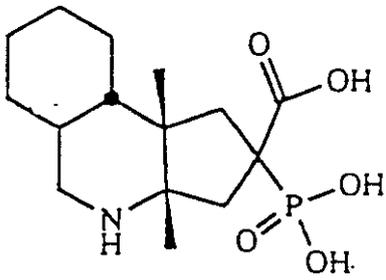
20



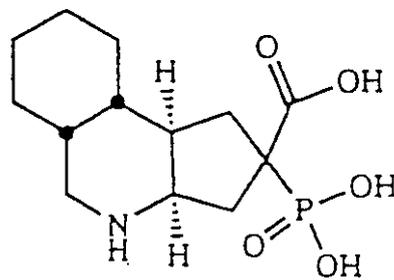
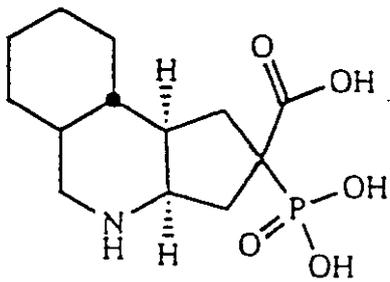
30



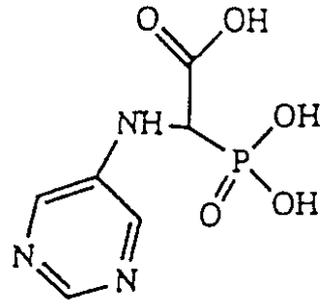
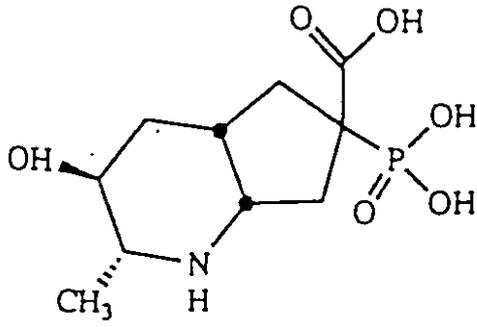
10



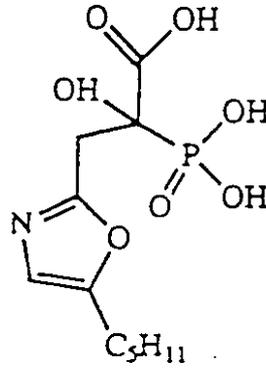
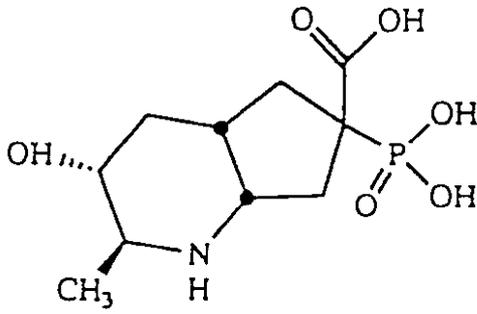
20



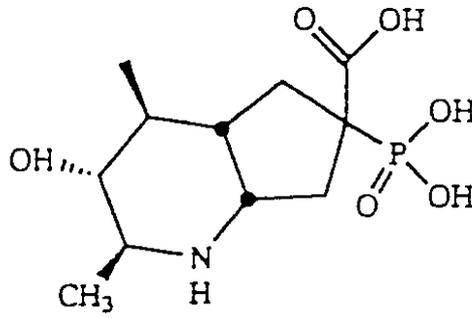
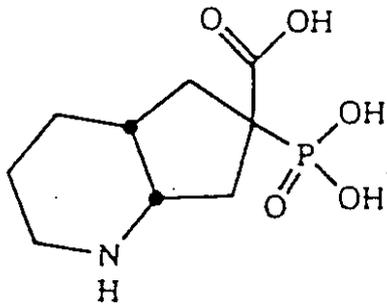
30



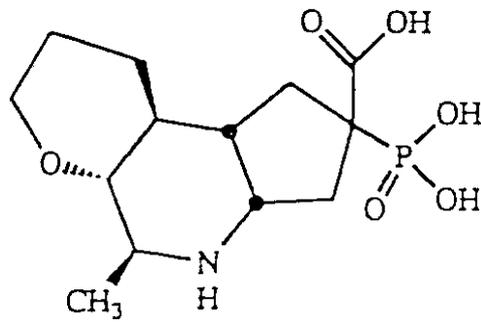
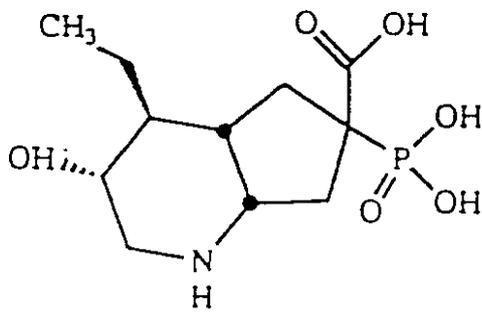
10



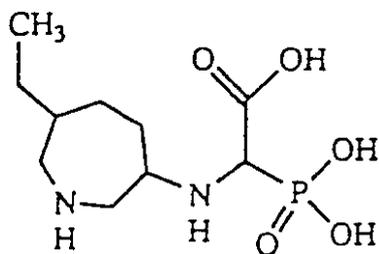
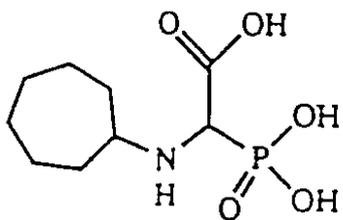
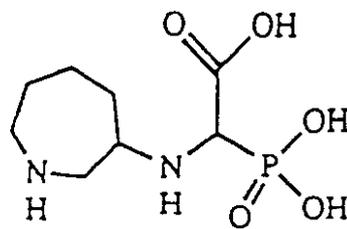
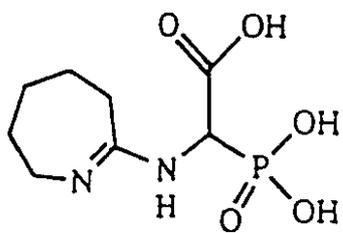
20



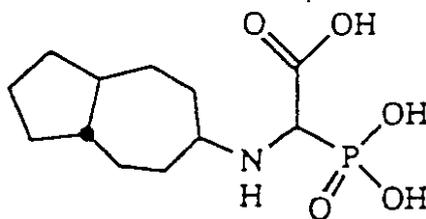
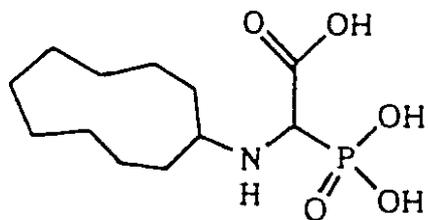
30



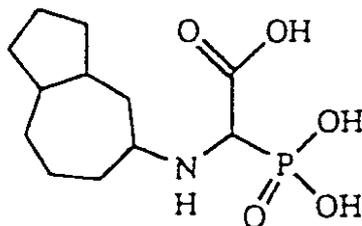
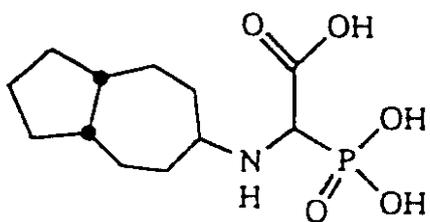
40



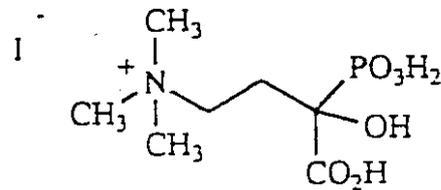
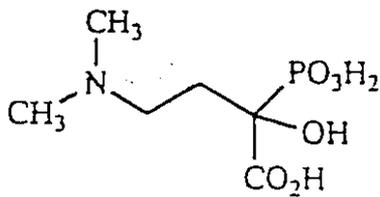
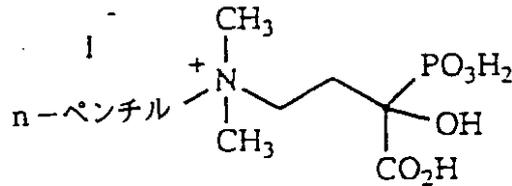
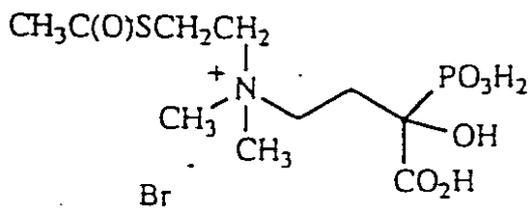
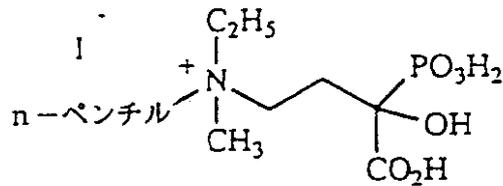
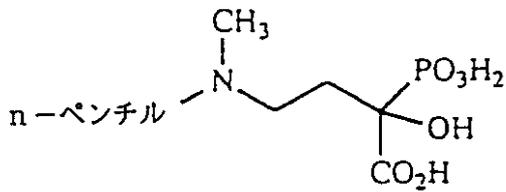
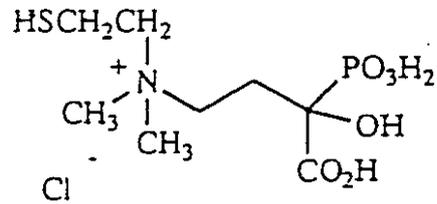
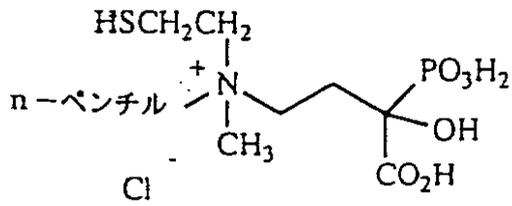
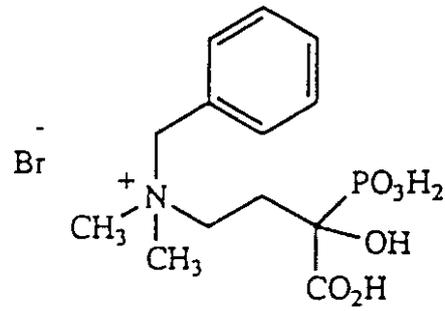
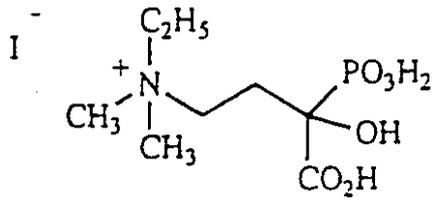
10



20



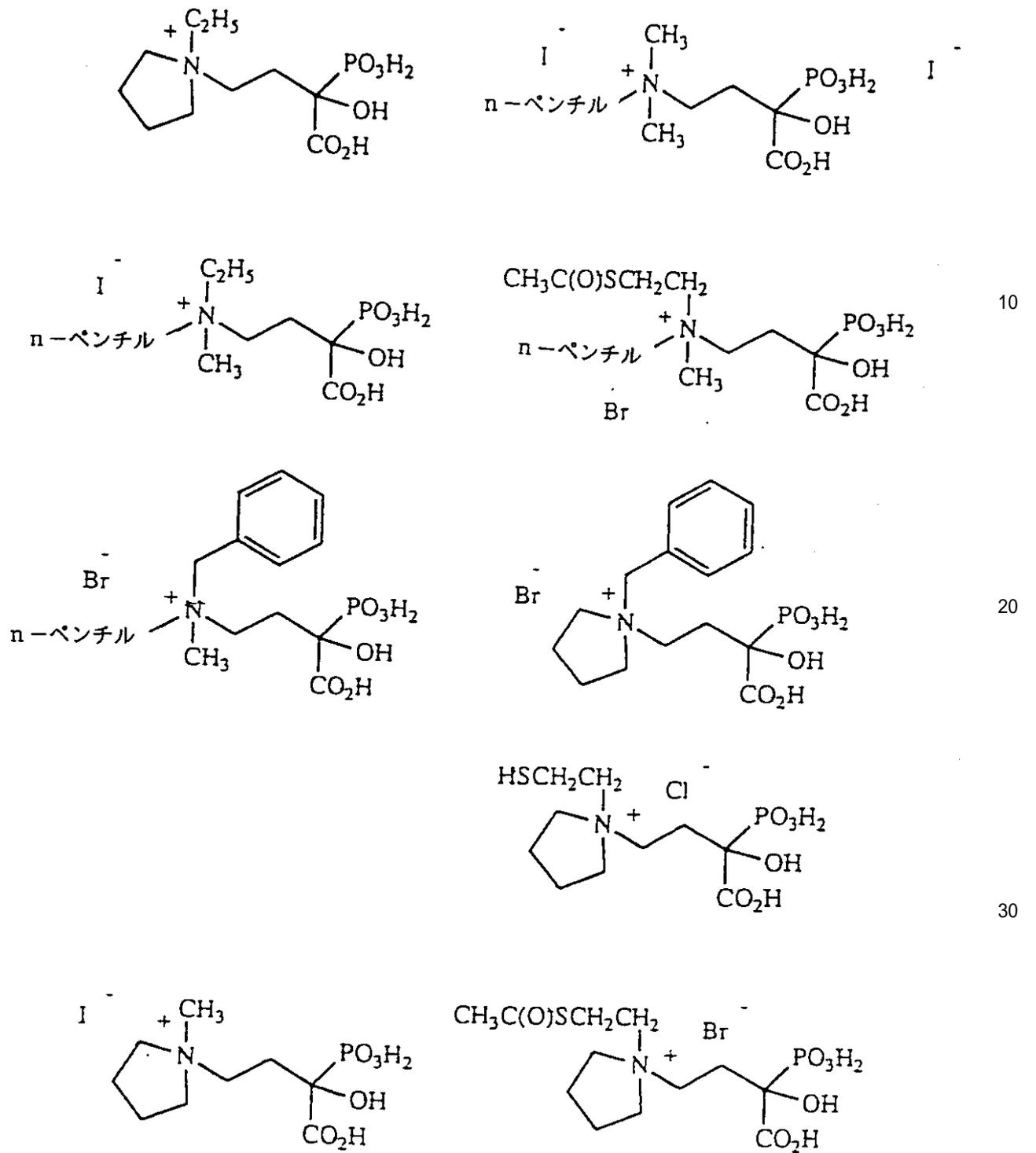
30

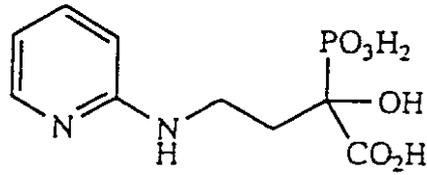
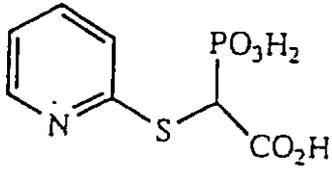
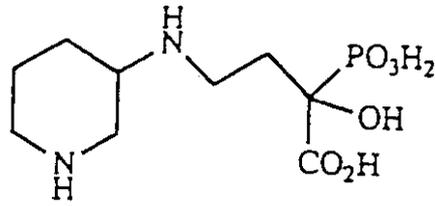
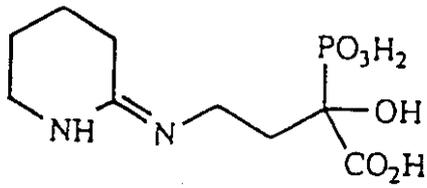


10

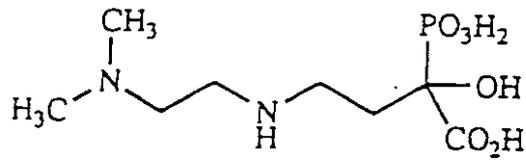
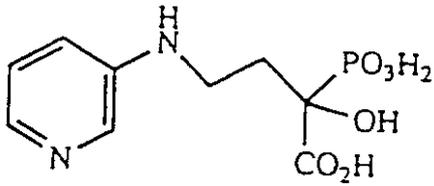
20

30

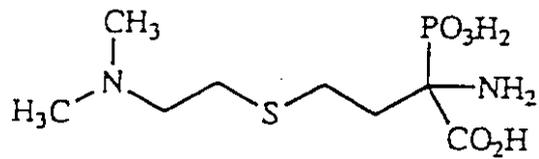
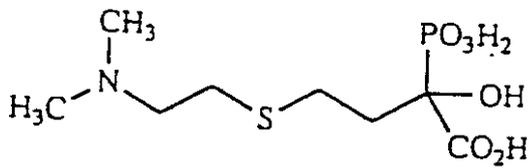


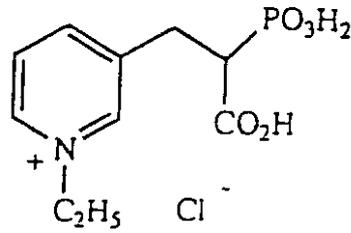
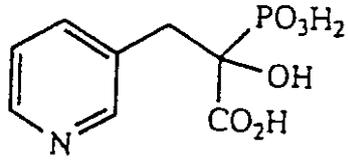
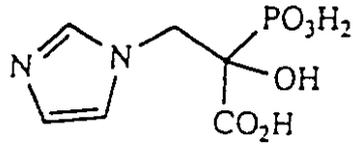
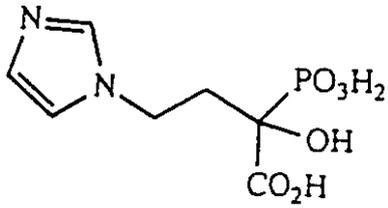


10

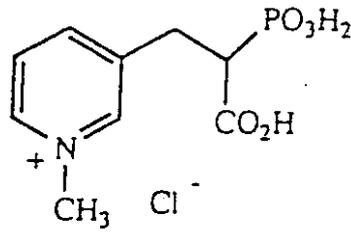
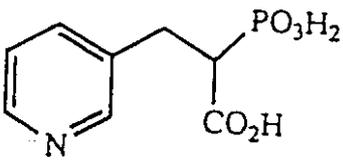


20

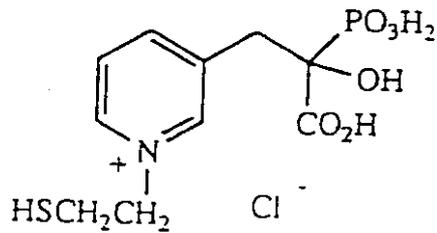
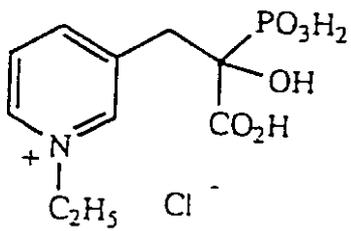
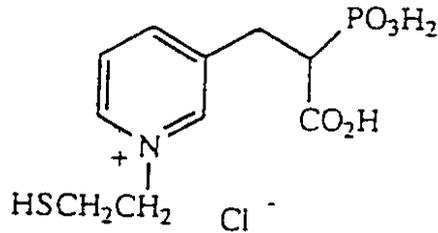
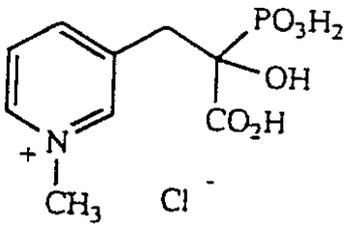




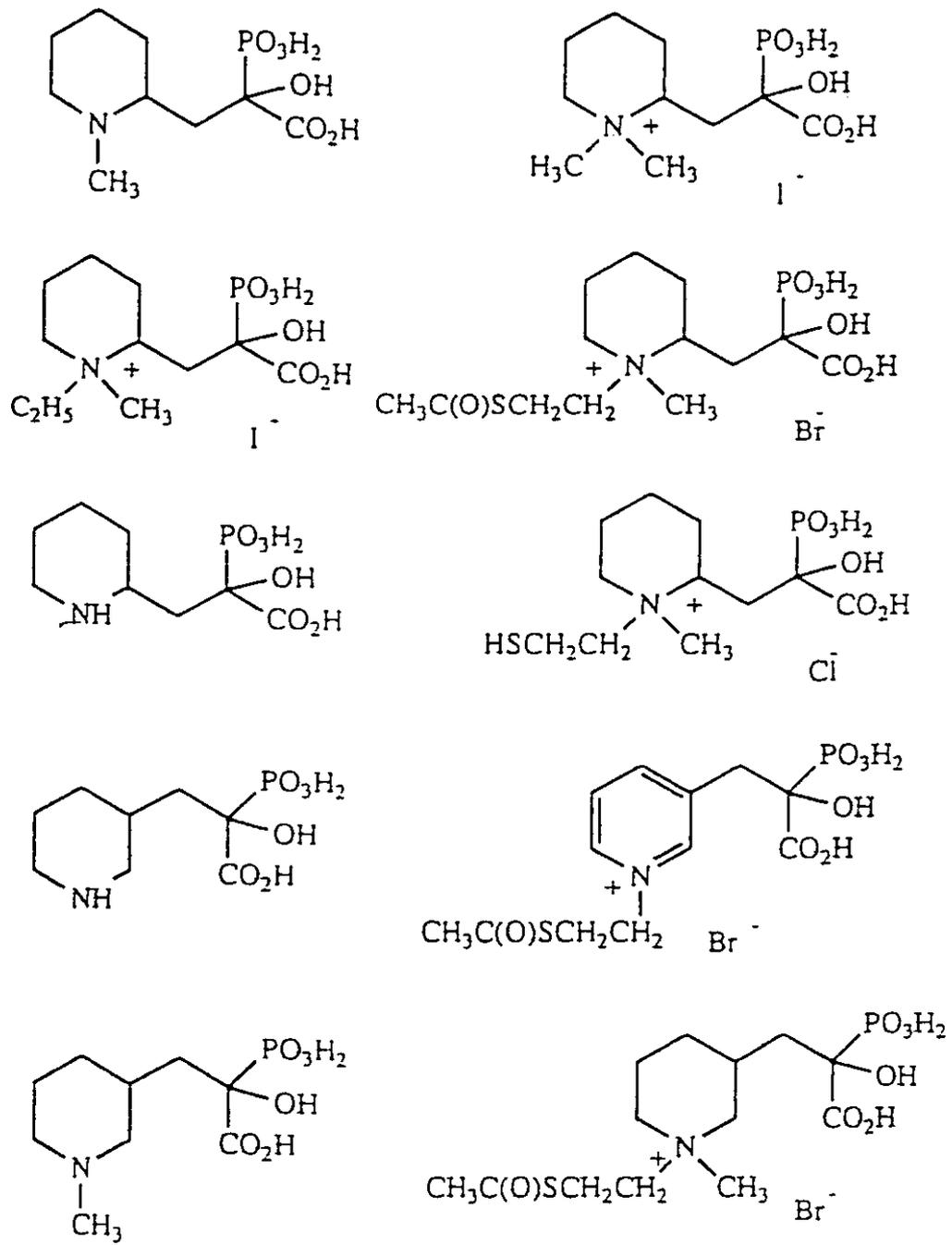
10

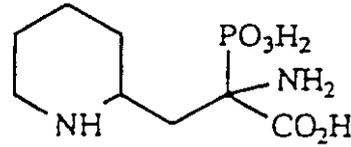
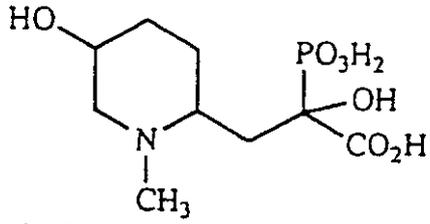
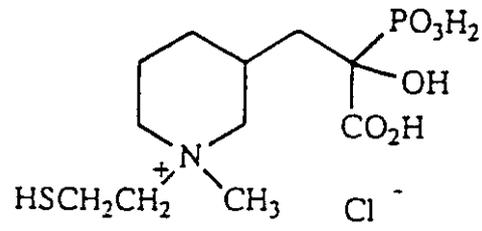
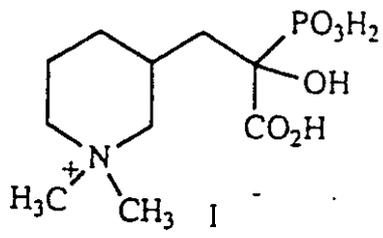


20

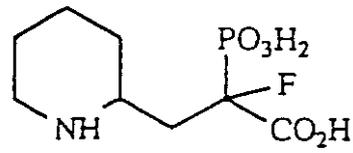
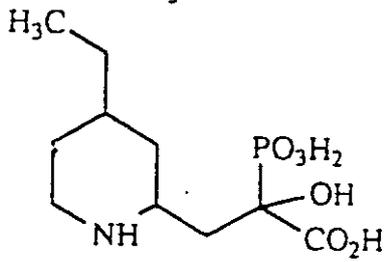


30

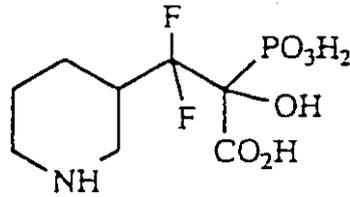
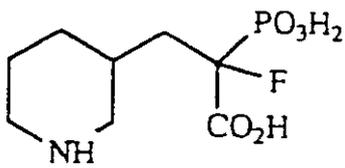


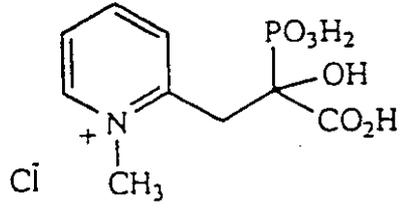
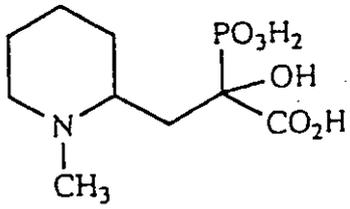
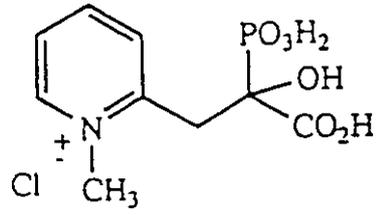
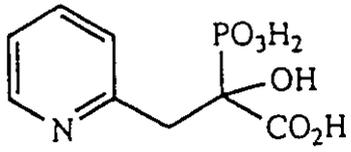


10

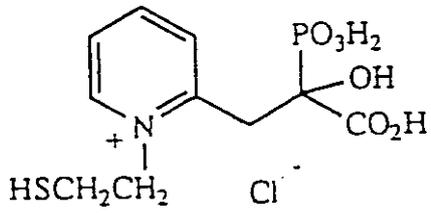
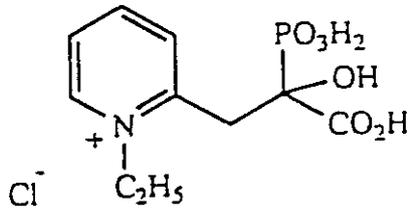


20

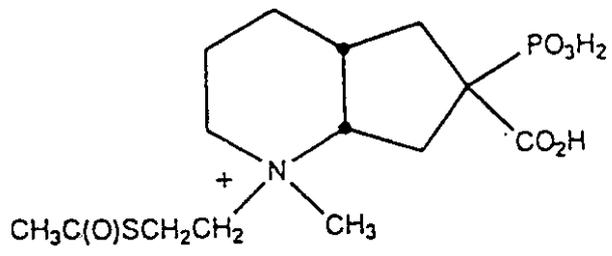




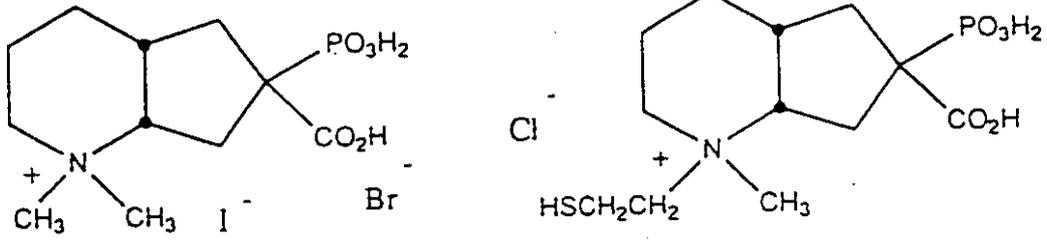
10



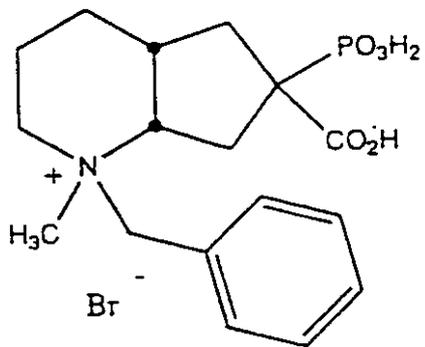
20

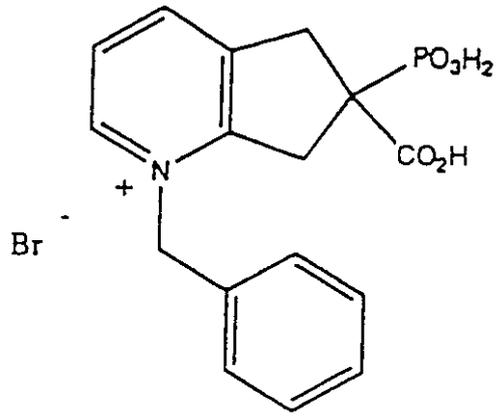
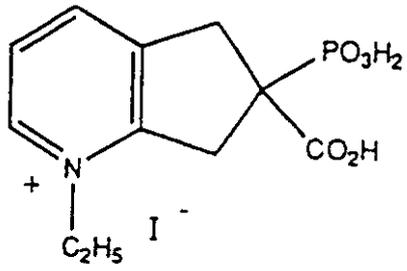


10

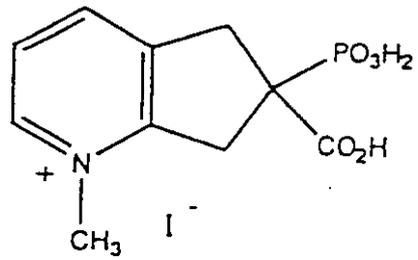
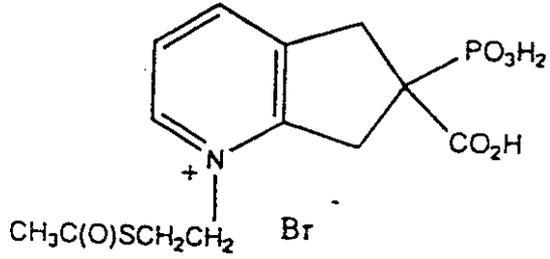


20

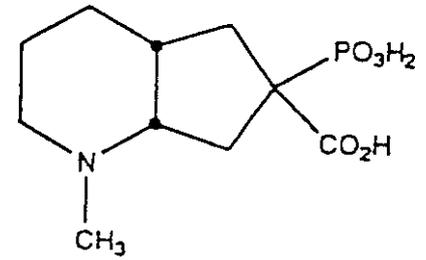
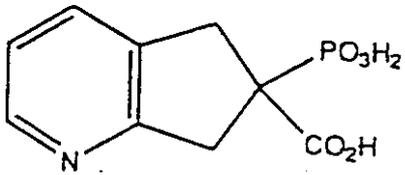




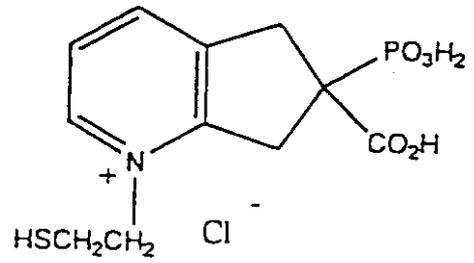
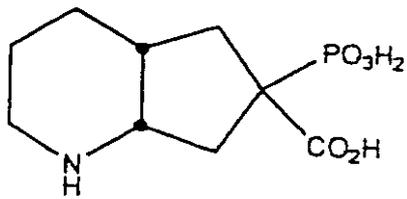
10

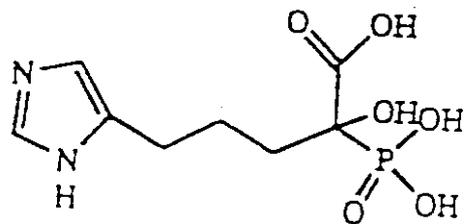
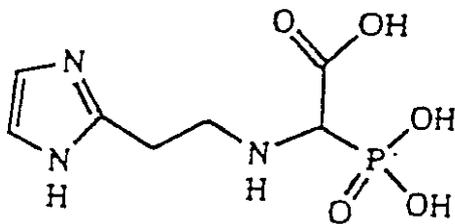
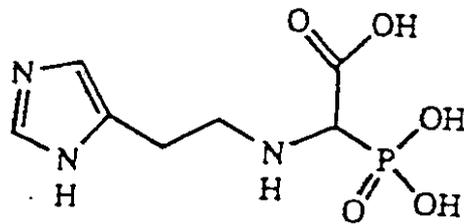
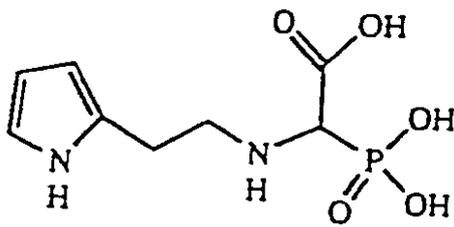
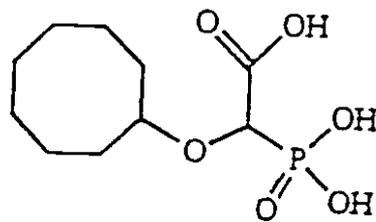
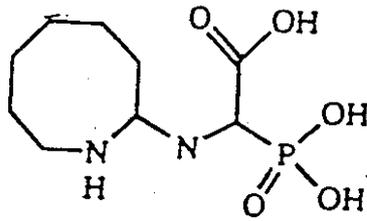
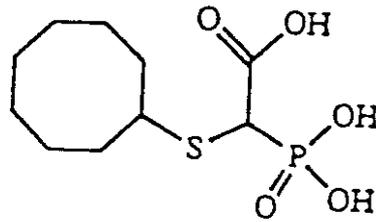
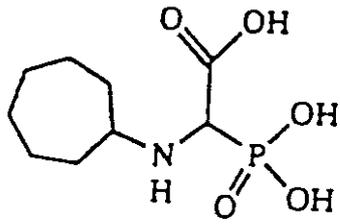
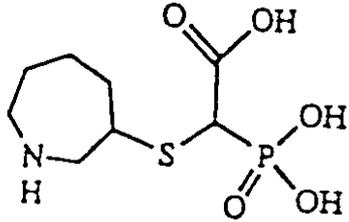
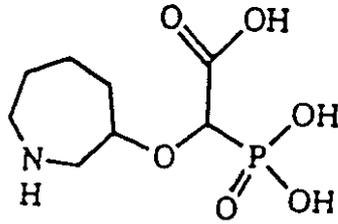
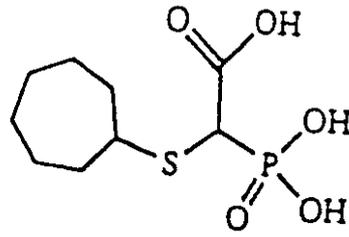
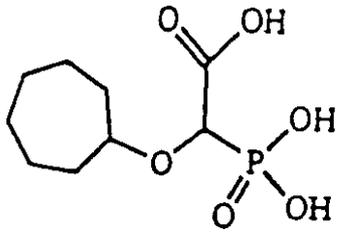


20



30



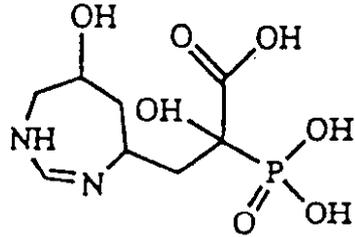
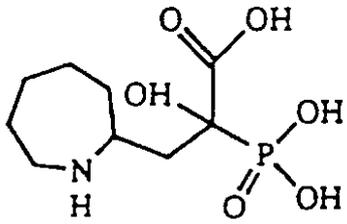
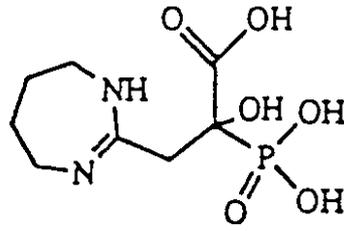
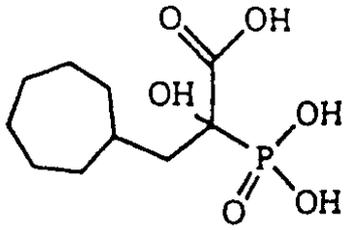


10

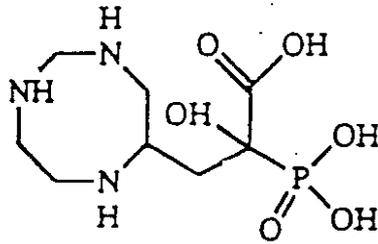
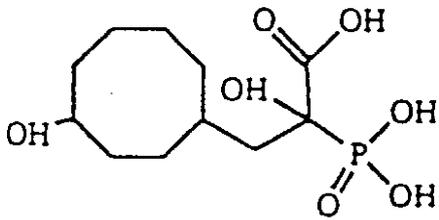
20

30

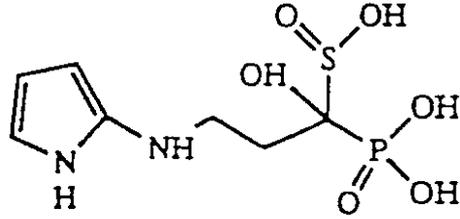
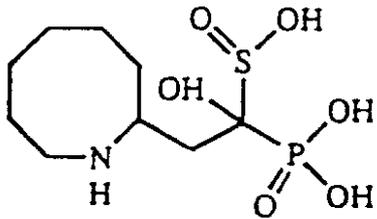
40



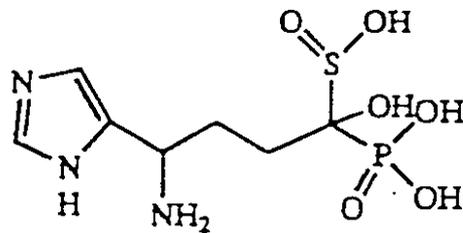
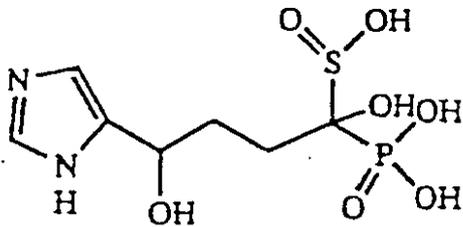
10

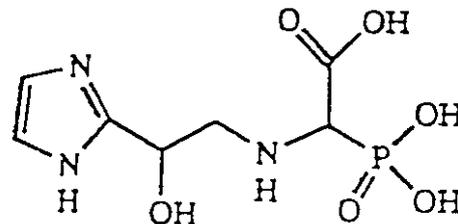
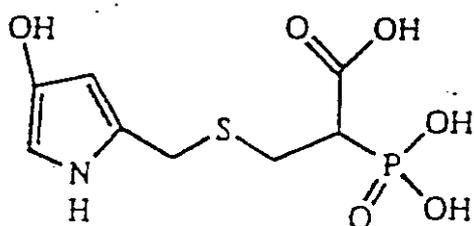
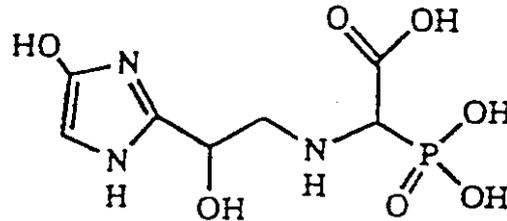
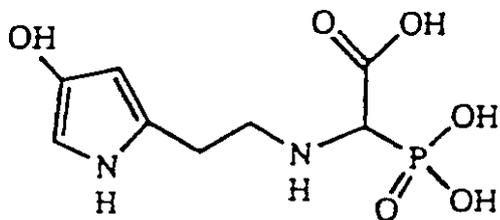
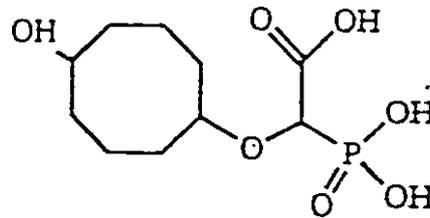
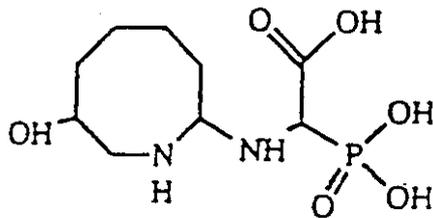
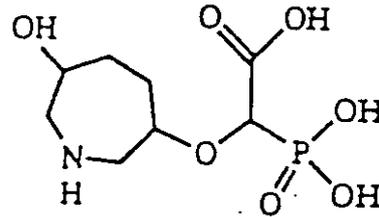
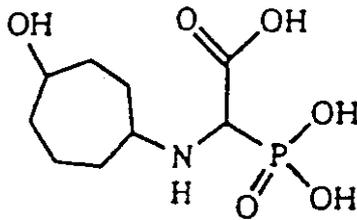
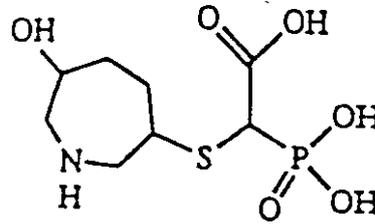
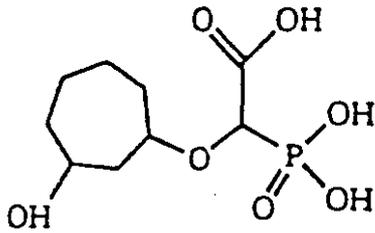
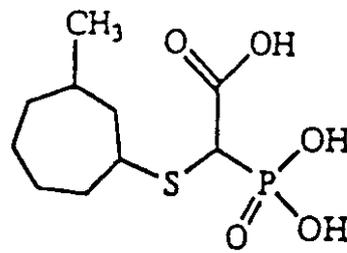
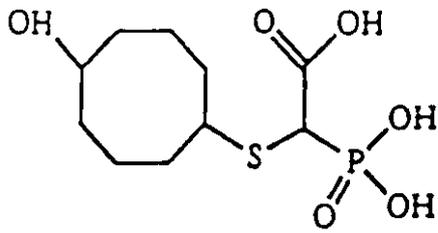


20



30





とそれらの薬学上許容される塩である。

本明細書で用いられる用語“薬学上許容される塩”とは、それらが誘導される酸形と同様の一般的薬理性質を有し、しかも毒性観点から許容されるホスホノカルボキシレート化合物の塩を意味する。薬学上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）、無毒性重金属（例えば、スズ及びインジウム）と、アンモニウム及び低分子量置換アンモニウム（例えば、

10

20

30

40

50

モノ、ジ及びトリエタノールアミン)塩がある。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。

薬理活性を調べて評価するために、動物におけるホスホノカルボキシレート化合物の試験は当業者に知られる様々なアッセイを用いて行われる。このため、インビボ骨吸収活性は骨の吸収を阻害しうるこれら化合物の能力を試験するために考えられたアッセイを用いて便宜上証明されるが、骨吸収は異常カルシウム及びリン酸代謝で特徴的である。当業者に知られる1つのこのような試験はシェンク(Schenk)モデルである。もう1つの有用な業界で知られる試験はアジュバント関節炎試験である。インビトロヒドロキシアパタイト結晶成長阻害試験も有用である。薬理活性に関するこれら及び他の適切な試験はShinodara, Calcified Tissue International, 35, pp.87-99(1983); Schenkら, Calcified Tissue Research, 11, pp.196-214(1973); Russellら, Calcified Tissue Research, 6, pp.183-196(1970); Muhlbauer及びFleisch, Mineral Electrolyte Metab., 5, pp.296-303(1981); Nancollasら, Oral Biol., 15, 731(1970); 1972年8月8日付で発行されたFrancisの米国特許第3,683,080号; 1979年1月16日付で発行されたSchmidt-Dunkerの米国特許第4,134,969号; 1986年8月6日付で公開されたEPO特許出願公開第189,662号で開示及び/又は言及されている; これらすべての論文及び特許明細書の開示は参考のためそれら全体で本明細書に組み込まれる。薬理活性に関するこれら試験のあるものは、下記例でも更に詳細に記載されている。

異常カルシウム又はリン酸代謝で特徴付けられる病状を治療又は予防する上で有用であることに加えて、本発明の化合物は他の用途も有している。例えば、本発明の化合物は99m-テクネチウムで標識後に骨走査剤として有用であると考えられる。加えて、本発明の化合物は多価金属イオン、特に二価(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。このため、本発明の化合物は洗剤及びクレンザー中のビルダーとして、又は水を処理する上で有用である。それらは化合物の安定剤としても有用である。加えて、それらはタタール(即ち、歯石)及び/又は歯垢の形成を防止する上で有用であろう。最後に、本発明の化合物は動物に無毒性である除草剤として有用であろう。

本発明のホスホノカルボキシレート化合物は、非制限例1~65に従い市販物質から製造される。

新規ホスホノカルボキシレート化合物を含有した組成物

本発明のホスホノカルボキシレート化合物は、限定されないが、経口剤形及び注射(静脈内、筋肉内、腹腔内及び皮下)を含めた様々な経路によりヒト又は他の哺乳動物に投与される。本発明の新規ホスホノカルボキシレート化合物を含有した多数の他の剤形が、下記のような適切な製薬賦形剤を利用して、当業者により容易に処方できる。患者の承諾を考慮すれば、経口剤形が通常最も好ましい。

本明細書で用いられる用語“医薬組成物”とは、安全有効量のホスホノカルボキシレート化合物活性成分又はその混合物と薬学上許容される賦形剤から構成される組合せを意味する。

本明細書で用いられる語句“安全有効量”とは、健全な医療判断の範囲内において、治療される症状及び/又は状態を有意に改善する上で十分に大きな量だが、(妥当な利益/危険比で)重篤な副作用を避けうるほど十分に少ない量の化合物又は組成物を意味する。本発明の方法で用いられる医薬組成物で使用上活性成分の安全有効量は、治療される具体的症状、治療される患者の年齢及び身体条件、症状の程度、治療期間、併用療法の性質、用いられる具体的活性成分、利用される具体的な薬学上許容される賦形剤と、担当医の知識及び熟練に属する類似ファクターに応じて変わる。

本明細書で用いられる用語“薬学上許容される賦形剤”には、使用のため選択される具体的なホスホノカルボキシレート化合物活性成分の物理的及び化学的特徴と適合する、当業者に公知のあらゆる生理学上不活性で薬理学上不活性な物質を含む。薬学上許容される賦形剤にはポリマー、樹脂、可塑剤、フィラー、結合剤、滑沢剤、潤滑剤、崩壊剤、溶媒、共溶媒、緩衝系、界面活性剤、保存剤、甘味剤、香味剤、製剤用色素又は顔料と粘度剤が

10

20

30

40

50

あるが、それらに限定されない。

本明細書で用いられる用語“経口剤形”とは、個体の胃腸管に組成物をその個体の口から送達することにより個体に全身投与される、いずれかの医薬組成物を意味する。本発明の目的から、送達形態はコート又は未コート錠剤、溶液、懸濁液あるいはコート又は未コートカプセルの形態である。

本明細書で用いられる用語“注射”とは、静脈内、筋肉内、腹腔内又は皮下注射で個体の循環系に溶液又はエマルジョンを送達するために、個体の皮膚に穿刺することで活性成分を含有した溶液又はエマルジョンの送達によりヒト又は他の哺乳動物に全身投与される、いずれかの医薬組成物を意味する。

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%である。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%である。 10

したがって、本発明の医薬組成物はホスホノカルボキシレート化合物活性成分又はその混合物 15 ~ 95%、香味剤 0 ~ 2%、共溶媒 0 ~ 50%、緩衝系 0 ~ 5%、界面活性剤 0 ~ 2%、保存剤 0 ~ 2%、甘味剤 0 ~ 5%、粘度剤 0 ~ 5%、フィラー 0 ~ 75%、滑沢剤 0.5 ~ 2%、潤滑剤 1 ~ 5%、崩壊剤 4 ~ 15% 及び結合剤 1 ~ 10% を含有している。

適切な医薬組成物は本明細書において例 66 ~ 68 で記載されている。広範囲の医薬組成物を得るために本明細書で記載された非制限例を変更することは、当業者の能力内に属する。

本発明のホスホネート化合物と併用される薬学上許容される賦形剤の選択は、ホスホネート化合物が投与される様式で基本的に決定される。その化合物が注射されるならば、好ましい製剤キャリアは無菌生理塩水であり、その pH は約 7.4 に調整されている。局所適用に適した薬学上許容されるキャリアには、クリーム、ゲル、テープ等で使用に適したものがあ 20

本発明のホスホノカルボキシレート化合物と併用される薬学上許容されるキャリアは、投与量関係から実用的サイズにするために十分な濃度で用いられる。薬学上許容されるキャリアは、全体で本発明の医薬組成物の 0.1 ~ 99.9 重量%、好ましくは 20 ~ 80% である。

本発明のホスホノカルボキシレート化合物を投与する好ましい様式は経口である。したがって、好ましい単位剤形は、安全有効量の本発明のホスホネート化合物を含んだ錠剤、カ 30
プセル等である。好ましくは、組成物は本発明のホスホノカルボキシレート化合物を約 1 ~ 約 600 mg P 含む。経口投与用単位剤形の製造に適した薬学上許容されるキャリアは、当業界で周知である。それらの選択は本発明の目的上重要でない味、コスト及び貯蔵安定性のような二次的考慮事項に依存し、当業者により簡単になされる。

全身送達の速度は、下記条件：

(a) 活性成分

(b) 薬学上許容される賦形剤（選択される具体的な活性成分の活性を妨げない範囲内）

(c) 賦形剤のタイプと、その賦形剤の付随的な望ましい濃厚性及び浸透性（膨潤性質）

(d) 賦形剤自体及び / 又は賦形剤内における時間依存性条件

(e) 粒状活性成分の粒度、及び 40

(f) 賦形剤の pH 依存性条件

のうちいずれか 1 以上を操作することで、当業者により満足のいくようにコントロールできる。

特に、酸付加塩、カルボン酸基で形成される塩、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等とエステル、例えばアルキル、アルケニル、アリール、アラルキルのような異なるホスホノカルボキシレート活性成分の溶解度、酸性度及び加水分解感受性が適正な選択のためのガイドラインとして用いられる。加えて、適切な pH 条件は、望ましい放出パターンに従い活性成分に適切な緩衝剤を加えることにより、経口剤形内で確立される。

前記のように、薬学上許容される賦形剤には樹脂、フィラー、結合剤、滑沢剤、溶媒、潤滑剤、崩壊剤、共溶媒、界面活性剤、保存剤、甘味剤、香味剤、緩衝系、製剤用色素又は 50

顔料と粘度剤があるが、それらに限定されない。

好ましい溶媒は水である。

本発明で有用な香味剤には、参考のため本明細書に組み込まれる Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, 1990, pp. 1288-1300 で記載されたものがある。本発明で使用に適した医薬組成物は、通常 0 ~ 2 % の香味剤を含有している。

本発明で有用な色素又は顔料には、参考のため本明細書に組み込まれる Handbook of Pharmaceutical Excipients, pp. 81-90, 1986, the American Pharmaceutical Association & the Pharmaceutical Society of Great Britain で記載されたものがある。本発明の医薬組成物は、通常 0 ~ 2 % の色素又は顔料を含有している。

10

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があるが、それらに限定されない。本発明の医薬組成物は、0 ~ 50 % の共溶媒を含有している。

好ましい緩衝系には酢酸、ホウ酸、炭酸、リン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、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と、それらのナトリウム、カリウム及びアンモニウム塩があるが、それらに限定されない。リン酸、酒石酸、クエン酸及び酢酸と塩が特に好ましい。本発明の医薬組成物は、通常 0 ~ 5 % の緩衝系を含有している。

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、ポリオキシエチレンモノアルキルエーテル、スクロースモノエステル、ラノリンエステル及びエーテルと、脂肪酸のアルキル硫酸塩、ナトリウム、カリウム及びアンモニウム塩があるが、それらに限定されない。本発明の医薬組成物は 0 ~ 2 % の界面活性剤を含有している。

20

好ましい保存剤にはフェノール、p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、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、チメロサール、フェニル酢酸及び硝酸水銀、ニトロメルソール、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あるが、それらに限定されない。安息香酸の塩、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特に好ましい。本発明の組成物は、通常 0 ~ 2 % の保存剤を含有している。

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あるが、それらに限定されない。スクロース及びサッカリンが特に好ましい。本発明の医薬組成物は 0 ~ 5 % の甘味剤を含有している。

30

好ましい粘度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、グアーガム、キサントガム及びトラガカントがあるが、それらに限定されない。メチルセルロース、カルボマー、キサントガム、グアーガム、ポビドン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及びケイ酸マグネシウムアルミニウムが特に好ましい。本発明の組成物は 0 ~ 5 % の粘度剤を含有している。

好ましいフィラーにはラクトース、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、圧縮糖、デンプン、硫酸カルシウム、デキストロ及び微結晶セルロースがあるが、それらに限定されない。本発明の組成物は 0 ~ 75 % のフィラーを含有している。

40

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あるが、それらに限定されない。本発明の医薬組成物は 0.5 ~ 2 % の滑沢剤を含有している。

好ましい潤滑剤にはタルク及びコロイド性二酸化ケイ素があるが、それらに限定されない。本発明の組成物は 1 ~ 5 % の潤滑剤を含有している。

好ましい崩壊剤にはデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム及び微結晶セルロースがあるが、それらに限定されない。本発明の医薬組成物は 4 ~ 15 % の崩壊剤を含有している。

好ましい結合剤にはアラビアガム、トラガカントガム、ヒドロキシプロピルセルロース、

50

前ゼラチン化デンプン、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のような糖溶液とエチルセルロースがあるが、それらに限定されない。本発明の組成物は1～10%の結合剤を含有している。

本明細書で用いられる用語“mgP”とは、本発明のホスホノカルボキシレート化合物の量の中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で用いられる本発明のホスホノカルボキシレート化合物の量を標準化するために用いられる。例えば、2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-3-(3-ピリジル)プロピオン酸は247g/molの分子量を有し、その12.5%(31g/mol)はこの分子中に存在するリン原子による。したがって、この化合物1mgは0.125mgPを有すると計算される。このため、この化合物0.125mgPを含有した医薬組成物を製造するには、組成物は1mgの化合物を含有しているべきである；この化合物0.125mgP/kgを50kg患者に投薬するには、患者はこの化合物50mgで投薬されることになる。

10

異常カルシウム及びリン酸代謝で特徴付けられる疾患の治療又は予防方法

本発明のもう一つの面は、異常カルシウム及びリン酸代謝で特徴付けられる疾患の治療又は予防方法である。このような方法は、このような治療の必要なヒト又はそれより下等の動物に本発明のホスホノカルボキシレート化合物の安全有効量を投与することからなる。好ましい投与様式は経口であるが、他の知られる投与方法、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）も更に考えられる。吸入も含まれる。このため、具体的な投与様式には経口、経皮、粘膜、舌下、筋肉内、静脈内、腹腔内及び皮下投与と局所適用があるが、それらに制限されない。

20

本明細書で用いられる用語“異常カルシウム及びリン酸代謝”とは、(1)全身又は特定骨喪失に至るカルシウム及びリン酸の異常代謝、あるいは液体で過度に高いカルシウム及びリン酸レベルで特徴付けられる症状；及び(2)体内で異常なカルシウム及びリン酸の沈着を起こす又はそれに起因する症状を意味する。第一のカテゴリーには骨粗鬆症、パジェット病、上皮小体亢進症、悪性疾患の高カルシウム血症、異所性骨化及び骨溶解性骨転移を含むが、それらに限定されない。第二のカテゴリーには進行性骨化性筋炎、汎発性石灰症と、関節炎、骨関節炎、神経炎、滑液包炎、腱炎及び関連組織をリン酸カルシウム沈着しやすくさせる他の炎症症状のような苦痛を含むが、それらに限定されない。

30

本明細書で用いられる用語“リウマチ様関節炎”とは、未知病因の慢性全身性関節炎症障害を意味する。それは関節軟骨、靭帯、腱及び骨の破壊で特徴付けられる。

本明細書で用いられる用語“骨関節炎”とは、可動関節の非炎症障害を意味する。それは関節軟骨の劣化及び磨耗と関節表面の新たな骨形成で特徴付けられる。

本明細書で用いられる用語“リスクのあるヒト”及び“このような治療の必要なヒト”とは、未治療のままだと異常カルシウム及びリン酸代謝の大きなリスクをもつヒト又はそれより下等の動物と、異常カルシウム及びリン酸代謝にかかっていると診断されたヒト又はそれより下等の動物を意味する。例えば、閉経後女性；あるステロイド療法をうけているヒト；ある鎮痙薬投与中のヒト；パジェット病、上皮小体亢進症、悪性疾患の高カルシウム血症又は骨溶解性骨転移と診断されたヒト；様々な形の骨粗鬆症のうち1以上にかかっていると診断されたヒト；平均よりかなり高い骨粗鬆症になる機会を有することが知られた人口群に属するヒト、例えば閉経後女性、65歳以上の男性と、副作用として骨粗鬆症を起こすことが知られた薬物で治療されたヒト；進行性骨化性筋炎又は汎発性石灰症にかかっていると診断されたヒト；関節炎、骨関節炎、神経炎、滑液包炎、腱炎及び関連組織をリン酸カルシウム沈着しやすくさせる他の炎症症状のあるヒト。

40

本明細書で用いられる語句“安全有効量”とは、健全な医療判断の範囲内において、治療される症状を有意に改善する上で十分に高い量だが、(妥当な利益/危険比で)重篤な副作用を避けうるほど十分に低い量の化合物又は組成物を意味する。本発明のホスホノカルボキシレート化合物の安全有効量は、治療される具体的症状、治療される患者の年齢及び身体条件、症状の程度、治療期間、併用療法の性質、用いられる具体的ジホスホネート、

50

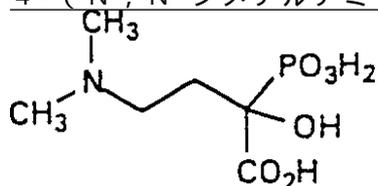
利用される具体的な薬学上許容されるキャリアと、担当医の知識及び熟練に属する類似ファクターに応じて変わる。しかしながら、単一投与量は0.01～3500 mg P又は0.0002～70 mg P / kg体重(50 kgの体重に基づく)である。好ましい単一投与量は1～600 mg P又は0.02～12 mg P / kg体重(50 kgの体重に基づく)である。1日4回以内で単一投与量が投与される。500 mg P / kg以上の1日投与量は望ましい効果を示す上で要求されず、望ましくない副作用を現す。この範囲内であれば、もっと高い投与量であっても吸収制限のために経口投与のケースで勿論要求される。

下記例は本発明の範囲内で好ましい態様を更に記載及び実証している。例は単に説明目的で示され、本発明の制限として解釈されるべきでなく、その多くのバリエーションがその精神及び範囲から逸脱せず可能である。

10

例 1

4-(N,N-ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸の合成



I. 2-オキソ-3-ブテン酸エチルの合成

無水ジエチルエーテル500 ml中エチルオキサリルクロリド41 g(0.30モル)の溶液を窒素雰囲気下-78°浴中で攪拌する。これにビニルマグネシウムブロミドの溶液(テトラヒドロフラン中1.0モル)100 ml(0.10モル)を1～2時間かけて滴下する。反応混合液を-78°で30分間以上攪拌し、その後約2時間かけて0°まで加温する。反応混合液を真空ロータリーエバポレーターで濃縮して、過剰のエチルオキサリルクロリドを除去する。残渣をエーテルに再懸濁し、得られた混合液を氷浴中で攪拌する。それにエタノール10 ml中トリエチルアミン2 g(0.01モル)の溶液をゆっくりと加える。混合液を室温まで加温して、濾過する。フィルターケーキをエーテルでよく洗浄する。濾液を蒸発させ、残渣をエーテル200 mlと水200 mlに分配する。水層を更にエーテル100 mlで抽出する。合わせたエーテル層を1 N水性酢酸100 mlで2回、1 N水性NaHCO₃ 100 mlで2回及び飽和NaCl溶液100 mlで1回洗浄する。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレーターで乾燥蒸発させて、粗製生成物を得る。これをシリカゲルでフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、油状物として2-オキソ-3-ブテン酸エチルを得る。

20

30

II. 4-(N,N-ジメチルアミノ)-2-オキソブタン酸エチルの合成

窒素雰囲気下(氷浴中で)無水エーテル200 ml中2-オキソ-3-ブテン酸エチル12.8 g(0.10モル)の攪拌溶液に無水エーテル200 ml中ジメチルアミン4.5 g(0.10モル)の冷溶液を約1時間かけて加える。反応液を0°で数時間、その後20～25°で1日間攪拌する。溶媒を除去し、得られた粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより溶離液としてクロロホルム/メタノールを用いて精製する。

III. 2-ジエトキシホスフィニル-4-(N,N-ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシブタン酸エチルの合成

40

亜リン酸ジエチル31 g(0.225モル)中4-(N,N-ジメチルアミノ)-2-オキソブタン酸エチル8.05 g(0.05モル)の混合液を20～30°で3～5日間攪拌する。過剰の亜リン酸ジエチルを高真空下50～70°の浴温でロータリーエバポレーターにより除去し、粘稠油状物として粗製生成物を得る。これはシリカゲルクロマトグラフィーにより溶離液としてクロロホルム/メタノールを用いて精製する。

IV. 4-(N,N-ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸の合成

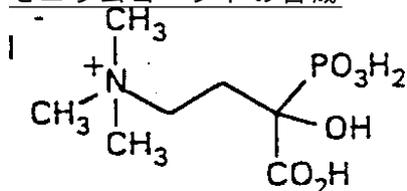
上記トリエチルエステル(3.2 g)の加水分解を6 N HCl中でそれを18時間還流することにより行う。水性HClを真空下で除去し、得られた残渣を水に溶解し、活性炭で処理し、濾過する。濾液を数mlに濃縮し、エタノールを加えて生成物を沈殿させる。これを濾取し、デシケーターで乾燥させ、4-(N,N-ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシ-

50

2-ホスホノブタン酸を得る。

例 2

N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N,N,N-トリメチルアンモニウムヨードの合成

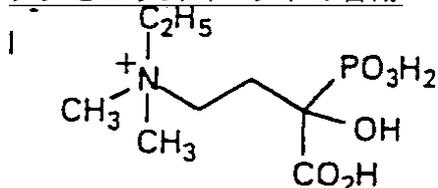


水 20 ml 及びエタノール 30 ml 中 (例 1 で記載したように製造された) 4-(N,N-ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸 2.27 g (0.01 モル) の溶液を 1 N 水性 NaOH の添加により pH 7.0 に調整する。これにヨウ化メチル 7.1 g (0.05 モル) を加え、反応液を 30 ~ 50 ° で 1 日間攪拌する。反応液を減圧下で蒸発乾固させる。得られた残渣を蒸留水に溶解し、H⁺ 形の陽イオン交換樹脂で処理する。樹脂を濾去し、水溶液を数 ml まで濃縮し、アセトンを滴下して生成物を沈殿させる。これを水/アセトンからの再結晶化で精製し、N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N,N,N-トリメチルアンモニウムヨードを得る。

10

例 3

N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N,N-ジメチル-N-エチルアンモニウムヨードの合成

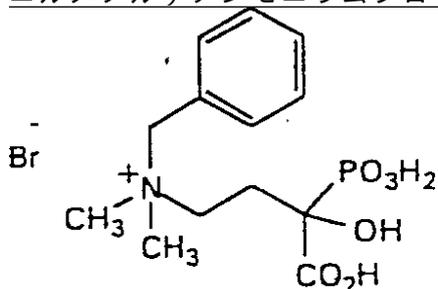


水 20 ml 及びエタノール 40 ml 中 (例 1 で記載したように製造された) 4-(N,N-ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸 2.27 g (0.01 モル) の溶液を 1 N 水性 NaOH の添加で pH 7.0 に調整する。これにヨウ化エチル 6.24 g (0.04 モル) を加え、反応液を 30 ~ 50 ° で 1 日間攪拌する。反応液を減圧下で蒸発乾固させる。得られた残渣を蒸留水に溶解し、H⁺ 形の陽イオン交換樹脂で処理する。樹脂を濾去し、水溶液を数 ml まで濃縮し、アセトンを滴下して生成物を沈殿させる。これを水/アセトンからの再結晶化で精製し、N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N,N-ジメチル-N-エチルアンモニウムヨードを得る。

30

例 4

N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N,N-ジメチル-N-(フェニルメチル)アンモニウムブロミドの合成



水 10 ml 及びエタノール 40 ml 中 (例 1 で記載したように製造された) 4-(N,N-ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸 2.27 g (0.01 モル) の溶液を 1 N 水生 NaOH の添加で pH 7.0 に調整する。これに臭化ベンジル 5.13 g (0.03 モル) を加え、反応液を約 50 ° で 1 日間加熱する。反応液を減圧下で蒸発乾固させる。得られた残渣を水でスラリー化し、混合液を CHCl₃ で数回抽出する。水溶液を少し蒸発させて微量のクロロホルムを除去し、H⁺ 形の陽イオン交換樹脂で処理する。樹脂

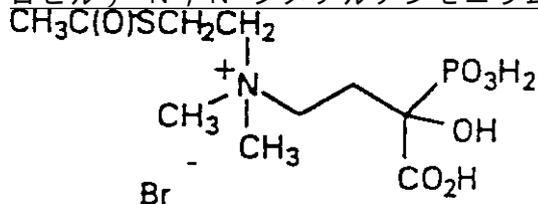
40

50

を濾去し、水溶液を数mlまで濃縮し、エタノールを滴下して生成物を沈殿させる。これを水/エタノールからの再結晶化で精製し、N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N,N-ジメチル-N-(フェニルメチル)アンモニウムブロミドを得る。

例 5

N-[2-(アセチルチオ)エチル]-N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N,N-ジメチルアンモニウムブロミドの合成



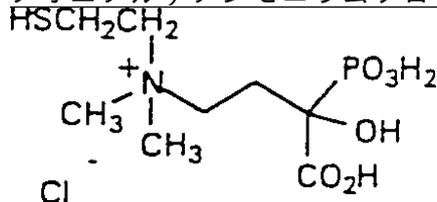
10

水20ml及びエタノール40ml中(例1で記載したように製造された)4-(N,N-ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸2.27g(0.01モル)の溶液を1N水性NaOHの添加でpH7.0に調整する。これにS-アセチル-2-プロモエタンチオール9.16g(0.05モル)を加え、反応液を40~80°で数時間加熱する。反応液を減圧下で蒸発乾固させる。得られた残渣をアセトンで数回摩砕する(アセトン抽出液は廃棄する)。残留固体物を蒸留水に溶解し、H⁺形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/アセトンからの再結晶化で精製し、N-[2-(アセチルチオ)エチル]-N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N,N-ジメチルアンモニウムブロミドを得る。

20

例 6

N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N,N-ジメチル-N-(2-チオエチル)アンモニウムクロリドの合成



30

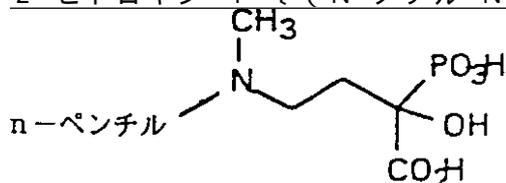
水50ml中N-[2-(アセチルチオ)エチル]-N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N,N-ジメチルアンモニウムブロミド1gの溶液を塩化物形の陰イオン交換樹脂で処理する。溶液を20mlに濃縮し、12N HCl 20mlを加える。溶液を窒素雰囲気下で12時間加熱還流し、その後蒸発乾燥させる。残渣を新鮮6N HCl 50mlに溶解し、再び蒸発乾固させる。次いでそれを数mlの水に溶解し、エタノールで再沈殿させて、N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N,N-ジメチル-N-(2-チオエチル)アンモニウムクロリドを得る。

これらすべての操作は、ジスルフィド形成を最少にするため、脱酸素溶媒を用いてN₂雰囲気下で行う。

40

例 7

2-ヒドロキシ-4-[(N-メチル-N-ペンチル)アミノ]-2-ホスホノブタン酸の合成



I. 4-[(N-メチル-N-ペンチル)アミノ]-2-オキソブタン酸エチルの合成

窒素雰囲気下トルエン50ml中N-メチル-N-ペンチルアミン10.1g(0.10モル)及び(例1のように製造された)2-オキソ-3-ブテン酸エチル12.8g(0.10

50

メル)の溶液を30~50°で数時間攪拌する。溶媒を除去し、得られた粗製生成物を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。

II. 2-ジエトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-4-[(N-メチル-N-ペンチル)アミノ]ブタン酸エチルの合成

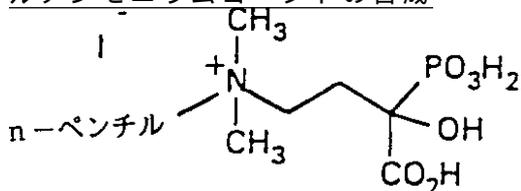
亜リン酸ジエチル31g(0.225モル)中4-[(N-メチル-N-ペンチル)アミノ]-2-オキソブタン酸エチル10.9g(0.05モル)の混合液を20~30°で5日間攪拌する。過剰の亜リン酸ジエチルを高真空下50~70°の浴温でロータリーエバポレーターにより除去し、油状物として粗製生成物を得る。これはシリカゲルクロマトグラフィーにより溶離液としてクロロホルム/メタノールを用いて精製する。

III. 2-ヒドロキシ-4-[(N-メチル-N-ペンチル)アミノ]-2-ホスホノブタン酸の合成

上記トリエチルエステル(3.2g)の加水分解を6N HCl中でそれを18時間還流することにより行う。水性HClを真空下で除去し、得られた残渣を水に溶解し、活性炭で処理し、濾過する。濾液を数mlに濃縮し、エタノールを加えて生成物を沈殿させる。これを濾取し、デシケーターで乾燥させ、2-ヒドロキシ-4-(N-メチル-N-ペンチルアミノ)-2-ホスホノブタン酸を得る。

例 8

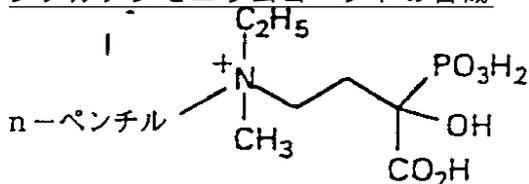
N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N,N-ジメチル-N-ペンチルアンモニウムヨードの合成



この化合物は、2-ヒドロキシ-4-(N-メチル-N-ペンチルアミノ)-2-ホスホノ酪酸から出発して、例2の方法により得る。

例 9

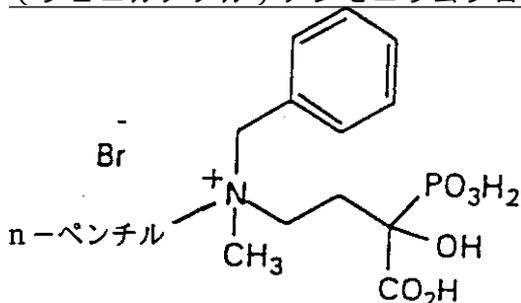
N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N-エチル-N-メチル-N-ペンチルアンモニウムヨードの合成



この化合物は、2-ヒドロキシ-4-(N-メチル-N-ペンチルアミノ)-2-ホスホノ酪酸から出発して、例3の方法により得る。

例 10

N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N-メチル-N-ペンチル-N-(フェニルメチル)アンモニウムブロミドの合成



この化合物は、2-ヒドロキシ-4-(N-メチル-N-ペンチルアミノ)-2-ホスホノ酪酸から出発して、例4の方法により得る。

例 11

10

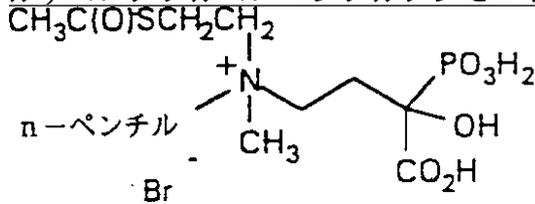
20

30

40

50

N-(2-アセチルチオエチル)-N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N-メチル-N-ペンチルアンモニウムブロミドの合成

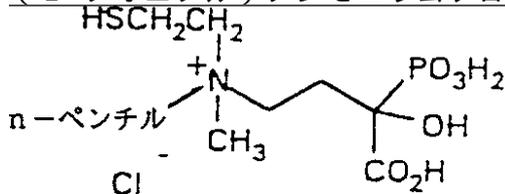


この化合物は、2-ヒドロキシ-4-(N-メチル-N-ペンチルアミノ)-2-ホスホノ酪酸から出発して、例5の方法により得る。

10

例 1 2

N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N-メチル-N-ペンチル-N-(2-チオエチル)アンモニウムクロリドの合成

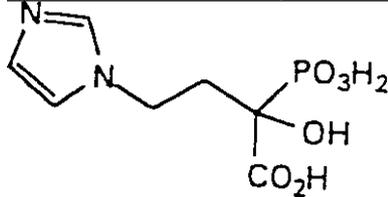


この化合物は、N-[2-(アセチルチオ)エチル]-N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N-メチル-N-ペンチルアンモニウムブロミドから出発して、例6の方法により得る。

20

例 1 3

2-ヒドロキシ-4-(1-イミダゾリル)-2-ホスホノブタン酸の合成



I. 4-(1-イミダゾリル)-2-オキソブタン酸エチルの合成

30

窒素雰囲気下テトラヒドロフラン50ml中イミダゾール6.8g(0.10モル)及び(例1のように製造された)2-オキソ-3-ブテン酸エチル12.8g(0.10モル)の混合液を50~80°で数時間攪拌する。溶媒を除去し、得られた粗製生成物を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。

II. 2-ジエトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-4-(1-イミダゾリル)ブタン酸エチルの合成

亜リン酸ジエチル31g(0.225モル)中4-(1-イミダゾリル)-2-オキソブタン酸エチル9.81g(0.05モル)の混合液を20~30°で約4日間攪拌する。過剰の亜リン酸ジエチルを高真空下50~70°の浴温でロータリーエバポレーターにより除去し、粗製生成物を得る。これはシリカゲルクロマトグラフィーにより溶離液としてクロロホルム/メタノールを用いて精製する。

40

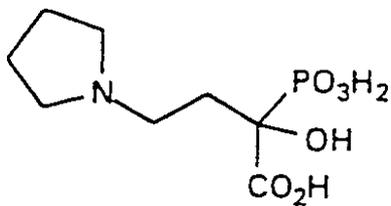
III. 2-ヒドロキシ-4-(1-イミダゾリル)-2-ホスホノブタン酸の合成

上記トリエチルエステル(5g)の加水分解を6N HCl 100ml中でそれを18時間還流することにより行う。水性HClを真空下で除去し、得られた残渣を水に溶解し、活性炭で処理し、濾過する。濾液を数mlに濃縮し、アセトンを加えて生成物を沈殿させる。これを濾取し、水/エタノールから再結晶化して、精製された生成物を得、これをデシケーターで乾燥させ、2-ヒドロキシ-4-(1-イミダゾリル)-2-ホスホノブタン酸を得る。

例 1 4

2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-(1-ピロリジニル)ブタン酸の合成

50



I. 2-オキソ-4-(1-ピロリジニル)プロパン酸エチルの合成

トルエン 50 ml 中ピロリジン 7.1 g (0.10 モル) 及び (例 1 の方法で製造された) 2-オキソ-3-ブテン酸エチル 12.8 g (0.10 モル) の溶液を窒素雰囲気下 30 ~ 40 ° で 1 日間攪拌する。溶媒を除去し、得られた粗製生成物を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。

10

II. 2-ジエトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-4-(1-ピロリジニル)ブタン酸エチルの合成

亜リン酸ジエチル 31 g (0.225 モル) 中 2-オキソ-4-(1-ピロリジニル)ブタン酸エチル 9.96 g (0.05 モル) の混合液を 20 ~ 30 ° で 3 ~ 6 日間攪拌する。過剰の亜リン酸ジエチルを高真空下 50 ~ 70 ° の浴温でロータリーエバポレーターにより除去し、粘稠油状物として粗製生成物を得る。これはシリカゲルクロマトグラフィーにより溶離液としてクロロホルム/メタノールを用いて精製する。

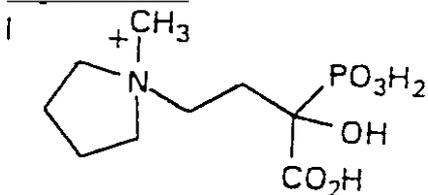
III. 2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-(1-ピロリジニル)ブタン酸の合成

上記トリエチルエステル (3.2 g) の加水分解を 6 N HCl 中でそれを 18 時間還流することにより行う。水性 HCl を真空下で除去し、得られた残渣を水に溶解し、活性炭で処理し、濾過する。濾液を数 ml に濃縮し、エタノールを加えて生成物を沈殿させる。これを濾取し、デシケーターで乾燥させ、2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-(1-ピロリジニル)ブタン酸を得る。

20

例 15

N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N-メチルピロリジニウムヨージドの合成

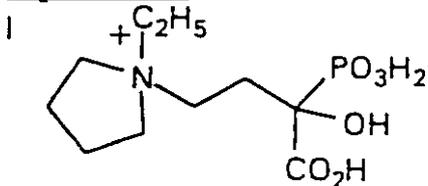


30

この化合物は、2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-(1-ピロリジニル)ブタン酸から出発して、例 2 の方法により得る。

例 16

N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N-エチルピロリジニウムヨージドの合成

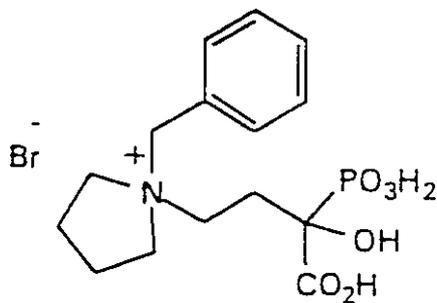


40

この化合物は、2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-(1-ピロリジニル)ブタン酸から出発して、例 3 の方法により得る。

例 17

N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホノプロピル)-N-(フェニルメチル)ピロリジニウムヨージドの合成

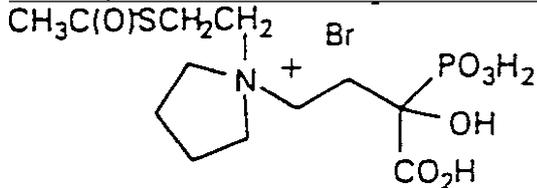


この化合物は、2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-(1-ピロリジニル)ブタン酸から出発して、例4の方法により得る。

10

例18

N-[2-(アセチルチオ)エチル]-N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホプロピル)ピロリジニウムブロミドの合成

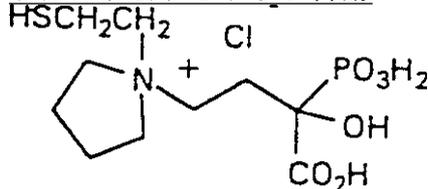


この化合物は、2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-(1-ピロリジニル)ブタン酸から出発して、例5の方法により得る。

20

例19

N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホプロピル)-N-(2-チオエチル)ピロリジニウムクロリドの合成

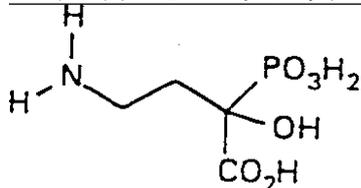


この化合物は、N-[2-(アセチルチオ)エチル]-N-(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-ホスホプロピル)ピロリジニウムブロミドから出発して、例6の方法により得る。

30

例20

4-アミノ-2-ヒドロキシ-2-ホスホブタン酸の合成



方法1:

I. 2-オキソ-4-フタルイミドブタン酸エチルの合成

無水エタノール75ml中(例1のように製造された)2-オキソ-3-ブテン酸エチル12.8g(0.10モル)の溶液にフタルイミド(14.7g、0.10モル)及びカリウムフタルイミド(0.92g、0.005モル)を加える。混合液を50~80°で約1日間加熱する。それを氷浴で冷却し、0.5N HCl 20mlで反応停止させる。THFを真空下で除去し、残渣を水とCH₂Cl₂に分配する。水層を更にCH₂Cl₂で抽出し、合わせた抽出液を5%NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させる。溶媒の除去後に得られた粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して、望ましいエステルを得る。

40

II. 2-ジエトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-4-フタルイミドブタン酸エチルの合成
 亜リン酸ジエチル31g(0.225モル)中2-オキソ-4-フタルイミドブタン酸エチル13.76g(0.05モル)の混合液を20~30°で数日間攪拌する。過剰の亜リ

50

ン酸ジエチルを真空下50～70°の浴温でロータリーエバポレーターにより除去して、粗製生成物を得る。これはシリカゲルクロマトグラフィーにより溶離液としてクロロホルム/メタノールを用いて精製する。

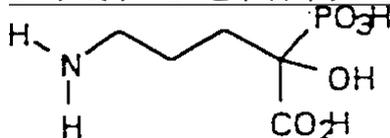
III. 4-アミノ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸の合成

上記トリエステル(5.0g)を12N HCl 100mlに懸濁し、反応混合液を還流下で1～2日間加熱する。反応液を環境温度まで冷却し、フタル酸を濾去する。濾液を真空下で蒸発乾燥し、残渣を水に懸濁し、クロロホルムで洗浄して、フタル酸を更に除去する。水層を5～10mlに濃縮し、エタノールを攪拌下で滴下して望ましい生成物を沈殿させ、これを濾取する。水/エタノールからこの固体物の再結晶化により、純粋な4-アミノ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸を得る。

10

例 2 1

5-アミノ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノペンタン酸の合成



方法 1 :

I. 2-ジエトキシホスフィニルオキシランカルボン酸エチルの合成

塩化メチレン150ml中2-ジエトキシホスフィニルプロペン酸エチル2.36g(0.01モル)中の溶液に0.5N NaHCO₃水溶液50mlを加える。混合液を環境温度で急速に攪拌し、その際にm-クロロ過安息香酸(0.01モル)をゆっくりと加える。更に約6時間攪拌後、塩化メチレン層を分離し、0.5N NaOH溶液とその後水で洗浄する。それをNa₂SO₄で乾燥し、蒸発乾固させ、油状物として2-ジエトキシホスフィニルオキシランカルボン酸エチルを得る。

20

II. 4-シアノ-2-ジエトキシホスフィニル-2-ヒドロキシブタン酸エチルの合成

乾燥ガラス器具中窒素雰囲気下で、無水テトラヒドロフラン約30ml中アセトニトリル4.1g(0.10モル)の溶液をドライアイス/アセトン浴中-78°で攪拌する。これにテトラヒドロフラン中リチウムジイソプロピルアミド0.10モルの冷溶液をシリンジからゆっくり加える。反応混合液を-78°で30～60分間攪拌し、その後それに2-ジエトキシホスフィニルオキシランカルボン酸エチル2.52g(0.10モル)を速やかに加える。反応液を-78°で約30分間攪拌し、その後0.1Nエタノール性HClの添加により反応停止させる。混合液を環境温度まで加温し、溶媒を真空下で除去する。得られた残渣を水とCH₂Cl₂に分配し、水層を更にCH₂Cl₂で抽出する。合わせた有機層をNaHCO₃溶液、その後水で洗浄し、(MgSO₄)乾燥し、溶媒を除去し、油状物としてシアノトリエステルを得、これをシリカゲルでフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

30

III. 4-シアノ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸の合成

CHCl₃ 30ml中4-シアノ-2-ジエトキシホスフィニル-2-ヒドロキシブタン酸エチル2.77g(0.01モル)の溶液をトリメチルシリルプロミド10.7g(0.07モル)で処理する。溶液を50°で約1日間攪拌する。それを室温まで冷却し、水を加える。混合液を約30分間攪拌する。各層を分離し、水層をCHCl₃で数回洗浄する。水層を真空下で蒸発乾固させ、残渣をアセトンで摩砕して、それを固体物に変換するが(これを濾取する)、これは4-シアノ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸である。

40

IV. 5-アミノ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノペンタン酸の合成

4-シアノ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸の水素化はFreifelder(J. Am. Chem. Soc. 82, 2386(1960))の水素化技術を用いて行う。シアノ化合物(2.09g、0.01モル)を10%メタノール性アンモニア20mlに入れる。アルミナ担持ロジウム(5%)触媒(0.5g)を加え、混合液にパール(Parr)装置で数時間(水素の取込みが完了するまで)40PSI(約2.8kg/cm²)で水素付加する。触媒を濾去し、濾液を蒸発乾燥させる。残渣をH⁺形の陽イオン交換樹脂で処理して、物質を酸形に変換する。それを含有した溶液を

50

真空下で蒸発乾固させる。生成物は、残渣を水に溶解し、エタノールを加えて沈殿物を得、固体物を濾取することにより精製する。更に精製を水/エタノールから再び再結晶化することにより行う。

方法 2 :

I . 4 -シアノ -2 -オキソブタン酸エチルの合成

エタノール 100 ml および水 50 ml 中 (例 1 のように製造された) 2 -オキソ -3 -ブテン酸エチル 12.8 g (0.10 モル) の溶液にシアン化カリウム 6.5 g (0.10 モル) を加える。混合液を 30 ~ 50 ° で約 1 時間攪拌し、その際にエタノール 20 ml 中酢酸 6.0 g (0.10 モル) の溶液をゆっくりと滴下する。添加完了後、混合液を室温まで冷却し、溶媒を真空下で除去する。残渣を水と CH_2Cl_2 に分配し、各層を分離し、水層を更に CH_2Cl_2 で抽出する。合わせた有機層を (Na_2SO_4) 乾燥し、溶媒を除去して、粗製生成物を得る。これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、油状物として 4 -シアノ -2 -オキソブタン酸エチルを得る。

10

II . 2 -ジエトキシホスフィニル -4 -シアノ -2 -ヒドロキシブタン酸エチルの合成

亜リン酸ジエチル 31 g (0.225 モル) 中 4 -シアノ -2 -オキソブタン酸エチル 7.75 g (0.05 モル) の混合液を 20 ~ 30 ° で 3 ~ 4 日間攪拌する。過剰の亜リン酸ジエチルを高真空下 50 ~ 70 ° の浴温でロータリーエバポレーターにより除去し、油状物として粗製生成物を得る。これはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。

III . 4 -シアノ -2 -ヒドロキシ -2 -ホスホノブタン酸の合成

CHCl_3 30 ml 中 4 -シアノ -2 -ジエトキシホスフィニル -2 -ヒドロキシブタン酸エチル 2.77 g (0.01 モル) の溶液をトリメチルシリルプロミド 10.7 g (0.07 モル) で処理する。溶液を 50 ° で約 1 日間攪拌する。それを室温まで冷却し、水を加える。混合液を約 30 分間攪拌する。各層を分離し、水層を CHCl_3 で数回洗浄する。水層を真空下で蒸発乾固させ、残渣をアセトンで摩砕して、それを固体物に変換するが (それを濾取する)、これは 4 -シアノ -2 -ヒドロキシ -2 -ホスホノブタン酸である。

20

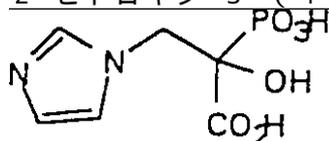
IV . 5 -アミノ -2 -ヒドロキシ -2 -ホスホノペンタン酸の合成

4 -シアノ -2 -ヒドロキシ -2 -ホスホノブタン酸の水素化は Freifelder (J. Am. Chem. Soc. 82, 2386 (1960)) の水素化技術を用いて行う。シアノ化合物 (2.09 g, 0.01 モル) を 10 % メタノール性アンモニア 20 ml に入れる。アルミナ担持ロジウム (5 %) 触媒 (0.5 g) を加え、混合液にパール装置で数時間 (水素の取込みが完了するまで) 40 PSI で水素付加する。触媒を濾去し、濾液を蒸発乾燥させる。残渣を H^+ 形の陽イオン交換樹脂で処理して、物質を酸形に変換する。それを含有した溶液を真空下で蒸発乾固させる。生成物は、残渣を水に溶解し、エタノールを加えて沈殿物を得、固体物を濾取することにより精製する。更に精製を水/エタノールから再び再結晶化することにより行う。

30

例 2 2

2 -ヒドロキシ -3 - (1 -イミダゾリル) -2 -ホスホノプロパン酸の合成



40

I . 2 -オキソ -3 - (1 -イミダゾリル) プロパン酸エチルの合成

乾燥テトラヒドロフラン約 200 ml 中プロモピルビン酸エチル 19.5 g (0.10 モル) 及びイミダゾール 13.8 g (0.20 モル) の混合液を還流下で 15 時間加熱する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を 1 N 炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml で処理する。混合液をクロロホルムで数回抽出し、抽出液を合わせ、(MgSO_4) 乾燥して、粗製生成物を得る。これはシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより溶出液として塩化メチレン/エタノール混合液を用いて精製する。

II . 2 -ヒドロキシ -3 - (1 -イミダゾリル) -2 -ホスホノプロパン酸トリエチルの合成

亜リン酸ジエチル 62 g (0.45 モル) 中 2 -オキソ -3 - (1 -イミダゾリル) プロパン酸エチル 14.62 g (0.10 モル) の懸濁液を 20 ~ 30 ° で 3 ~ 7 日間攪拌する。

50

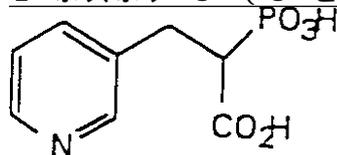
過剰の亜リン酸ジエチルを高真空下50～70°の浴温でロータリーエバポレーターにより除去する。得られた粘稠残渣はシリカゲルクロマトグラフィーにより溶離液としてクロロホルム/メタノールを用いて精製する。

III. 2-ヒドロキシ-3-(1-イミダゾリル)-2-ホスホプロパン酸の合成

上記トリエチルエステル(0.02モル)を還流6N HCl(100ml)中で18時間加水分解する。反応混合液を真空下で蒸発乾固させる。得られた残渣を活性炭で処理し、濾過し、濾液をほぼ蒸発乾燥させる。エタノールの添加で生成物を沈殿させ、これを濾取する。

例 2 3

2-ホスホ-3-(3-ピリジル)プロパン酸の合成



I. 2-ジメトキシホスフィニル-3-(3-ピリジル)プロパン酸メチルの合成

溶液Aは、発泡を最少にするため、無水ジメチルスルホキシド(DMSO)50ml中トリメチルホスホアセテート8.09ml(0.050モル)の溶液にNaH(鉱油中60%)2.00g(0.050モル)をゆっくり加えることにより調製する。反応混合液は明るい黄色の溶液である(上記すべては窒素雰囲気下においてオープン乾燥ガラス器具中環境温度で行う)。

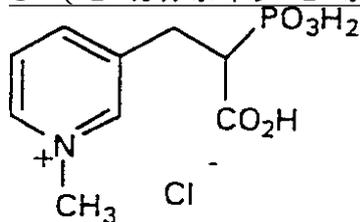
窒素下無水DMSO50ml中3-ピコリルクロリド塩酸塩8.20g(0.050モル)の混合液にNaH(鉱油中60%)2.0g(0.050モル)を(発泡を最少にするため5分間かけて)ゆっくり加える。反応液を75分間攪拌する。次いでこの混合液に溶液Aを40分間かけて加える。得られた溶液を環境温度で18時間攪拌する。溶媒を真空下で除去して、粘着性の赤色状褐色残渣を得る。これを飽和NH₄Cl水溶液100mlに溶解し、CH₂Cl₂3×100mlで抽出する。合わせた抽出液をMgSO₄で乾燥し、真空下で蒸発させて、油状物11.3gを得る。鉱油をヘキサン3×100mlでこれから抽出し、赤褐色物質9.6gを得る。これはプレパラティブHPLCによりシリカゲルカラムで溶離液としてアセトンを用いて精製し、2-ホスホ-3-(3-ピリジル)プロパン酸トリメチル2.5gを得る。

II. 2-ホスホ-3-(3-ピリジル)プロパン酸の合成

トリエステルは6N HCl 50mlでそれ(2.0g)を3～6時間還流することにより加水分解する。水及びHClを真空下で除去する。得られた残渣を水に再溶解し、再び蒸発乾固させて、HClの除去を完了する。それをもう1回H₂O数mlに溶解し、エタノールをゆっくり加えて、望ましい生成物を沈殿させる。

例 2 4

3-(2-カルボキシ-2-ホスホエチル)-1-メチルピリジニウムクロリドの合成



無水テトラヒドロフラン5ml中(例23のように製造された)2-ジメトキシホスフィニル-3-(3-ピリジル)プロパン酸メチル2.5g(0.009モル)及びヨウ化メチル2.25ml(0.020モル)の溶液を環境温度で18時間攪拌する。ゴム状物がこのときに生成する。溶媒を注ぎだし、ゴム状物をエーテル10mlずつで2回洗浄する。

エステル基は、ゴム状物を6N HCl 25mlに溶解し、得られた溶液を3時間還流することにより加水分解する。溶液を冷却し、クロロホルムで数回抽出して、I₂を除去する。水層を真空下で蒸発させ、褐色状のゴム状物を得る。これを加温無水エタノール20

10

20

30

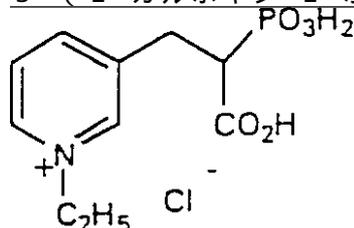
40

50

～ 25 mlに溶解する。溶液を冷却し、乾燥アセトン10～15 mlを加える。この溶液を数時間攪拌すると、固体物が生成する。これを濾取し、アセトンとその後エーテルで洗浄して、淡黄色状の固体物2.0 gを得る。これは、それを無水エタノール10 mlと共に2～3時間攪拌し、その後濾過し、エタノール数ml、その後アセトン、最後にエーテルで洗浄することにより更に精製する。3-(2-カルボキシ-2-ホスホノエチル)-1-メチルピリジニウムクロリド1.82 g (収率71%)を得る。

例 2 5

3-(2-カルボキシ-2-ホスホノエチル)-1-エチルピリジニウムクロリドの合成



10

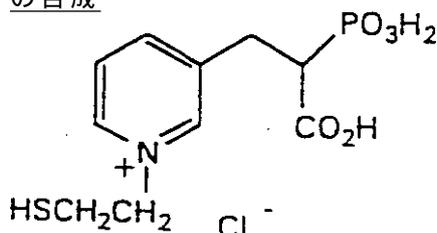
無水テトラヒドロフラン5 ml中(例23のように製造された)2-ジメトキシホスフィニル-3-(3-ピリジル)プロパン酸メチル2.5 g (0.009モル)及びヨウ化エチル3.12 g (0.020モル)の溶液を環境温度で18時間攪拌する。ゴム状物がこのときに生成する。溶媒を注ぎだし、ゴム状物をエーテル10 mlずつで2回洗浄する。

エステル基は、ゴム状物を6N HCl 25 mlに溶解し、得られた溶液を3時間還流することにより加水分解する。溶液を冷却し、クロロホルムで数回抽出して、I₂を除去する。水層を真空下で蒸発させて、ゴム状物を得る。これを加温無水エタノール20～25 mlに溶解し、活性炭で処理し、濾過する。濾液を冷却し、乾燥アセトン10～15 mlを加える。この溶液を数時間攪拌すると、固体物が生成する。これを濾取し、水/エタノール/アセトンからもう1回再結晶化して、3-(2-カルボキシ-2-ホスホノエチル)-1-エチルピリジニウムクロリドを得る。

20

例 2 6

3-(2-カルボキシ-2-ホスホノエチル)-1-(2-チオエチル)ピリジニウムクロリドの合成



30

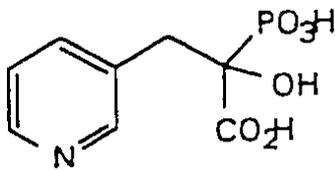
無水テトラヒドロフラン5 ml中(例23のように製造された)2-ジメトキシホスフィニル-3-(3-ピリジル)プロパン酸メチル2.5 g (0.009モル)及びS-アセチル-2-プロモエタンチオール3.66 g (0.020モル)の溶液を環境温度で2～3日間攪拌する。ゴム状物がこのときに生成する。溶媒を注ぎだし、ゴム状物をエーテル10 mlずつで2回洗浄する。

エステル基は、ゴム状物を6N HCl 50 mlに溶解し、得られた溶液を窒素雰囲気下で24時間還流することにより加水分解する。溶液を冷却し、クロロホルムで数回抽出する。水層を真空下で蒸発させ、得られた残渣を加温無水エタノール20～25 mlに溶解し、活性炭で処理し、濾過する。濾液を濃縮し、乾燥アセトン数mlを加える。この溶液を数時間攪拌すると、固体物が生成する。これを濾取し、水/エタノール/アセトンからもう1回再結晶化して、3-(2-カルボキシ-2-ホスホノエチル)-1-(2-チオエチル)ピリジニウムクロリドを得る。

40

例 2 7

2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-3-(3-ピリジル)プロパン酸の合成



I. 2-ジメトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-3-(3-ピリジル)プロパン酸エチルの合成

亜リン酸ジメチル 30.13 g (0.274 モル) 中 (Liebig s Annalen der Chemie, 703, 37-43 (1967) のように合成された) 2-オキソ-3-(3-ピリジル)プロパン酸エチル 11.64 g (0.060 モル) の懸濁液を 20 ~ 30 ° で 3 日間攪拌する。過剰の亜リン酸ジメチルを高真空下約 55 ° の浴温でロータリーエバポレーターにより除去し、粘稠橙色油状物 21.1 g を得る。これはシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより溶離液としてクロロホルム/メタノール (20/1) を用いて精製する。約 6 ~ 8 g の純粋な生成物を油状物として得る。

10

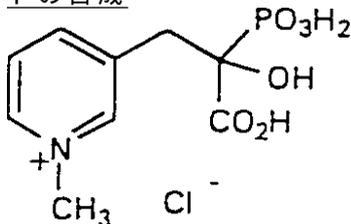
II. 2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-3-(3-ピリジル)プロパン酸の合成

上記エステル約 6 g を 12 N HCl 50 ml に溶解し、溶液を還流下で 5 時間加熱する。溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、粘稠油状物を得る。これを水約 5 ml に溶解し、フラスコをガラス棒でこすって、固体物を形成させる。固体物を濾取し、水数 ml で洗浄する。高真空下 76 ° で一夜乾燥後、白色固体物として純粋な 2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-3-(3-ピリジル)プロパン酸約 2.7 g を得る。

20

例 28

3-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノエチル)-1-メチルピリジニウムクロリドの合成

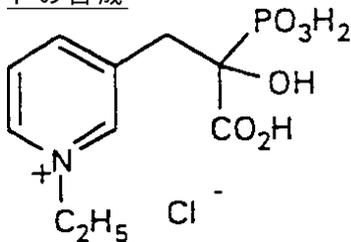


この化合物は、2-ジメトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-3-(3-ピリジル)プロパン酸エチルから出発して、例 24 で示された方法に従い製造する。

30

例 29

3-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノエチル)-1-エチルピリジニウムクロリドの合成

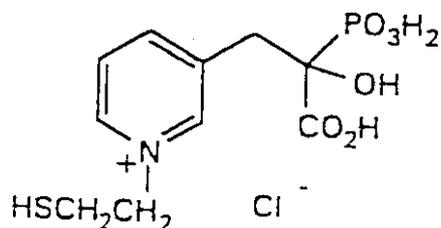


この化合物は、2-ジメトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-3-(3-ピリジル)プロパン酸エチルから出発して、例 25 で示された方法に従い製造する。

40

例 30

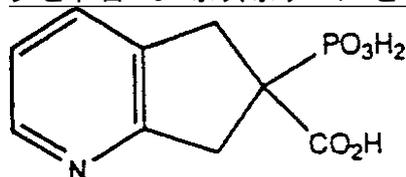
3-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノエチル)-1-(2-チオエチル)ピリジニウムクロリドの合成



この化合物は、2-ジメトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-3-(3-ピリジル)プロパン酸エチルから出発して、例26で示された方法に従い製造する。

例31

ジヒドロ-6-ホスホノ-1-ピリンジン-6-カルボン酸の合成

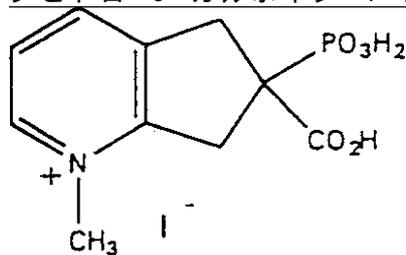


氷浴中窒素雰囲気下で攪拌された無水ジメチルスルホキシド(DMSO)70mlに鉱油中60%NaH1.6g(0.04モル)を加える。これが溶解したとき、その溶液(0°でなお攪拌している)にDMSOのトリエチルホスホノアセテート(4.48g、0.02モル)の溶液を滴下する。反応混合液を室温で1時間攪拌する。次いでそれにDMSO15ml中2,3-ビス(クロロメチル)ピリジン(D.Tsudaら,Chem.Pharm.Bull.1,142(1953)参照)3.48g(0.02モル)の溶液を滴下する。混合液を室温で1時間、その後80°で1~3時間攪拌する。DMSOを真空下で除去し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより塩化メチレン中5~15%エタノール勾配溶離液を用いて精製する。

上記エステルは、それを6N HCl中で20時間還流することにより加水分解する。反応溶液を濃縮して、それを氷で冷却すると、沈殿物が生成する。これを水から再結晶化して、ジヒドロ-6-ホスホノ-1-ピリンジン-6-カルボン酸を得る。

例32

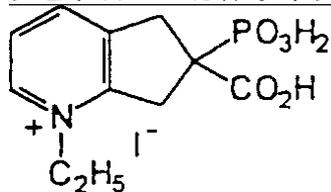
ジヒドロ-6-カルボキシ-1-メチル-6-ホスホノ-1-ピリンジニウムヨードの合成



この化合物は、ジヒドロ-6-ホスホノ-1-ピリンジン-6-カルボン酸から出発して、例2の方法により得る。

例33

ジヒドロ-6-カルボキシ-1-エチル-6-ホスホノ-1-ピリジニウムヨードの合成



この化合物は、ジヒドロ-6-ホスホノ-1-ピリンジン-6-カルボン酸から出発して、例3の方法により得る。

例34

ジヒドロ-6-カルボキシ-1-フェニルメチル-6-ホスホノ-1-ピリジニウムブロミドの合成

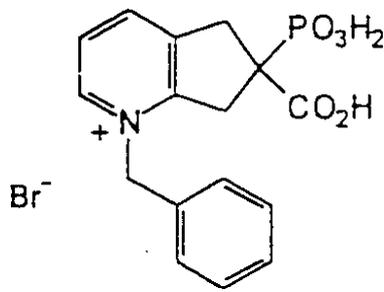
10

20

30

40

50

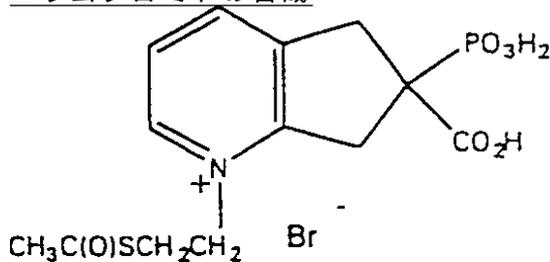


この化合物は、ジヒドロ-6-ホスホノ-1-ピリジン-6-カルボン酸から出発して、例4の方法により得る。

10

例35

ジヒドロ-1-[2-(アセチルチオ)エチル]-6-カルボキシ-6-ホスホノ-1-ピリンジニウムブロミドの合成



CH₃C(O)SCH₂CH₂

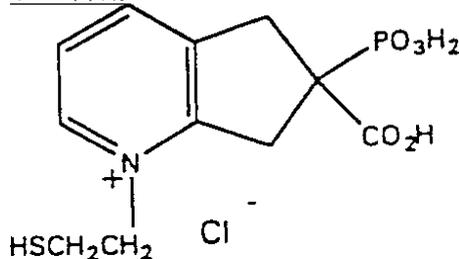
Br⁻

20

この化合物は、ジヒドロ-6-ホスホノ-1-ピリンジン-6-カルボン酸から出発して、例5の方法により得る。

例36

ジヒドロ-6-カルボキシ-6-ホスホノ-1-(2-チオエチル)-1-ピリンジニウムクロリドの合成



HSCH₂CH₂

Cl⁻

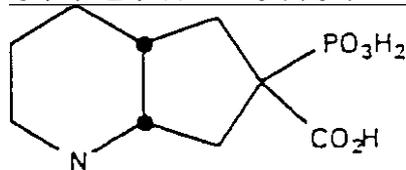
30

水中ジヒドロ-1-(2-アセチルチオエチル)-6-カルボキシ-6-ホスホノ-1-ピリンジニウムブロミド(例35)3.0gの溶液を塩化物形の陰イオン交換樹脂のカラムに通す。溶出液を約10mlに濃縮し、等容量の12N HClを加える。溶液を窒素雰囲気下におき、還流下で12時間加熱する。溶液を濃縮乾固し、残渣を水/エタノールから再結晶化して(窒素雰囲気中で空気への暴露を最少にする)、ジヒドロ-6-カルボキシ-6-ホスホノ-1-(2-チオエチル)-1-ピリンジニウムクロリドを得る。

例37

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

40

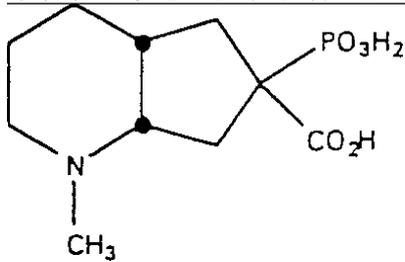


PtO₂ 0.5g含有H₂O 50ml中ジヒドロ-6-ホスホノ-1-ピリンジン-6-カルボン酸(例31)1.0gにパール装置により40PSI、50°で3日間水素付加する。触媒を濾去し、濾液を真空下で乾固させる。得られた固体物を最少量の水に溶解し、エタノールのゆっくりした添加で沈殿させ、オクタヒドロ-6-ホスホノ-1-ピリンジン-6-カルボン酸を得る。

50

例 3 8

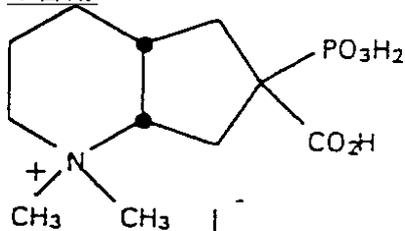
オクタヒドロ-1-メチル-6-ホスホノ-1-ピリンジン-6-カルボン酸の合成



水 50 ml 中ジヒドロ-6-カルボキシ-1-メチル-6-ホスホノ-1-ピリンジニウムヨード (例 3 2) 2.0 g 及び PtO_2 1.0 g の懸濁液にパール装置により 40 PSI、 50° で 2 日間水素付加する。触媒を濾去した後、濾液を蒸発乾固させる。残渣を水/アセトンから再結晶化して、オクタヒドロ-1-メチル-6-ホスホノ-1-ピリンジン-6-カルボン酸を得る。

例 3 9

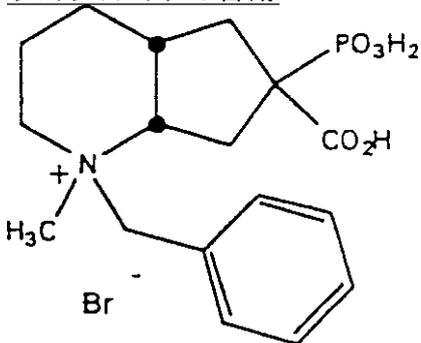
オクタヒドロ-6-カルボキシ-1,1-ジメチル-6-ホスホノ-1-ピリンジニウムヨードの合成



この化合物は、オクタヒドロ-1-メチル-6-ホスホノ-1-ピリンジン-6-カルボン酸から出発して、例 2 の方法により得る。

例 4 0

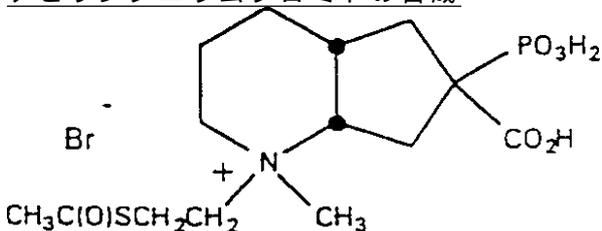
オクタヒドロ-6-カルボキシ-1-メチル-6-ホスホノ-1-フェニルメチル-1-ピリンジニウムブロミドの合成



この化合物は、オクタヒドロ-1-メチル-6-ホスホノ-1-ピリンジン-6-カルボン酸から出発して、例 4 の方法により得る。

例 4 1

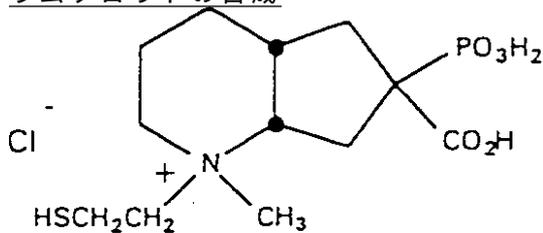
オクタヒドロ-1-[2-(アセチルチオ)エチル]-6-カルボキシ-1-メチル-6-ホスホノピリンジニウムブロミドの合成



この化合物は、オクタヒドロ-1-メチル-6-ホスホノ-1-ピリンジン-6-カルボン酸から出発して、例 5 の方法により得る。

例 4 2

オクタヒドロ-6-カルボキシ-1-メチル-6-ホスホノ-1-(2-チオエチル)ピリンジニウムクロリドの合成

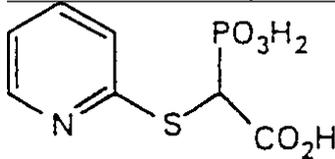


この化合物は、オクタヒドロ-1-[2-(アセチルチオ)エチル]-6-カルボキシ-1-メチル-6-ホスホノピリンジニウムブロミドから出発して、例 3 6 の方法により得る。

10

例 4 3

2-ホスホノ-2-(2-ピリジニルチオ)酢酸の合成



I. 2-(ジエトキシホスフィニル)-2-(2-ピリジニルチオ)酢酸エチルの合成

無水トルエン 50 ml 中水素化ナトリウム 0.24 g (0.01 モル) の懸濁液を氷浴中乾燥窒素雰囲気下で攪拌する。これにトリエチルホスホノアセテート 2.24 g (0.01 モル) を 15 分間かけて滴下する。反応液を氷浴から取出し、室温で 1 時間攪拌する。それを再び氷中で冷却し、それにトルエン 30 ml 中 2,2-ジピリジルジスルフィド (2.20 g, 0.01 モル) の溶液を速やかに加える。反応液を 0 ° で 1 時間攪拌し、その後第二部分の NaH (0.24 g, 0.01 モル) を加える。反応液を室温まで加温し、更に 18 時間攪拌する。それを濾過し、濾液を真空下で蒸発させて油状物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、トリエステルを得る。

20

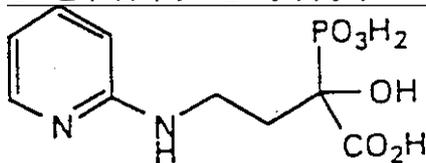
II. 2-ホスホノ-2-(2-ピリジニルチオ)酢酸の合成

6 N HCl 25 ml 中上記トリエステル (2.0 g) を還流下で 12 時間加熱する。溶液を真空下ロータリーエバポレーターで乾固させる。残渣を水に再溶解し、再び蒸発乾固させて、HCl の除去を完了する。次いで残渣を水に溶解し、エタノールのゆっくりした添加により再沈殿させ、2-ホスホノ-2-(2-ピリジニルチオ)酢酸を得る。

30

例 4 4

2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-(2-ピリジルアミノ)ブタン酸の合成



I. 2-オキソ-4-(2-ピリジルアミノ)ブタン酸エチルの合成

無水テトラヒドロフラン 50 ml 中 2-アミノピリジン 9.4 g (0.10 モル) 及び 2-オキソ-3-ブテン酸エチル (例 1) 12.8 g (0.10 モル) の溶液を 30 ~ 60 ° で 1 日間攪拌する。溶媒を真空下で除去し、得られた粗製生成物を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

II. 2-ジエトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-4-(2-ピリジルアミノ)ブタン酸エチルの合成

亜リン酸ジエチル 6.9 g (0.05 モル) 中 2-オキソ-4-(2-ピリジルアミノ)ブタン酸エチル 3.36 g (0.01 モル) の混合液を 20 ~ 30 ° で 4 日間攪拌する。過剰の亜リン酸ジエチルを真空下ロータリーエバポレーターで除去し、粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより溶離液としてクロロホルム/エタノールを用いて

50

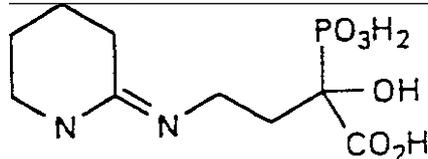
精製する。

III. 2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-(2-ピリジルアミノ)ブタン酸の合成

上記トリエステルは、それを6N HCl中で1日間還流することにより加水分解する。水性HClを真空下で除去し、残渣を水に溶解し、活性炭で処理し、濾過する。濾液を再び蒸発乾固させる。残渣を水数mlに溶解し、エタノールを加えて、生成物を沈殿させる。これを更に水/エタノールから再結晶化して、2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-(2-ピリジルアミノ)ブタン酸を得る。

例 4 5

2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-[(2-ピペリジニリデン)アミノ]ブタン酸の合成

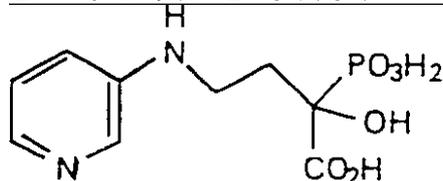


10

2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-(2-ピリジルアミノ)ブタン酸(1.5g)、蒸留水100ml及び炭素担持パラジウム触媒0.5gの混合液にパール装置により40PSIで2日間水素付加する。触媒を濾去し、濾液を真空下で蒸発乾固させる。得られた粗製生成物を水/エタノールからの再結晶化により精製し、2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-[(2-ピペリジニリデン)アミノ]ブタン酸を得る。

例 4 6

2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-(3-ピリジルアミノ)ブタン酸の合成



20

I. 2-オキソ-4-(3-ピリジルアミノ)ブタン酸エチルの合成

無水テトラヒドロフラン50ml中3-アミノピリジン9.4g(0.10モル)及び2-オキソ-3-ブテン酸エチル(例1)12.8g(0.10モル)の溶液を30~50°で1日間攪拌する。溶媒を真空下で除去し、得られた粗製生成物を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。

30

II. 2-ジエトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-4-(3-ピリジルアミノ)ブタン酸エチルの合成

亜リン酸ジエチル6.9g(0.05モル)中2-オキソ-4-(3-ピリジルアミノ)ブタン酸エチル3.36g(0.01モル)の混合液を20~30°で4日間攪拌する。過剰の亜リン酸ジエチルを真空下ロータリーエバポレーターで除去し、粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより溶離液としてクロロホルム/エタノールを用いて精製する。

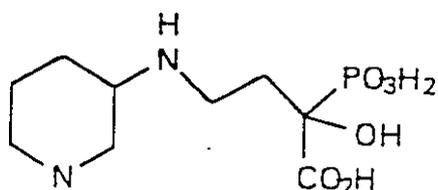
III. 2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-(3-ピリジルアミノ)ブタン酸の合成

上記トリエステルは、それを6N HCl中で1日間還流することにより加水分解する。水性HClを真空下で除去し、残渣を水に溶解し、活性炭で処理し、濾過する。濾液を再び蒸発乾固させる。残渣を水数mlに再溶解し、エタノールを加えて、生成物を沈殿させる。これを更に水/エタノールから再結晶化して、2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-(3-ピリジルアミノ)ブタン酸を得る。

40

例 4 7

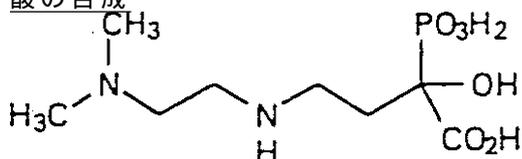
2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-3-(3-ピペリジルアミノ)ブタン酸の合成



蒸留水 50 ml 中 2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-4-(3-ピリジルアミノ)ブタン酸 1 g 及び 10% Pd/C 触媒 0.5 g の混合液をパール装置により 40 PSI で 2 日間水素付加に付す。触媒を濾去し、濾液を数 ml に濃縮する。エタノールをゆっくり加えて、生成物の沈殿を行い、これを水/エタノールからの再結晶化で更に精製する。

例 4 8

4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノ]-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸の合成



I. 4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノ]-2-オキソブタン酸エチルの合成

無水テトラヒドロフラン 50 ml 中 2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミン 8.8 g (0.10 モル) 及び 2-オキソ-3-ブテン酸エチル (例 1 参照) 12.8 g (0.10 モル) の溶液を環境温度で 1 日間攪拌する。溶媒を真空下で除去し、得られた粗製生成物を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。

II. 2-ジエトキシホスフィニル-4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノ]-2-ヒドロキシブタン酸エチルの合成

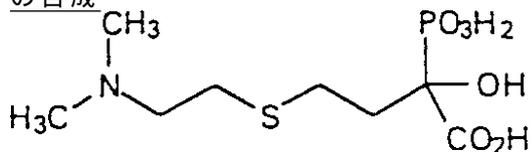
亜リン酸ジエチル 6.9 g (0.05 モル) 中 4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノ]-2-オキソブタン酸エチル 2.15 g (0.01 モル) の混合液を 20~30 ° で 4 日間攪拌する。過剰の亜リン酸ジエチルを真空下ロータリーエバポレーターで除去し、粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより溶離液としてクロロホルム/エタノールを用いて精製する。

III. 4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノ]-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸の合成

上記トリエステルは、それを 6 N HCl 中で 1 日間還流することにより加水分解する。水性 HCl を真空下で除去し、残渣を水に溶解し、活性炭で処理し、濾過する。濾液を再び蒸発乾固させる。残渣を水数 ml に溶解し、エタノールを加えて、生成物を沈殿させる。これを更に水/エタノールから再結晶化して、4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノ]-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸を得る。

例 4 9

4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルチオ]-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸の合成



I. 4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルチオ]-2-オキソブタン酸エチルの合成

無水テトラヒドロフラン 50 ml 中 2-(N,N-ジメチル)エチルメルカプタン 10.5 g (0.10 モル) 及び 2-オキソ-3-ブテン酸エチル (例 1 参照) 12.8 g (0.10 モル) の溶液を環境温度で 1 日間攪拌する。溶媒を真空下で除去し、得られた粗製生成物を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。

II. 2-ジエトキシホスフィニル-4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルチオ]-2-ヒドロキシブタン酸エチルの合成

10

20

30

40

50

亜リン酸ジエチル 6.9 g (0.05 モル) 中 2-[4-(N,N-ジメチルアミノ)エチルチオ]-2-オキソブタン酸エチル 2.33 g (0.01 モル) の混合液を 20~30 ° で 4 日間攪拌する。過剰の亜リン酸ジエチルを真空ロータリーエバポレーターで除去し、粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより溶離液としてクロロホルム/エタノールを用いて精製する。

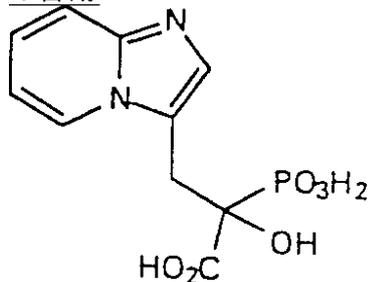
III. 4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルチオ]-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸の合成

上記トリエステルは、それを 6 N HCl 中で 1 日間還流することにより加水分解する。水性 HCl を真空下で除去し、残渣を水に溶解し、活性炭で処理し、濾過する。濾液を再び蒸発乾固させる。残渣を水数 ml に再溶解し、エタノールを加えて、生成物を沈殿させる。これを更に水/エタノールから再結晶化して、4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルチオ]-2-ヒドロキシ-2-ホスホノブタン酸を得る。

10

例 50

2-ヒドロキシ-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-ホスホノプロパン酸の合成



20

I. 3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン)カルボキサルデヒドの合成

66%プロパン酸 15 ml 中 (Lombardino, J. Org. Chem., 30, 2403 (1965) により製造された) 3-(N,N-ジメチルアミノメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 1.75 g (0.01 モル) 及びヘキサメチレンテトラミン 1.40 g (0.01 モル) の溶液を 66%プロパン酸 10 ml 中ヘキサメチレンテトラミン 1.4 g の還流溶液に 2~3 時間かけて滴下する。反応液を還流下で更に 2 時間加熱し、その後室温まで冷却する。水を加えて、3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン)カルボキサルデヒドを沈殿させる。

30

II. 2-オキソ-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)プロパン酸エチルの合成

無水エーテル約 100 ml 中 NaH 3.6 g (0.15 モル) の攪拌氷冷懸濁液にエーテル 50 ml 中 3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン)カルボキサルデヒド 12.85 g (0.088 モル) 及び N,N-ジメチルグリシンエチルエステル 23.4 g (0.178 モル) の混合液を加える。これを約 1 時間かけて加える。反応混合液を約 18 時間攪拌し、その間にそれを室温まで加温する。次いでそれを氷冷し、飽和水性 NH₄Cl 約 50 ml を加える。各層を分離し、水層をエーテルで抽出する。合わせた有機層を乾燥し、高真空下で蒸留して、2-(N,N-ジメチルアミノ)-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン)プロパン酸エチルを得る。これをエーテル (20 ml) 及び 1 N HCl (20 ml) の混合液に溶解し、急速に攪拌する。これに pH が 1 以下になるまで濃 HCl を加える。混合液を更に 10 分間攪拌し、エーテル層を除去 (廃棄) する。水をエーテル中に何もなくなるまでエーテルで更に抽出する。次いで水を固体 NaHCO₃ で約 pH 7 にする。固体物が沈殿するが、これを濾取し、水洗し、乾燥して、2-オキソ-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)プロパン酸エチルを得る。

40

III. 2-ジメトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)プロパン酸エチルの合成

亜リン酸ジメチル 5.5 g (0.05 モル) 中 2-オキソ-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)プロパン酸エチル (2.32 g、0.01 モル) の懸濁液を環境温度で 3 日間攪拌する。過剰の亜リン酸ジメチルを高真空下約 55 ° の浴温でロータリーエバポレーターにより除去して、粗製生成物を得る。これをシリカゲルフラッシュクロマトグラ

50

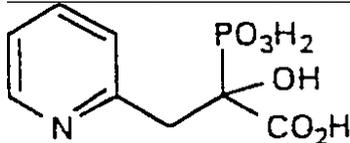
フィーにより精製し、2-ジメトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-3-(イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-イル)プロパン酸エチルを得る。

IV. 2-ヒドロキシ-3-(イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-イル)-2-ホスホノプロパン酸の合成

上記エステル(1.5g)は、それを12N HCl 20mlに溶解して、溶液を還流下で6時間加熱することにより加水分解する。溶液をロータリーエバポレーターで乾固させる。蒸留水(20ml)を加え、溶液を再び蒸発乾燥する。残渣を最少必要量の温水から再結晶化して、2-ヒドロキシ-3-(イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-イル)-2-ホスホノプロパン酸を得る。

例 5 1

2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-3-(2-ピリジニル)プロパン酸の合成



I. 2-ジメトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-3-(2-ピリジニル)プロパン酸エチルの合成

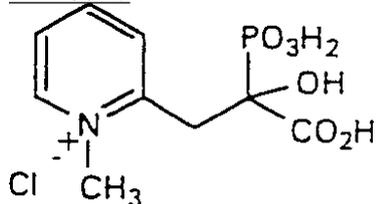
亜リン酸ジメチル30.13g(0.274モル)中(Liebig's Annalen der Chemie, 703, 37-43(1967)で3-カルボキサリデヒドピリジンに関する場合と類似した化学により2-カルボキサリデヒドピリジンから合成された)2-オキソ-3-(2-ピリジニル)プロパン酸エチル11.64g(0.060モル)の懸濁液を20~30°で3日間攪拌する。過剰の亜リン酸ジメチルを高真空下約55°の浴温でロータリーエバポレーターにより除去して粗製生成物を得る。これはシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより溶離液としてクロロホルム/メタノール(20/1)を用いて精製する。

II. 2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-3-(2-ピリジニル)プロパン酸の合成

上記エステル約6gを12N HCl 50mlに溶解し、溶液を還流下で5時間加熱する。溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、粘稠油状物を得る。これを水約5mlに溶解し、フラスコをガラス棒でこすって、固体物を形成させる。固体物を濾取し、水数mlで洗浄する。これをデシケーターで乾燥し、2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-3-(2-ピリジニル)プロパン酸を得る。

例 5 2

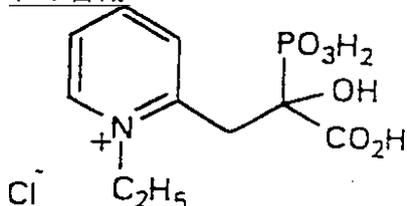
2-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノエチル)-1-メチルピリジニウムクロリドの合成



この化合物は、2-ジメトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-3-(2-ピリジニル)プロパン酸エチル(例51)から出発して、例24で示された方法に従い製造する。

例 5 3

2-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノエチル)-1-エチルピリジニウムクロリドの合成



10

20

30

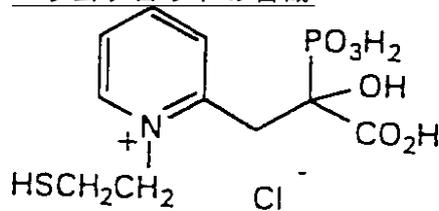
40

50

この化合物は、2-ジメトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-3-(2-ピリジニル)プロパン酸エチル(例51)から出発して、例25で示された方法に従い製造する。

例54

2-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノエチル)-1-(2-チオエチル)ピリジニウムクロリドの合成

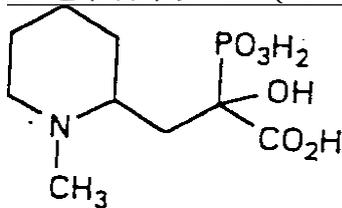


10

この化合物は、2-ジメトキシホスフィニル-2-ヒドロキシ-3-(2-ピリジニル)プロパン酸エチル(例51)から出発して、例26で示された方法に従い製造する。

例55

2-ヒドロキシ-3-(1-メチル-2-ピペリジニル)-2-ホスホプロパン酸の合成

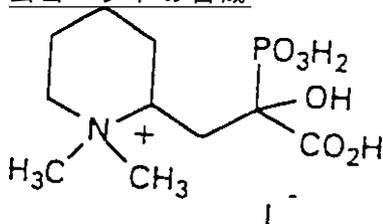


20

蒸留水50ml中1-メチル-2-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノエチル)ピリジニウムヨード1g及びパラジウム炭触媒0.5gの混合液にパール装置により40PSIで約2日間水素付加する。触媒を濾去し、濾液を蒸発乾固させる。残渣をエタノールで摩砕して固体物を得、これを濾取する。それを水/エタノールから再結晶化し、2-ヒドロキシ-3-(1-メチル-2-ピペリジニル)-2-ホスホプロパン酸を得る。

例56

N,N-ジメチル-2-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノエチル)ピペリジニウムヨードの合成

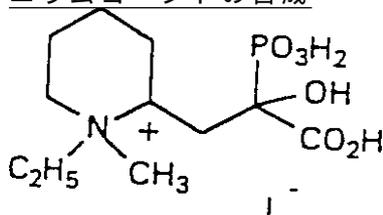


30

これは、2-ヒドロキシ-3-(1-メチル-2-ピペリジニル)-2-ホスホプロパン酸から出発して、例2で用いられた方法により製造する。

例57

N-エチル-N-メチル-2-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノエチル)ピペリジニウムヨードの合成



40

これは、2-ヒドロキシ-3-(1-メチル-2-ピペリジニル)-2-ホスホプロパン酸から出発して、例3で用いられた方法により製造する。

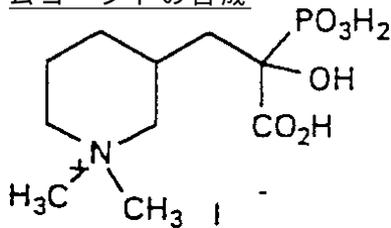
例58

N-[2-(アセチルチオ)エチル]-N-メチル-2-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-

50

例 6 3

N, N-ジメチル-3-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノエチル)ピペリジニウムヨードの合成

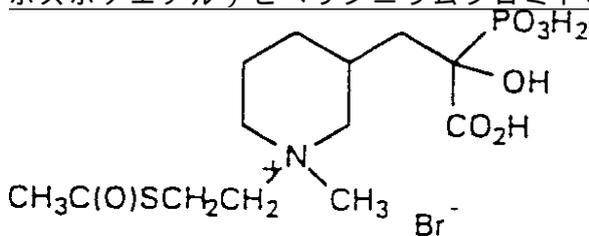


これは、2-ヒドロキシ-3-(1-メチル-3-ピペリジニル)-2-ホスホノプロパン酸から出発して、例2で用いられた方法により製造する。

10

例 6 4

N-[2-(アセチルチオ)エチル]-N-メチル-3-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノエチル)ピペリジニウムブロミドの合成

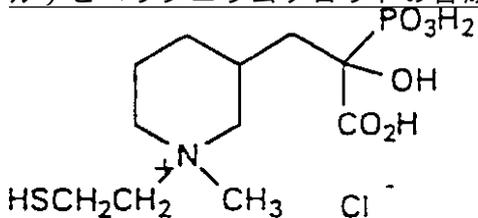


これは、2-ヒドロキシ-3-(1-メチル-3-ピペリジニル)-2-ホスホノプロパン酸から出発して、例5で用いられた方法により製造する。

20

例 6 5

N-メチル-N-(2-チオエチル)-3-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノエチル)ピペリジニウムクロリドの合成



これは、N-[2-(アセチルチオ)エチル]-N-メチル-3-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシ-2-ホスホノエチル)ピペリジニウムブロミドから出発して、例6で用いられた方法により製造する。

30

例 6 6

下記組成を有したカプセルを製造する：

活性成分

mg/カプセル

2-ヒドロキシ-2-ホスホノ-3-(ピリジル)プロパン酸 350.0

賦形剤

ラクトース 90.0

微結晶セルロース 60.0

ステアリン酸マグネシウム 1.0

上記組成を有したカプセルは下記のような常法を用いて製造する：

活性成分をターンシェレブレンダーで約10分間にわたり微結晶セルロースと混和する。

得られた混合物を80メッシュスクリーン装備のハンマーミルに通す。

40

50

混合物をラクトースと一緒にツインシエルブレンダーに戻し、その後約15分間混和する。

次いでステアリン酸マグネシウムを加え、更に5分間ブレンドする。次いで得られたブレンドをピストン作動カプセル充填機で圧縮する。

例1～65に従い製造されたいずれの化合物も、上記で製造されたカプセルでその活性成分の代わりに用いてよい。

例67

下記組成を有した錠剤を製造する：

活性成分	mg/錠剤	
3 - (2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシ - 2 - ホスホノエチル) - 1 - (2 - チオエチル) ピリジニウムクロリド	700.0	10
賦形剤		
ラクトース (スプレードライ)	200.0	
デンプン (1500)	100.0	20
ステアリン酸マグネシウム	25.0	

上記組成を有した錠剤は下記のような常法を用いて製造する：

活性成分をボールミルで約30分間かけてすりつぶす。次いですりつぶした活性成分をツインブレードミキサーでスプレードライラクトースと約20分間にわたりブレンドする。デンプンを混合物に加え、その後更に15分間混和する。ブレンドを標準錠剤プレスで錠剤に圧縮する。

例1～65に従い製造されたいずれの化合物も、上記で製造された錠剤でその活性成分の代わりに用いてよい。

例68

注射溶液は、pH = 7.4に調整された生理塩水溶液10.0ml及び例30の化合物7.0mgPを用いて常法により製造する。

4日間にわたり1日1回の注射で、体重約70kgの患者で悪性疾患の高カルシウム血症をかなり軽減させた。

例1～65に従い製造されたいずれの化合物も、上記で製造された注射でその活性成分の代わりに用いてよい。

例69

右膝に中度～重度の痛みと時折の腫脹がある、体重約92kg、年齢72歳のコーカサス系男性。約1年間にわたり着実に不快感が増してきた後に、彼は医者を訪れたところ、医者は右膝の骨関節炎の臨床診断を行い、その後X線診断で確認した。

アスピリン、ナプロセン及びケトプロフェンを含めた様々なNSAIDの改善療法期間後も、彼の症状は悪化し続け、彼の状態は退行しているようにみえた。彼は彼の医者のあるところに戻ったところ、医者は例67で記載されたように製造された錠剤を3月間にわたり食事の2時間前又は後に1日2回処方した。痛み及び腫脹の彼の臨床症状は、特に長時間の歩行で、3月間の療法後有意に改善した。1日2錠の投薬で3月間の結果から、療法は最初に処方された投与量の半分（即ち、1日1錠）で無期限に続けた。

例70

体重約65kg、年齢55歳の黒人女性は、両手の指関節の腫脹及び変形と、手指の強さ及び/又は機敏性の部分的喪失がある。視覚及びX線試験と米国リウマチ病協会（ARA）

で承認された様々な適切な臨床試験で、彼女はリウマチ様関節炎と診断された。

うまくいかない鎮痛及び抗炎症療法後に、彼女の医者は例 6 7 で製造された錠剤を 4 月間にわたり食事の 2 時間前又は後に 1 日 2 回処方した。1 月間の療法後に、彼女の指関節腫脹症状は顕著に改善し、彼女の指動き範囲は有意に増した；彼女は 4 月間のうち残りの期間も療法を続け、その後彼女の医者は更に 2 月間にわたり処方された用量を続けた。

例 7 1

年齢 1 2 歳、体重約 3 7 kg のスペイン系女性は、特発性若年性リウマチ様関節炎と医者に診断された。彼女の症状には多数関節の著しい炎症があり、熱及び圧痛を伴い、関節機能の急速な病的退化を示している。

彼女の医者は彼女をリウマチ医に差し向けたところ、彼は例 6 8 で記載されたように製造された溶液の 1 日注射 1 回の割合で 2 時間かけて投与する 3 日間の I V 投与による積極的な療法を直ちに処方した。I V 法の結果から、医者は例 6 7 で記載されたように製造された錠剤を 2 月間にわたり処方したところ、その間に彼女は顕著な改善を示し、動きが増して痛みが減少した。次の 2 月間、医者は、2 日間で 3 錠、即ち 1 日 2 錠と 1 日 1 錠とを交互に処方することにより、彼女の用量を元の経口用量の 3 / 4 に減少させた。この方法の結果から、投与量は、例 6 7 で記載されたように製造された錠剤を更に 4 月間にわたり毎日 1 錠彼女に与えることにより、元の用量の 1 / 4 に再び減少させた。

10

例 7 2

体重 6 2 kg の 6 0 歳コーカサス系女性は重度の背中痛をおこす。彼女の医者は、放射線医の助けで、おそらく骨粗鬆性骨喪失のせいで L 1 椎骨の圧迫骨折があると彼女を診断した。患者は例 6 7 で記載された操作に従い製造された 7 0 0 mg 錠剤の 3 月間にわたる 1 日 1 回の投薬法が処方された。7 0 0 mg 錠剤は所定食事の 2 時間前又は 2 時間後にのむ。3 月間後、投与量は例 6 6 で記載されたように製造された 3 5 0 mg カプセルに減少させ、3 月間にわたり 1 日おきで服用する。次いで彼女の医者は彼女を維持投薬管理に移し、彼女は 6 月間毎日 1 0 0 mg カプセルを服用した。6 月間の維持投薬管理後、患者は背中痛をもちやおこさなくなった。追跡 X 線では骨折を何も示さない。

20

例 7 3

体重 5 3 kg の 7 5 歳東洋系女性は転倒後に股関節骨折した。彼女は入院して、骨粗鬆症があると診断された。カルシトニン注射の治療法を処方した。カルシトニン注射は患者にとり苦痛で、彼女はカルシトニン法に従えなくなった。そこで彼女の医者は彼女の療法を経口ホスホネート法に切り換えた。彼女には例 6 7 で記載された操作に従い製造された 7 0 0 mg 錠剤を 1 月間にわたり 1 日 2 回投与した。この 1 月間療法の後、彼女には 7 0 0 mg 錠剤を 2 月間にわたり 1 日 1 回与えた。この 2 月間の後、彼女には例 1 6 で記載された操作に従い製造された 1 0 0 mg カプセルを 3 月間毎日与えた。彼女の医者への追跡訪問によると、光子吸収測定で調べられるような前腕の鉱質密度で見掛け上の減少を示していない。

30

例 7 4

体重 6 5 kg の 8 5 歳アメリカ原住民男性は医者に重度の背中痛と診断された。X 線では、骨粗鬆症によるかなりの骨喪失に起因した多くの小椎体崩壊を示す。患者には、各々例 6 7 及び 6 6 で記載された操作に従い製造された、同日に 8 時間離して服用される、7 0 0 mg 錠剤及び 3 5 0 mg カプセルの 2 月間法を処方した。この方法で 2 月間後に、彼の投与量は 2 月間にわたり 1 日 1 回 3 5 0 mg 錠剤に減少させた。X 線をとったところ、圧迫骨折が更にみられた。そこで彼は例 6 6 で記載された操作に従い製造された 1 0 0 mg カプセルの 6 月間にわたる 1 日 1 回の維持管理に移した。この 6 月間の後、骨密度に関する有意の見掛け上の減少は観察されなかった。

40

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)		A 6 1 P 19/10	
C 0 7 F 9/572 (2006.01)		C 0 7 F 9/572	Z
C 0 7 F 9/58 (2006.01)		C 0 7 F 9/58	Z
C 0 7 F 9/59 (2006.01)		C 0 7 F 9/59	
C 0 7 F 9/6506 (2006.01)		C 0 7 F 9/6506	

- (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)

- (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 ピンセント
アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、バターウッド、ドライブ、7064
- (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、アルディー、1

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特表平07-507046(JP,A)
特開平05-239075(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07F 9/00
A61K 31/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)