

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93108418.0

[51]Int.Cl⁵

C07F 9/38

[43]公开日 1994年6月8日

[22]申请日 93.5.29

[30]优先权

[32]92.5.29 [33]US[31]890,885

[32]92.5.29 [33]US[31]891,487

[32]92.5.29 [33]US[31]891,355

[32]92.5.29 [33]US[31]891,490

[32]92.5.29 [33]US[31]890,886

[32]92.5.29 [33]US[31]891,309

[32]93.5.7 [33]US[31]055,809

[71]申请人 普罗格特甘布尔药品有限公司

地址 美国纽约州

[72]发明人 S·M·丹泽罗-卡斯

F·H·艾贝丁诺

A·V·贝列斯

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 齐曾度

C07F 9/58 C07F 9/6503

C07F 9/547 A61K 31/66

说明书页数:

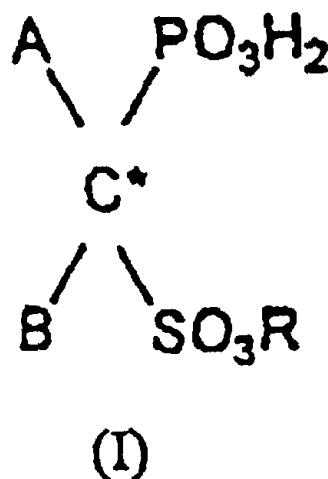
附图页数:

[54]发明名称 新型膦酰基磷酸酯化合物, 药物组合物,
以及治疗反常钙和磷酸盐代谢的方法

[57]摘要

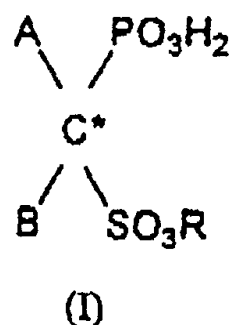
本发明涉及具有式(I)结构的膦酰基磷酸酯及其药物可接受的盐和酯:

本发明进一步涉及含有安全有效量的本发明的化合物和药物可接受赋形剂的药物组合物。最后, 本发明涉及治疗或预防在人或其它动物体中以反常钙和磷酸盐新陈代谢为表征的病态状况, 包括治疗或预防骨质疏松症和关节炎, 尤其是风湿性关节炎和骨关节炎。该方法包括给需要这样的治疗的人或其它动物服用安全有效量的本发明的化合物或组合物。



权利要求书

1. 式 (I) 的膦酰基磺酸酯及其药物可接受的盐和酯:



其中:

(A) (1) A 选自氢, 卤素, SR^1 , R^2SR^1 , 氨基, 羟基, 和取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 烷基;

(2) B 是

(a) $-\text{NH}_2$;

(b) 用一个或多个选自 $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{R}^3[-\text{N}(\text{R}^5)_3]^+$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{N})\text{R}^4$ 和 $-\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 的取代基取代的饱和或不饱和的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ 烷基链;

(c) 具有 2 至 15 个链原子的取代或未取代的、饱和或不饱和的杂烷基链, 其中所说链原子的一个或多个是氮;

(d) 具有 2 至 15 个链原子的饱和或不饱和的杂烷基链, 其中所说链原子的一个或多个选自 S 和 O, 以及其中所说杂烷基链是用一个或多个选自 $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{R}^3[\text{N}(\text{R}^5)_3]^+$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{S})\text{R}^4$,

$-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 和 $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ 的取代基取代的；或

(e) $R^6 - L -$ ，其中

(i) L选自零，N， $-N(R^5)_3^+$ ，S，O，取代或未取代的饱和或不饱和的 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基链，以及含2至15个链原子的取代或未取代的饱和或不饱和的杂烷基链，其中所说链原子的一个或多个是N，S，或O，和

(ii) R^6 选自饱和的单环或多环的碳环的环，不饱和的单环或多环的碳环的环，饱和的单环或多环的杂环的环，及不饱和的单环或多环的杂环的环，其中 R^6 可用一个或多个任意地选自氢， $-R^3 SR^1$ ，取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基， $-R^3 OR^4$ ， $-R^3 CO_2 R^4$ ， $-R^3 O_2 CR^4$ ， $-R^3 N(R^4)_2$ ， $R^3 [-N(R^5)_3]^+$ ， $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ ， $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ ， $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ ， $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ ，卤素， $-R^3 C(O)R^4$ ，芳烷基，硝基，取代或未取代的芳基，以及羟基的取代基取代；和

(3) (a) R^1 任意地选自氢， $-C(O)R^7$ ， $-C(S)R^7$ ， $-C(O)N(R^7)_2$ ， $-C(O)OR^7$ ， $-C(S)N(R^7)_2$ 和 $-C(S)OR^7$ ，其中 R^7 是氢或是取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基；

(b) R^2 是取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基；

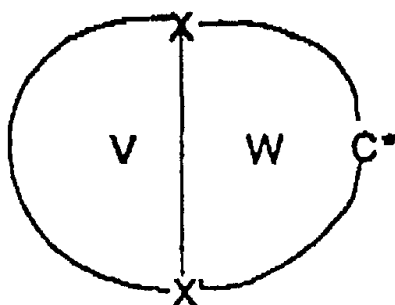
(c) R^3 选自零和取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基；

(d) R^4 任意地选自氢，取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基，和 $-R^2 SR^1$ ；和

(e) R^3 任意地选自取代或未取代的 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基，

取代或未取代的苯基，苄基和 $-R^2-S-R^1$ ；

或 (B) A 和 B 一起与 C^* 共价连接形成具有下式结构的单环或双环的环：



其中

(1) W 是取代或未取代的饱和或不饱和的含有 C^* 、X 和 X' 的碳环的环，其中所说碳环的环有共有 3 至 6 个环碳原子；或是取代或未取代的饱和或不饱和的含有 C^* 、X 和 X' 的杂环的环，所说杂环的环共有 4 至 6 个环原子，其中所说的环原子的一个或多个是 N，O，或 S；

(2) V 是零，取代或未取代的饱和或不饱和的含有 X 和 X' 的碳环的环，所说碳环的环共有 3 至 8 个环碳原子；或是取代或未取代的饱和或不饱和的含 X 和 X' 的杂环的环，所说杂环的环共有 3 至 8 个环原子，其中所说环原子的一个或多个是 N，O 或 S；和

(3) X 和 X' 任意地是 N 或 C；

只是如果 V 的 W 都不是含氮杂环时，那么 V 或 W 的至少一个是用一个或多个选自 $-R^3-N(R^4)_2$ ， $R^3[-N(R^4)_3]^+$ ， $-R^3-N(R^4)C(O)R^4$ ， $-R^3-N(R^4)C(S)R^4$ ，

$-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 和 $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ 的取代基所取代；并且

其中 R 选自氢，低级烷基，低级酰氧烷基，氨基羰基氧烷基，新戊酰氧甲基，内酯酰基，低级烷氧酰氧烷基，烷氧基烷基，胆碱和酰氨烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 A 是羟基，其中 B 是取代或未取代的饱和或不饱和的含 2 至 15 个链原子的杂烷基链，其中所说链原子的一个或多个是氮或者 B 是 $R^6 - L -$ 。

3. 根据权利要求 2 的化合物，其中 B 是 $R^6 - L -$ 。

4. 根据权利要求 3 的化合物，其中 L 是零，N， $N(R^5)_3^+$ ， $C_1 \sim C_{15}$ 烷基链，或具有 2 至 15 个链原子的含氮杂烷基链。

5. 根据权利要求 4 的化合物，其中 L 是 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基链。

6. 根据权利要求 5 的化合物，其中所说 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基链是用一个或多个选自 $-R^3 SR^1$ ，氢，取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基， $-R^3 OR^4$ 和 $-R^3 CO_2R^4$ 的取代基取代的。

7. 根据权利要求 4 的化合物，其中 L 是含有 2 至 15 个链原子的含氮杂烷基链。

8. 根据权利要求 7 的化合物，其中所说含氮杂烷基链是用一个或多个选自 $-R^3 SR^1$ ，氢， $-R^3 N(R^4)_2$ ， $-R^3 [N(R^5)_3]^+$ 和 $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ 的取代基取代的。

9. 根据权利要求 3 的化合物，其中 R^6 是单环杂环部分。

10. 根据权利要求 9 的化合物，其中 R^6 是选自吡啶、嘧啶、哌啶、吡啶鎓、嘧啶鎓和哌啶鎓的六元杂环的环部分，或是 R^6 是选

自咪唑、吡咯、吡咯烷，咪唑鎓、吡咯鎓和吡咯烷鎓的五元杂环的环部分。

1 1 . 根据权利要求 3 的化合物，其中 R^6 是多环杂环部分。

1 2 . 根据权利要求 1 1 的化合物，其中 R^6 是稠合到五元环上的六元环，所说的多环杂环选自吡啶，吡啶鎓，4-氮茛，咪唑-(1, 2-a-)吡啶，咪唑-(1, 2-a-)吡啶鎓，和 4-氮茛鎓，或 R^6 是所说的六元环稠合到六元环上，所说的多环杂环选自喹啉，异喹啉，四氢喹啉，八氢喹啉，喹啉鎓，异喹啉鎓，四氢喹啉鎓，或八氢喹啉鎓。

1 3 . 根据权利要求 3 的化合物，其中 R^6 是单环碳环部分。

1 4 . 根据权利要求 1 3 的化合物，其中 R^6 是环庚基或环己基

1 5 . 根据权利要求 3 的化合物，其中 R^6 是用一个或多个选自氢， $-R^3SR^1$ ， $-R^3N(R^4)_2$ ， $R[-N(R^5)_3]^+$ 和 $-R^3N(R^4)C(O)R^4$ 的取代基取代的。

1 6 . 根据权利要求 4 的化合物，其中 B 是含有 2 至 15 链原子的杂烷基链，其中一个或多个链原子是氮。

1 7 . 根据权利要求 1 6 的化合物，其中所说杂烷基链是用一个或多个选自 $-R^3SR^1$ ，氢，取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基， $-R^3OR^4$ ， $-R^3CO_2R^4$ ， $-R^3-N(R^4)_2$ ， $R^3[-N(R^5)_3]^+$ 和 $-R^3N(R^4)C(O)R^4$ 的取代基取代的。

1 8 . 根据权利要求 2 的化合物，其中 R^4 是氢。

1 9 . 根据权利要求 2 的化合物，其中 R^1 是氢， $-C(O)R^7$ ， $C(S)R^7$ 或 $C(O)N(R^7)_2$ 。

20. 根据权利要求1的化合物，其中A和B与C*一起形成双环的环，其中X和X'都是碳原子。

21. 根据权利要求20的化合物，其中W是含有C*，X和X'的五元碳环的环。

22. 根据权利要求21的化合物，其中V是五元环或六元环。

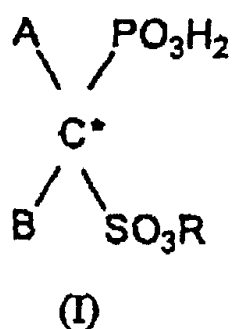
23. 根据权利要求22的化合物，其中V是含至少一个环氮原子的杂环。

24. 根据权利要求20的化合物，其中所说双环的环是用一个或多个选自 $-R^3SR^1$ ，氢，取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基， $-R^3OR^4$ ， $-R^3CO_2R^4$ ， $-R^3O_2CR^4$ ， $-R^3N(R^4)_2$ ， $-R^3[N(R^5)_3]^+$ ， $-R^3N(R^4)C(O)R^4$ ， $-R^3N(R^4)C(S)R^4$ ， $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ 和 $-R^3C(O)N(R^4)_2$ 的取代基所取代的。

25. 根据权利要求24的化合物，其中所说双环的环是用一个或多个 $-R^3SR^1$ ，氢， $-R^3N(R^4)_2$ ， $-R^3CO_2R^4$ ， $-R^3[N(R^5)_3]^+$ ，或 $-R^3N(R^4)C(O)R^4$ 取代的，并且 R^4 是 R^3SR^1 或氢。

26. 根据权利要求25的化合物，其中 R^1 是氢， $-C(O)R^7$ ， $-C(S)R^7$ ，或 $-C(O)N(R^7)_2$ 。

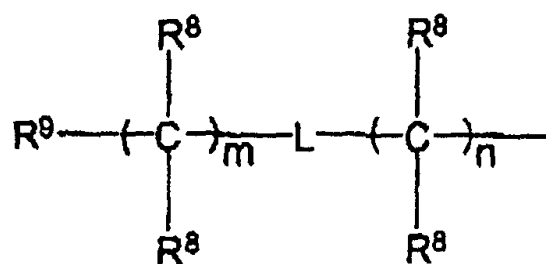
27. 根据式(I)的磷酰基磺酸酯及其药物可接受的盐和酯：



其中

(A) (1) A 是羟基, 和

(2) B 是



其中

(a) m 是 0 至 10 的整数, n 是 0 至 10 的整数, 并且 m + n 是 0 至 10 的整数;

(b) R⁸ 任意地选自零, -R³SR¹, 氢, 取代或未取代的 C₁~C₈ 烷基, -R³OR⁴, -R³CO₂R⁴, -R³O₂CR⁴, -R³N(R⁴)₂, -R³[N(R⁵)₃]⁺, -R³N(R⁴)C(O)R⁴, -R³N(R⁴)C(S)R⁴, -R³N(R⁴)C(N)R⁴, -R³C(O)N(R⁴)₂, 卤素, -R³C(O)R⁴, 硝基, 羟基, 取代或未取代的饱和单环

或多环碳环的环，取代或未取代的不饱和单环或多环碳环的环，取代或未取代的饱和单环或多环杂环的环，以及取代或未取代的不饱和单环或多环杂环的环；

(c) R^1 任意地选自氢， $-C(O)R^7$ ， $-C(S)R^7$ ， $-C(O)N(R^7)_2$ ， $-C(O)OR^7$ ， $-C(S)N(R^7)_2$ 和 $-C(S)OR^7$ ，其中 R^7 是氢或是取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基；

(d) R^3 选自零和取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基；

(e) R^4 任意地选自氢，取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基和 $-R^2SR^1$ ；

(f) R^5 任意地选自取代或未取代的 $C_1 \sim C_{35}$ 烷基，取代或未取代的苯基，苄基和 $-R^2SR^1$ ；

(g) L 选自零， $-N(R^8)-$ ， $[-N(R^8)_2-]^+$ ， $-S-$ ， $-O-$ ，和 $-D-C(=E)-S-$ ，其中 D 选自共价键、O，或 S，E 是 O 或 S，并且其中：

(i) 当 L 是 $-N(R^8)-$ 时，或当 L 是 $[-N(R^8)_2-]^+$ 和 m 是 1 至 10 的整数时， R^9 任意地选自零，氢，取代或未取代的 $C_1 \sim C_{35}$ 烷基， R^2SR^1 和 R^{10} ；

(ii) 当 L 是 $[-N(R^8)_2-]^+$ 和 $m=0$ 时， R^9 选自取代或未取代的 $C_1 \sim C_{35}$ 烷基， R^2SR^1 ，和 R^{10} ；或

(iii) 当 L 是零， $-S-$ ， $-O-$ ，或 $-D-C(=E)-S-$ 时， R^9 是 R^{10} ；

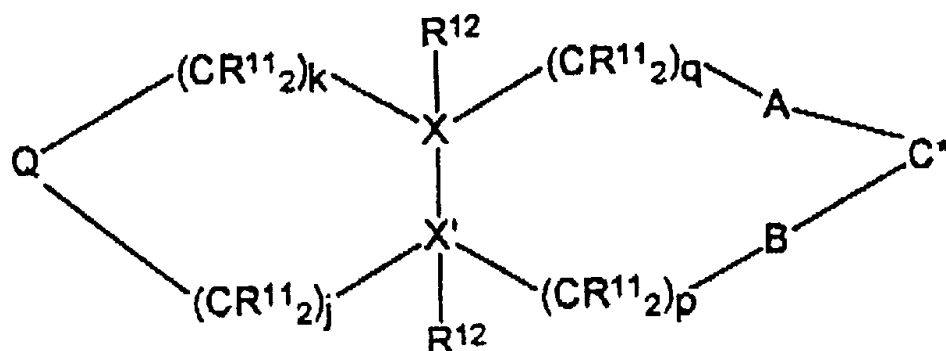
(h) R^{10} 是饱和的、不饱和的或芳族单环或多环的碳环，或是饱和的、不饱和的或芳族单环或多环的杂环并且含一个或多个杂原子，其

中所说的碳环或杂环是用一个或多个 R^{11} 取代基取代的；和

(i) 每个 R^{11} 任意地选自 $-R^3SR^1$ ，氢，取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基， $-R^3OR^4$ ， $-R^3CO_2R^4$ ， $-R^3O_2CR^4$ ， $-R^3N(R^4)_2$ ， $R^3[-N(R^5)_3]^+$ ， $-R^3N(R^4)C(O)R^4$ ， $-R^3N(R^4)C(S)R^4$ ， $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ ， $-R^3C(O)N(R^4)_2$ ，卤素， $-R^3C(O)R^4$ ，羟基，取代或未取代的芳烷基，硝基，和取代或未取代的芳基；

或

(B) A 和 B 与 C^* 共价键地连接形成具有下面结构式的单环或双环：



其中

- (a) A 和 B 任意地选自零， $-O-$ ， $-S-$ 和 $-NR^{10}-$ ；
- (b) Q 选自零， $-NR^{12}$ 和 $[-N(R^{13})_2-]^+$ ；
- (c) X 和 X' 任意地选自 C 或 N；
- (d) 每个 R^{12} 任意地选自零， $-R^3SR^1$ ，氢，取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基， $-R^3OR^4$ ， $-R^3CO_2R^4$ ， $-R^3O_2CR^4$ ， $-R^3N(R^4)_2$ ， $R^3[-N(R^5)_3]^+$ ，

$-R^3 N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3 C(O)N(R^4)_2$, 卤素, $-R^3 C(O)R^4$, 羧基, 取代或未取代的芳烷基, 硝基, 未取代或取代的芳基; 和

(e) 每个 R^{13} 选自零, 取代或未取代的 $C_1 \sim C_{35}$ 烷基, 取代或未取代的苯基, 苄基和 $-R^2 SR^1$;

(f) 当 Q 不是零时, k 和 j 及 $k+j$ 是 0 至 5 的整数, 当 Q 是零时, k 和 j 及 $k+j$ 是 0 至 6 的整数; 和

(g) p 和 q 及 $p+q$ 任意地选自 0 至 3 的整数;

只是如果 Q 是零那么 R^{11} 或 R^{12} 的至少一个选自 $-R^3 N(R^4)_2$, $R^3 [-N(R^5)_3]^+$, $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$, 和 $-R^3 C(O)N(R^4)_2$; 其中 R 选自氢, 低级烷基, 低级酰氧烷基, 氨基羧基氧烷基, 新戊酰氧甲基, 内酯酰基, 低级烷氧酰氧烷基, 烷氧基烷基, 胆碱和酰氨烷基。

28. 一种药物组合物, 它含有:

- (a) 安全有效量的权利要求 1 的磷酰基磺酸酯化合物; 和
- (b) 药物可接受的载体。

29. 一种药物组合物, 它含有:

- (a) 安全有效量的权利要求 2 的磷酰基磺酸酯化合物; 和
- (b) 药物可接受的载体。

30. 一种药物组合物, 它含有:

- (a) 安全有效量的权利要求 20 的磷酰基磺酸酯化合物; 和
- (b) 药物可接受的载体。

31. 一种药物组合物, 它含有:

- (a) 安全有效量的权利要求 2 7 的磷酰基磺酸酯化合物； 和
- (b) 药物可接受的载体。

3 2 . 一种治疗或预防在需要这样的治疗的人或其它动物体内与反常钙和磷酸盐新陈代谢有关的病态状况的方法，包括给人或其它动物服用安全有效量的权利要求 1 的磷酰基磺酸酯化合物。

说明书

新型磷酰基磷酸酯化合物，
药物组合物，以及治疗反
常钙和磷酸盐代谢的方法

本发明涉及新型磷酰基磷酸酯化合物。本发明还涉及含这些新化合物的药物组合物，以及通过使用本发明的化合物或药物组合物治疗或预防具有反常钙和磷酸盐新陈代谢的代谢骨异常的方法。尤其是，本发明涉及通过使用本发明的化合物和药物组合物治疗或预防骨质疏松，或关节炎、尤其是由风湿病引起的关节炎和骨关节炎的方法。

能使人或热血动物苦恼的一些病态状况包括反常钙和磷酸盐的新陈代谢。这样状况可分成两大类：

(1) 通过钙和磷酸盐的反常新陈代谢而导致一般或特殊骨损失所表征的状况，例如骨质疏松和Paget's疾病，或在体液中过高的钙和磷酸盐值，例如肿瘤起因的血钙过多。这样的状况在本文中有时称为病态硬组织脱矿质。

(2) 在体内反常地产生或引起钙和磷酸盐的沉积的状况，例如关节炎，包括由风湿病引起的关节炎和骨关节炎，这些状况在本文中有时称为病态钙化。

第一类包括最普通的代谢骨异常，骨质疏松，骨质疏松是骨硬组织不成比例地耗费在新的硬组织生长上的情况。骨质疏松一般可定义为骨量的减少，或是骨骼组织的萎缩。骨髓和骨空间变得较大，纤维

的连接降低，紧密骨变脆。骨质疏松可细分为更年期的、年老的、药物诱导的（例如肾上腺类固醇，如可在类固醇治疗中发生），疾病诱导的（关节炎和肿瘤）等；但是表现是基本相同的。

通常，有两大类骨质疏松：原发的和继发的，“继发的骨质疏松”是个别疾病过程或因素的结果。然而，所有骨质疏松情况的近90%是“原发的骨质疏松”。这样的原发骨质疏松包括绝经后的骨质疏松，废用骨质疏松，与年龄有关的骨质疏松（影响超过70到80年龄个人的大多数），以及影响中年和青年男女的突发性骨质疏松。

对于一些骨质疏松的个人来说，骨组织的损失足够多，以致引起骨结构的机械失灵。例如，在忍受绝经后的骨质疏松之苦的妇女的髌部和脊柱中常发生骨折。也可引起驼背（胸部脊柱的弯曲反常地增加）。

相信在骨质疏松中骨损失的机理包括“骨再造”过程中的不平衡。为了更新骨骼和保持骨的强度，骨再造发生在整个寿命中。这种再造包括通过称作“基本多细胞单元”或“BMUs”的细胞的有机化的基团在骨表面上分立部位的侵蚀和填充。BMUs基本由“破骨细胞”，“成骨细胞”和其细胞前体构成，在再造循环中，通过破骨细胞在“活化的”BMUs的部位再吸收骨，形再吸收洞，然后该洞通过成骨细胞用骨填充。

通常，在成人中，由于再吸收洞的不完全填充，再造循环导致在骨中的少量亏空。因此，甚至在健康成人中，也发生与年龄相关的骨损失。然而，在骨质疏松症中，存在活化的BMUs数值的增加。这种增加的活化促进骨再造，导致反常高的骨损失。

尽管没有完全理解病源学，但是，有许多被认为与骨质疏松有关的危险因素。这些包括低体重，低钙吸收，身体的不活动性，及雌性

激素缺乏。

当前骨质疏松的治疗主要包括钙和雌性激素的服用。

除了骨质疏松外，骨损失可能起因于关节炎，包括由风湿病引起的关节炎和骨关节炎。风湿性关节炎是慢性的，全身的和关节的炎性异常，表征为荚膜和韧带的接合减弱，随后是软骨、韧带、腱和骨的破坏，以及在滑液中的粘度降低和其它改变。风湿性关节炎症状包括全身软弱，疲劳，局部疼痛，身体连接部分（关节）的僵硬和软弱和肿胀和变形。风湿性关节炎在40至60岁的妇女中是最普遍的。

骨关节炎是可活动关节固有的非炎性的异常，表征为关节软骨的变质和磨损，以及在关节表面上形成新骨。随着骨关节炎的发展，关节软骨的表面被破坏并且磨损的颗粒加速进入滑液中，随后通过巨噬细胞刺激吞噬作用。因此，在骨关节炎中最终引起炎性反应。骨关节炎的普通临床症状包括指关节软骨和骨的扩展和在睡醒时僵硬和疼痛的活动。

已建议各种各样的多磷酸衍生物用于治疗 and 预防包括反常钙和磷酸盐代谢的疾病。例如，本文中全部参考引入的众多参考文献披露的组合物含有多磷酸酯，尤其二磷酸酯，例如乙烷-1-羟基-1,1-二磷酸（“EHDP”），和它在抑制动物组织中钙和磷酸盐的异常沉积和新陈代谢中的应用：Francis 的U.S.P. 3683080，1972年8月8日授权，和U.S.P. 4230700，1980年10月28日授权；以及Ebetino 的U.S.P. 4868164，1989年9月19日授权。许多其它参考文献描述了取代的磷酸用于治疗骨关节炎和或关节炎，本文中特此参考引入：Ebetino 等的，U.S.P. 5071840，1991年12月10日授权；

Ebetino等的U. S. P. 4 8 6 8 1 6 4, 1 9 8 9年9月19日授权; Benedict等的U. S. P. 5 1 0 4 8 6 3, 1 9 9 2年4月14日授权; Blum等的U. S. P. 4 2 6 7 1 0 8, 1 9 8 1年5月12日授权; Breliere等的美国专利, 1 9 8 8年5月24日授权; Barbier等的U. S. P. 4 8 7 6 2 4 7, 1 9 8 9年10月24日授权; Breliere S. A. 的欧洲专利申请公开号1 0 0 7 1 8, 1 9 8 4年2月15日出版; Boehringer Mannheim GmbH 的欧洲专利申请公开号1 7 0 2 2 8, 1 9 8 6年2月5日出版; Benedict和Perkins的欧洲专利申请公开号1 8 6 4 0 5, 1 9 8 6年7月2日出版; Ebetino的欧洲专利申请公开号2 9 8 5 5 3, 1 9 8 9年1月11日出版; Bosies等的U. S. P. 4 7 5 4 9 9 3, 1 9 8 8年11月15日授权; Jaeggi等的U. S. P. 4 9 3 9 1 3 0, 1 9 9 0年7月3日授权; Bosies等的U. S. P. 4 9 7 1 9 5 8, 1 9 9 0年11月20日授权; Dunn等人的WO 9 0 / 1 2 0 1 7, 1 9 9 0年10月18日公开; Youssefyeh, R. 等的WO 9 1 / 1 0 6 4 6, 1 9 9 1年7月25日出版; Jaeggi, K. A. 的AU - A - 2 6 7 3 8 / 8 8, 公开日期1 9 8 9年6月15日; Ciba - Geigy的AU - A - 4 5 4 6 7 / 8 9, 公开日期1 9 9 0年5月31日。

在文献中公开了限定数量的含膦酰基磺酸酯的化合物, 例如见文献: Chyistiansen等的U. S. P. 4 0 3 2 5 2 1, 1 9 7 7年6月28日授权; King等的P C T专利公开9 0 / 0 7 4 8 0, 1990年7月12日出版; Doyle等的英国专利公开2 2 4 8 8 3 1, 1 9 9 2年4月22日出版; 和Erfinder的P C T专利公开91/12822,

1991年9月5日出版。这些参考文献没有一篇建议用于预防和治疗骨新陈代谢反常中膦酰基磺酸酯化合物的应用。

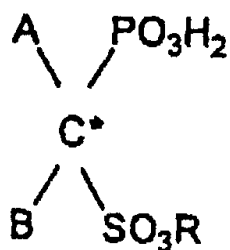
业已令人惊奇地发现，具有膦酰基磺酸酯部分的本发明化合物在治疗骨关节炎和/或关节炎中可具有有效力的骨抗再吸收活性和治疗学的效用。而且，与二膦酸酯相比，这些化合物降低了骨亲合性。这种降低的低骨亲合性可减少一般与高骨亲合性二膦酸酯有关的副作用。这样的副作用包括骨形成的抑制和骨再造活化频率的抑制。

本发明的某些化合物含季氮部分。这些化合物表现出独特的溶解性。因此，本发明的含季氮的膦酰基磺酸酯可更易于口服吸收。增加的口服吸收为以较低剂量改善治疗效果作好了准备。因为减少了不希望有的副作用的原因，较低剂量一般是优选的。

因此，本发明的目的是提供一种新型有效力的化合物类，它是用于骨质疏松治疗中的有效斩的骨再吸收抑制剂和用于关节炎、尤其是骨关节炎和风湿性关节炎的治疗中的抗关节炎剂。本发明的另一个目的是提供用于治疗 and 预防反常钙和磷酸盐新陈代谢的药物组合物。此外，本发明的又一个目的是提供治疗和预防在人类或其它哺乳动物中以反常钙和磷酸盐新陈代谢为特征的疾病的方法。

本发明的这些和其它目的将由下文中提供的本发明的详细说明变得更明白。

本发明涉及膦酰基磺酸酯及其药物可接收的盐和酯，具有式(I)的结构：



(I)

其中

(A) (1) A 选自氢, 卤素, SR^1 , R^2SR^1 , 氨基, 羧基, 和取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 烷基;

(2) B 是

(a) $-\text{NH}_2$;

(b) 用一个或多个选自 $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{R}^3[-\text{N}(\text{R}^5)_3]^+$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{N})\text{R}^4$ 和 $-\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 的取代基取代的饱和或不饱和的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ 烷基链;

(c) 具有 2 至 15 个链原子的取代或未取代的、饱和或不饱和的杂烷基链, 其中所说链原子的一个或多个是氮;

(d) 具有 2 至 15 个链原子的饱和或不饱和杂烷基链, 其中所说链原子的一个或多个选自 S 和 O, 以及其中所说杂烷基链是用一个或多个选自 $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{R}^3[\text{N}(\text{R}^5)_3]^+$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{N})\text{R}^4$ 和 $-\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 的取代基取代的; 或

(e) $\text{R}^6 - \text{L} -$; 其中

(i) L 选自零, N, $-N(R^5)_3^+$, S, O, 取代和未取代的饱和或不饱和的 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基链, 以及具有 2 至 15 个链原子的取代或未取代的饱和或不饱和的杂烷基链, 其中所说链原子的一个或多个是 N, S, 或 O; 和

(ii) R^6 选自饱和的单环或多环的碳环的环, 不饱和的单环或多环的碳环的环, 饱和的单环或多环的杂环的环, 及不饱和的单环或多环的杂环的环, 其中 R^6 可用一个或多个任意地选自氢, $-R^3SR^1$, 取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基, $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$, $-R^3C(O)N(R^4)_2$, 卤素, $-R^3C(O)R^4$, 芳烷基, 硝基, 取代或未取代的芳基, 及羟基的取代基取代; 和

(3) (a) R^7 任意地选自氢, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(S)N(R^7)_2$ 和 $-C(S)OR^7$, 其中 R^7 是氢或是取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基;

(b) R^2 是取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基;

(c) R^3 选自零和取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基;

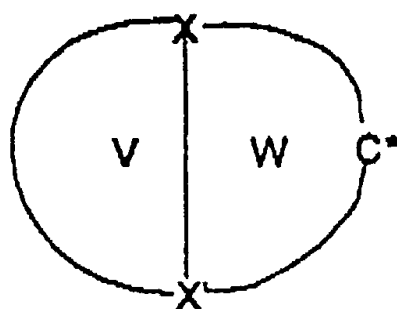
(d) R^4 任意地选自氢, 取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基, 和 $-R^2SR^1$; 和

(e) R^5 任意地选自取代或未取代的 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基;

取代或未取代的苯基, 苄基和 $-R^2SR^1$;

或 (B) A 和 B 一起与 C* 共价连接形成具有下式结构的单环或双

环的环：



其中

(1) W是含有C*、X和X'的取代或未取代的饱和或不饱和的碳环的环，所说碳环的环有总共3到6个环碳原子；或含有C*、X和X'的取代或未取代的饱和或不饱和的杂环的环，所说杂环的环共有4至6个环原子，其中所说的环原子的一个或多个是N，O，或S；

(2) V是零；含有X和X'的取代或未取代的饱和或不饱和的碳环的环，所说碳环的环共有3至8个碳原子；含有X和X'的取代或未取代的饱和或不饱和的杂环的环，所说杂环的环共有3至8个环原子，其中所说环原子的一个或多个是N，O或S；和

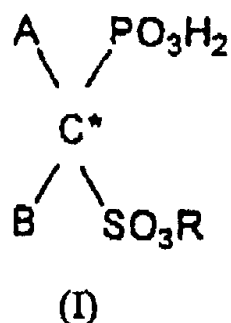
(3) X和X'任意地是N或C；

只是如果V的W都不是含氮杂环时，那么至少V或W之一是用一个或多个选自 $-R^3 N(R^4)_2$ ， $R^3 [-N(R^4)_3]^+$ ， $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ ， $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ ， $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 和 $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ 的取代基所取代；其中R选自氢，低级烷基，低级酰氧烷基，氨基羰基氧烷基，新戊酰氧甲基，内酯酰基，低级烷氧酰氧烷基，烷氧基烷基，胆碱和酰氨烷基。本发明还涉及药物组合物，它含有安全有效量的磷

酰基磷酸酯，或其药物上可接收的盐或酯。最后，本发明涉及治疗或预防在人或其它动物体中以反常钙和磷酸盐新陈代谢为表征的病态状况的方法，这些方法包括给需要这样的治疗的人或其它动物服用安全有效量的本发明化合物或组合物。

膦酰基磷酸酯化合物

本发明的新化合物是膦酰基磷酸酯和其药物可接受的盐和酯，具有式 (I) 的结构：



其中，(A)

(1) A 选自氢，卤素， SR^1 ， R^2SR^1 ，氨基，羟基，及取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 烷基；

(2) B 是

(a) $-\text{NH}_2$ ；

(b) 用一个或多个选自 $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)_2$ ， $-\text{R}^3[-\text{N}(\text{R}^5)_3]^+$ ， $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ， $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ ， $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{N})\text{R}^4$ 和 $-\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 的取代基取代的饱和或不饱和的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ 烷基链；

(c) 具有 2 至 15 个链原子的取代或未取代的、饱和或不饱和的杂烷基链，其中所说链原子的一个或多个是氮；

(d) 具有 2 至 15 个链原子的饱和或不饱和杂烷基链，其中所说链原子的一个或多个选自 S 和 O，并且其中所说杂烷基链是用一个或多个选自 $-R^3 N(R^4)_2$ ， $-R^3 [N(R^5)_3]^+$ ， $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ ， $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ ， $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 和 $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ 的取代基取代的；或

(e) $R^6 - L -$ ；其中

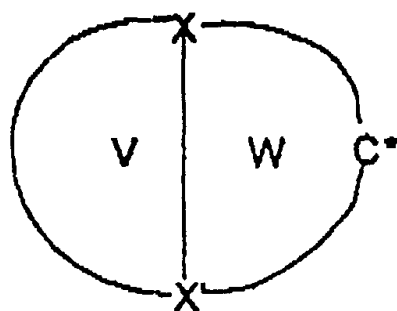
(i) L 选自零，N， $-N(R^5)_3^+$ ，S，O，取代和未取代的饱和或不饱和的 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基链，和取代或未取代的饱和或不饱和的具有 2 至 15 个链原子的杂烷基链，其中所说链原子一个或多个是 N，S，或 O；和

(ii) R^6 选自饱和的单环或多环的碳环的环，不饱和的单环或多环的碳环的环，饱和的单环或多环的杂环的环，及不饱和的单环或多环的杂环的环，其中 R^6 可用一个或多个任意地选自氢， $-R^3 SR^1$ ，取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基， $-R^3 OR^4$ ， $-R^3 CO_2R^4$ ， $-R^3 O_2CR^4$ ， $-R^3 N(R^4)_2$ ， $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ ， $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ ， $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ ，卤素， $-R^3 C(O)R^4$ ，芳烷基，硝基，取代或未取代的芳基和羟基的取代基取代；和

(3) (a) R^1 任意地选自氢， $-C(O)R^7$ ， $-C(S)R^7$ ， $-C(O)N(R^7)_2$ ， $-C(O)OR^7$ ， $-C(S)N(R^7)_2$ 和 $-C(S)OR^7$ ，其中 R^7 是氢或是取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基；

(b) R^2 是取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基；

- (c) R^3 选自零和取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基；
- (d) R^4 任意地选自氢，取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基和 $-R^2SR^1$ ；和
- (e) R^5 任意地选自取代或未取代的 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基，取代或未取代的苯基，苄基和 $-R^2SR^1$ ；
- 或 (B) A 和 B 一起与 C^* 共价键连接形成具有下式结构的单环的环或双环的环：



其中

- (1) W 是取代或未取代的饱和或不饱和的含有 C^* 、X 和 X' 的碳环的环，其中所说碳环的环共有 3 至 6 个环碳原子；或是取代或未取代的饱和或不饱和的含有 C^* 、X 和 X' 的杂环的环，所说杂环的环共有 4 至 6 个环原子，其中所说的环原子的一个或多个是 N，O，或 S；
- (2) V 是零；取代或未取代的饱和或不饱和的含 X 和 X' 的碳环的环，所说碳环的环共有 3 至 8 个环碳原子；或是取代或未取代的饱和或不饱和的含 X 和 X' 的杂环的环，所说杂环的环共有 3 至 8 个环原子，其中所说环原子的一个或多个是 N，O 或 S；和
- (3) X 和 X' 任意地是 N 或 C；

只是如果V的W都不是含氮杂环时，那么至少V或W之一是用一个或多个选自 $-R^3 N(R^4)_2$ ， $R^3 [-N(R^5)_3]^+$ ， $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ ， $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ ， $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 和 $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ 的取代基所取代；

其中R选自氢，低级烷基，低级酰氧烷基，氨基羰基氧烷基，新戊酰氧甲基，内酯酰基，低级烷氧酰氧烷基，烷氧基烷基，胆碱和酰氨烷基。

术语的定义和使用

下面列出本文所用术语的定义。

“杂原子”是氮、硫或氧原子。含有一个或多个杂原子的基团可含有不同的杂原子。

“烷基”是取代或未取代的直链或支链的、饱和或不饱和的烃链，所说烃链可以是饱和的，有1至15个碳原子，并且优选（除非另有说明）1至4个碳原子；所说烃链可以是不饱和的，有2至8个碳原子，并且优选（除非另有说明）2至4个碳原子。因此，本文中所用的术语“烷基”包括具有至少一个烯烃双键的链烯基烃不饱和链和具有至少一个三键的炔基烃不饱和链。优选的烷基包括但并不限于甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基。

“杂烷基”是取代或未取代的、饱和或不饱和的、直链或支链的杂烷基链，所说的链有2至15、优选2至8个链节，并且包括至少一个碳原子和至少一个杂原子。本文中所用的术语“杂烷基”包括具有至少一个烯烃双键的链烯基杂烷基不饱和链和具有至少一个三键的炔基杂烷基不饱和链。

本文中所述的“碳环的环”或“碳环”是未取代或取代的、饱和的、不饱和的或芳族的烃环。碳环可以是单环或多环，单环一般含有3至8个原子，优选5至8个原子，含有二个环的多环含6至16个原子、优选10至12个原子，含三个的多环一般含13至17个原子、优选14至15个原子。

本文中所述的“杂环的环”或“杂环”是未取代或取代的、饱和的、不饱和的或芳族的环，它由在环中的碳原子和一个或多个杂原子构成。杂环的环可以是单环或多环的，单环一般含3至8个原子，优选5至7个原子。含二个环的多环体系一般含6至16个，优选10至12个原子。由三个环组成的多环体系一般含13至17个，优选14至15个原子。除非另有说明，杂原子可任意选自氮、硫和氧。不饱和的非芳族的杂环包括但并不限于取代或未取代的噻吩，取代或未取代的氧代噻唑，取代或未取代的吡喃和取代或未取代的呋喃。

“芳基”是芳族碳环的环，优选的芳基包括但并不限于苯基、甲苯基、二甲苯基、枯烯基的萘基。

“杂芳基”是芳族杂环的环，优选的杂芳基包括但并不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、噁唑基、噻唑基、喹啉基、嘧啶基和四唑基。

“烷氧基”是含氧原子的烃链取代基，其中烃链是烷基或链烯基（例如—O—烷基或—O—链烯基）。优选的烷氧基包括但并不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基的烷基氧。

“羟基烷基”是含羟基取代基（例如—OH）和可含其它取代基的取代的烃链。优选的羟基烷基包括但并不限于羟乙基和羟丙基。

“羧基烷基”是含羧基取代基（例如—COOH）和可含其它取

代基的取代的烃链。优选的羧基烷基包括羧基甲基、羧基乙基、和其酸和酯。

“氨基”是用胺部分（例如 $\text{NH}-\text{烷基}-$ ）取代的烃链，例如氨基甲基烷基。

“烷基氨基”是有一个或两个烷基取代基（例如 $-\text{N}-\text{烷基}$ ）的氨基部分，例如二甲基氨基。

“链烯基氨基”是含一个或两个链烯基取代基的氨基部分（例如 $-\text{N}-\text{链烯基}$ ）。

“炔基氨基”是含一个或两个炔基取代基的氨基部分（例如 $-\text{N}-\text{炔基}$ ）。

“烷基亚氨基”是含一个或两个烷基取代基的亚氨基部分（例如 $-\text{N}-\text{烷基}-$ ）。

“芳基烷基”是用芳基取代的烷基部分，优选的芳烷基包括苄基的苯乙基。

“芳基氨基”是用芳基取代的胺部分（例如 $-\text{NH}-\text{芳基}$ ）。

“芳基氧”是有芳基取代基的氧原子（例如 $-\text{O}-\text{芳基}$ ）。

“酰基”或“羰基”是氧双键连到碳上，例如 $\text{R}-\text{C}(=\text{O})$ 。优选的的酰基包括但并不限于乙酰，丙酰，丁酰的苯甲酰基。

“酰氧基”是具有酰基取代基的氧原子（例如 $-\text{O}-\text{酰基}$ ），例如 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{烷基}$ 。

“酰氨基”是具有酰基取代基的氨基部分（例如 $-\text{N}-\text{酰基}$ ），例如 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{烷基}$ 。

“卤”，“卤素”或“卤化物”是氯、溴、氟或碘原子基团。氯、溴和氟是优选的卤化物。

同样，作为本文优选的，“低级”烃部分（例如“低级”烷基），除非另有说明，是由1至6个，优选1至4个碳原子构成的烃链。

作为本文中使用的术语“硫代取代基”（ SR^1 或 R^2SR^1 ）包括硫醇 $[-SH]$ ，其中 $R^1 = H$ ；硫酯 $[-SC(O)R^7]$ ，其中 $R^1 = C(O)R^7$ ；二硫酯 $[-SC(S)R^7]$ ，其中 $R^1 = C(S)R^7$ ；硫代氨基甲酸酯 $[-SC(O)N(R^7)_2]$ ，其中 $R^1 = C(O)N(R^7)_2$ ；二硫代氨基甲酸酯 $[-SC(S)N(R^7)_2]$ ，其中 $R^1 = C(S)N(R^7)_2$ ；硫代碳酸酯 $[-SC(O)OR^7]$ ，其中 $R^1 = C(O)OR^7$ ；和二硫代碳酸酯 $[-SC(S)OR^7]$ ，其中 $R^1 = C(S)OR^7$ ； R^7 是氢或 $C_1 \sim C_8$ 烷基。任何 SR^1 取代基本身可用 R^2 部分取代，其中 R^2 是取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基。因此，由 R^2SR^1 表示的其它硫代取代基是烷基硫醇，烷基硫酯，烷基二硫酯，烷基硫代氨基甲酸酯，烷基二硫代氨基甲酸酯，烷基硫代碳酸酯和烷基二硫代碳酸酯。

本文中所用的术语“磷酰基磺酸酯”指的是具有接到相同碳原子上的磷酸酯基团（ PO_3H_2 ）和磺酸酯基团（ SO_3H ）的化合物。

“药物可接受的”盐中以任何酸（例如羧基）基团形成的阳离子盐，或以任何碱（如氨基）基团形成的阴离子盐，在本领域中许多这样的盐是已知的，例如Johnston等在国际专利公开87/05297中所述，1987年9月11日出版，由此参考引入本文。优选的阳离子盐包括碱金属盐（例如钠和钾盐），和碱土金属盐（例如镁和钙盐）。优选的阴离子盐包括卤化物（例如氯化物），乙酸盐和磷酸盐。

“可生物水解的酯”是磷酰基磺酸酯化合物的酯，它不干扰治疗

活性，或容易由人或其它动物新陈代谢。许多这样的酯在本领域中是已知的，如Johnston等在国际专利 8 7 / 0 5 2 9 7 中所述，1987年 9 月 1 1 日出版，由此参考引入本文。这样的酯包括低级烷基酯，低级酸基烷基酯（例如乙酸基甲基、乙酸基乙基、氨基羧基氧甲基、新戊酰氧甲基和新戊酰氧乙基酯），内酯酯（例如 2 - 苯并 [c] 咪喃酮基和硫代 2 - 苯并 [c] 咪喃酮基酯），低级烷氧基酸基烷基酯（例如甲氧基羧基甲基，乙氧基羧基氧乙基和异丙氧基羧基氧乙基酯），烷氧基烷基酯，胆碱酯，和酰氨基烷基酯（例如乙酰氨基甲基酯）。虽然上述酯是优选的，但认为任何药物可接受的酯都在本发明的范围内。

如同上述所定义和本文中所使用的，取代基本身可以是被取代的。这种取代可以是具有一个或多个取代基。这样的取代基包括但不限于在 C. Hansch 和 A. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology* (1 9 7 9) 中所列出的那些，由此参考引入本文。优选的取代基包括但不限于烷基，链烯基，烷氧基，羟基，氧代，硫代 (- C (= S) -)，氨基，氨基烷基（例如氨基甲基等），氰基，季氨基，季氨基烷基，脒基、脒基烷基，卤，羧基，烷氧乙酰（例如羧乙氧基等），硫代，硫羧，芳基，环烷基，杂芳基，杂环烷基（例如哌啶基，吗啉基，哌嗪基，吡咯烷基等），亚氨基，羟烷基，芳氧基，芳烷基，炔基及其混合物。特别优选的取代基包括但不限于氨基，氨基烷基，季氨基，脒基，季氨基烷基和脒烷基。

同样，如在本发明的化合物定义的结构里所用的，在许多位置上，可以规定特殊的基团用作取代基。如本文中所使用的，这样的基团任意地选择它每次所用的含义。

在式 (I) 中, 当 A 是卤素时, 优选的是氯和溴。当 A 是含硫部分时, 优选的部分是 $S R^1$, 其中 R^1 优选的是氢或酰基。特别优选的是其中的 R^1 是氢。优选的 A 部分是氨基和羟基。特别优选的是其中的 A 是羟基。当 B 是饱和或不饱和的 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基时, 烷基链必须用一个或多个选自 $-R^3 N(R^4)_2$, $R^3 [-N(R^5)_3]^+$, $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 和 $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ 的取代基所取代。优选所要求的取代基选自 $-R^3 N(R^4)_2$, $R^3 [-N(R^5)_3]^+$, $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ 和 $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 。最优选的是其中所要求的取代基选自 $-R^3 N(R^4)_2$, $R^3 [-N(R^5)_3]^+$ 和 $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ 。烷基链还可用一个或多个选自零, $-R^3 S R^1$, 氢, 取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基, $-R^3 O R^4$, $-R^3 C O_2 R^4$, $-R^3 O_2 C R^4$, 卤素, $-R^3 C(O)R^4$, 硝基, 羟基, 取代或未取代的饱和的单环或多环碳环的环, 取代或未取代的不饱和的单环或多环碳环的环, 取代或未取代的饱和的单环或多环杂环的环, 及取代或未取代的不饱和的单环或多环杂环的环的取代基所取代。优选的是 $C_1 \sim C_8$ 烷基链。

当 B 是含 2 至 15 个原子 (其中所说的原子之一是氮) 的饱和或不饱和杂烷基时, 杂烷基链可用一个或多个选自 $-R^3 S R^1$, 氢, 取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基, $-R^3 O R^4$, $-R^3 C O_2 R^4$, $-R^3 O_2 C R^4$, $-R^3 N(R^4)_2$, $-R^3 [N(R^5)_3]^+$, $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$,

$-R^3 N(R^4)C(N)R^4$, $-R^3 C(O)N(R^4)_2$, 卤素, $-R^3 C(O)R^4$, 硝基, 羟基, 取代或未取代的饱和单环或多环碳环的环, 取代或未取代的不饱和单环或多环碳环的环, 取代或未取代的饱和单环或多环杂环的环, 和取代或未取代的不饱和单环或多环杂环的环的取代基所取代, 优选的含氮杂烷基链有 2 至 8 个链原子。

当 B 是含 2 至 15 个原子 (其中所说的原子之一是硫或氧, 其中在杂烷基链上无氮原子) 的饱和或不饱和杂烷基时, 那么杂烷基链必须用一个或多个选自 $-R^3 N(R^4)_2$, $R^3 [-N(R^5)_2]^+$, $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 和 $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ 的取代基所取代。所要求的取代基优选的是 $-R^3 N(R^4)_2$, $R^3 [-N(R^5)_3]^+$, $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ 或 $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 中的一个。最优选的是其中要求的取代基是 $-R^3 N(R^4)_2$, $R^3 [-N(R^5)_3]^+$ 或 $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ 。杂烷基链还可用一个或多个选自零, $-R^3 SR^1$, 氢, 取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基, $-R^3 OR^4$, $-R^3 CO_2R^4$, $-R^3 O_2CR^4$, 卤素, $-R^3 C(O)R^4$, 硝基, 羟基, 取代或未取代的饱和单环或多环碳环的环, 取代或未取代的不饱和单环或多环碳环的环, 取代或未取代的饱和单环或多环杂环的环, 和取代或未取代的不饱和单环或多环杂环的环的取代基所取代。优选的不含氮杂烷基链有 2 至 8 链原子。

当 B 是 $R^6 - L -$ 时, L 部分可用一个或多个选自 $-R^3 SR^1$,

氢，取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基， $-R^3 OR^4$ ， $-R^3 CO_2 R^4$ ， $-R^3 O_2 CR^4$ ， $-R^3 N(R^4)_2$ ， $-R^3 [-N(R^5)_3]^+$ ， $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ ， $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ ， $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ ， $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ ，卤素， $-R^3 C(O)R^4$ ，硝基，羟基，取代或未取代的饱和单环或多环碳环的环，取代或未取代的不饱和单环或多环碳环的环，取代或未取代的饱和单环或多环杂环的环，和取代或未取代的不饱和单环或多环杂环的环的取代基所取代。L 部分优选的是氮（包括季氮原子），含氮杂烷基或烷基。在 L 是杂烷基或烷基链时，优选的链有 1 至 8 个链原子。

R^6 部分可以是饱和或不饱和的单环或多环的碳环或杂环。在 R^6 是单环碳环时，优选的是环庚基或环己基。当 R^6 是单环杂环时，优选的是六元含氮环，包括吡啶，嘧啶，哌啶。还优选含季氮环原子的六元杂环，包括吡啶鎓，嘧啶鎓，哌啶鎓和吡唑鎓。优选的单环杂环还包括五元含氮杂环。包括咪唑，吡咯和吡咯烷。还优选含季氮环原子的五元杂环，包括咪唑鎓，吡咯鎓和吡咯烷鎓。在 R^6 是多环时，优选含有稠合到其它六元环上的六元环的多环杂环和含有稠合到五元环上的六元环的多环杂环。优选的多环杂环包括具有季环氮原子的那些。特别优选的 R^6 部分包括吡啶基和环庚基。

R^3 部分优选是零。

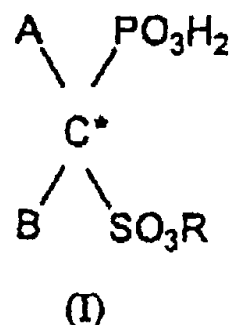
R^4 部分优选是氢。

R^5 部分包含键合到含三碳部分的氮原子。在其它部分碳原子上的 R^5 部分被取代，因此提供季胺基。如同在通式中所述的，季胺部分可以是在上述链或环部分的任何一个上的取代基。

B 优选的是具有至少一个氮链原子或 $R^a - L -$ 的杂烷基链，特别优选的 B 部分是 $R^a - L -$ 。

根据式 (I)，A 和 B 可与 C^* 、X 和 X' 一起形成环结构，优选的环结构是其中 V 是具有至少一个环氮原子的杂环的那些。该环氮原子可以是仲、叔或季胺。当 V 和 W 都不是具有至少一个环氮原子的杂环时，那么至少 V 和 W 的至少一个必须是用一个或多个选自 $-R^3 N(R^4)_2$ ， $R^3 [-N(R^4)_3]^+$ ， $-R^3 N(R^4)C(O)R^4$ ， $-R^3 N(R^4)C(S)R^4$ ， $-R^3 N(R^4)C(N)R^4$ 和 $-R^3 C(O)N(R^4)_2$ 的部分所取代的。除了上述要求外，V 和 W 的每一个可用一个或多个选自 $-R^3 SR^1$ ，氢，取代或未取代的 $C_1 \sim C_{18}$ 烷基， $-R^3 OR^4$ ， $-R^3 C-O_2 R^4$ ， $-R^3 O_2 CR^4$ ，卤素， $-R^3 C(O)R^4$ ，羟基，取代或未取代的芳烷基，硝基和取代或未取代的芳基的取代基所取代。

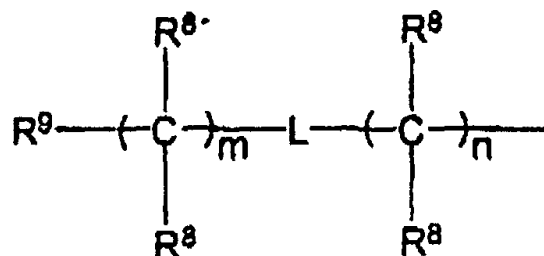
优选本发明的化合物是磷酰基磺酸酯和其药物可接收的盐和酯，具有式 (I) 的通式结构：



其中 (A)

(1) A 选自由氨基和羟基构成的基团；和

(2) B 是



其中

(a) m 是 0 至 10 的整数，n 是 0 至 10 的整数，并且 m + n 是 0 至 10 的整数；

(b) R^8 任意地选自零， $-R^3SR^1$ ，氢，取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基， $-R^3OR^4$ ， $-R^3CO_2R^4$ ， $-R^3O_2CR^4$ ， $-R^3N(R^4)_2$ ， $-R^3[N(R^4)_3]^+$ ， $-R^3N(R^4)C(O)R^4$ ， $-R^3N(R^4)C(S)R^4$ ， $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ ， $-R^3C(O)N(R^4)_2$ ，卤素， $-R^3C(O)R^4$ ，硝基，羟基，取代或未取代的饱和单环或多环碳环的环，取代或未取代的不饱和单环或多环碳环的环，取代或未取代的饱和单环或多环杂环的环和取代或未取代的不饱和单环或多环杂环的环；

(c) R^1 任意地选自氢， $-C(O)R^7$ ， $-C(S)R^7$ ， $-C(O)N(R^7)_2$ ， $-C(O)OR^7$ ， $-C(S)N(R^7)_2$ 和 $-C(S)OR^7$ ，其中 R^7 是氢或是取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基；

(d) R^3 选自零和取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基；

(e) R^4 任意地选自氢，取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基和

$-R^2SR^1$;

(f) R^5 任意地选自取代或未取代的 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基, 取代或未取代的苯基, 苄基和 $-R^2SR^1$;

(g) L 选自零, $-N(R^8)-$, $[-N(R^5)_2-]^+$, $-S-$, $-O-$, 和 $-D-C(=E)-S-$, 其中 D 选自共价键, O, 或 S, E 是 O 或 S, 并且其中:

(i) 当 L 是 $-N(R^8)-$ 时, 或当 L 是 $[-N(R^5)_2-]^+$ 和 m 是 1 至 10 的整数时, R^9 任意地选自零, 氢, 取代或未取代的 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基, R^2SR^1 和 R^{10} ;

(ii) 当 L 是 $[-N(R^5)_2-]^+$ 和 $m=0$ 时, R^9 选自取代或未取代的 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基, R^2SR^1 , 和 R^{10} ; 或

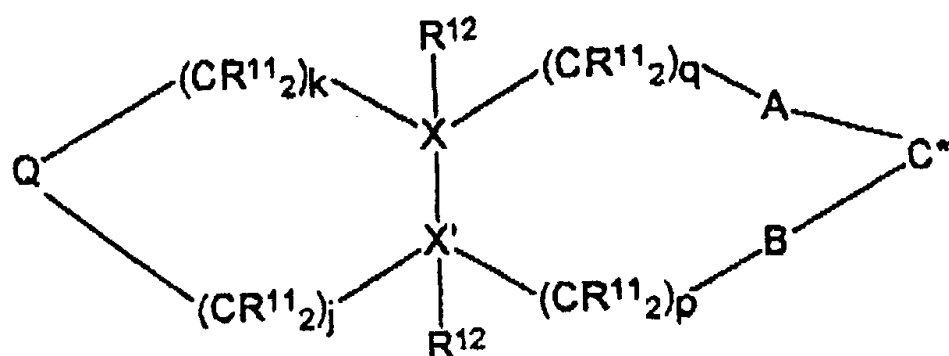
(iii) 当 L 是零, $-S-$, $-O-$, 或 $-D-C(=E)-S-$ 时, R^9 是 R^{10} ;

(h) R^{10} 是饱和的、不饱和的或芳族的单环或多环碳环, 或是饱和的、不饱和的或芳族的含一个或多个杂原子的单环或多环的杂环, 其中所说的碳环或杂环是用一个或多个 R^{11} 取代基取代的; 和

(i) 每个 R^{11} 任意地选自 $-R^3SR^1$, 氢, 取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基, $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$, $-R^3C(O)N(R^4)_2$, 卤素, $-R^3C(O)R^4$, 羟基, 取代或未取代的芳烷基, 硝基, 和取代或未取代的芳基;

或

(B) A 和 B 与 C* 一起共价键地连接形成具有下面结构式的单环或双环的环：



其中

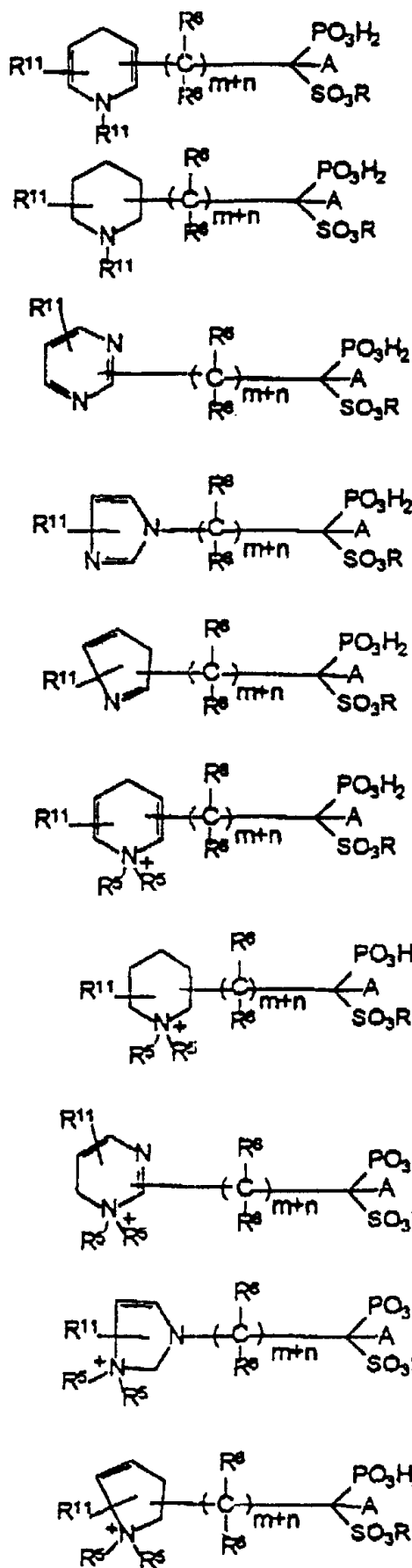
- (a) A 和 B 任意地选自零， $-O-$ ， $-S-$ 和 $-NR^{12}$ ；
- (b) Q 选自零， $-NR^{12}$ 和 $[-N(R^{13})_2-]^+$ ；
- (c) X 和 X' 任意地选自 C 或 N；
- (d) 每个 R^{12} 任意地选自零， $-R^3SR^1$ ，氢，取代或未取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基， $-R^3OR^4$ ， $-R^3CO_2R^4$ ， $-R^3O_2CR^4$ ， $-R^3N(R^4)_2$ ， $R^3[-N(R^5)_3]^+$ ， $-R^3N(R^4)C(O)R^4$ ， $-R^3C(O)N(R^4)_2$ ，卤素， $-R^3C(O)R^4$ ，羟基，取代或未取代的芳烷基，硝基和未取代或取代的芳基；和
- (e) 每个 R^{13} 选自取代或未取代的 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基，取代或未取代的苯基，苄基和 $-R^2SR^1$ ；
- (f) 当 Q 不是零时，k 和 j 及 $k + j$ 是 0 至 5 的整数，当 Q 是零时，k 和 j 及 $k + j$ 是 0 至 6 的整数；和
- (g) p 和 q 及 $p + q$ 任意地选自 0 至 3 的整数；

只是如果Q是零，那么R¹¹和R¹²的至少一个选自 -R³N(R⁴)₂，
R³[-N(R⁵)₃]⁺，-R³N(R⁴)C(O)R⁴，
-R³N(R⁴)C(S)R⁴，-R³N(R⁴)C(N)R⁴，
和-R³C(O)N(R⁴)₂；

并且其中R选自氢，低级烷基，低级酸基烷基，氨基羰基氧烷基，新戊酰氧甲基，内酯酰基，低级烷氧酸基烷基，烷氧基烷基，胆碱和酰氨基烷基。

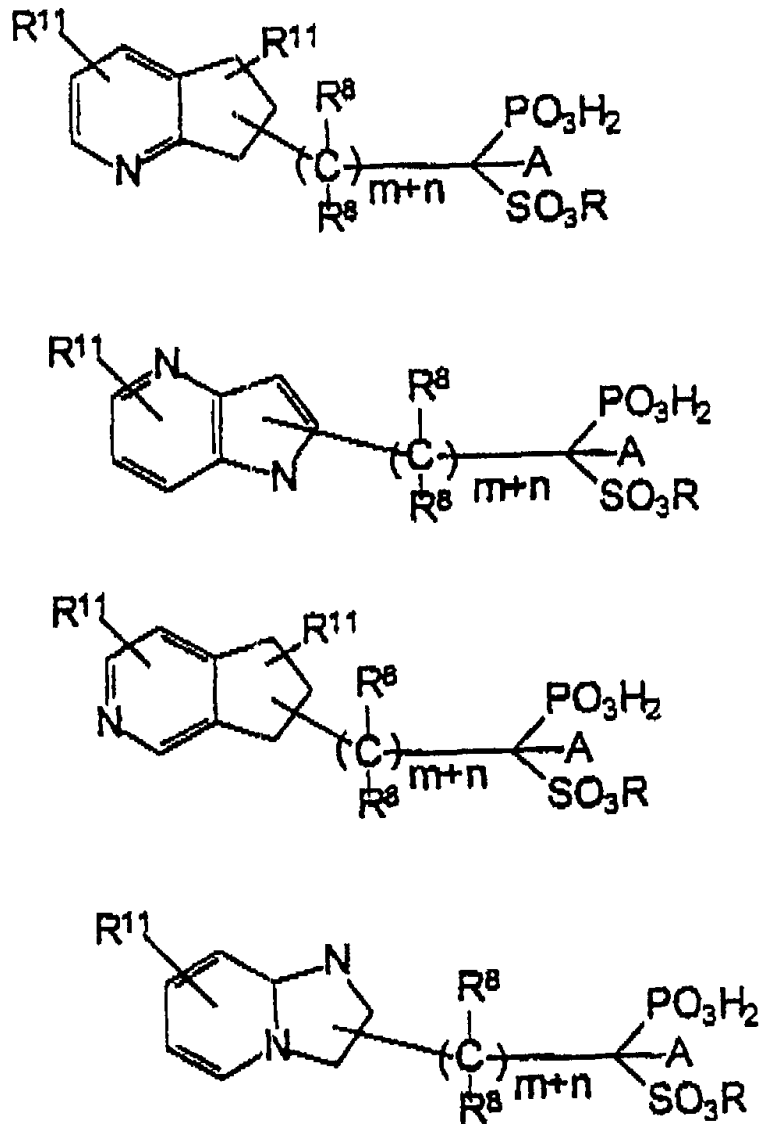
优选的式(I) 化合物具有经连接链连至膦酰基磺酰基双取代的碳上的含氮杂环。包括的是具有下述通式的膦酰基磺酸酯化合物：

(2)



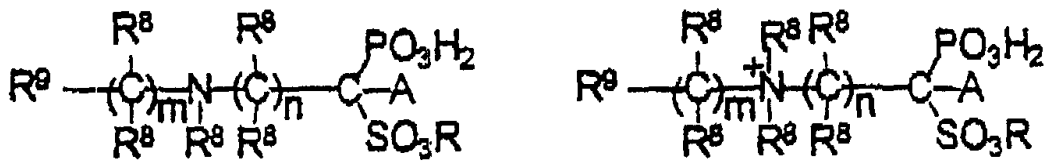
其中含氮杂环是除了吡啶基或吡啶鎓以外的单环；

(3)

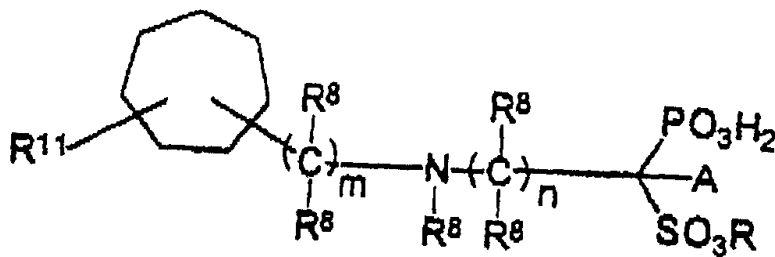


其中含氮杂环是多环。

还优选的是具有含氮杂烷基部分连接到磷酰基磺酰酯基双取代的碳上的那些磷酰基磺酸酯。这样的化合物包括具有下面的结构的那些，其中 R^8 和 R^9 是非环取代基：

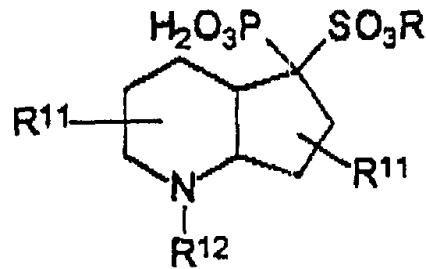


还优选的是那些具有下面结构式的那些，其中 R⁹ 是环庚基的环：



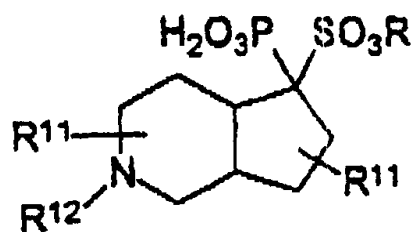
还优选的是取代或未取代的八氢磷酰基磺酰基 4-氮茛，具有通式：

(1)



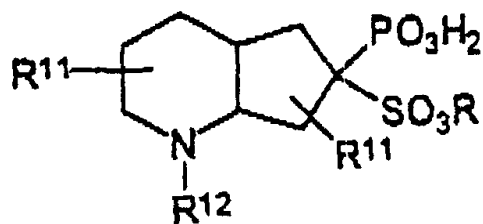
本文中称为未取代的或取代的八氢-5-磷酰基-5-磺酰基-1-氮茛；

(2)



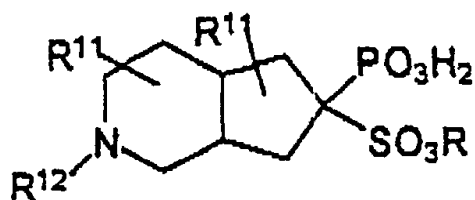
本文中称为未取代或取代的八氢-5-膦酰基-5-磺酰基-2-氮茛；

(3)



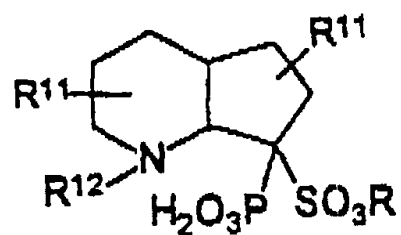
本文中称为未取代或取代的八氢-6-膦酰基-6-磺酰基-1-氮茛；

(4)



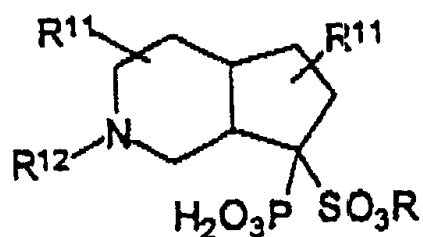
本文中称为未取代或取代的八氢-6-膦酰基-6-磺酰基-2-氮茛；

(5)



本文中称为八氢-7-磷酰基-7-磺酰基-1-氮茛；

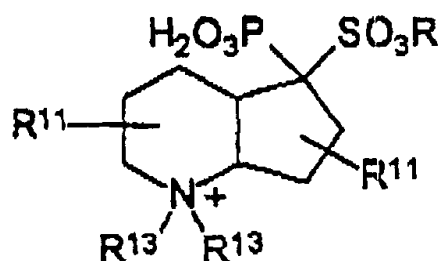
(6)



本文中称为八氢-7-磷酰基-7-磺酰基-2-氮茛；

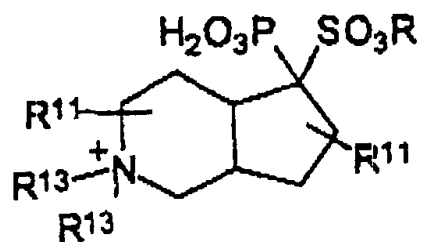
同样优选的是具有下述通式的取代或未取代的八氢磷酰基磺酰基氮茛：

(1)



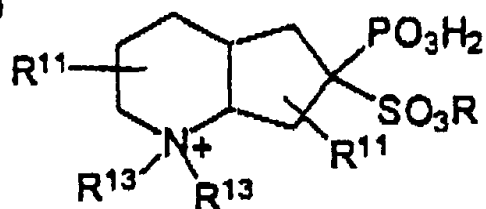
本文中称作八氢-5-磷酰基-5-磺酰基-1-氮茛；

(2)



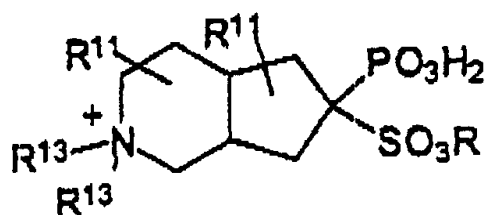
本文中称作八氢-5-膦酰基-5-磺酰基-2-氮茛菪碱；

(3)



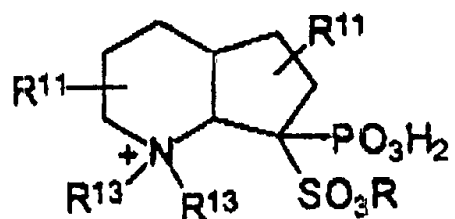
本文中称作八氢-6-膦酰基-6-磺酰基-1-氮茛菪碱；

(4)



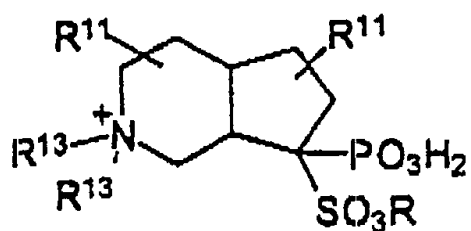
本文中称作八氢-6-膦酰基-6-磺酰基-2-氮茛菪碱；

(5)



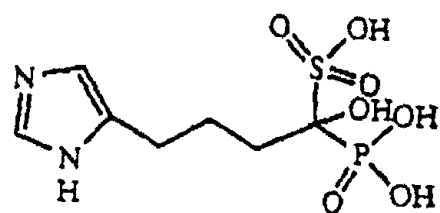
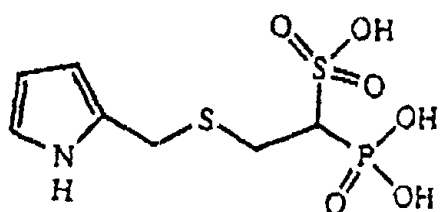
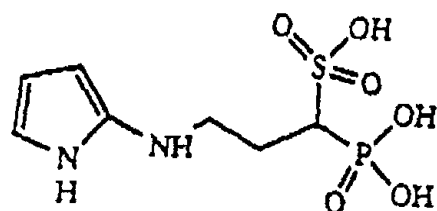
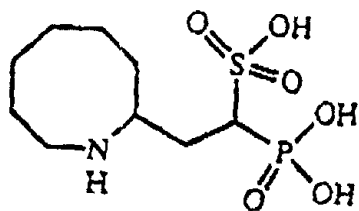
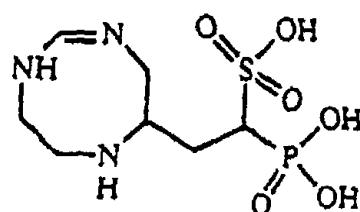
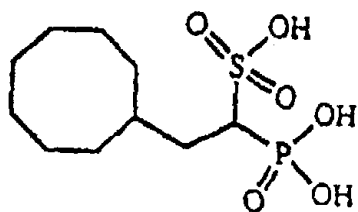
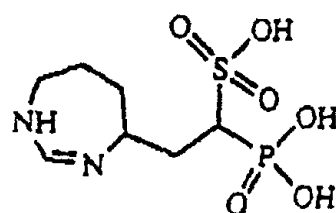
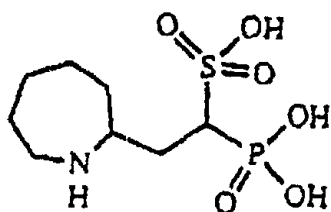
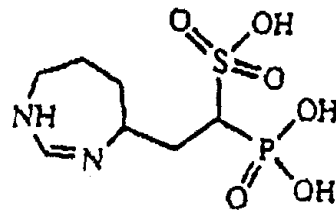
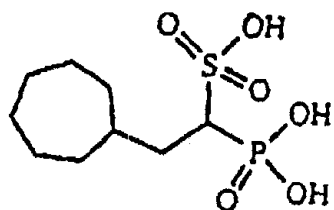
本文中称作八氢-7-膦酰基-7-磺酰基-1-氮茛菪；

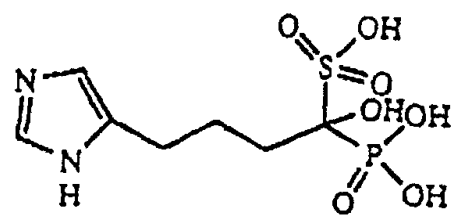
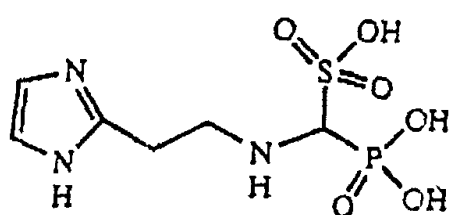
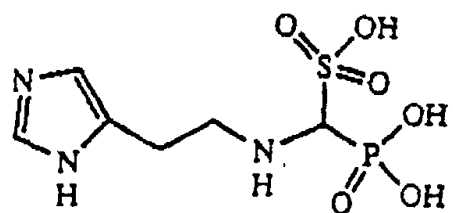
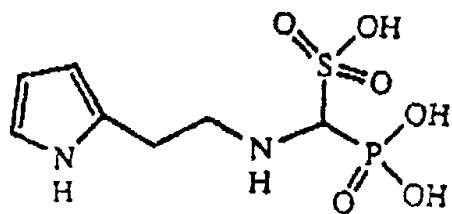
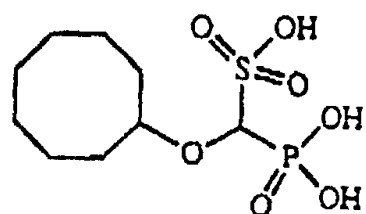
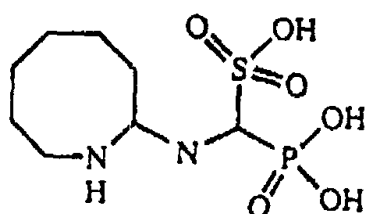
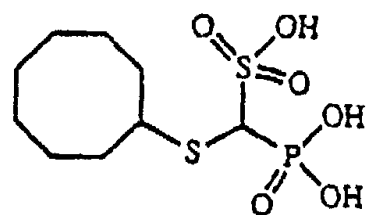
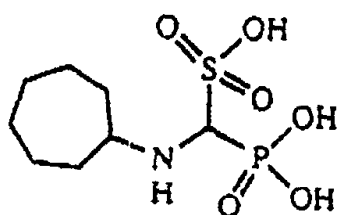
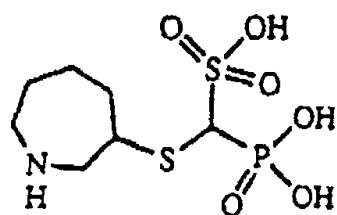
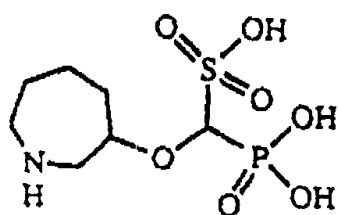
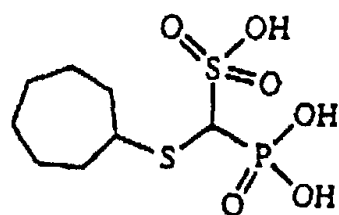
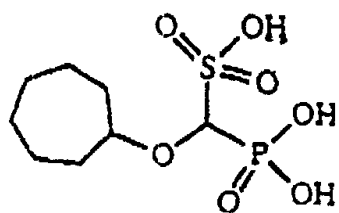
(6)

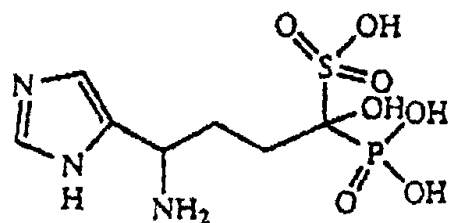
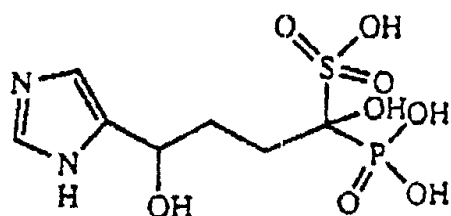
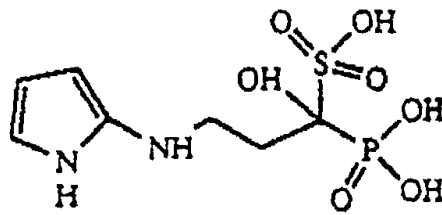
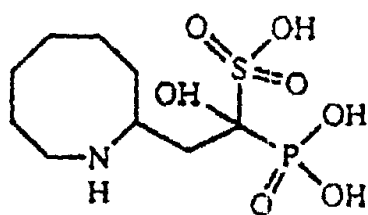
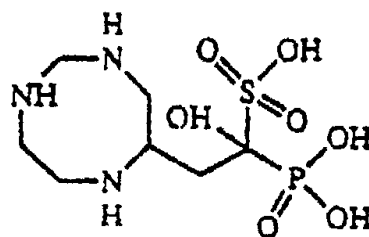
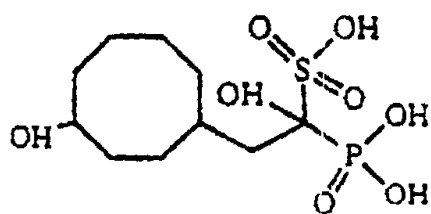
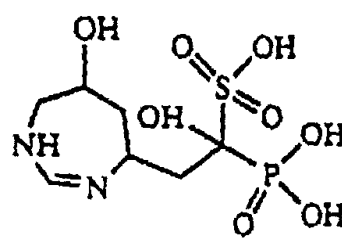
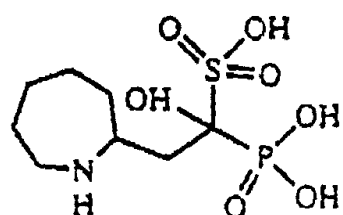
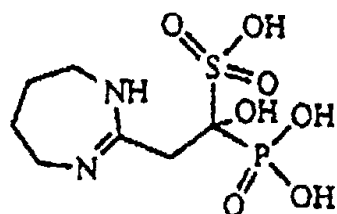
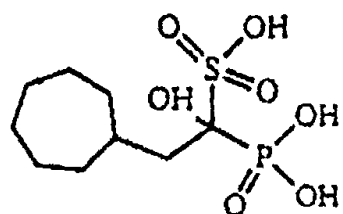


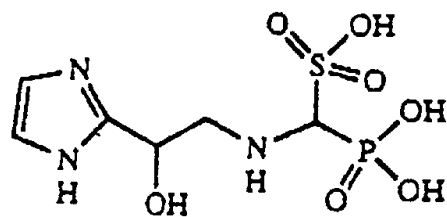
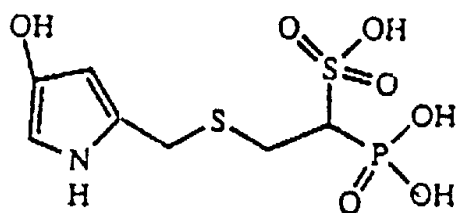
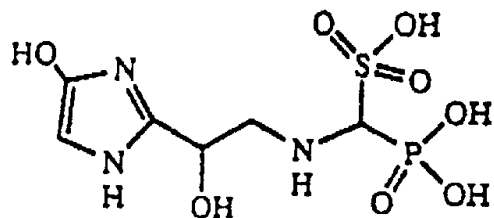
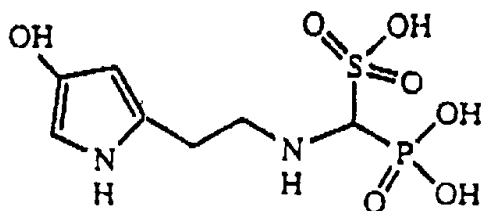
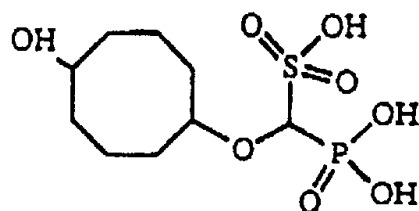
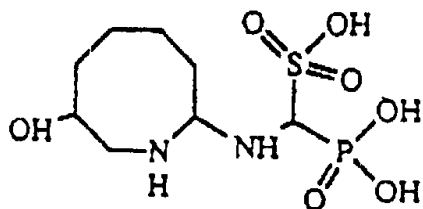
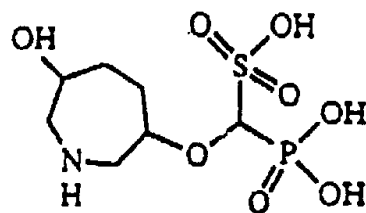
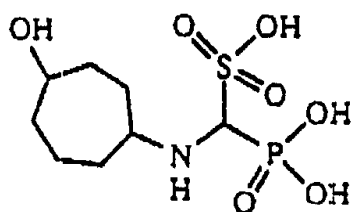
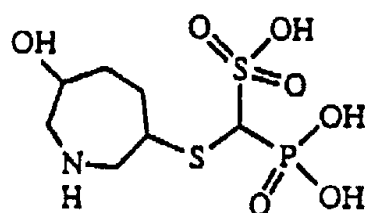
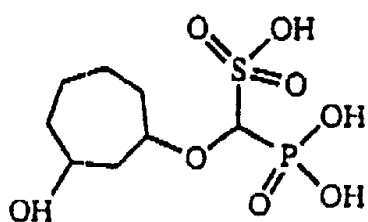
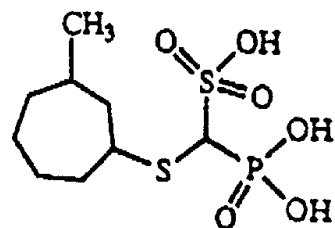
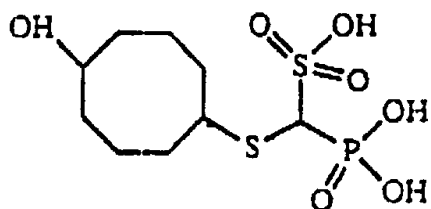
本文中称作八氢-7-膦酰基-7-磺酰基-2-氮茛菪。

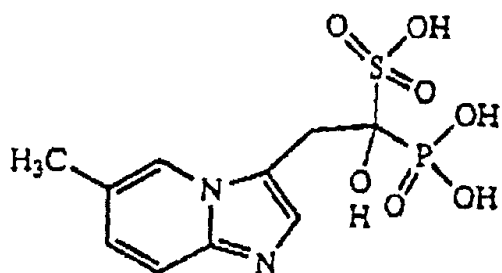
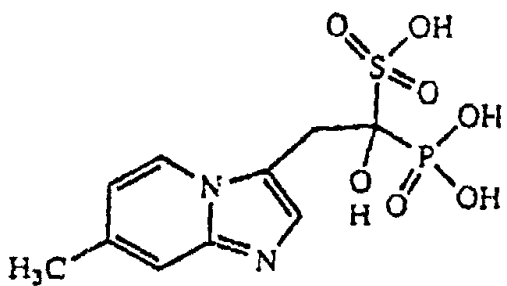
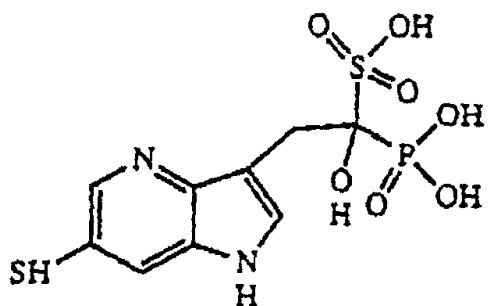
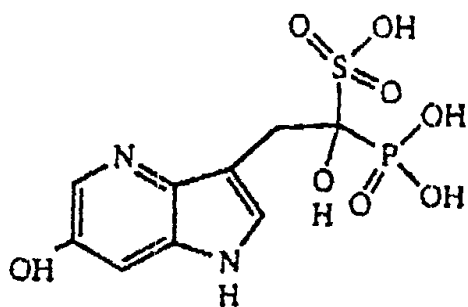
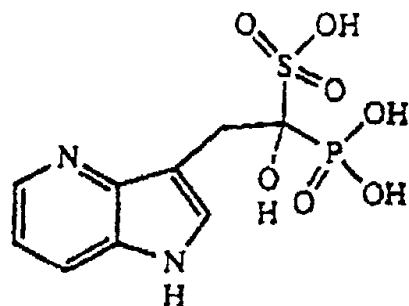
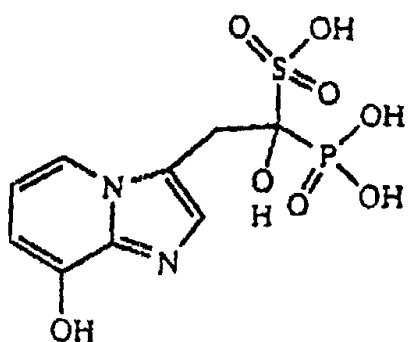
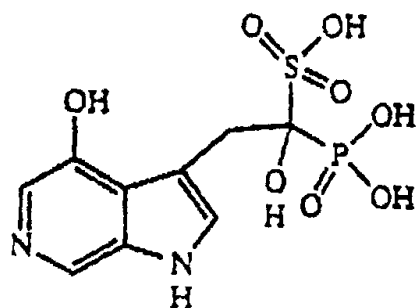
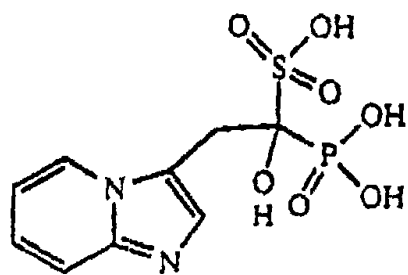
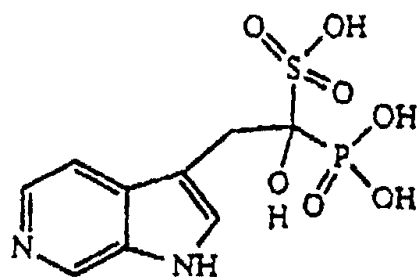
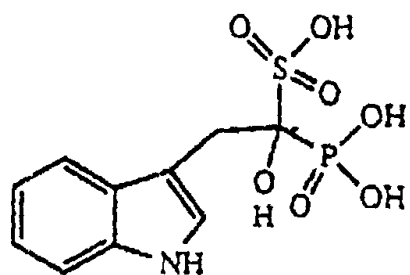
本发明的化合物的具体例子是：

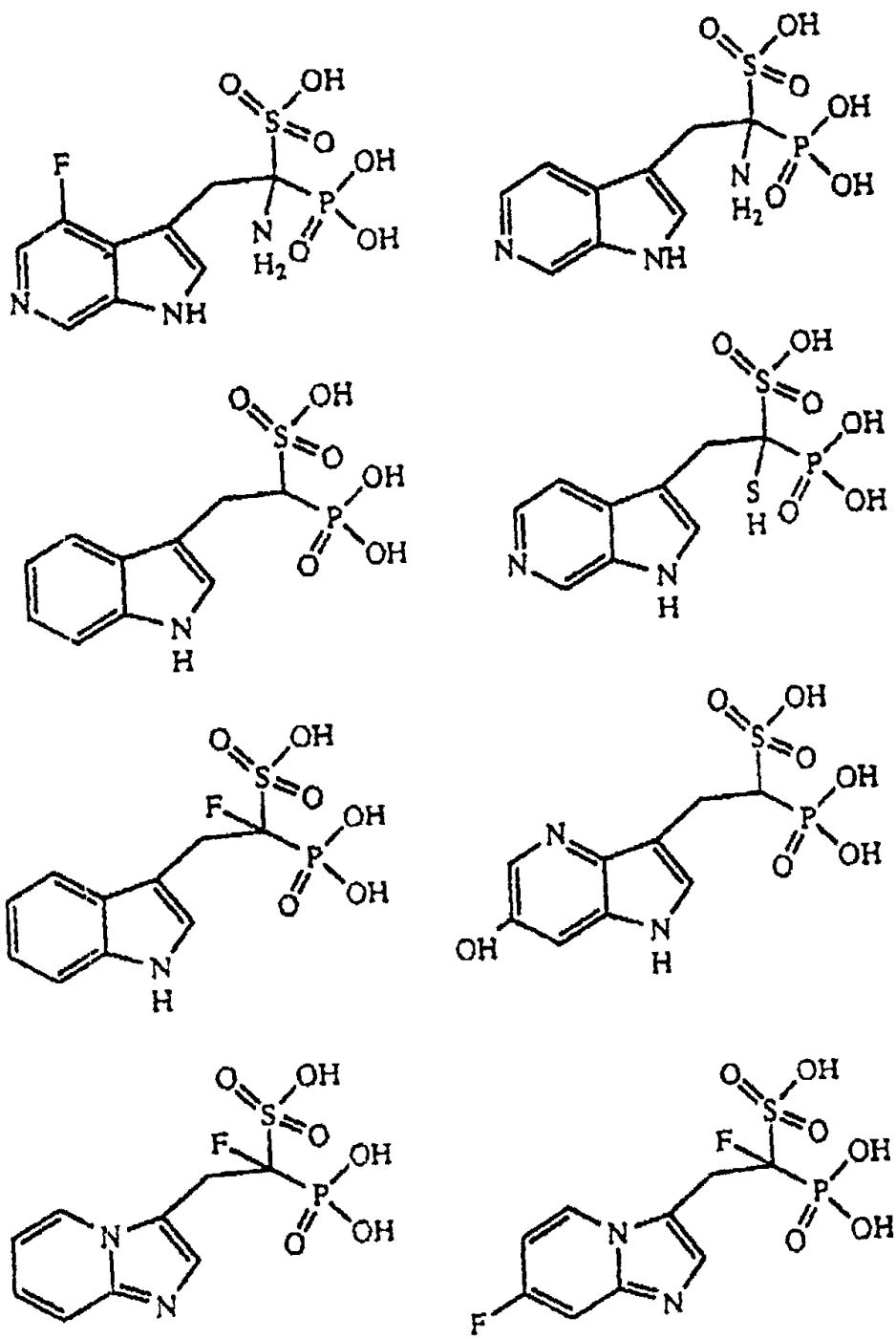


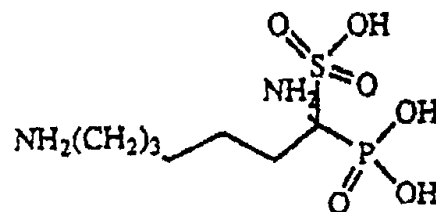
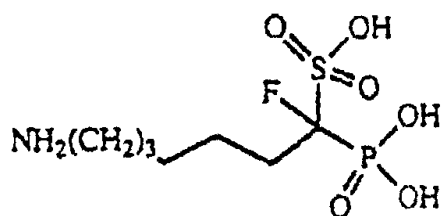
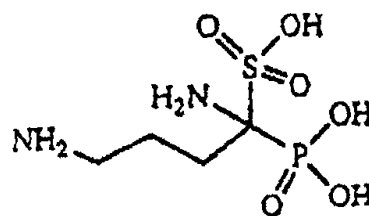
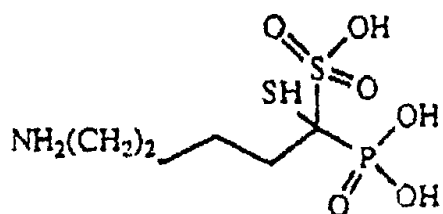
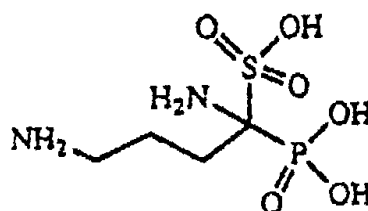
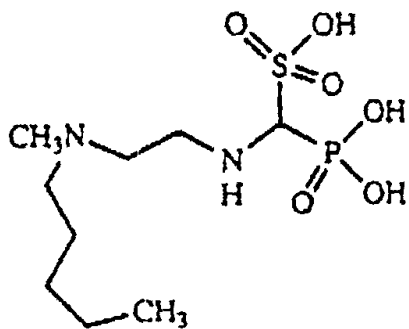
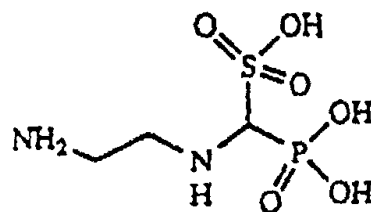
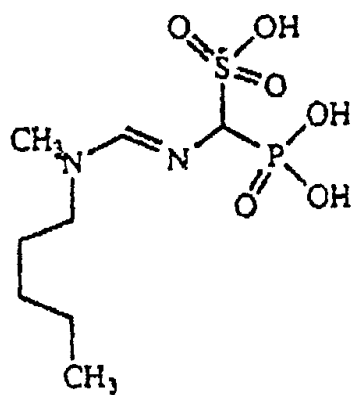


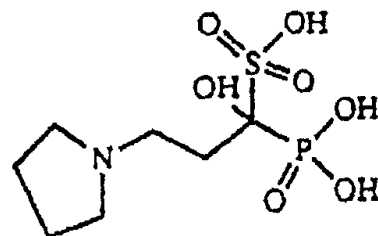
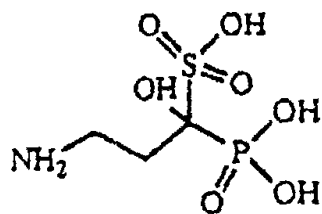
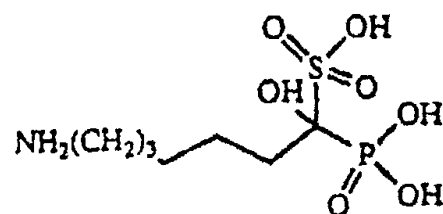
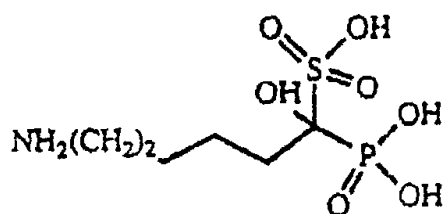
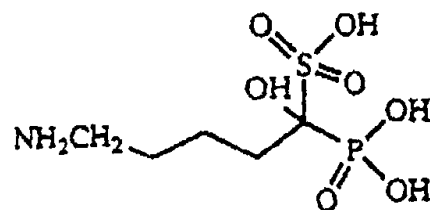
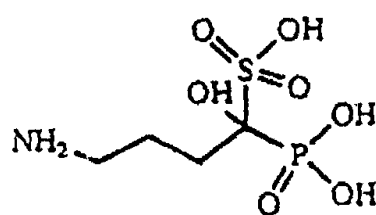
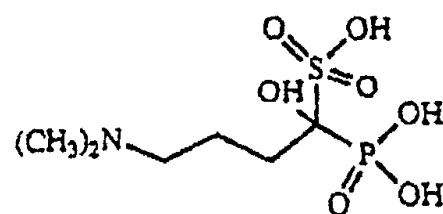
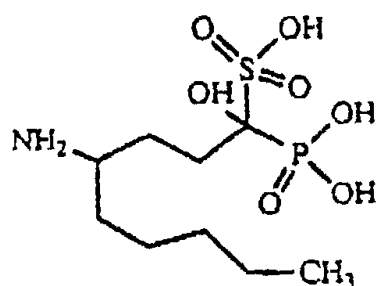
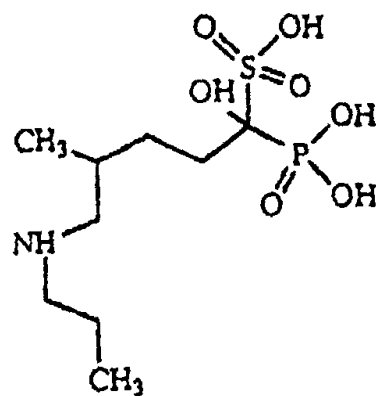
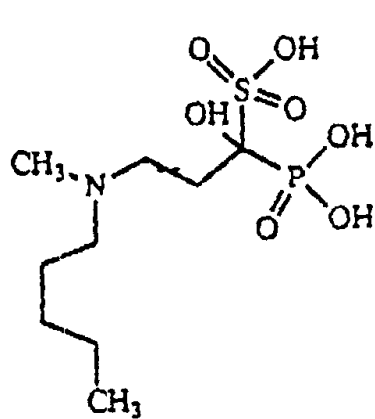


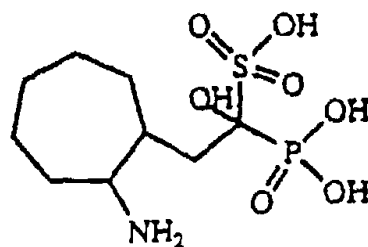
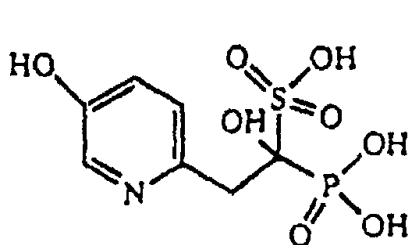
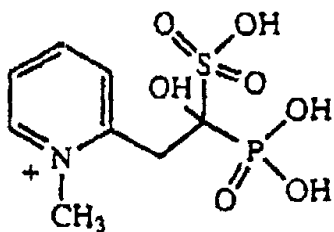
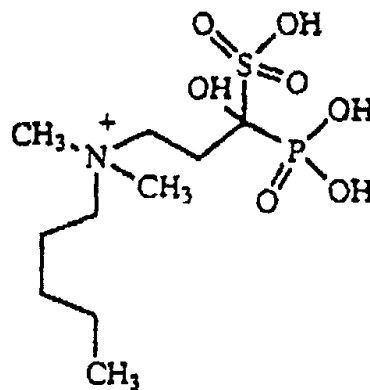
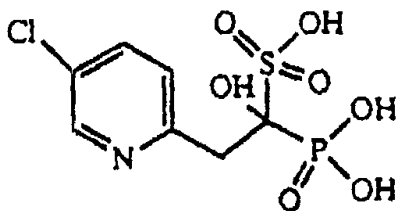
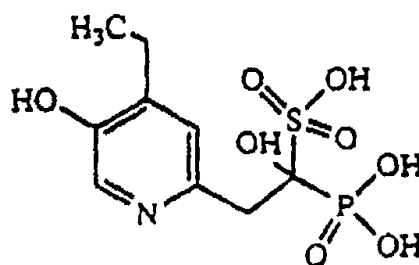
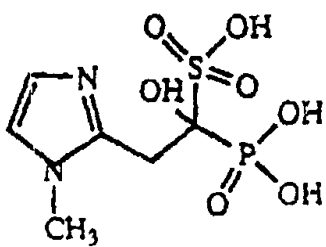
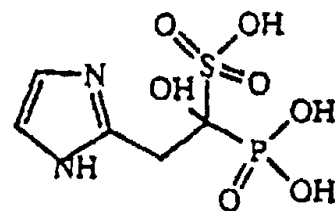
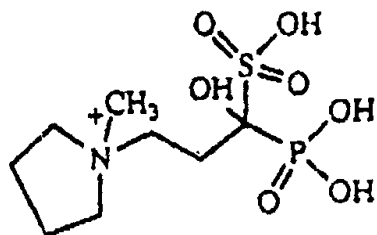


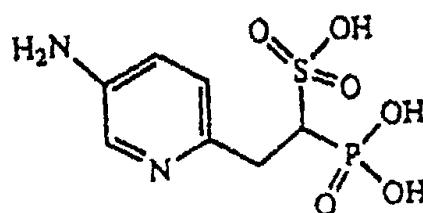
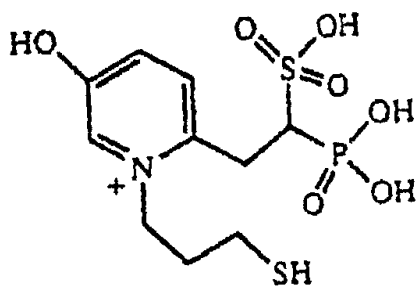
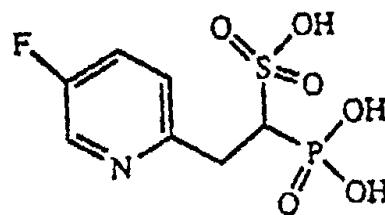
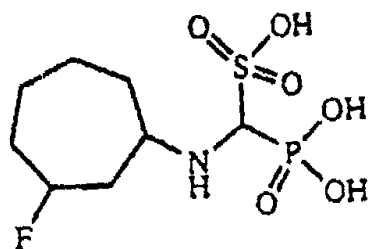
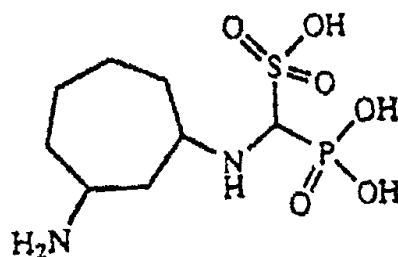
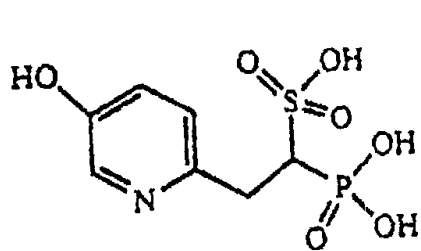
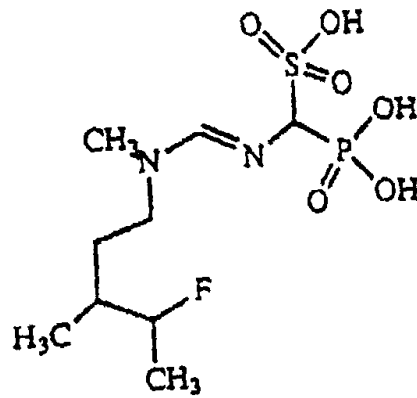
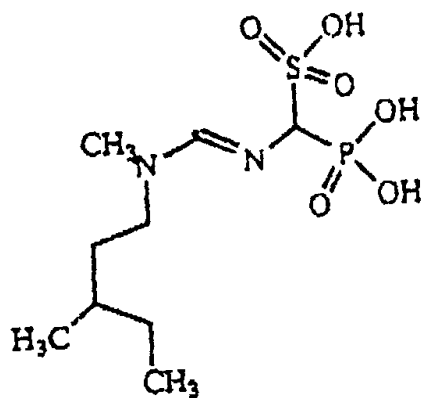


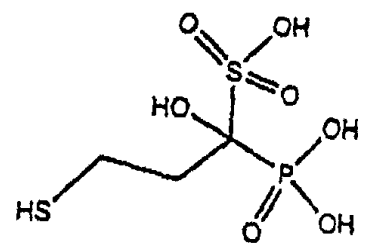
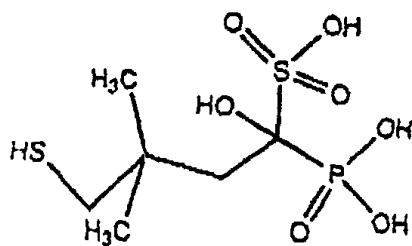
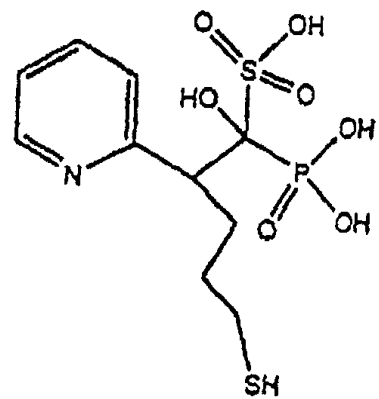
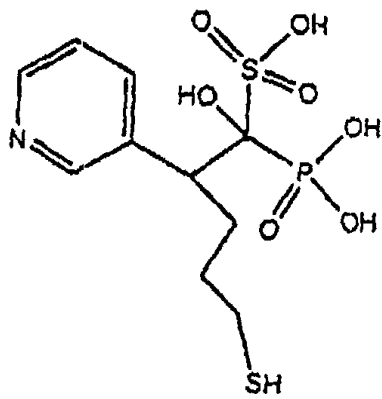
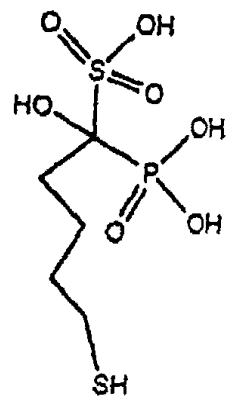
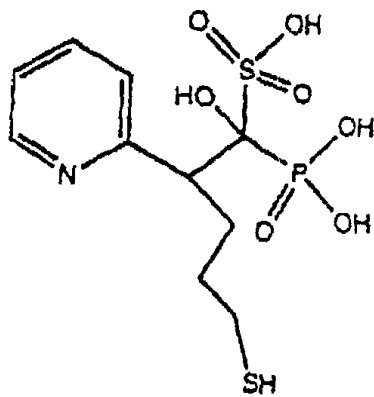
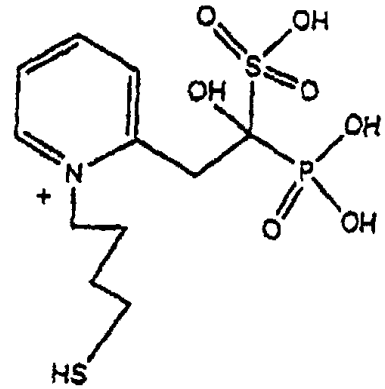
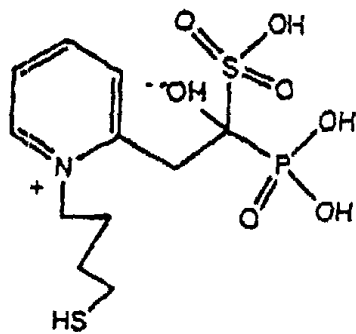


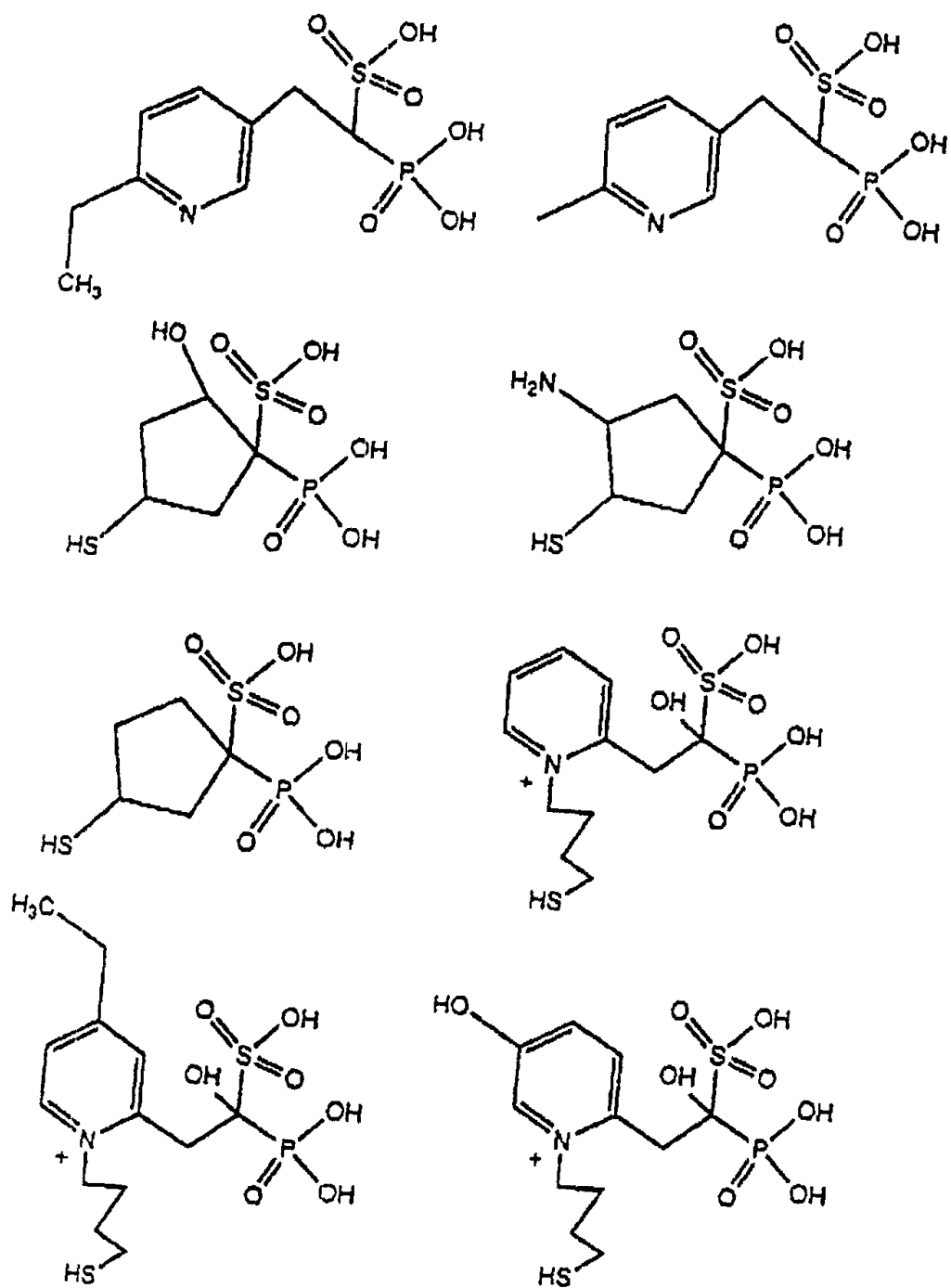


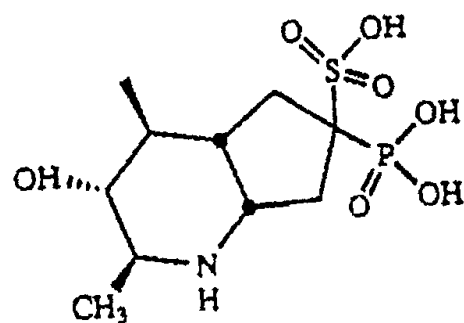
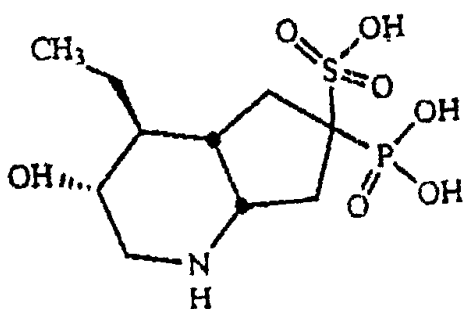
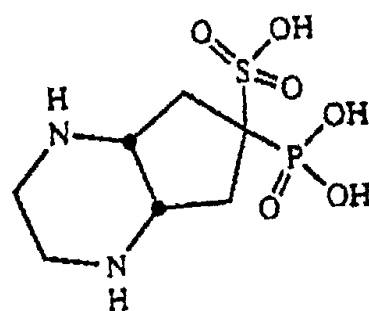
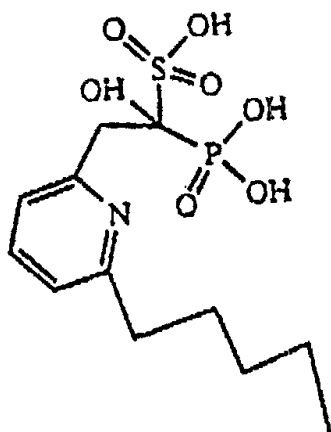
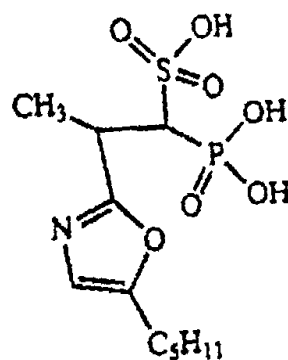
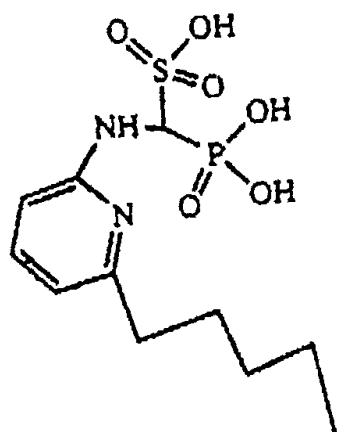


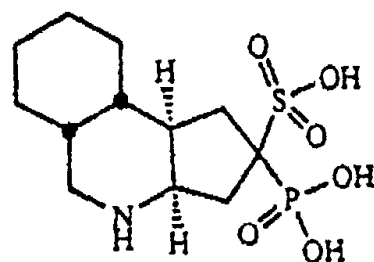
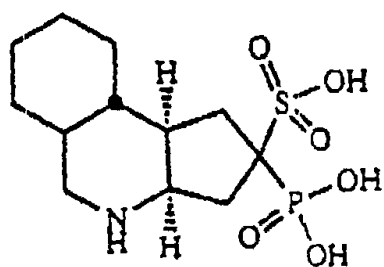
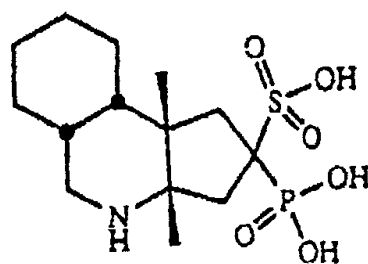
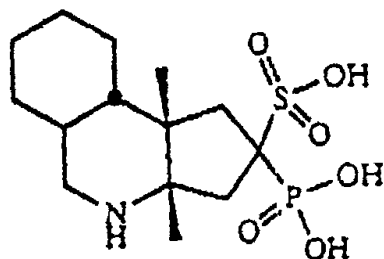
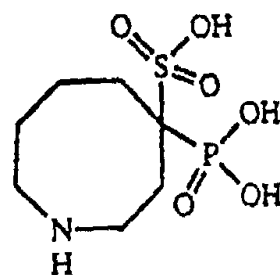
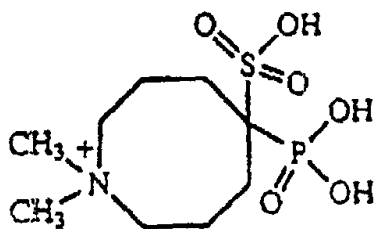
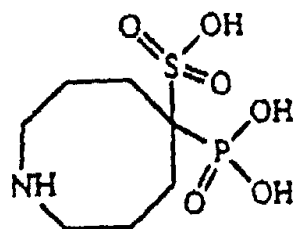
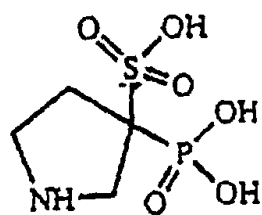


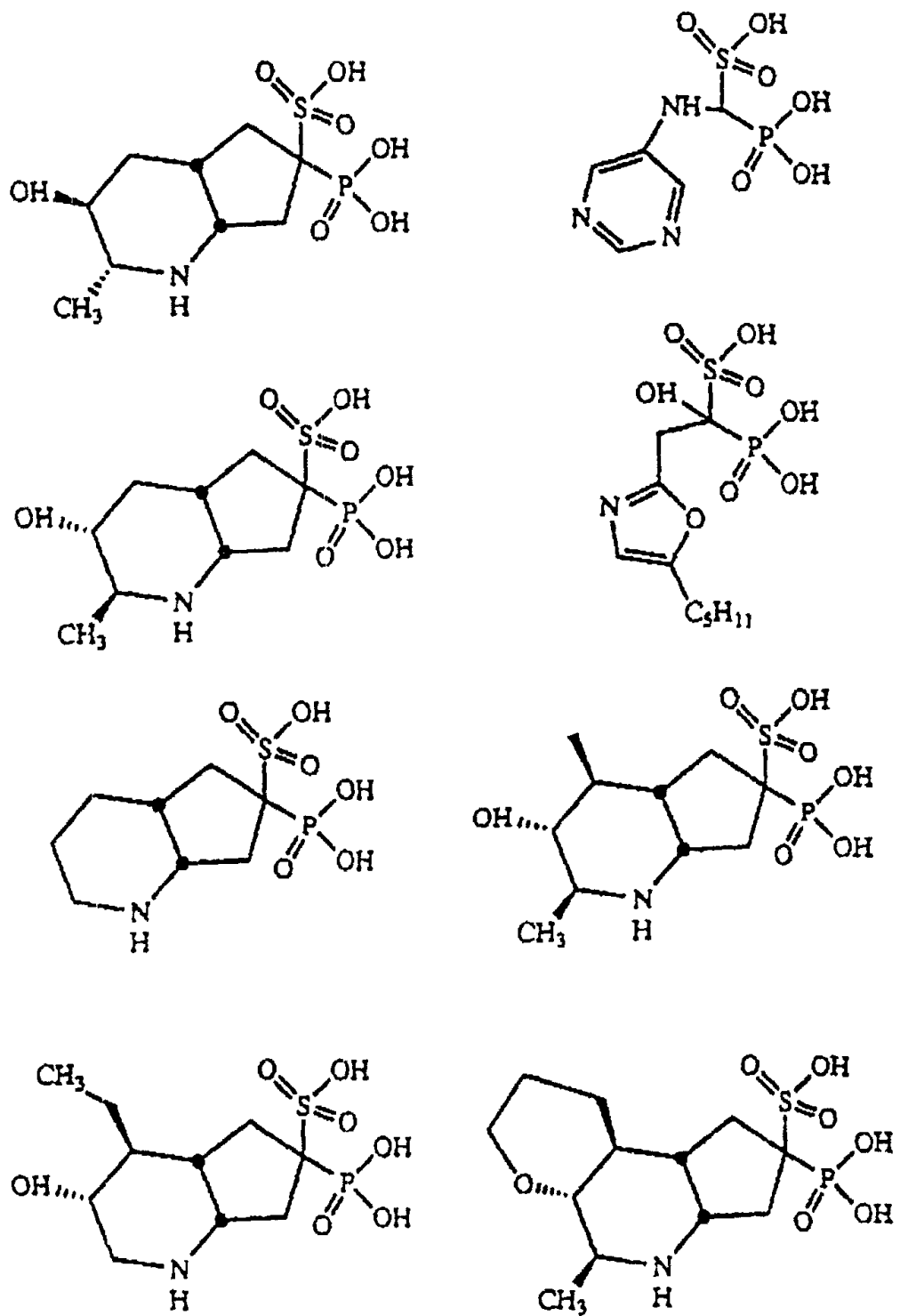


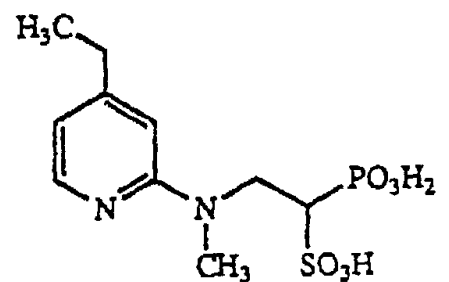
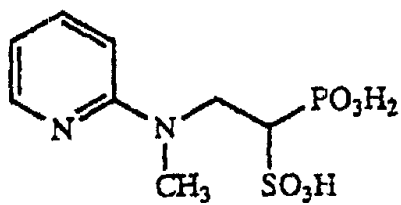
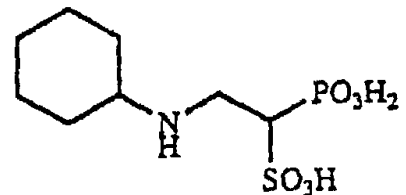
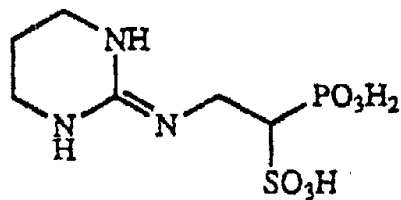
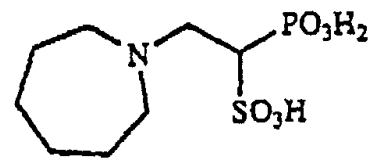
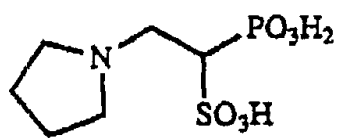
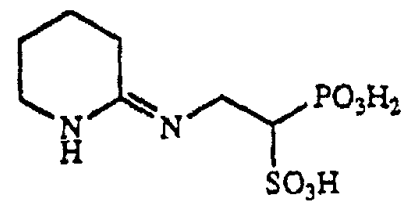
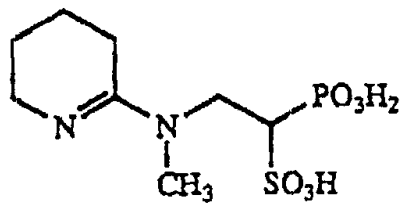
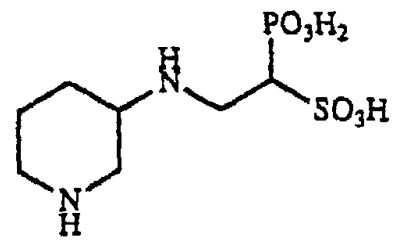
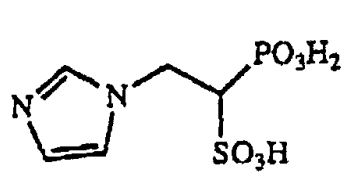


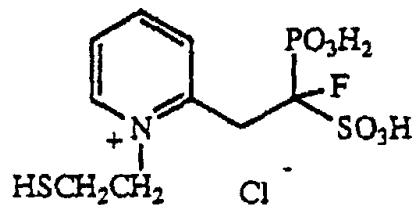
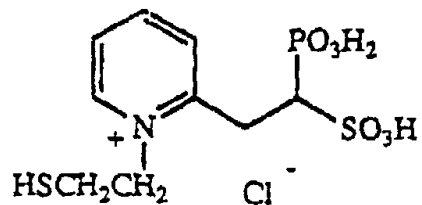
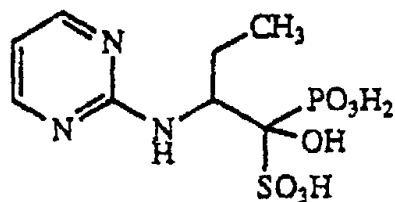
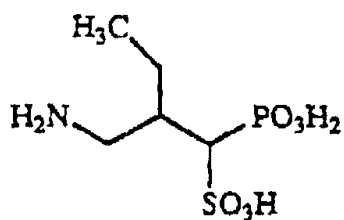
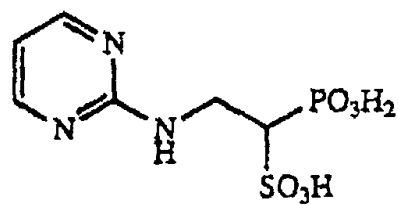
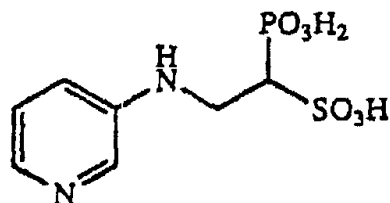
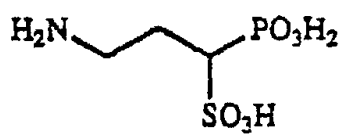
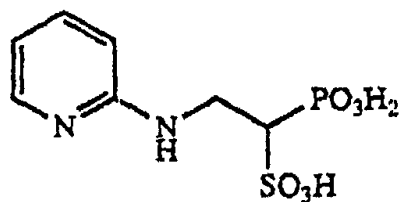
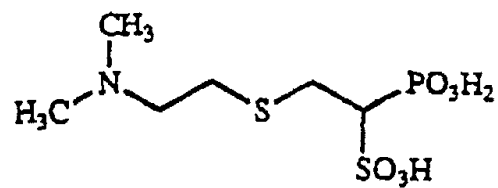
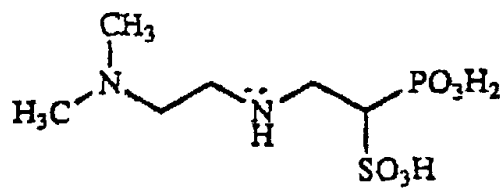


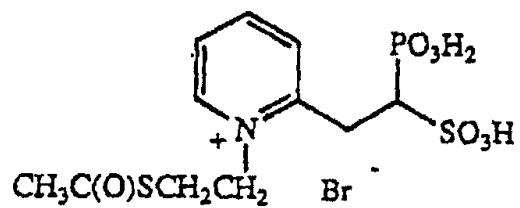
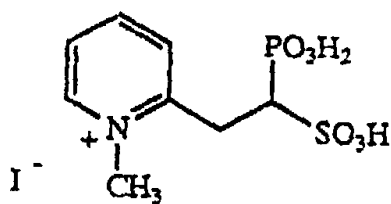
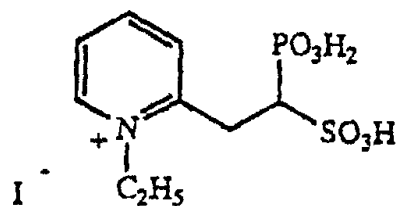
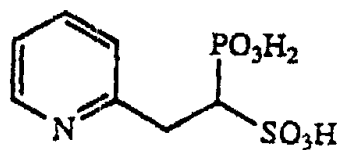
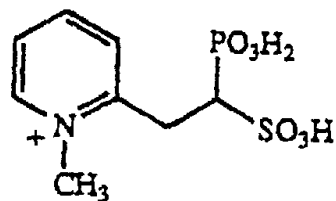
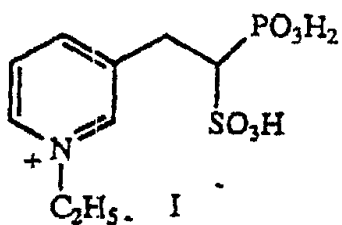
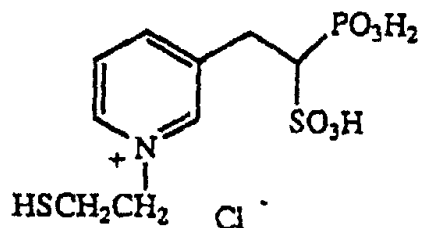
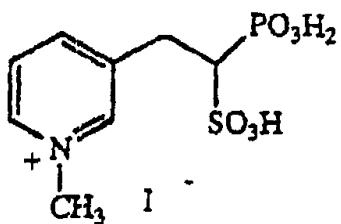
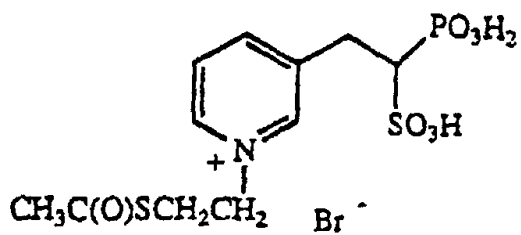
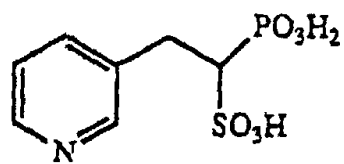


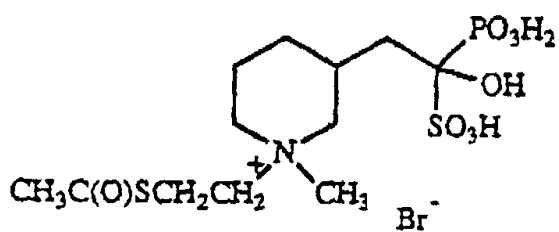
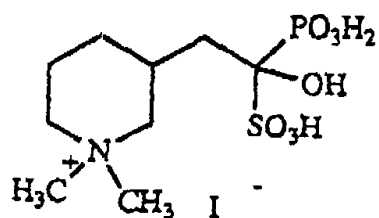
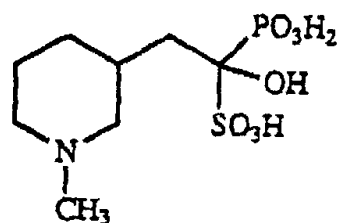
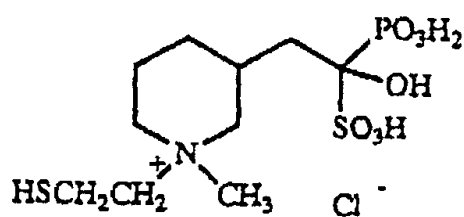
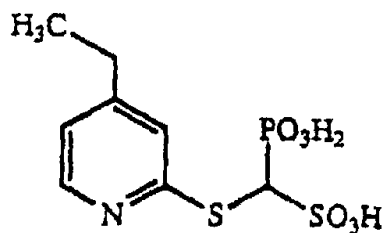
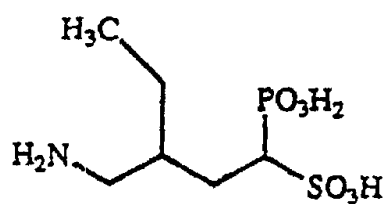
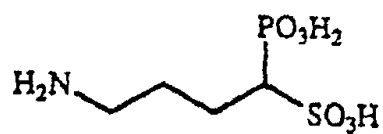
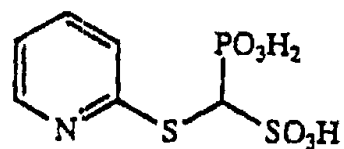


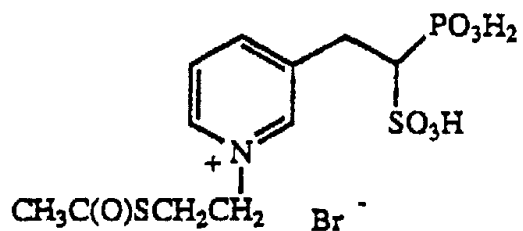
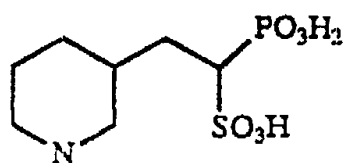
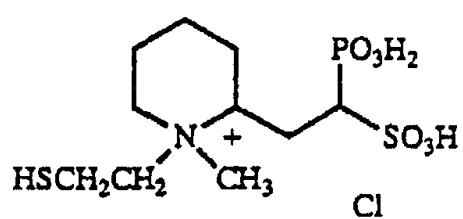
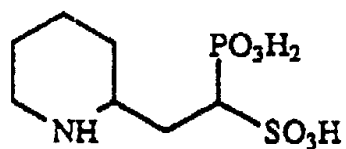
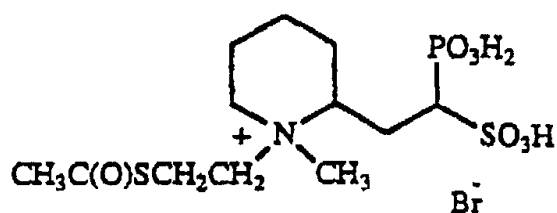
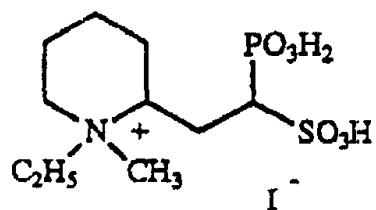
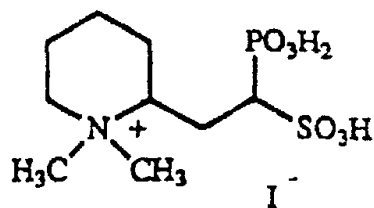
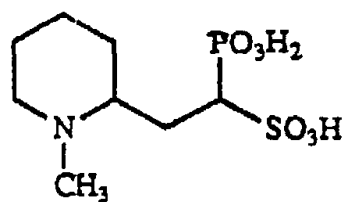


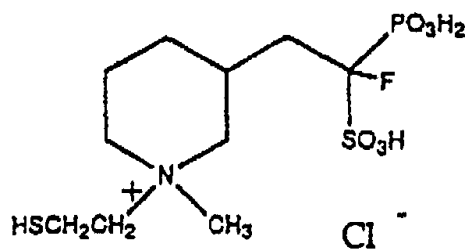
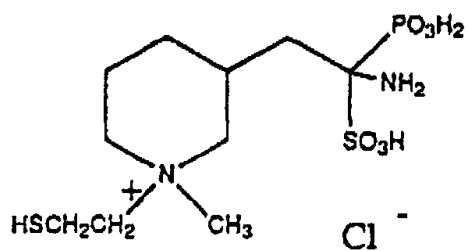
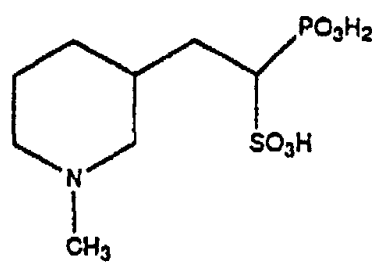
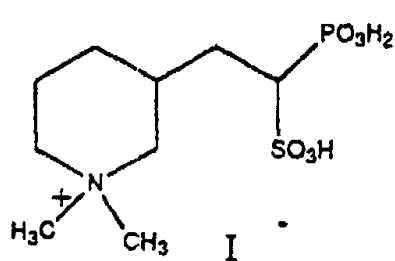
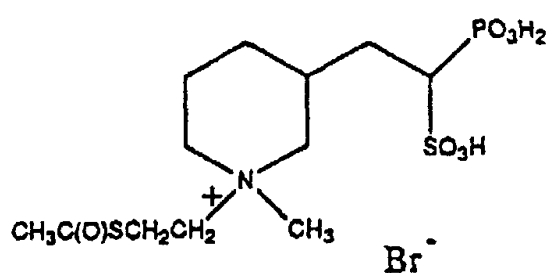
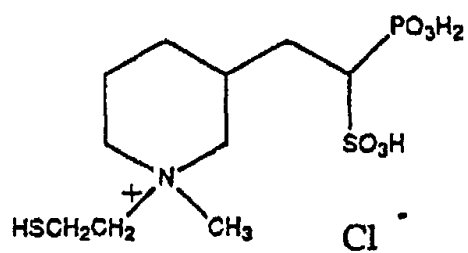


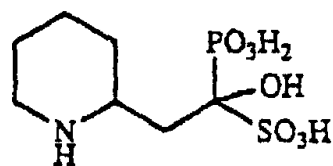
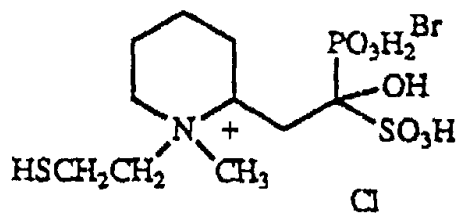
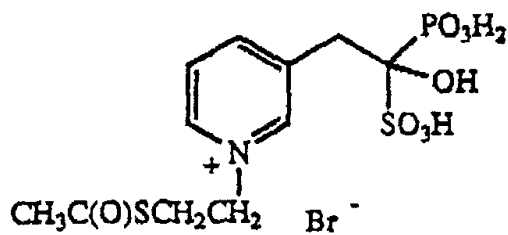
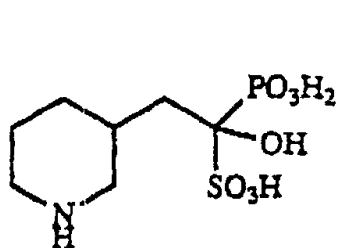
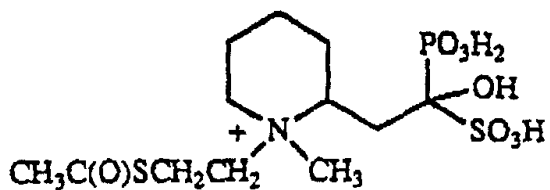
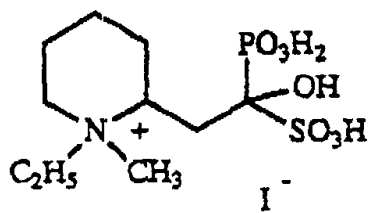
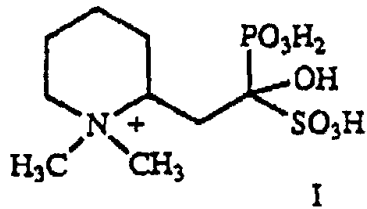
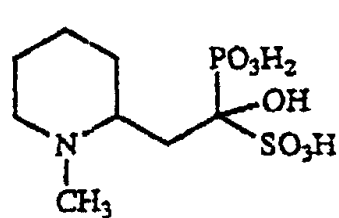












及其药物可接受的盐和酯。

作为本发明中所用的术语“药物可接受的盐和酯”指的是膦酰基磺酸酯化合物的可水解的盐和酯，当由它们衍生成酸时，该化合物有相同的常规药理学性质，并且由毒性观点出发该化合物是可接收的。药物可接受的盐包括碱金属（例如钠和钾），碱土金属（例如钙和镁），无毒重金属（例如锡和铟），和铵及低分子量取代的铵（例如单、二和三乙醇胺）盐。优选的化合物是钠，钾和铵盐。

为了确定评价药理学性质，使用本领域熟练技术人员所知的各种检测方法在动物体内中进行膦酰基磺酸酯的试验。因此，使用设定的试验可方便地论证体内骨抗再吸收活性，以试验这些化合物抑制骨的再吸收的能力，其中骨的再吸收是以反常钙和磷酸盐新陈代谢为特征的。本领域熟练技术人员已知的这样的试验之一是Schenk模式，其它有用的本领域已知试验是辅助的关节炎试验。有用的还有体外羟磷灰石结晶生长抑制试验。这些和其它合适的药理学活性试验被描述在和/或涉及在Shinoda等的，*Calcified Tissue International*, 35, 87-99页(1983)；Schenk等的 *Calcified Tissue Research* 11, 196~214页(1973)；Russell等的，*Calcified Tissue Research*, 6, pp 183-196(1970)；Muhlbauer和Fleisch, *Mineral Electrolyte Metab*, 5, 296-303页(1981)；Nancollas等, *Oral Biol*, 15, 731(1970)；Francis的U. S. P. 3683080, 1972年8月8日授权；Schmidt-Dunker的U. S. P. 4134969, 1979年1月16日授权；和欧洲专利申请公开189662, 1986年8月6日出版中。所有这些文章和专利说

说明书全部引入本文作参考用。药理活性的这些试验的一些还更详细地描述在此后给出的实施例中。

除了用于治疗或预防以反常钙或磷酸盐新陈代谢为表征的病态状况外，本发明的化合物还有其它用途，例如，相信本发明的化合物可用作^{99m}Tc标记后的骨扫描剂。此外，本发明的化合物还用作多价金属离子的多价整合剂，尤其是对于二（如钙和镁）和三价（如钢）金属离子。因此，本发明的化合物可用作洗涤剂 and 清洁剂中的组分或用于处理水。它还可用作化合物的稳定剂。此外，它们还可在防止牙石（即结石）和 或牙齿上的斑点中使用。最后，本发明的化合物可用作对动物无毒的除草剂。

本发明的膦酰基磺酸酯化合物，可按非限定性实施例 1 至 6 1 由商业可得的材料来制备。通常，合成反应按下述方法进行：在第一步中，含用膦酰基和磺酰基成对取代碳的化合物（例如甲基-1-二甲氧基氧磷基亚乙基磺酸酯或二乙氧基氧磷基甲烷磺酸的锂盐）与第二种化合物偶合以生产带有离开成对取代碳的新基团的产物，如果如此希望的话，成对取代的碳可在第二步中羟基化。在第三步中，除去任何膦酸酯和磺酸酯，在第四步中，如果希望饱和的杂环的环，就进行氢化。如果需要季胺的话，通过用烷基化试剂反应在第五步中可以生成它们。最后，如果需要不同的盐，例如可以通过与合适的盐形式的离子交换树脂的转化来制备。

含新型膦酰基磺酸酯化合物的组合物

可通过各种途径，包括但不限于口服剂形式和注射（静脉内的，肌肉内的，腹膜内的和皮下的），将本发明有膦酰基磺酸酯化合物给人或其它动物服用。使用如下定义的合适的药物赋形剂，由本领域熟

练技术人员可容易地配制成含本发明的新磷酸基磷酸酯的许多其它剂的形式。为病人依从考虑，通常口服剂形式是最优选的。

本文中所述的术语“药物组合物”指的是由安全有效量的磷酸基磷酸酯化合物活性组份或其混合物与药物可接受的赋形剂构成的混合物。

本文中所述的词组“安全有效量”指的是在医学鉴定含义范围内化合物或组合物的量大至足以明显积极改善治疗的征兆和/或状况，但要小到避免严重的副作用（以含合理的效益/危险比率）。在药物组合物（在本发明的方法中使用的）中使用的安全有效量的活性组份将根据要治疗的特定疾病，所治疗病人的年龄和身体状况，疾病的严重程度，治疗的持续时间，同意的疗法的性质，所用特定活性组份，所用的特定药物可接受的赋形剂等因素在护理医生的知识和经验范围内来变化。

本发明所用的术语“药物可接受的赋形剂”包括本领域熟练技术人员已知的任何生理惰性的、药物非活性的材料，它能与所选用的特定的磷酸基磷酸酯化合物活性组份的物理和化学性质相适合，药物可接受的赋形剂包括但并不限于聚合物，树脂，增塑剂，填料，粘合性，润滑剂，滑动剂，（glidants），崩解剂，溶剂，共溶剂，缓冲剂体系，表面活性剂，防腐剂，甜味剂，香味剂，药物级染料或颜料和粘性剂。

本文中使用的术语“口服剂形式”指的是经病人的口将打算给病人全身服用的药物组合物供给病人的胃肠系统。为本发明的目的，供应形式可以是涂敷或未涂敷的片剂；溶液；悬浮液；或涂敷或未涂敷的胶囊。

在本发明中所用的术语“注射”指的是，为了将含活性成分的溶液或乳液分别通过静脉内、肌肉内、腹膜内或皮下注射的任一种供给病人的循环系统，通过刺穿该病人的皮肤经含活性成分的溶液或乳液的传送，使任何药物组合物给人或其它动物全身服用。

本发明的化合物可以占本发明药物组合物的大约 0.1% ~ 99.9% (重量)。优选本发明的化合物占本发明药物组合物的大约 20 ~ 80% (重量)。

因此，本发明的药物组合物含有 15 ~ 95% 的磷酸酯化合物活性组份或其混合物；0 ~ 2% 的香味剂；0 ~ 50% 共溶剂；0 ~ 5% 缓冲剂体系；0 ~ 2% 表面活性剂；0 ~ 2% 防腐剂；0 ~ 5% 甜味剂；0 ~ 5% 粘性剂；0 ~ 75% 填料；0.5 ~ 2% 润滑剂；1 ~ 5% 滑动剂 (glidants)；4 ~ 15% 崩解剂；和 1 ~ 10% 粘合剂。

在例 62 ~ 64 中描述了合适的药物组合物。为了获得宽范围的药物组合物，可在本领域熟练技术人员的能力范围内变化本文中所述的非限定性实施例。

与本发明的磷酸酯化合物一起使用的药物可接收赋形剂的选择基本上是由服用磷酸酯化合物的方法来决定。如果该化合物是注射的，优选的药物载体是无菌生理盐水，其中 pH 已调到约 7.4。表面应用的合适药物可接受载体包括适合于以乳剂、凝胶、胶带等使用的那些。

同本发明的磷酸酯化合物一起使用的药物可接受载体以浓度足以提供实用的剂量关系的量值使用，总的药物可接受的载体可占本发明药物组合物的大约 0.1 ~ 99.9% (重量)，优选 20 ~ 80

96。

服用本发明的磷酰基磺酸酯化合物的优选模式是口服。因此，优选的单元剂量形式是片剂，胶囊等，它含有安全有效量的本发明磷酰基磺酸酯化合物。优选的组合物含有约 1 mg P 至约 600 mg P 的本发明磷酰基磺酸酯化合物。适于口服给药的单元剂量制备的药物可接受的载体是本领域众所周知的。它们的选择将取决于象味道，价格和本身的稳定性这样的次要条件，对本发明的目的来说这不是关键的，由本领域熟练技术人员可以制造而没有困难。

本文中所用的术语“mg P”指的是在本发明的磷酰基磺酸酯化合物的量中存在的磷的重量。用这个单位使用于本发明的药物组合物和方法的本发明磷酰基磺酸酯化合物的量标准化。例如，1-羟基-1-磷酰基-2-(3-吡啶基)乙烷磺酸有分子量 283 克/摩尔，其中 11% (31 克/摩尔) 是由于该分子中存在的磷原子的结果，由此计算出 1 mg 的该化合物是 0.11 mg P。因此，制备含 0.11 mg P 该化合物的药物组合物，该组合物将含有 1 mg 该化合物；并且给 50 Kg 体重的病人服 0.11 mg P / Kg 该化合物，病人将服取 50 mg 该化合物。

通过操纵下述一个或多个因素由本领域熟练技术人员可良好地控制体系输送速率：

(a) 活性组份；

(b) 药物可接收的赋形剂，只要异体不干扰所选特定活性组份的活性；

(c) 赋形剂类型，伴随所说赋形剂的需要厚度和渗透性（溶胀性）；

(d) 赋形剂本身和/或在赋形剂中的与时间有关的条件；

(e) 造粒的活性组分的颗粒尺寸；和

(f) 赋形剂的与 p H 有关的条件。

尤其是，作为适当选择的准则，可利用不同磷酸酯活性组分的溶解性，酸性和对水解的敏感性，例如酸加成盐，用羧基形成的盐，例如碱金属盐，碱土金属盐，以及酯，例如烷基，链烯基，芳基，芳烷基酯。此外，根据所需释放的模式，通过加入适合的缓冲剂到活性组分中，在口服剂形是建立合适的 p H 条件。

如上所述，药物可接受的赋形剂包括但并不限于树脂，填料，粘合剂，润滑剂，溶剂，滑动剂 (glidants) 崩解剂，共溶剂，表面活性剂，防腐剂，甜味剂，香味剂，缓冲剂体系，药物级染料或颜料，和粘性剂。

优选的溶剂是水。

在本发明中有用的那些中的香味剂包括在 Remington' s pharmaceutical Science, 第 18 版, Mack 出版公司, 1990, 1288 ~ 1300 页中描述的那些, 本文参考引入该文献。本文中适用的药物组合物一般含 0 ~ 2 % 香味剂。

在本发明有用的那些染料或颜料包括由 American Pharmaceutical Association & the Pharmaceutical Society of Great Britain 在 Handbook of Pharmaceutical Excipients 81 ~ 90 页, 1990 中描述的那些, 该文献参考引入本文。本文中的药物组合物一般含有 0 ~ 2 % 染料或颜料。

优选的共溶剂包括但并不限于乙醇，甘油、丙二醇，聚乙二醇。本发明的药物组合物中含有 0 ~ 50 % 共溶剂。

优选的缓冲剂体系包括但并不限于乙酸，硼酸，碳酸，磷酸，琥

珀酸，马来酸，酒石酸，柠檬酸，乙酸，苯甲酸，乳酸，甘油酸，葡萄糖酸，谷氨酸，及其钠、钾和铵盐。特别优选的是磷酸，酒石酸，柠檬酸和乙基及其盐。本发明的药物组合物一般含 0 ~ 5 % 缓冲剂体系。

优选的表面活性剂包括但并不限于聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯，聚氧乙烯单烷基醚，蔗糖单酯和羊毛脂酯和醚，烷基硫酸盐，脂肪酸的钠、钾和铵盐。本发明的药物含 0 ~ 2 % 表面活性剂。

优选的防腐剂包括但并不限于酚，对羟基苯甲酸的烷基酯，邻苯基苯酚苯甲酸及其盐，硼酸及其盐，山梨酸及其盐，氯丁醇，苜醇，乙基汞硫代水杨酸钠，乙酸苯汞和硝酸苯汞，乙基汞硝基水杨酸钠，亚苜基Konium氯化物，十六烷基吡啶鎓氯化物，羧苯甲酸甲酯和羧苯甲酸丙酯。特别优选的是苯甲酸的盐，十六烷基吡啶鎓氯化物，羧苯甲酸甲酯和羧苯甲酸丙酯，本发明的组合物一般含 0 ~ 2 % 防腐剂。

优选的甜味剂包括但并不限于蔗糖，葡萄糖，糖精，山梨糖醇，甘露糖醇，和天冬酰苯丙氨酸甲酯。特别优选的是蔗糖和糖精，本发明的药物组合物含 0 ~ 5 % 甜味剂。

优选的粘性剂包括但并不限于甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，羧丙基甲基纤维素，羧丙基纤维素，藻酸钠，卡波姆，聚烯吡酮，金合欢，瓜耳树胶，Xanthan 树胶和黄耆胶。特别优选的是甲基纤维素，卡波姆，Xanthan 树胶，瓜耳树胶，聚烯吡酮，羧甲基纤维素钠，和硅酸镁铝。本发明的组合物含 0 ~ 5 % 粘性剂。

优选的填料包括但并不限于乳糖，甘露糖醇，山梨糖醇，三元磷酸钙，二元磷酸钙，可压缩的糖，淀粉，硫酸钙，右旋的和微晶的纤维素。本发明的组合物含 0 ~ 75 % 填料。

优选的润滑剂包括但并不限于硬脂酸镁，硬脂酸和滑石，本发明

的药物组合物含 0.5 ~ 2 % 润滑剂。

优选的滑动剂 (glidants) 但并不限于滑石和胶体二氧化硅。本发明的组合物含 1 ~ 5 % 滑动剂 (glidants)。

优选的崩裂剂包括但并不限于淀粉，淀粉甘醇酸钠，Crospovidone，Croscarmellose 钠，和微晶纤维素。本发明的药物组合物含 4 ~ 15 % 崩裂剂。

优选的粘合剂包括但并不限于金合欢，黄耆胶，羟丙基纤维素，预凝胶淀粉，明胶，Povidone，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，甲基纤维素，糖溶液，例如蔗糖和山梨糖醇，和乙基纤维素。本发明的组合物含有 1 ~ 10 % 粘合剂。

治疗和预防以反常钙和磷酸盐新陈代谢为表征的疾病的方法。

本发明的另一方面是治疗或预防以反常钙和磷酸盐新陈代谢为表征的疾病的方法。该方法包括给人或动物服用这样的治疗所需的安全有效量的本发明磷酸基磷酸酯化合物。

优选的服用方法是口服，但也可以用其它已知的服用方法，例如，皮粘膜的（例如表皮的，直肠的等）和非肠道的（例如由皮下注射，肌肉内注射，关节内的注射，静脉注射等）。还包括吸入药剂。因此，特定服用方式包括但不限于口服，经表皮粘膜的，舌下的，肌肉内的，静脉内的，腹膜内的和皮下的服用，以及局部施用。

本文中所用的术语“反常钙和磷酸盐新陈代谢”指的是（1）通过钙和磷酸盐的反常新陈代谢而导致一般或特殊骨损失，或是在体液中过高钙和磷酸盐值所表征的状况，和（2）在体内反常地产生或引起钙和磷酸盐的沉积的状况。第一类包括但并不限于骨质疏松，Paget's 疾病，甲状旁腺机能亢进，恶性肿瘤的血钙过多，异位

骨化， 和溶骨的骨转移。第二类包括但并不限于进行性骨化性肌炎，普遍性钙沉着，和象关节炎、骨关节炎、神经炎、滑囊炎、腱炎、及其它易受感染的炎性状况（包括组织对磷酸钙的沉着）这样的疾病。

作为本文中所用的术语“风湿性关节炎”指的是未知病源学的慢性的全身的和关节炎性异常。它由关节软骨、韧带、腱和骨的破坏来表征。

作为本文中所用的术语“骨关节炎”指的是活动关节的非炎性异常。它由关节软骨的变质和磨损和在关节表面形成新骨为表征。

作为本文中所用的术语“危险的人”和“需要这样治疗的人”指的是如果不让治疗将承受反常钙和磷酸盐新陈代谢的明显危险的人或低级动物，和诊断为害反常钙和磷酸盐新陈代谢病的人或低级动物。例如，绝经后的妇女，经某些类固醇治疗的人；某些抗惊厥药物的人；诊断为具有Paget's病、甲状旁腺机能亢进、恶性肿瘤的血钙过多或溶骨的骨转移的人；诊断为受一种或多种不同形式的骨质疏松之苦的人；属于已知具有比骨质疏松生长的平均变化明显高的那类人的人，例如绝经后的妇女，超过65岁的男人，和用已知药物治疗引起骨质疏松作为副作用的人，诊断为受进行性骨滑性肌炎或普遍性钙质沉着之苦的人；以及受关节炎、骨关节炎，神经炎、滑囊炎，腱炎和其它易受感染的炎性状况（包括组织对磷酸钙沉着）之苦的人。

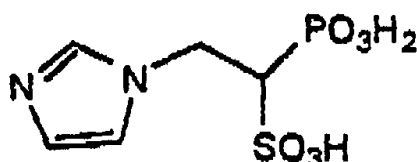
作为本文中所用的词组“安全有效量”指的是在正确的医药评价范围内化合物或组合物的量高到足以明显积极改善所治疗的状况，而低到足以避免严重的副作用（以合理的效益/危险比率）。本发明的安全有效量磷酸基磷酸酯化合物将根据治疗的特定的疾病，所治疗病人的年龄和身体状况，疾病的严重程度，治疗的期限，同意的疗法的性

质，所用特定二磷酸酯，所用特定药物可接受载体等因素在护理医生的知识和经验范围内变化。但是单一剂量可为 0.01 mg P 至 3500 mg P，或 0.0002 至 70 mg P / Kg 体重（基于 50 公斤体重）。优选的单一剂量为 1 mg P 至 600 mg P，或 0.02 至 12 mg P / Kg 体重（基于 50 Kg 体重）。每天可服给四个单一剂量。不要求日剂量高于 500 mg P / Kg 以产生需要的效果和可能产生不希望有的副作用。当然，在口服的情况下由于有限的吸收要求在该范围内的较高剂量。

下面的实施例进一步描述和说明本发明范围内的优选实施方案。给出的例子仅为说明目的，不能理解为对本发明的限制，因为它能有许多变化而不脱离本发明的精神和范围。

例 1

2 - (1 - 咪唑基) - 1 - 膦酰基乙磺酸的合成

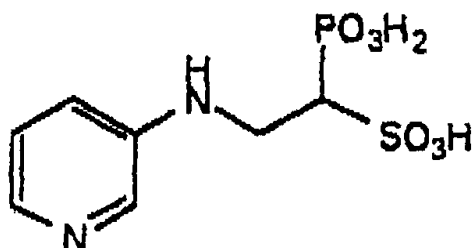


20 ml 氯仿中的 0.68 g (0.01 摩尔) 咪唑和 2.30 g (0.01 摩尔) 甲基 1 - 二甲氧基氧膦基亚乙基磺酸酯 (U. S. P. 5011938, 1991 年 4 月 30 日授权给 Barnett 等人) 的混合物于 20 ~ 50 °C 搅拌一天。反应冷却到室温，加入 10.7 g (0.07 摩尔) 溴三甲基硅烷。在 20 ~ 30 °C 混合物搅拌 2 - 3 天，然后加入 20 ml 水，混合物搅拌约 30 分钟，并分层。用 CHCl₃ 萃取水层若干次（除去萃取物）并在真空下蒸发干燥。剩

余物与丙酮一起研制成固体，过滤收集该固体并用水/丙酮重结晶以提供 2 - (1 - 咪唑基) - 1 - 膦酰基乙磺酸。

例 2

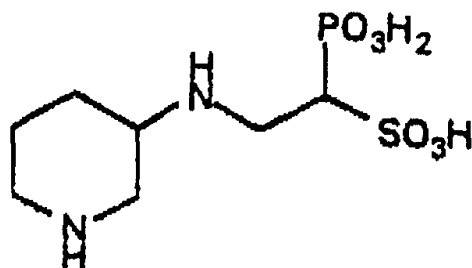
1 - 膦酰基 - 2 - (3 - 吡啶基氨基) 乙磺酸的合成



用 3 - 氨基吡啶开始，以例 1 的方法合成该化合物。

例 3

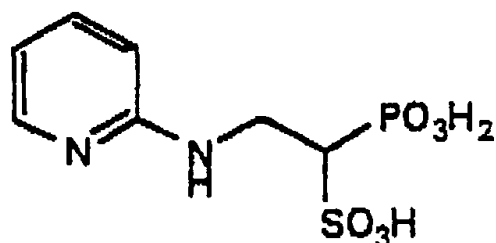
1 - 膦酰基 - 2 - (3 - 哌啶基氨基) 乙磺酸的合成



50 ml 蒸馏水中的 1 g 1 - 膦酰基 - 2 - (3 - 吡啶基氨基) 乙磺酸和 5 g 在木炭上的钨催化剂的混合物用 Parr 制备以 40 P S I 氢化约 2 天，过滤除去催化剂，浓缩滤液成几毫升，缓慢加入乙醇沉淀固体，该固体用水/乙醇重结晶以提供 1 - 膦酰基 - 2 - (3 - 哌啶基氨基) 乙磺酸。

例 4

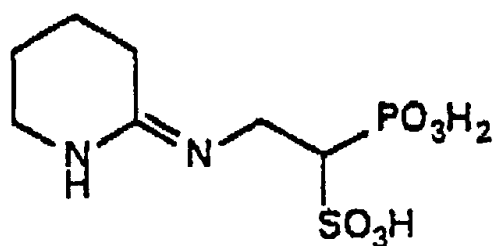
1 - 膦酰基 - 2 - (2 - 吡啶基氨基) 乙磺酸的合成



用 2 - 氨基吡啶开始，以例 1 的方法合成该化合物。

例 5

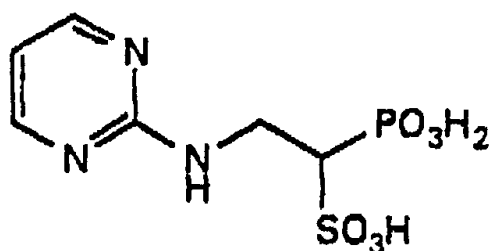
1 - 膦酰基 - 2 - ((2 - 亚哌啶基) 氨基) 乙磺酸的合成



用 1 - 膦酰基 - 2 - (2 - 吡啶基氨基) 乙磺酸开始，由例 3 的方法合成该化合物。

例 6

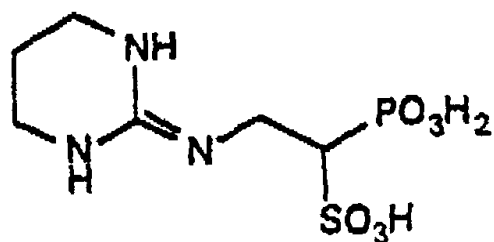
1 - 膦酰基 - 2 - (2 - 咪啶基氨基) 乙磺酸的合成



用 2-氨基嘧啶开始，以例 1 的方法合成该化合物。

例 7

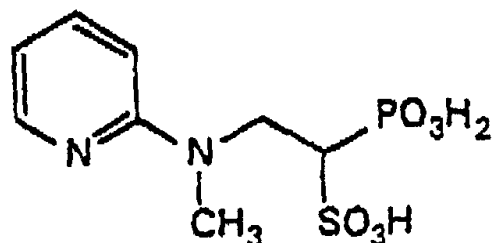
1-膦酰基-2-((1,3-二氮环己烷-2-亚基)氨基)乙磺酸的合成



用 1-膦酰基-2-(2-嘧啶基氨基)乙磺酸开始，以例 3 的方法合成该化合物。

例 8

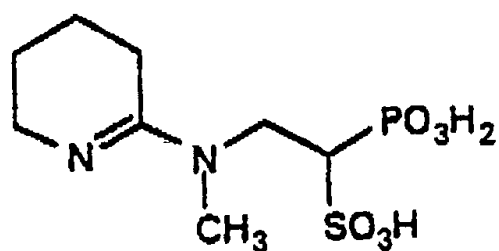
1-膦酰基-2-(N-甲基(2-吡啶基)氨基)乙磺酸的合成



用 2-甲基氨基吡啶开始，以例 1 的方法合成该化合物。

例 9

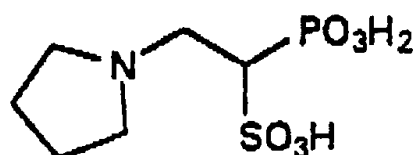
2-[(N-甲基)(3,4,5,6-四氢吡啶-2-基)氨基]-1-膦酰基乙磺酸的合成



用 2 - [N - 甲基 (2 - 吡啶基) 氨基] - 1 - 膦酰基乙磺酸开始，以例 3 的方法合成该化合物。

例 1 0

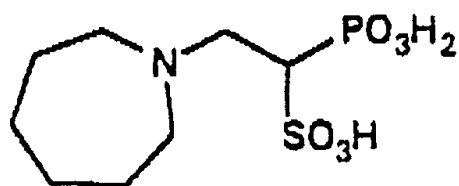
1 - 膦酰基 - 2 - (1 - 吡咯烷基) 乙磺酸的合成



用吡咯烷开始，以例 1 的方法合成该化合物。

例 1 1

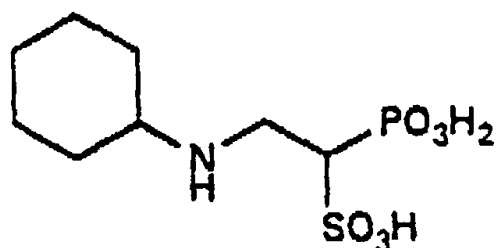
2 - (六氢 - 1 H - 吡庚因 - 1 - 基) - 1 - 膦酰基乙磺酸酯的合成



用六亚甲基亚胺开始，由例 1 的方法合成该化合物。

例 1 2

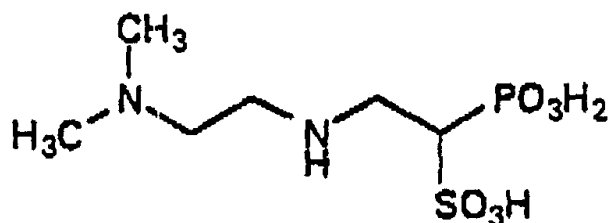
2 - (环己基氨基) - 1 - 膦酰基乙磺酸的合成



用环己基胺开始，以例 1 的方法合成该化合物。

例 1 3

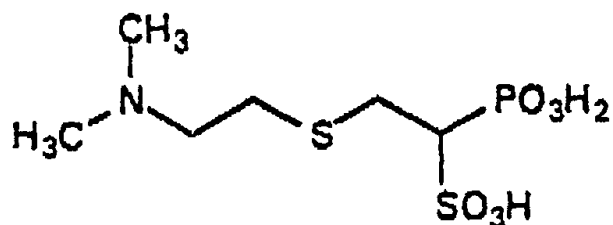
2 - [2 - (二甲基氨基) 乙基氨基] - 1 - 磷酰基乙磺酸的合成



用 N, N - 二甲基乙二胺开始，以例 1 的方法合成该化合物。

例 1 4

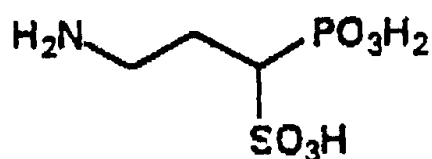
2 - [2 - (二甲基氨基) 乙基硫代] - 1 - 磷酰基乙磺酸的合成



用 2 - 二甲基氨基乙硫醇开始，以例 1 的方法合成该化合物。

例 1 5

3 - 氨基 - 1 - 磷酰基丙磺酸的合成



I. 甲基 2-氨基-1-(二甲氧基氧磷基)乙磺酸酯的合成

向在 20 ml 乙醇和 10 ml 水的混合物中的 2.3 g (0.01 摩尔) 甲基 1-二甲氧基氧磷基亚乙基磺酸酯的溶液中加入 0.60 g (0.01 摩尔) 的乙酸, 接着加入 1.3 g (0.02 摩尔) 氰化钾。混合物在室温下搅拌 1~5 小时, 加入多于 20 ml 水, 在旋转蒸发器上于真空下将混合物浓缩以除去乙醇。反应物用氯仿萃取若干次。干燥 (MgSO₄) 合并了的萃取物并除去溶剂。在硅胶上通过快速色谱纯化生成的油状剩余物。

II. 2-氨基-1-磷酰基乙磺酸酯的合成

将 30 ml 氯仿中的 2.57 g (0.01 摩尔) 甲基 2-氨基-1-(二甲氧基氧磷基)乙磺酸酯的溶液用 10.7 g (0.07 摩尔) 溴三甲基硅烷处理。溶液在室温搅拌 2-3 天, 加水 20 ml, 将混合物强力搅拌 30 分钟。在旋转蒸发器上于真空下除去溶剂, 与丙酮一起研制剩余物以提供 2-氨基-1-磷酰基乙磺酸酯。

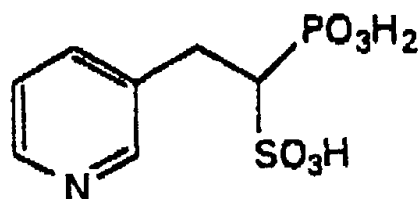
III. 3-氨基-1-磷酰基丙磺酸的合成

用 Freifelder 的氢化技术 (J. Am. Chem. Soc. 82, 2386 (1960)) 进行 2-氨基-1-磷酰基乙磺酸酯的氢化。将氰化物 (2.15 g, 0.01 摩尔) 放入 20 ml 10% 甲醇氨中。加入在氧化铝 (5%) 上的铑催化剂 (0.5 g) 用 Parr 设备以 40 PSI 氢化该混合物若干小时 (直至氢吸收完成为止)。滤去催化剂, 蒸发

干燥滤液。通过在水中溶解剩余物，加乙醇生成沉淀，再过滤收集固体来纯化产物。再从水/乙醇中重结晶来进一步完成纯化。

例 1 6

1 - 膦酰基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙磺酸的合成



1. 1 - 二乙氧基氧磷基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙磺酸锂盐的合成
在 -40°C 的浴中于干氮气氛下搅拌 50 ml 无水四氢呋喃中的
2. 38 g (0.01 摩尔) 二乙氧基氧磷基甲磺酸锂盐 (Carrtero
等, Tetrahedron, 43, 5125 (1987)) 的悬浮液。在 5
分钟内用注射器向该悬浮液加入正丁基锂 (4.4 ml 的 2.5 M 己烷
溶液, 0.011 摩尔)。让反应混合物升温到 -15°C , 在该温度
下搅拌约 1 小时。然后冷却到 -78°C , 用约 5 分钟向它滴加 3 ml 无
水 THF 中的 1.27 g (0.01 摩尔) 3 - (氯甲基) 吡啶的溶
液。通过在极少量水中溶解几克 3 - (氯甲基) 吡啶的氢氯化物并小
心地加入过量的固体 K_2CO_3 直到起泡停止为止, 由此制备 3 -
(氯甲基) 吡啶, 水已被 K_2CO_3 吸收, 剩下 3 - (氯甲基) 吡啶
以油状浮在表面上。然后, 用几毫升二氯甲烷萃取。用 MgSO_4 干
燥溶液, 并在真空下蒸发干燥, 生成 3 - (氯甲基) 吡啶。每次使用
必须制备新的, 并避免加热以尽可能减少分解。(3 - (氯甲基) 吡
啶是很刺激的, 因此在操作中必须要注意。) 反应混合物于 -78°C

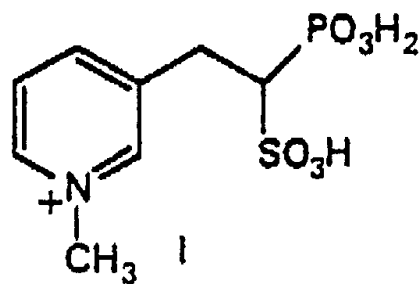
搅拌 1 小时，然后让它在若干小时内随着浴温升到室温。在环境温度下搅拌若干小时，然后通过加 1.2 g (0.02 摩尔) 乙酸进行抑制。反应混合物在旋转蒸发器上蒸发至干燥，在硅胶上用氯仿/甲醇作为洗提液通过快速色谱纯化生成的剩余物，生成 1-二乙氧基氧磷基-2-(3-吡啶基)-乙磺酸锂盐。

II. 1-磷酰基-2-(3-吡啶基)乙磺酸的合成

通过将它 (2 g) 溶在 20 ml 6 N HCl 中并加热该溶液回流 1.2 ~ 2.4 小时来水解上述二酯，然后在真空下蒸发干燥。剩余物溶在水中并用 H⁺ 形式的阳离子交换树脂进行处理以除去锂盐。溶液在旋转蒸发器上干燥，与丙酮一起研制剩余物。滤出生成的固体并用水/乙醇重结晶，生成 1-磷酰基-2-(3-吡啶基)乙磺酸。

例 1.7

1-甲基-3-(2-磷酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓碘化物的合成

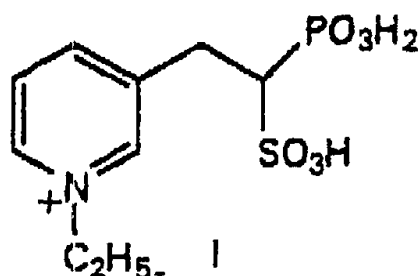


通过添加 1 N NaOH 水溶液将在 20 ml 水和 30 ml 乙醇中的 2.67 g (0.01 摩尔) 1-磷酰基-2-(3-吡啶基)乙磺酸 (如在例 1.6 中所述制备的) 的溶液调至 pH 7.0，向其加 7.1 g (0.05 摩尔) 甲基碘。反应物在 30 ~ 50 °C 搅拌一天。减压蒸发反应物至干燥。生成的剩余物溶在水中，并用 H⁺ 形式的阳

离子交换树脂处理。滤出树脂，真空蒸发水溶液至干燥。将剩余物与丙酮一起研制，经过滤收集生成固体。将它用水/丙酮重结晶纯化，生成N-甲基-3-(2-膦酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓碘化物。

例 1 8

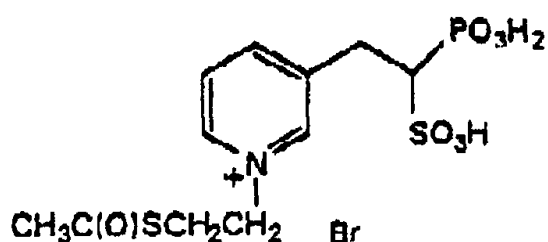
N-乙基-3-(2-膦酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓碘化物的合成



通过加 1 N NaOH 水溶液将在 20 ml 水和 40 ml 乙醇中的 2.67 g (0.01 摩尔) 1-膦酰基-2-(3-吡啶基)乙磺酸 (如在例 1 6 中所述制备的) 的溶液调至 pH 7.0。向它加 6.24 g (0.04 摩尔) 乙基碘，反应物在 30~50 °C 搅拌一天。减压蒸发反应物至干燥。生成的剩余物溶在蒸馏水中，并用 H⁺ 形式的阳离子交换树脂处理。滤出树脂，将水溶液浓缩至几毫升，滴加丙酮沉淀产物，用水/丙酮重结晶纯化，生成 N-乙基-3-(2-膦酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓碘化物。

例 1 9

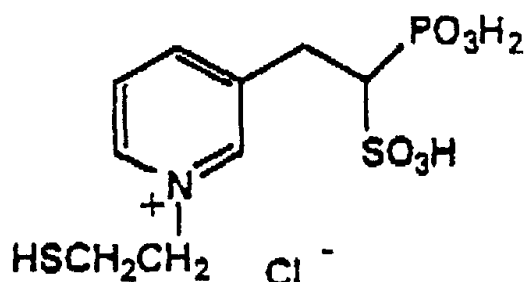
N-(2-(乙酰基硫代)乙基)-3-(2-膦酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓溴化物的制备



通过加 1 N NaOH 水溶液将在 20 ml 水和 40 ml 乙醇中的 2.67 g (0.01 摩尔) 1-磷酰基-2-(3-吡啶基)乙磺酸 (如在例 16 中所述制备的) 的溶液调至 pH 7.0。向它加 9.16 g (0.05 摩尔) 5-乙酰基-2-溴乙硫醇, 反应物在 40~80° 加热若干小时, 减压蒸发反应物至干燥。将生成的剩余物与丙酮一起研制若干次 (排出丙酮萃取液)。将保留的固体溶在蒸馏水中, 用 H⁺ 形式的阳离子交换树脂处理。滤出树脂, 将水溶液浓缩至几毫升, 滴加丙酮沉淀产物, 用水/丙酮重结晶纯化, 生成 N-(2-(乙酰基硫代)乙基)-3-(2-磷酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓溴化物。

例 20

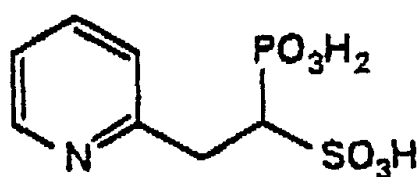
3-(2-磷酰基-2-磺酰乙基)-N-(2-硫代乙基)吡啶鎓氯化物的合成



将 50 ml 水中的 1 g N - (2 - (乙酰硫代) 乙基) - 3 - (2 - 磷酰基 - 2 - 磺酰乙基) 吡啶鎓溴化物的溶液用氯化物形式的阳离子交换树脂处理。将此溶液浓缩到 20 ml，加入 20 ml 的 1.2 N HCl。溶液在氮气氛下加热回流 1.2 小时，然后蒸发干燥。剩余物溶在 50 ml 另外的 6 N HCl 中并再蒸发干燥。然后溶解在几毫升水中并用乙醇沉淀，生成 3 - (2 - 磷酰基 - 2 - 磺酰乙基) - N - (2 - 硫代乙基) 吡啶鎓氯化物，所有这些操作在 N₂ 气氛下用脱氧溶剂进行以使二硫化物的形成减小到最低限度。

例 2.1

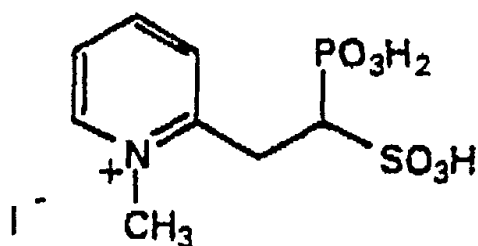
1 - 磷酰基 - 2 - (2 - 吡啶基) 乙磺酸的合成



用 2 - 吡啶甲基氯的氢氯化物开始，按例 1.6 的方法合成该化合物。

例 2.2

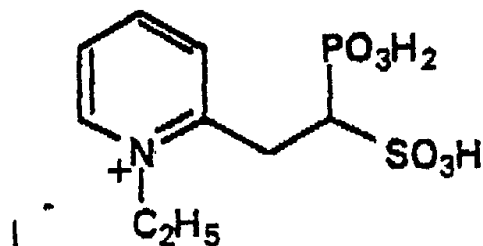
N - 甲基 - 2 - (2 - 磷酰基 - 2 - 磺酰乙基) 吡啶鎓碘化物的合成。



用 1-膦酰基-2-(2-吡啶基)乙磺酸开始，按例 1 7 的方法合成该化合物。

例 2 3

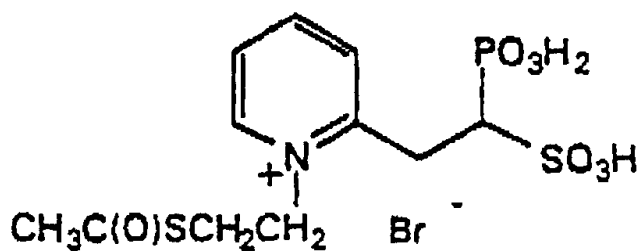
N-乙基-2-(2-膦酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓碘化物的合成



用 1-膦酰基-2-(2-吡啶基)乙磺酸开始，按例 1 8 的方法合成该化合物。

例 2 4

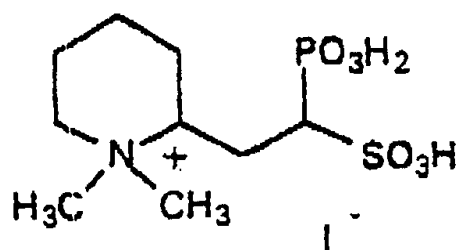
N-(2-(乙酰硫代)乙基)-2-(2-膦酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓溴化物的合成



用 1-膦酰基-2-(2-吡啶基)乙磺酸开始，由例 1 9 的方法合成该化合物。

例 2 5

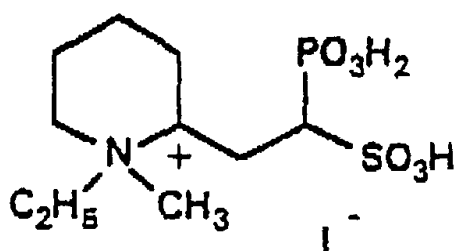
2-(2-膦酰基-2-磺酰乙基)-N-(2-硫代乙基)吡啶鎓氯化物的合成



用 2 - (1 - 甲基 - 2 - 哌啶基) - 1 - 膦酰基乙磺酸开始，以例 1 7 的方法制备该化合物。

例 2 8

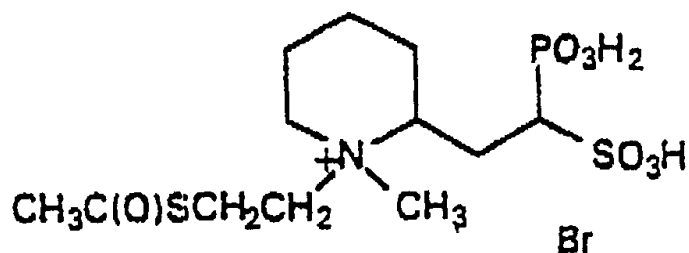
N - 甲基 - N - 乙基 - 2 - (2 - 膦酰基 - 2 - 磺酰乙基) 哌啶鎓碘化物的合成



用 2 - (1 - 甲基 - 2 - 哌啶基) - 1 - 膦酰基乙磺酸开始，以例 1 8 所用的方法制备该化合物。

例 2 9

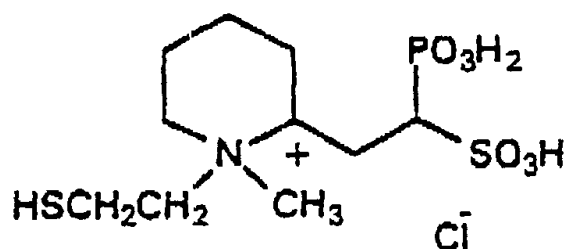
N - (2 - (乙酰基硫代) 乙基) - N - 甲基 - 2 - (2 - 膦酰基 - 2 - 磺酰乙基) - 哌啶鎓溴化物的合成



用 2 - (1 - 甲基 - 2 - 哌啶基) - 1 - 膦酰基乙磺酸开始由例 1 9 中所用的方法制备这种化合物。

例 3 0

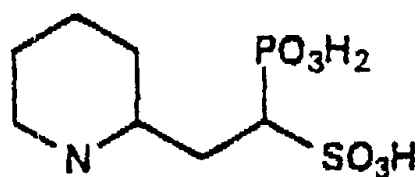
N - 甲基 - N - (2 - 硫代乙基) - 2 - (2 - 膦酰基 - 2 - 磺酰乙基) 哌啶鎓氯化物的合成



用 N - (2 - (乙酰硫代) 乙基) - N - 甲基 - 2 - (2 - 膦酰基 - 2 - 磺酰乙基) 哌啶鎓溴化物开始，由例 2 0 中所用的方法制备它。

例 3 1

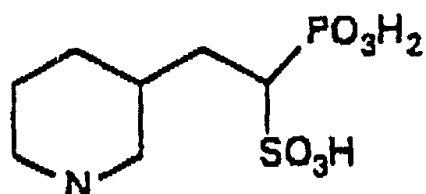
2 - (2 - 哌啶基) - 1 - 膦酰基乙磺酸的合成



在 5 0 ml 蒸馏水中的 1 g 1 - 膦酰基 - 2 - (2 - 吡啶基) 乙磺酸和 0 . 5 g 在木炭上的钨催化剂的混合物用 Parr 设备于 4 0 - P S I 氢化约 2 天。过滤除去催化剂，滤液浓缩至几毫升，慢加乙醇沉淀固体，用水 / 乙醇重结晶，提供 1 - 膦酰基 - 2 - (2 - 哌啶基) 乙磺酸。

例 3 2

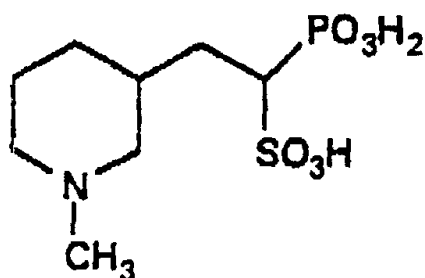
2 - (3 - 哌啶基) - 1 - 膦酰基乙磺酸的合成



用 1 - 膦酰基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙磺酸开始，由例 3 1 的方法制备该化合物。

例 3 3

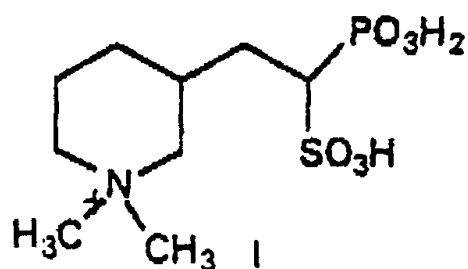
2 - (1 - 甲基 - 3 - 哌啶基) - 1 - 膦酰基乙磺酸的合成



用 1 - 甲基 - 3 - (2 - 膦酰基 - 2 - 磺酰乙基) 吡啶鎓碘化物开始，由例 2 6 的方法制备该化合物。

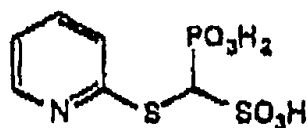
例 3 4

N, N - 二甲基 - 3 - (2 - 膦酰基 - 2 - 磺酰乙基) 哌啶鎓碘化物的合成



例 3 7

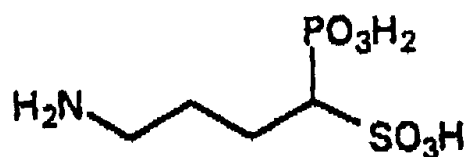
磷酰(2-吡啶基硫代)甲磺酸的合成



在 -40°C 浴中于干氮气氛下将 50 ml 无水四氢呋喃中的 2.38 g (0.01 摩尔)二乙氧基氧磷基甲磺酸锂盐 (Carretero 等人, Tetrahedron, 43, 5125 (1987)) 的悬浮液搅拌, 在 5 分钟内用注射器向它加正丁基锂 (4.4 ml 2.5 M 己烷溶液, 0.011 摩尔), 反应混合物升温至 -15° , 在该温度搅拌约 1 小时。然后向它迅速加在 30 ml 无水 THF 中的 2.2 g (0.01 摩尔) $2, 2'$ -二吡啶基二硫化物溶液, 反应混合物在 -15° 搅拌 1 小时, 然后在几小时内随浴温升到室温。在环境温度搅拌若干小时, 然后由加 50 ml 水进行抑制。反应混合物在旋转蒸馏器上真空浓缩除去 THF, 用乙醚萃取水层除去一些杂质。在旋转蒸发器上将水层浓缩至 10 ml , 加入 10 ml 12 N HCl。溶液加热回流 $12\sim 24$ 小时, 再真空蒸发干燥。剩余物溶在水中并用 H^+ 形式的阳离子交换树脂处理以除去锂盐。溶液在旋转蒸发器上干燥, 与丙酮一起研制剩余物。滤出生成的固体并用水/乙醇重结晶, 生成磷酰基(2-吡啶基硫代)甲磺酸。

例 3 8

4-氨基-磷酰丁磺酸的合成



I. 3-氨基-1-二乙氧基氧磷基丙磺酸锂盐的合成

将在 50 ml 无水四氢呋喃中的 2.38 g (0.01 摩尔) 二乙氧基氧磷基甲磺酸锂盐 (Carretero 等人, Tetrahedron, 43, 5125, (1987)) 的悬浮液在 -40° 的浴中于干氮气氛下搅拌。在 5 分钟内经注射向它加正丁基锂 (4.4 ml 2.5 M 己烷溶液, 0.11 摩尔)。让反应混合物升温到 -15°C , 在该温度下搅拌约 1 小时。然后向它迅速加入在 3 ml 无水 THF 中的 0.53 g (0.01 摩尔) 丙烯腈的溶液。反应混合物在 -15°C 搅拌 1 小时, 然后随浴温在若干小时内升到室温, 在环境温度下搅拌若干小时, 然后由加含 0.6 g (0.01 摩尔) 乙酸的 50 ml 水进行抑制。反应混合物在旋转蒸发器上真空浓缩以除去 THF。用乙醚萃取水层除去一些杂质。水层真空蒸发至干燥, 使用氯仿/甲醇作洗脱液在硅胶上通过快速色谱纯化生成的剩余物, 提供 3-氨基-二乙氧基氧磷基丙磺酸锂盐。

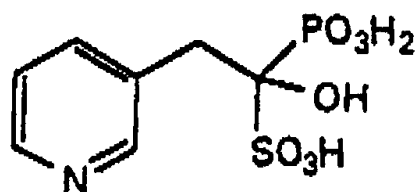
II. 4-氨基-1-磷酰基丁磺酸的合成

使用 Freifelder 的氢化技术 (J. Am. Chem. Soc, 82, 2386 (1960)) 进行 3-氨基-1-二乙氧基磷酰基丙磺酸锂盐的氢化。将氰化物 (2.62 g, 0.01 摩尔) 放入 20 ml 10% 的甲醇氨中。加入在氧化铝 (5%) 上的铑催化剂 (0.5 g), 混合物在 Parr 设备上于 40 PSI 下氢化若干小时 (直到氢的吸收完成为止)。滤出催化剂, 将滤液蒸发干燥, 通过将剩余物溶在 25 ml 6 N HCl 并将溶液回流 12 ~ 24 小时将产物水解。然后在旋转蒸发器

上蒸发至干燥，加蒸馏水（25 ml），溶液再蒸发干燥。剩余物溶在几毫升水中，并加乙醇沉淀固体。用水/乙醇重结晶，生成4-氨基-1-膦酰基丁磺酸。

例 3 9

1-羟基-1-膦酰基-2-(3-吡啶基)乙磺酸的合成



I. 1-二乙氧基氧磷基-1-羟基-2-(3-吡啶基)乙磺酸锂盐的合成

在50 ml无水四氢呋喃中的3.29 g (0.01 摩尔) 1-二乙氧基氧磷基-2-(3-吡啶基)乙磺酸锂盐(来自例16的部分I)的悬浮液在-40° 浴中于干氮气氛下搅拌，在5分钟内经注射向它加正丁基锂(4.4 ml 2.5 M 己烷溶液，0.011 摩尔)，让反应混合物升温到-15 °C，在该温度下搅拌约1小时，然后冷却到-78 °C，向它滴加3.44 g (0.015 摩尔)樟脑基磺酰基噁Ziridine (J. Am. Chem. Soc., 112, 6679 (1990)) 在50 ml无水THF中的溶液。反应混合物在-78 °C搅拌几分钟，然后放入冰/水浴中，在0 °C搅拌2~10分钟，然后再冷却到-78 °C，通过加1.2 g (0.02 摩尔)乙酸抑制反应混合物，在旋转蒸发器上真空除去溶剂，用氯仿/甲醇作洗脱液在硅胶上通过色谱纯化剩余物，生成1-二乙氧基氧磷基-1-羟基-2-(3-

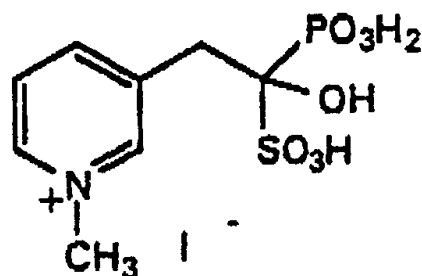
吡啶基)乙磺酸锂盐。

II. 1-羟基-1-膦酰基-2-(3-吡啶)乙磺酸的合成

通过将它(1g)溶在15ml 6N HCl中并将溶液加热回流12~24小时来进行上述二酯的水解,然后溶液蒸发至干燥。剩余物溶在水中并用H⁺形式的阳离子交换树脂处理,溶液再干燥并与丙酮一起研制生成固体,用水/乙醇重结晶,生成1-羟基-1-膦酰基-2-(3-吡啶基)乙磺酸。

例 4 0

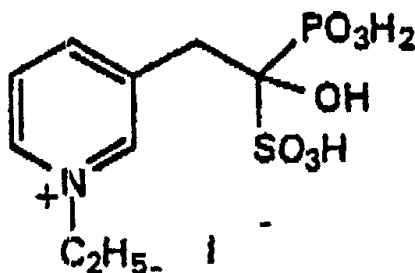
1-甲基-3-(2-羟基-2-膦酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓碘化物的合成



用1-羟基-1-膦酰基-2-(3-吡啶基)乙磺酸开始,由例17的方法合成该化合物。

例 4 1

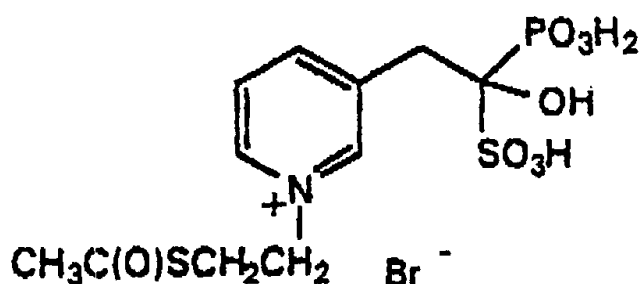
N-乙基-3-(2-羟基-2-膦酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓碘化物的合成



用 1-羟基-1-膦酰基-2-(3-吡啶基)乙磺酸开始，由例 1 8 的方法合成该化合物。

例 4 2

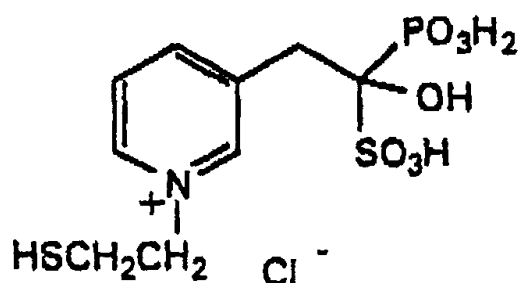
N-(2-(乙酰基硫代)乙基)-3-(2-羟基-2-膦酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓碘化物的合成



用 1-羟基-1-膦酰基-2-(3-吡啶基)乙磺酸开始，由例 1 9 的方法合成该化合物。

例 4 3

3-(2-羟基-2-膦酰基-2-磺酰乙基)-N-(2-硫代乙基)吡啶鎓氯化物的合成

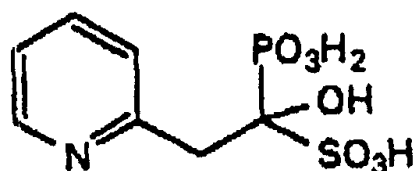


用 N-(2-(乙酰基硫代)乙基)-3-(2-羟基-2-膦酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓溴化物开始，由例 2 0 的方法合成该化

合物。

例 4 4

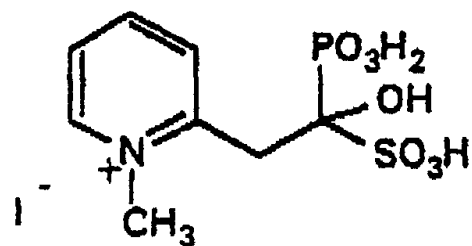
1-羟基-1-膦酰基-2-(2-吡啶基)乙磺酸的合成



用 1-二乙氧基氧磷基-2-(2-吡啶基)乙磺酸锂盐开始，按例 3 9 的方法合成该化合物。

例 4 5

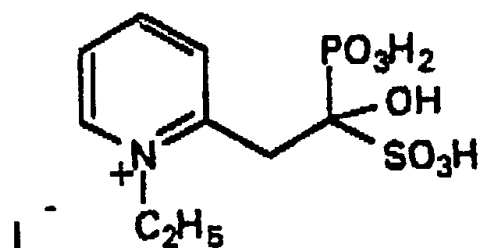
N-甲基-2-(2-羟基-2-膦酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓碘化物的合成



用 1-羟基-1-膦酰基-2-(2-吡啶基)乙磺酸开始，由例 1 7 的方法合成该化合物。

例 4 6

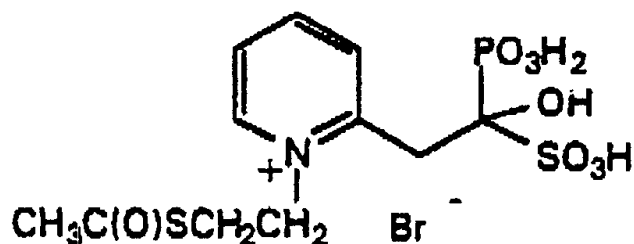
N-乙基-2-(2-羟基-2-膦酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓碘化物的合成



用 1-羟基-1-磷酰基-2-(2-吡啶基)乙磺酸开始, 由例 1 8 的方法合成该化合物。

例 4 7

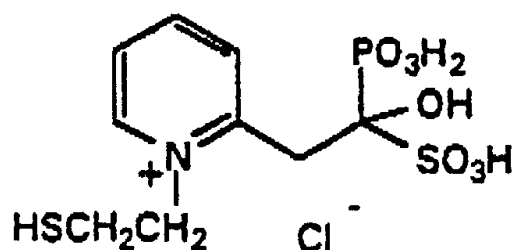
N-(2-(乙酰基硫代)乙基)-2-(2-羟基-2-磷酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓溴化物的合成



用 1-羟基-1-磷酰基-2-(2-吡啶基)乙磺酸开始, 由例 1 9 的方法合成该化合物。

例 4 8

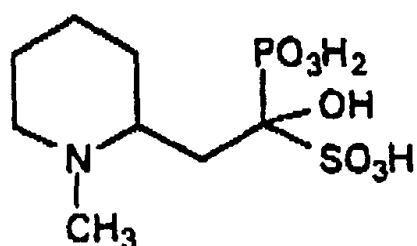
2-(2-羟基-2-磷酰基-2-磺酰乙基)-N-(2-硫代乙基)吡啶鎓氯化物的合成



用 N - (2 - (乙酰基硫代) 乙基) - 2 - (2 - 羟基 - 2 - 磷酰基 - 2 - 磺酰乙基) 吡啶鎓碘化物开始, 由例 20 的方法合成该化合物。

例 49

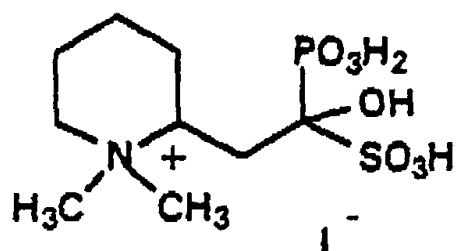
1 - 羟基 - 2 - (1 - 甲基 - 2 - 哌啶基) - 1 - 磷酰基乙磺酸的合成



将 1 g N - 甲基 - 2 - (2 - 羟基 - 2 - 磷酰基 - 2 - 磺酰乙基) 吡啶鎓碘化物和 0.5 g 在木炭上的钨催化剂在 50 ml 蒸馏水中的混合物在 Parr 设备是于 40 P S I 氢化约 2 天, 过滤除去催化剂, 并将滤液浓缩成几毫升, 慢加乙醇沉淀固体, 用水 / 乙醇重结晶该固体, 提供 1 - 羟基 - 2 - (1 - 甲基 - 2 - 哌啶基) - 1 - 磷酰基乙磺酸。

例 50

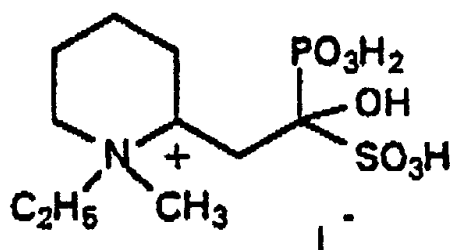
N, N - 二甲基 - 2 - (2 - 羟基 - 2 - 磷酰基 - 2 - 磺酰乙基) 哌啶鎓碘化物的合成



用 1-羟基-2-(1-甲基-2-哌啶基)-1-膦酰基乙磺酸开始，由例 1 7 中所用的方法制备该化合物。

例 5 1

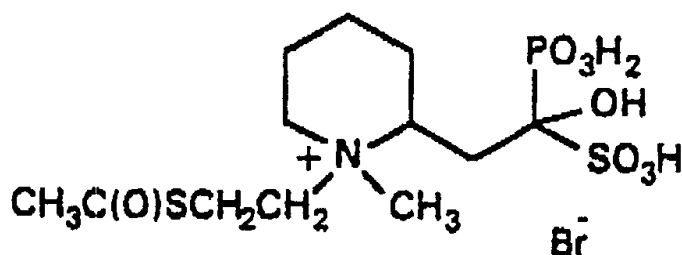
N-甲基-N-乙基-2-(2-羟基-2-膦酰基-2-磺酰乙基)哌啶鎓碘化物的合成



用 1-羟基-2-(1-甲基-2-哌啶基)-1-膦酰基乙磺酸开始，由例 1 8 中所用的方法合成该化合物。

例 5 2

N-(2-(乙酰基硫代)乙基)-N-甲基-2-(2-羟基-2-膦酰基-2-磺酰乙基)哌啶鎓溴化物的合成

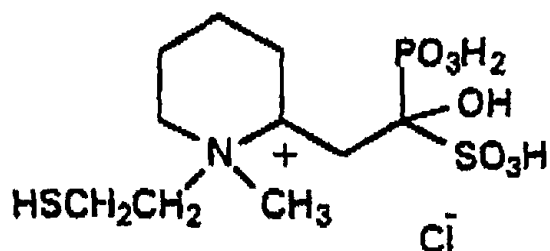


用 1-羟基-2-(1-甲基-2-哌啶基)-1-膦酰基乙磺酸开始，由例 1 9 中所用的方法制备该化合物。

例 5 3

N-甲基-N-(2-硫代乙基)-2-(2-羟基-2-膦酰基-

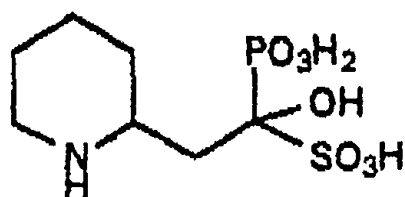
2-磺酰乙基)哌啶鎓氯化物的合成



用N-(2-(乙酰基硫代)乙基)-N-甲基-2-(2-羟基-2-膦酰基-2-磺酰乙基)哌啶鎓溴化物开始,由例20中所用的方法制备该化合物。

例 5 4

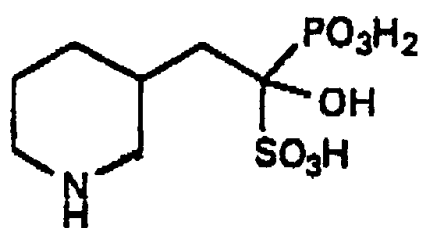
1-羟基-2-(2-哌啶基)-1-膦酰基乙磺酸的合成



将1g 1-羟基-1-膦酰基-2-(2-吡啶基)乙磺酸和0.5g 在木炭上的钨催化剂在50ml蒸馏水中的混合物在parr设备上于40PSI氢化约2天,过滤除去催化剂,并将滤液浓缩至几毫升,慢加乙醇沉淀固体,该固体用水/乙醇重结晶,提供1-羟基-1-膦酰基-2-(3-哌啶基)乙磺酸。

例 5 5

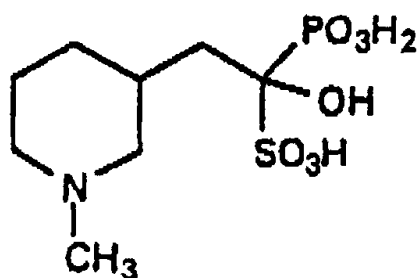
1-羟基-2-(3-哌啶基)-1-膦酰基乙磺酸的合成



用 1-羟基-1-磷酰基-2-(3-吡啶基)乙磺酸开始, 由例 5 4 中所用的方法制备该化合物。

例 5 6

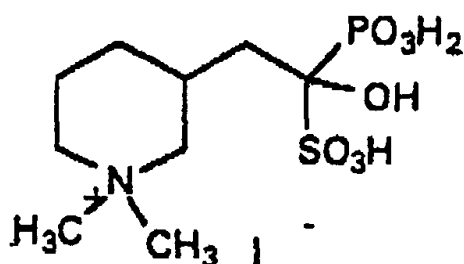
1-羟基-2-(1-甲基-3-哌啶基)-1-磷酰基乙磺酸的合成



用 1-甲基-3-(2-羟基-2-磷酰基-2-磺酰乙基)吡啶鎓碘化物开始, 由例 5 4 中所用的方法制备该化合物。

例 5 7

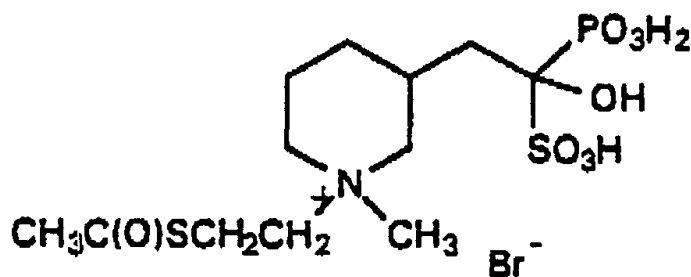
N,N-二甲基-3-(2-羟基-2-磷酰基-2-磺酰乙基)哌啶鎓碘化物的合成



用 1-羟基-2-(1-甲基-3-哌啶基)-1-膦酰基乙磺酸开始，由例 17 中所用的方法制备该化合物。

例 58

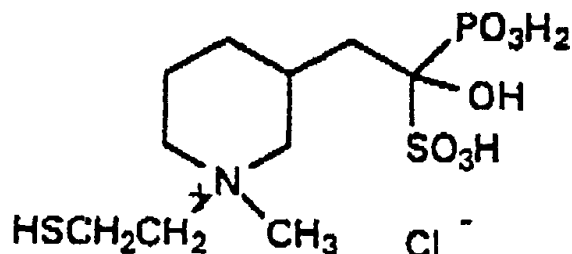
N-(2-(乙酰基硫代)乙基)-N-甲基-3-(2-羟基-2-膦酰基-2-磺酰乙基)哌啶鎓溴化物的合成



用 1-羟基-2-(1-甲基-3-哌啶基)-1-膦酰基乙磺酸开始，由例 19 中所用的方法制备该化合物。

例 59

N-甲基-N-(2-硫代乙基)-3-(2-羟基-2-膦酰基-2-磺酰乙基)哌啶鎓氯化物的合成

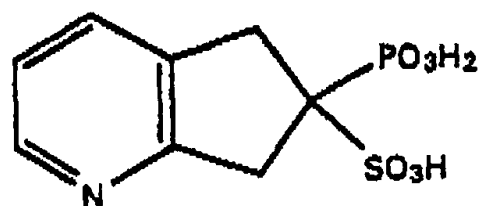


用 N-(2-(乙酰基硫代)乙基)-N-甲基-3-(2-羟基-2-膦酰基-2-磺酰乙基)哌啶鎓溴化物开始，由例 20 中

所用的方法制备它。

例 6 0

二氢-6-磷酸基-1-4-氮茛-6-磺酸的合成

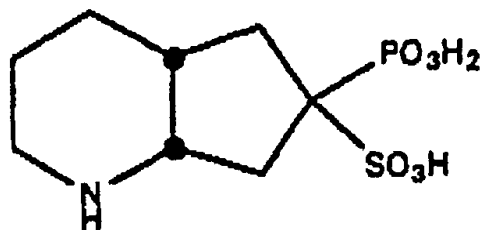


在冰浴中于氮气氛和搅拌条件下，向 70 ml 无水二甲亚砜 (DMSO) 中添加在矿物油中的 1.6 g 60% NaH (0.04 摩尔)。当它溶解时，向溶液 (仍然在 0° 下搅拌) 中滴下二乙氧基氧磷基-甲磺酸锂盐 (4.76 g, 0.02 摩尔) 在 30 ml DMSO 中的溶液。反应混合物在室温搅拌 1 小时。然后向它滴加 3.48 g (0.02 摩尔) 2,3-双(氯甲基)吡啶 (见 K. Tsuda, 等人, Chem. Pharm. Bull. 1, 142 (1953)) 在 15 ml DMSO 中的溶液。混合物在室温在 80° 搅拌 1~3 小时。真空下除去 DMSO, 用 1~15% 甲醇在二氯甲烷梯度中作洗提液在硅胶上通过快速色谱纯化剩余物。

通过在 6N HCl 中回流 20 小时水解上述酯。浓缩反应溶液并在冰中冷却形成沉淀。将它用水重结晶，提供二氢-1-4-氮茛-6-磷酸基-6-磺酸。

例 6 1

八氢-6-磷酸基-1-4-氮茛-6-羧酸的合成



在 50 ml 水和 0.5 g PtO_2 中的 1.0 g 二氢-6-磷酰基-1-4-氮茛-6-羧酸氢氯化物（来自例 60）在 parr 设备上于 40 PSI 氢化 3 天。滤出催化剂，滤液进行真空干燥。将生成的固体溶解在极少量的水中，慢加乙醇沉淀，生成八氢-6-磷酰基-1-4-氮茛-6-磺酸。

例 6 2

制备具有下述组分的胶囊：

| 活性组份 | 每个胶囊 mg |
|-------------------------|---------|
| 1-羟基-1-磷酰基-2-(3-吡啶基)乙磺酸 | 350.0 |
| 赋形剂 | |
| 乳糖 | 90.0 |
| 微晶纤维素 | 60.0 |
| 硬脂酸镁 | 1.0 |

用如下所述的常规方法制备具有上述组份的胶囊：

在双壁混合机中将活性组分与微晶纤维混合近 10 分钟。

生成的混合物经过 80 筛目的锤磨机。

混合物与乳糖一起放回到双壁混合机中，然后混合近 15 分钟。

接着加硬脂酸镁并再混合 5 分钟。

然后在活塞活化的胶囊加料器上压制生成的混合物。

例 1 ~ 6 0 制备的任何化合物可替代上述制备胶囊中的活性组分。

例 6 3

制备具有下述组分的片剂：

| 活性组份 | 每片mg |
|---|-------------|
| 3 - (2 - 羟基 - 2 - 磷酰基 - 2 - 磺酰乙基) - N - (2 - 硫代乙基) 吡啶鎓氯化物 | 7 0 0 . 0 0 |
| 赋形剂 | |
| 乳糖 (喷雾干燥的) | 2 0 0 . 0 |
| 淀粉 (1 5 0 0) | 1 0 0 . 0 |
| 硬脂酸镁 | 2 5 . 0 |

用如下所述的常规方法制备具有上述组份的片剂：

活性组份在球磨机中磨近 3 - 分钟。然后研磨的活性组分在双叶混合机中与喷雾干燥的乳糖掺混近 2 0 分钟。

淀粉加到混合物中然后再混合 1 5 分钟。掺混物在标准造粒机上压制成片剂。

例 1 ~ 6 0 制备的任何化合物可替代上述制备片剂中的活性组份。

例 6 4

用 1 0 0 ml 生理盐水溶液和 7 0 mg P 的 3 - (2 - 羟基 - 2 - 磷酰基 - 2 - 磺酰乙基) - N - (2 - 硫代乙基) 吡啶鎓氯化物 (已调到 pH = 7 . 4) 通过常规方法制备可注射的溶液。

在体重约 7 0 公斤的病人体中注射，每日一次共 4 天，使恶性肿瘤的血钙过多明显缓和。

例 1 ~ 6 0 制备的任何化合物可替代上述制备注射液中的活性组

份。

例 6 5

一白种男人，体重大约 9 2 公斤，7 2 岁年龄，右膝受中度至严重疼痛和不定期肿胀之苦。稳定地增加不舒适大约一年之后，他去看医生，医生作出右膝骨关节炎的临床诊断，由其后的 X 光诊断所证实。

经一定时期各种 N S A I D S，包括阿斯匹林，甲氧基甲基萘乙酸和丙酮苯丙酸的改善治疗之后。他的症状继续恶化并且他的状况呈退化。他回到了他的医生那，医生给他开了如例 6 3 中所述制成的片剂，每日饭前或饭后服两次，疗程三个月。治疗三个月后，他的疼痛和肿胀、尤其是持久行走的临床征兆明显地改善了。以每日 2 片剂量在三个月结束时，以原来处方的一半剂量（即每天一片）无限期地继续治疗。

例 6 6

一个黑人妇女，体重大约 6 5 公斤，5 5 岁，呈现出双手指关节的肿胀和变形，她的手指和手的强度和 / 或灵敏性有部分损失。根据直观的和 X 光检查和由 the American Rheumatological Association (A R A) 批准的各种适当的临床试验，诊断她有风湿性关节炎。

经止痛和抗炎性治疗之后，她的医生给她开了例 6 3 中制备的片剂处方，每日饭前或饭后 2 小时服两次，疗程四个月。治疗一个月后，她的指关节肿胀的症状明显改善，并且她的手指活动范围显著增加。她继续治疗四个月的剩余时间，此疗程后她的医生继续给她开了另外两个月剂量的处方。

例 6 7

西班牙血统的女性，1 2 岁，体重大约 3 7 公斤，带着突发性的

青少年的风湿性关节炎去看医生。她的症状包括多重关节炎的明显炎性，由发烧和一触即痛而加重病情，并表明关节功能的迅速和病态的退化。

她的医生让她去看风湿病专家，该专家立即要她以每天一次注射、给药两小时的速度，以第Ⅳ服法服用如例6 4中所述制备的溶液三天，以此来进行积极的治疗，在第Ⅳ服法结束时，医生给她开了例6 3中所述制备的片剂，疗程两个月，在此疗程中，她的病得到了显著的改善，活动性增加并且疼痛减少，继此之后两个月，医生减小剂量至原来口服剂量的 $3/4$ ，处方为2天时间内服3片，即一天2片而另一天一片。此方式结束时，剂量再降到原来剂量的 $1/4$ ，每天给她服用1片例6 3中所述制备的片剂，再服用4个月。

例 6 8

体重62公斤的60岁白人妇女遭受严重的背痛，她的医生在放射学家帮助下诊断她的L₁脊椎压碎断裂，可能归因于骨质疏松的骨损失，医嘱她每天700mg片剂（按例6 2所述方法制备的）的剂量方式服用三个月，任一指定的餐的两小时前或两小时后服用700mg药片。三个月后，剂量降到350mg胶囊（如例6 3中所述制备的），每隔一天服药共三个月。然后她的医生安排她保持服药方式，其间她每天100mg胶囊服六个月。保持服药方式的六个月后，病人不再遭受任何进一步的背痛之苦。跟踪的X光检查显示出没有另外的骨折。

例 6 9

体重53公斤的75岁东方妇女跌倒后倍受髌关节骨折之苦。她被送入医院治疗并被诊断有骨质疏松症，医嘱降血钙素注射治疗方案。降血钙素注射对病人是很疼的，她不能同意降血钙素治疗方案。因此

她的医生改变她的治疗成口服磷酸酯方案，她每日两次服用 700 mg 药片（按例 6 3 中所述方法制备的）一个月。在此一个月治疗结束时，她又每日一次服用 700 mg 两个月。在此两个月疗程结束时，她再每日服用 100 mg 胶囊（按例 1 2 中所述方法制备的）三个月，继续看她的医生，根据用光子吸收法测定，前臂的矿物质密度未出现明显的降低。

例 7 0

体重 65 公斤的 85 岁美国本地男人带着严重的背痛去看他的医生。X 光检查表明有多重不严重脊椎体衰退，这是由于骨质疏松症而产生的明显骨损失。按医嘱病人两个月内在同一天相隔 8 小时服用 700 mg 药片和 350 mg 胶囊，此两种药物分别按例 6 3 和 6 2 所述方法制备。在该方式两个月后，他的剂量降到每天一次 350 mg 药片两个月。进行 X 光检查，并注意其它的压碎破裂。然后安排他保持 100 mg 胶囊方式（按例 6 2 所述方法制备的）一天一次六个月，在该 6 个月结束时，观察到骨质密度没有出现明显的下降。