

發明專利說明書

200524617

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93128106

AGIK^{31/593}, ^{31/663}

※申請日期：93.9.17.

※IPC 分類：C07C 401/00, C07F 9/38

一、發明名稱：(中文/英文)

AG17^{19/10}

含有2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物與雙磷酸鹽之組合的醫藥組合物及用法

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS
COMPRISING COMBINATIONS OF 2-ALKYLIDENE-19-NOR-
VITAMIN D DERIVATIVES AND A BISPHOSPHONATE

二、申請人：(共 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商輝瑞產品公司
PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中文/英文)

J 崔佛 盧
LUMB, J. TREVOR

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國康乃狄克州葛羅頓市東點路
EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

安德魯 喬治 李
LEE, ANDREW GEORGE

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年09月19日；60/504,008

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醫藥組合物及包含對需要其之患者投與2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物與雙磷酸鹽之組合的治療方法。詳言之，本發明係關於醫藥組合物及包含對需要其之患者投與治療有效劑量之2-亞甲基-19-降-20(S)-1 α ,25-二羥基維生素D₃及雙磷酸鹽的治療方法。

【先前技術】

維生素D為一組類固醇分子之通稱。藉由在人體中將7-脫氫膽固醇轉變為維生素D₃(膽鈣化醇)來生物合成出稱為1,25-二羥基維生素D₃(1,25-二羥基膽鈣化醇)的活性形式之維生素D。該轉變發生在皮膚中且需要通常源自陽光之紫外輻射。維生素D₃隨後在肝臟中代謝為25-羥基維生素D₃(25-羥基膽鈣化醇)，其接著在腎臟中進一步代謝為活性形式之維生素D，即1,25-二羥基維生素D₃。1,25-二羥基維生素D₃隨後分佈至全身，在身體中其與細胞內維生素D受體結合。

該活性形式之維生素D為一種已知涉及無機代謝作用及骨骼生長且促進腸內鈣吸收之激素。

維生素D類似物揭示於1998年12月1日頒予之美國專利第5,843,928號中。所揭示之化合物為2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物且其特徵為與1,25-二羥基維生素D₃相比具有低腸內鈣傳輸活性及高骨骼鈣遷移活性。

本發明提供使用2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物、且尤

其為化合物 2-亞甲基-19-降-20(S)-1 α ,25-二羥基維生素 D₃(亦稱為 2MD)與雙膦酸鹽之組合的治療方法。本發明亦提供包含 2-亞烷基-19-降-維生素 D 衍生物、且尤其為化合物 2-亞甲基-19-降-20(S)-1 α ,25-二羥基維生素 D₃(亦稱為 2MD)及雙膦酸鹽之醫藥組合物。

【發明內容】

本發明提供包含化合物 2-亞甲基-19-降-20(S)-1 α ,25-二羥基維生素 D₃及雙膦酸鹽之醫藥組合物。本發明之特定實施例為包含化合物 2-亞甲基-19-降-20(S)-1 α ,25-二羥基維生素 D₃及雙膦酸鹽之醫藥組合物，其中該雙膦酸鹽係選自替魯膦酸鹽(tiludronate)、阿侖膦酸鹽(alendronate)、唑來膦酸鹽(zoledronate)、伊班膦酸鹽(ibandronate)、利塞膦酸鹽(risedronate)、依替膦酸鹽(etidronate)、氯屈膦酸鹽(clodronate)或帕米膦酸鹽(pamidronate)。更特定言之，本發明提供包含化合物 2-亞甲基-19-降-20(S)-1 α ,25-二羥基維生素 D₃及阿侖膦酸鹽或利塞膦酸鹽之醫藥組合物。本發明亦提供治療下述疾病之方法：老年性骨質疏鬆症、絕經期後骨質疏鬆症、骨折、移植骨、乳癌、前列腺癌、肥胖症、骨質減少、男性骨質疏鬆症、虛弱、肌肉損傷或肌肉貧乏症，該方法包含對需要其之患者投與治療有效劑量之 2-亞甲基-19-降-20(S)-1 α ,25-二羥基維生素 D₃及治療有效劑量之雙膦酸鹽。該治療方法之特定實施例為緊接上文所述之方法，其中 2-亞甲基-19-降-20(S)-1 α ,25-二羥基維生素 D₃及雙膦酸鹽為經口投藥。本發明之另一實施例為上述

治療方法，其中2-亞甲基-19-降-20(S)-1 α ,25-二羥基維生素D₃為非經腸投藥或經皮投藥。本發明之其它實施例為該等治療方法，其中該雙膦酸鹽係選自替魯膦酸鹽、阿侖膦酸鹽、唑來膦酸鹽、伊班膦酸鹽、利塞膦酸鹽、依替膦酸鹽、氣屈膦酸鹽或帕米膦酸鹽。本發明之特殊實施例為該等治療方法，其中雙膦酸鹽為阿侖膦酸鹽或利塞膦酸鹽。

【實施方式】

本發明係關於使用2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物與雙膦酸鹽之組合治療下列疾病且用於增加青春期高峰骨質量及治療及預防第二次髖關節骨折之醫藥組合物及方法：新陳代謝性骨病、老年性骨質疏鬆症、絕經期後骨質疏鬆症、類固醇誘發之骨質疏鬆、低骨轉換骨質疏鬆症、骨軟化症、腎性骨質營養不良、牛皮癬、多發性硬化、糖尿病、宿主抗移植物排斥反應、移植排斥、類風濕性關節炎、哮喘、骨折、移植骨、痤瘡、脫髮症、乾皮病、皮膚緊實性不足、皮脂分泌不足、皺紋、高血壓、白血病、結腸癌、乳癌、前列腺癌、肥胖症、骨質減少、男性骨質疏鬆症、性腺機能減退、男性更年期(andropause)、虛弱、肌肉損傷、肌肉貧乏症、骨肉瘤、低血鈣性手足抽搐、甲狀旁腺機能減退、軟骨病、維生素D缺乏、厭食症、過度運動行為(aggressive athletic behavior)導致之低骨質量。

在一較佳實施例中，本發明係關於使用2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物與雙膦酸鹽之組合治療下列疾病且用於增加青春期高峰骨質量及治療及預防第二次髖關節骨折的方

法：新陳代謝性骨病、老年性骨質疏鬆症、絕經期後骨質疏鬆症、類固醇誘發之骨質疏鬆症、低骨骼轉換骨質疏鬆症、骨軟化、腎性骨質營養不良、牛皮癬、多發性硬化症、糖尿病、宿主抗移植物排斥反應、移植排斥、類風濕性關節炎、哮喘、骨折、移植骨、痤瘡、脫髮症、乾皮病、皮膚緊實性不足、皮脂分泌不足、皺紋、高血壓、白血病、結腸癌、乳癌、前列腺癌、肥胖症、骨質減少、男性骨質疏鬆症、性腺機能減退、男性更年期、虛弱、肌肉損傷、肌肉貧乏症、骨肉瘤、低血鈣性手足抽搐、甲狀旁腺機能減退、軟骨病、維生素D缺乏、厭食症、過度運動行為導致之低骨質量。

在一較佳實施例中，使用該組合之治療方法為治療老年性骨質疏鬆症、絕經期後骨質疏鬆症、骨折、移植骨、乳癌、前列腺癌、肥胖症、骨質減少、男性骨質疏鬆症、虛弱、肌肉損傷及肌肉貧乏症。

骨質減少為骨骼變細薄，但程度小於骨質疏鬆症中所觀察到的且其為真正之骨質疏鬆症前之階段。世界衛生組織(World Health Organization)已基於骨質量密度(BMD)研究出診斷種類以顯示一個人是否具有正常骨骼、骨質減少或骨質疏鬆。正常骨密度在青年成人平均骨密度之1標準偏差以內(+1或-1)。骨質減少(低骨質量)定義為低於青年成人平均骨密度1至2.5標準差(-1至-2.5)之骨密度，且骨質疏鬆定義為低於青年成人平均骨密度值2.5標準差及更多之骨密度(>-2.5)。

性腺機能減退一般定義為性腺功能不足，其表現為配子發生及/或性腺激素分泌不足，其可導致青春期延遲及/或生殖力不足。有三種主要類型之性腺機能減退：1)原發性腺機能減退；2)繼發性腺機能減退及3)抗藥性性腺機能減退。在原發性腺機能減退中，對萊迪希氏細胞(Leydig cell)之損傷會削弱雄性激素生成。在繼發性腺機能減退中，下丘腦或垂體病症會削弱促性腺激素分泌，且在抗藥性性腺機能減退中，對雄性激素之身體反應不足。

軟骨病為涉及骨骼軟化及弱化之兒童期病症，其最初由缺乏維生素D、鈣及/或磷酸鹽引起。

厭食症為具有下列特徵之疾病：拒絕使體重保持在適於年齡及身高之最低正常重量或其上(例如重量減輕導致使體重保持在低於預期重量之85%；或不能在生長期間獲得預期之增重，導致體重低於預期體重之85%)；即使重量不足也強烈恐懼增重或變胖；及所經歷某人之體重或體形之紊亂，自我評價對體重或體形之不當影響，或拒絕承認目前體重低之嚴重性。本發明之化合物及組合可用於治療厭食症且可用於治療與厭食症相關之骨質損失。

另一可使用本發明之化合物及組合來治療之病症為特別是對於女性與過度運動行為相關之骨骼損失。過度參與鍛煉、運動或體育可導致骨質損失，其在女性中通常伴隨閉經。亦顯示過度運動行為之男性亦體現出骨質損失。

男性更年期(亦稱為男性絕經期(male menopause)或男性絕精期(viropause))為男性中之自然事件，通常發生於40與

55歲年齡之間。男性更年期為激素睾酮(hormone testosterone)含量下降。當睾酮水平下降，且男性進入男性更年期，可觀測到各種變化或病症，包括精力及體力減退、身體脂肪增加、骨質疏鬆症、抑鬱症、精神靈敏度下降、不能保持肌肉、心血管病、動脈粥樣硬化、性慾減退、性高潮強度減退、勃起功能障礙、應激性增加、及尤其為手及腳上之關節疼痛與關節強硬直。另外，正遭受或已遭受男性更年期之男性可患有男性乳房發育、血脂病，其包括高膽固醇血症、脈管反應性降低、性腺機能減退及良性前列腺肥大。

虛弱之特徵為骨骼肌質量之進行性及持續性損失，其導致高風險的摔傷、難以自疾病康復、住院期延長及日常生活長期不能自理需要幫助。肌肉質量、體力及體能降低通常導致生活質量下降、獨立性喪失及死亡。虛弱一般與老化相關，但當由於其它因子造成肌肉損失及強度降低時亦可導致虛弱，該等因子例如疾病誘發之惡病質、不能動彈或藥物誘發之肌肉貧乏症。另一用來表示虛弱之術語為肌肉貧乏症，其為用於骨骼肌質量或品質損失之通稱。有助於骨骼肌總體品質之骨骼肌特性的實例包括：收縮性、纖維尺寸及類型、易疲勞性、激素反應性、葡萄糖攝入/代謝作用、及毛細管密度。肌肉品質損失甚至在無肌肉質量損失下可導致體力損失及削弱體能。

本文所用術語"肌肉損傷"為對任何肌肉組織之損傷。肌肉損傷起因於由事故、運動傷害、內分泌失調、疾病、創

傷或手術過程所引起的對肌肉組織之物理外傷。本發明之方法適用於藉由促進肌肉損傷修復來治療肌肉損傷。

老齡女性之骨質疏鬆症係藉由青春期通向成年期中所獲高峰骨質量之量、絕經前該高峰骨質量之保持及絕經後骨質量損失速率來確定。高峰骨質量之決定性因子包括：遺傳、營養、負重(鍛煉)及環境因子。因此希望增加青春期高峰骨質量以便最大化骨骼質量以預防生命後期中發展骨質疏鬆症。同樣，亦希望增加男性之青春期高峰骨質量。

髖關節骨折對醫療資源及患者發病率及死亡率具有重大影響。很少考慮對受過髖關節骨折之患者進行針對減少此後骨折風險之預防性措施。目前，10-13%之患者會隨後經受第二次髖關節骨折。遭受第二次髖關節骨折之患者在第二次骨折後與第一次相比更少有患者保持其獨立行走之能力(分別為53及91%， $P < 0.0005$)。Pearse E.O.等人，*Injury*, 2003, 34(7), 518-521。隨第二次髖關節骨折之後，患者移動能力水平決定其未來社會獨立性。老年患者及具有多次摔落歷史之患者骨折間具有更短之間隔時間。第二次髖關節骨折對患者移動能力及社會獨立性具有顯著之進一步影響。因此希望用於預防二次髖部骨折之新方法。

骨肉瘤為一種相對普通、高惡性之原發性骨瘤，其具有轉移至肺部之趨向。儘管骨肉瘤可發生在任何年齡，但其在10至20歲人群中最常見。大約所有骨肉瘤中之半數位於膝蓋區域但可在任何骨中發現。疼痛及腫塊(mass)為骨肉瘤常見症狀。通常骨肉瘤之療法為與手術組合之化學療

法。可使用以試劑(例如甲胺喋呤、阿黴素、順氣胺鉑或卡波鉑)進行之手術前或手術後任一者之化學療法來治療骨肉瘤。

甲狀旁腺機能減退有低血鈣症之傾向，其通常與激素缺乏導致之慢性手足抽搐有關，其特徵為低血清鈣及高血清磷含量。甲狀旁腺機能減退通常接在甲狀腺切除術期間意外移除或損壞某些甲狀旁腺之後發生。暫時性甲狀旁腺機能減退通常隨亞全甲狀腺切除術之後且在小於3%的熟練完成之甲狀腺切除術中永久性發生。

低血鈣性手足抽搐為產生自低血鈣症之手足抽搐形式。低血鈣症之特徵為：總血漿鈣濃度在正常血漿蛋白質存在下降低至8.8 mg/dL(毫克/分升)以下。手足抽搐可以自發症狀外顯或可為潛在的。當抽搐外顯時特徵為：感覺症狀，例如嘴唇、舌頭、手指及足部感覺異常；手足痙攣，其可長期持續且有疼痛性；全身性肌肉痛；及面部肌肉組織痙攣。潛在抽搐需要激發測試來顯現且一般出現在血漿鈣濃度降低不太嚴重(例如7至8 mg/dL)時。低血鈣性手足抽搐亦在動物之獸醫實踐中觀察到。例如，馬之低血鈣性手足抽搐為與血清離子鈣之急性損耗相關且有時與鎂及磷酸鹽之血清濃度變化相關之罕見病症。該病症發生在長期身體透支或運輸(運輸性抽搐)後且發生在哺乳母馬(泌乳性抽搐(lactation tetany))中。病徵多變且與神經肌肉應激性亢進相關。

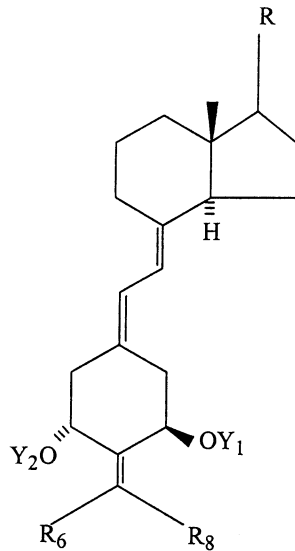
本發明亦係關於用於治療以下疾病且用於提高青春期顛

峰骨質量及預防二次腕部骨折之醫藥組合物：老年性骨質疏鬆症、絕經期後骨質疏鬆症、類固醇誘發之骨質疏鬆症、低骨轉換骨質疏鬆症、骨軟化症、腎性骨質營養不良、牛皮癬、多發性硬化症、糖尿病、宿主抗移植物排斥反應、移植排斥、類風濕性關節炎、哮喘、骨折、移植骨、瘰癧、脫髮症、乾皮病、皮膚緊實性不足、皮脂分泌不足、皺紋、高血壓、白血病、結腸癌、乳癌、前列腺癌、肥胖症、骨質減少、男性骨質疏鬆症、性腺機能減退、男性更年期、虛弱、肌肉損傷、肌肉貧乏症、骨肉瘤、低血鈣性手足抽搐、甲狀旁腺機能減退、軟骨病、維生素D缺乏、厭食症、過度運動行為導致之低骨質量，該等醫藥組合物包含2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物(例如式I之化合物)與雙磷酸鹽及載劑、溶劑、稀釋劑及其類似物。

在一實施例中，本發明之組合包含治療有效劑量之第一化合物，該第一化合物為2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物，例如式I之化合物；及治療有效劑量之第二化合物，該第二化合物為雙磷酸鹽。

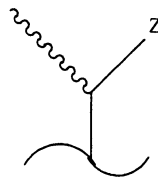
一種特定較佳之組合為2-亞甲基-19-降-20(S)-1 α ,25-二羥基維生素D₃與雙磷酸鹽之組合。

可用於本發明之2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物在美國專利第5,843,928號中揭示，該等衍生物特徵為如下之通式I：

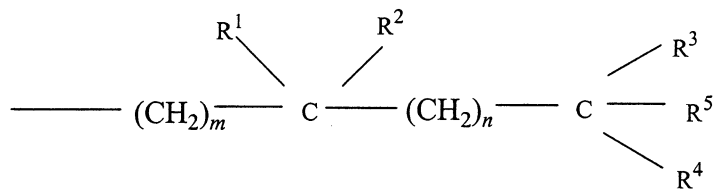


其中 Y_1 及 Y_2 可相同或不同，其各選自氫及羥基保護基所組成之群； R_6 及 R_8 可相同或不同，其各選自由氫、烷基、羥烷基及氟烷基所組成之群，或 R_6 及 R_8 連在一起時代表基團 $-(CH_2)_x-$ ，其中 X 為 2 至 5 之整數；且其中基團 R 代表維生素 D 型化合物所已知之任何典型側鏈。

更特定言之， R 可代表 1 至 35 個碳原子的飽和或不飽和烴基，其可為直鏈、支鏈或環狀且其可含有一或多個額外取代基，例如羥基或經保護之羥基、氟基、羰基、酯基、環氧基、胺基或其它雜原子基。該類型之較佳側鏈由如下結構所代表：



其中該立體化學中心(在類固醇編號中對應於 C-20)可具有 R 或 S 構型(意即關於碳 20 之自然構型或 20-表構型)且其中 Z 係選自 Y 、 $-OY$ 、 $-CH_2OY$ 、 $-C \equiv CY$ 及 $-CH=CHY$ ，其中該雙鍵可具有順式或反式幾何結構，且其中 Y 係選自氫、甲基、 $-COR^5$ 及下述結構之基團：

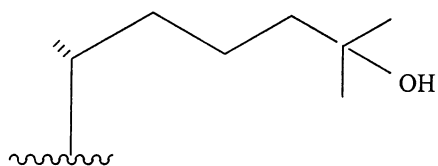


其中 m 及 n 獨立代表 0 至 5 之整數，其中 R^1 係選自氫、氘、羥基、經保護之羥基、氟基、三氟甲基及 C_{1-5} -烷基，該 C_{1-5} 烷基可為直鏈或支鏈且視情況帶有羥基或經保護羥基取代基，且其中 R^2 、 R^3 及 R^4 每一者係獨立選自氫、氘代烷基、氫、氟基、三氟甲基及 C_{1-5} 烷基，該 C_{1-5} 烷基可為直鏈或支鏈且視情況帶有羥基或經保護羥基取代基，且其中 R^1 及 R^2 連在一起代表氧基或亞烷基、 $=\text{CR}^2\text{R}^3$ 或 $-(\text{CH}_2)_p-$ (其中 p 為 2 至 5 之整數)，且其中 R^3 及 R^4 連在一起代表氧基、或基團 $-(\text{CH}_2)_q-$ (其中 q 為 2 至 5 之整數)，且其中 R^5 代表氫、羥基、經保護之羥基或 C_{1-5} 烷基且其中側鏈中 20、22 或 23 位置之任何 CH 基可由氮原子置換，或其中分別在 20、22 及 23 位置之基團 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^3)-$ 或 $-\text{CH}(\text{R}^2)-$ 中任一者可由氧或硫原子置換。

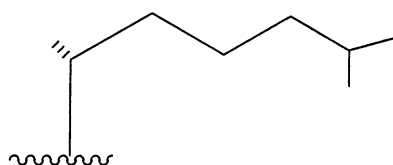
位於 C-20 之甲基取代基的波狀線表明碳 20 可具有 R 或 S 構型之任一者。

具有自然 20R 構型之側鏈的特別重要實例為由下式 (a)、(b)、(c)、(d) 及 (e) 代表之結構，意即存在於下列物質中之側鏈：25-羥基維生素 D_3 (a)；維生素 D_3 (b)；25-羥基維生素 D_2 (c)；維生素 D_2 (d)；及 25-羥基維生素 D_2 之 C-24 差向異構體 (e)；

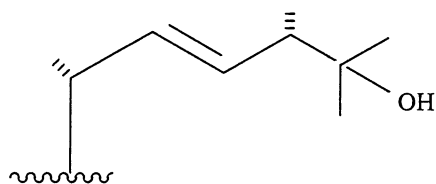
(a)



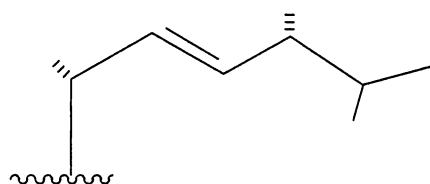
(b)



(c)



(d)



(e)

本文所用術語"羥基保護基"表示任何通常用於臨時保護羥基官能性之基團，例如烷氧羰基、醯基、烷基甲矽烷基或烷芳基甲矽烷基(下文簡稱為"甲矽烷基")及烷氧基烷

基。烷氧羰基保護基為烷基-O-CO-群組，例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、丁氧羰基、異丁氧羰基、第三丁氧羰基、苄氧羰基或烯丙氧羰基。術語"醯基"表示所有異構形式之1至6個碳原子之烷醯基，或1至6個碳原子之羧烷醯基，例如乙二醯基、丙二醯基、丁二醯基或戊二醯基，或芳醯基，例如苯甲醯基或經鹵基、硝基或烷基取代之苯甲醯基。術語"烷基"，除非本文另有規定，否則表明所有異構形式之1至10個碳原子的直鏈或支鏈烷基。烷氧基烷基保護基為例如下列基團之群組：甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基或四氫呋喃基及四氫吡喃基。較佳之甲矽烷基保護基為三甲基甲矽烷基、三乙基甲矽烷基、第三丁基二甲基甲矽烷基、二丁基甲基甲矽烷基、二苯基甲基甲矽烷基、苯基二甲基甲矽烷基、二苯基第三丁基甲矽烷基及類似之烷基化甲矽烷基。術語"芳基"，除非本文另有規定，否則規定為苯基或任何經烷基、硝基或鹵基取代之苯基。

"經保護羥基"係由任何上述通常用於臨時性或永久性保護羥基官能性之基團(例如前文定義之甲矽烷基、烷氧基烷基、醯基或烷氧羰基)所衍生或保護之羥基。術語"羥烷基"、"氘代烷基"及"氟烷基"係指任何分別經一或多個羥基、氘或氟基取代之烷基。

應注意在本說明書中術語"24-高"係指在側鏈中碳24位置處加成一個亞甲基且術語"24-二高"係指在該位置加成兩個亞甲基。同樣，術語"三高"係指加成三個亞甲基。亦及術

語"26,27-二甲基"係指在碳26及27位置加成甲基以使得(例如) R^3 及 R^4 為乙基。同樣，術語"26,27-二乙基"係指在碳26及27位置加成乙基以使得 R^3 及 R^4 為丙基。

在下列化合物列表中，連接至碳2位置之特定亞烷基取代基應當添加入命名中。例如，若亞甲基為該亞烷基取代基，術語"2-亞甲基"應位於各命名化合物之前。若乙基為該亞烷基取代基，術語"2-伸乙基"應位於各化合物之前，等等。另外，若連接至碳20位置之甲基為其表構型或非自然構型，術語"20(S)"或"20-表"應包括在下列命名化合物之每一者中。必要時該等命名化合物亦可為維生素D₂型。

當側鏈不飽和時，結構I之2-亞烷基化合物之特定及較佳實例為：

19-降-24-高-1,25-二羥基-22-脫氫維生素D₃；

19-降-24-二高-1,25-二羥基-22-脫氫維生素D₃；

19-降-24-三高-1,25-二羥基-22-脫氫維生素D₃；

19-降-26,27-二甲基-24-高-1,25-二羥基-22-脫氫維生素D₃；

19-降-26,27-二甲基-24-二高-1,25-二羥基-22-脫氫維生素D₃；

19-降-26,27-二甲基-24-三高-1,25-二羥基-22-脫氫維生素D₃；

19-降-26,27-二乙基-24-高-1,25-二羥基-22-脫氫維生素D₃；

19-降-26,27-二乙基-24-二高-1,25-二羥基-22-脫氫維生素

素 D₃ ;

19-降-26,27-二乙基-24-三高-1,25-二羥基-22-脫氫維生素 D₃ ;

19-降-26,27-二丙基-24-高-1,25-二羥基-22-脫氫維生素 D₃ ;

19-降-26,27-二丙基-24-二高-1,25-二羥基-22-脫氫維生素 D₃ ; 及

19-降-26,27-二丙基-24-三高-1,25-二羥基-22-脫氫維生素 D₃ 。

當側鏈飽和時，結構 I 之 2-亞烷基化合物之特定及較佳實施例為：

19-降-24-高-1,25-二羥基維生素 D₃ ;

19-降-24-二高-1,25-二羥基維生素 D₃ ;

19-降-24-三高-1,25-二羥基維生素 D₃ ;

19-降-26,26-二甲基-24-高-1,25-二羥基維生素 D₃ ;

19-降-26,27-二甲基-24-二高-1,25-二羥基維生素 D₃ ;

19-降-26,27-二甲基-24-三高-1,25-二羥基維生素 D₃ ;

19-降-26,27-二乙基-24-高-1,25-二羥基維生素 D₃ ;

19-降-26,27-二乙基-24-二高-1,25-二羥基維生素 D₃ ;

19-降-26,27-二乙基-24-三高-1,25-二羥基維生素 D₃ ;

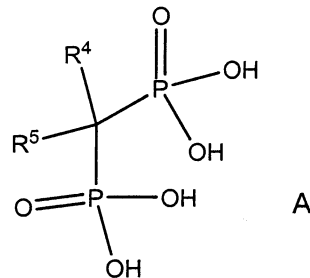
19-降-26,27-二丙基-24-高-1,25-二羥基維生素 D₃ ;

19-降-26,27-二丙基-24-二高-1,25-二羥基維生素 D₃ ; 及

19-降-26,27-二丙基-24-三高-1,25-二羥基維生素 D₃ 。

多磷酸鹽(包括雙磷酸鹽)在本發明之組合及方法中用作

第二化合物。示範性多磷酸鹽包括美國專利第3,683,080號中所揭示類型之多磷酸鹽。較佳之多磷酸鹽為成對雙磷酸鹽(本文稱作雙磷酸鹽)。較佳之雙磷酸鹽為通式A之雙磷酸鹽：



其中

R^4 為 H、OH 或 Cl；且

R^5 為

- (a) 具有 1 至 6 個碳原子之烷基，其視情況經胺基、烷胺基、二烷基胺基或雜環基取代；
- (b) 鹵素；
- (c) 芳硫基，其較佳經氯取代；
- (d) 具有 5 至 7 個碳原子之環烷基胺基；或
- (e) 飽和五員或六員含氮雜環基，其具有一或兩個雜原子；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在式 A 中 R^5 之定義內的"烷胺基"及"二烷基胺基"中"烷基"可具有 1 至 5 個碳原子且可獨立地在二烷基胺基中選擇。式 A 中 R^5 中之術語"雜環基"意謂具有一或兩個環及 1 至 3 個雜原子之飽和或不飽和 5 至 7 員雜環基，其獨立選自 N、O 及 S。 R^5 定義中之術語"芳硫基"中術語"芳基"意謂經取代或

未經取代之苯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，或任何該等基團之稠合環系統，例如萘基。當經取代時，R⁵中之芳基經一或多個烷基、烷氧基、鹵素、胺基、硫醇、硝基、羥基、醯基、芳基或氰基所取代。

式A之化合物包括：

4-胺基-1-羥基亞丁基-1,1-雙膦酸鹽(阿侖膦酸鹽)、(3-胺基-1-羥基亞丙基)-雙膦酸鹽(帕米膦酸鹽)、[2-(2-吡啶基)亞乙基]-雙膦酸鹽(匹利膦酸鹽)、(二氯亞甲基)雙膦酸(氣膦酸)及其二鈉鹽(氣屈膦酸鹽)、N,N-二甲基-3-胺基-1-羥基亞丙基-1,1-雙膦酸鹽(米爾膦酸鹽(mildronate)、奧帕膦酸鹽(olpadronate))、1-羥基-3-(N-甲基-N-戊胺基)亞丙基-1,1-雙膦酸鹽(伊班膦酸鹽)、1-羥基-2-(3-吡啶基)仲乙基-1,1-雙膦酸鹽(利塞膦酸鹽)、1-羥基亞乙基-1,1-雙膦酸鹽(依替膦酸鹽)、1-羥基-3-(1-吡咯啶基)亞丙基-1,1-雙膦酸鹽(EB-1053)、1-羥基-2-(1-咪唑基)亞乙基-1,1-雙膦酸鹽(唑來膦酸鹽)、1-羥基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙基-1,1-雙膦酸鹽(米諾膦酸鹽(minodronate))、1-(4-氯苯硫基)次甲基-1,1-雙膦酸鹽(替魯膦酸鹽)、1-(環庚基胺基)次甲基-1,1-雙膦酸鹽(司馬膦酸鹽(cimadronate)、因卡膦酸鹽(incadronate))、6-胺基-1-羥基亞己基-1,1-雙膦酸鹽(內利膦酸鹽(neridronate))。

術語雙膦酸鹽意謂雙膦酸形式之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。例如，本文所用術語阿侖膦酸鹽涵蓋阿侖膦酸(游離酸形式)連同其醫藥學上可接受之鹽，例如阿侖膦酸

鈉。同樣，術語利塞膦酸鹽意謂利塞膦酸及其醫藥學上可接受之鹽，例如利塞膦酸鈉。該等化合物之可水解酯形式亦包括在如本文所用雙膦酸定義中。

替魯膦酸二鈉為尤其較佳之雙膦酸鹽。伊班膦酸鹽為尤其較佳之雙膦酸鹽。阿侖膦酸鹽為尤其較佳之雙膦酸鹽。唑來膦酸鹽為尤其較佳之雙膦酸鹽。其它較佳之雙膦酸鹽為6-胺基-1-羥基-亞己基-雙膦酸鹽及1-羥基-3(甲基戊基胺基)-亞丙基-雙膦酸鹽。包括雙膦酸鹽之多膦酸鹽可以酸或可溶性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽形式投與。同樣包括多膦酸鹽之水解性酯。特殊實施例包括：乙烷-1-羥基-1,1-雙膦酸、甲烷雙膦酸、戊烷-1-羥基-1,1-雙膦酸、甲烷二氯雙膦酸、甲烷羥基雙膦酸、乙烷-1-胺基-1,1-雙膦酸、乙烷-2-胺基-1,1-雙膦酸、丙烷-3-胺基-1-羥基-1,1-雙膦酸、丙烷-N,N-二甲基-3-胺基-1-羥基-1,1-雙膦酸、丙烷-3,3-二甲基-3-胺基-1-羥基-1,1-雙膦酸、苯基胺基甲烷雙膦酸、N,N-二甲基胺基甲烷雙膦酸、N(2-羥乙基)胺基甲烷雙膦酸、丁烷-4-胺基-1-羥基-1,1-雙膦酸、戊烷-5-胺基-1-羥基-1,1-雙膦酸、己烷-6-胺基-1-羥基-1,1-雙膦酸及其醫藥學上可接受之酯及鹽。

用於本發明之組合物及方法之尤其較佳雙膦酸鹽包括：替魯膦酸、唑來膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸、依替膦酸、氯屈膦酸、及帕米膦酸及其醫藥學上可接受之鹽或前藥或前藥之鹽。

本發明之組合物及方法中所採用的雙膦酸鹽在此項技術

中已知且描述於文獻中。替魯膦酸、相關化合物及其鹽已在美國專利第4,134,969號、第4,578,376號、第4,621,077號、第4,876,248號、第4,980,171號、第5,405,994號及第5,656,288號中進行描述。美國專利第5,405,994號揭示替魯膦酸二鈉半水合物及替魯膦酸二鈉單水合物。美國專利第5,656,288號揭示替魯膦酸二鈉四水合物。阿侖膦酸鹽(其單鈉鹽三水合物形式銷售商標為Fosamax[®])描述於美國專利第4,621,077號、第4,922,007號、第5,019,651號、第5,510,517號及第5,648,491號中。例如，阿侖膦酸鹽(為雙膦酸形式)可根據美國專利第4,621,077號中所述來製備，其程序複製如下。將1莫耳4-胺基丁酸、1.5莫耳亞磷酸及500 cc無水氯苯之混合物加熱至100°C。在猛烈攪拌下於該溫度下添加1.5莫耳量之三氯化磷。在100°C下攪拌該混合物3個半小時直至完全形成緻密相(dense phase)且接著使其冷卻。將固體過濾、以小量氯苯洗滌且溶於水中。將溶液加熱至沸點歷時1小時，隨後將其冷卻且以活性炭脫色。將該物質過濾且以過量熱甲醇沉澱產物。將如此獲得之原料在20%鹽酸中回流加熱八小時。藉由蒸餾移除鹽酸且將殘餘物自水中再結晶。產物為白色結晶粉末形式之4-胺基-1-羥基丁烷-1,1-雙膦酸。

唑來膦酸鹽(其游離酸單水合物形式銷售商標為Zometa[®])已描述於美國專利第4,939,130號中。伊班膦酸鹽描述於美國專利第4,927,814號中。匹利膦酸鹽描述於美國專利第4,761,406號中。氯屈膦酸鹽描述於比利時專利第

672,205號(1966)及J. Org. Chem. 1967, 32, 4111中。因卡磷酸鹽揭示於美國專利第4,970,335號中。利塞磷酸鹽(其單鈉鹽半五水合物(2.5 H₂O)形式銷售商標為Actonel[®])描述於美國專利第5,583,122號、第5,994,329號、第6,015,801號、第6,096,342號及第6,165,513號中。例如可根據下列程序製備利塞磷酸鹽，該程序闡述於美國專利第5,583,122號中之實例3。合成2-(2-吡啶基)-1-羥基-乙烷-1,1-雙磷酸。向配備有回流冷凝器及磁性攪拌棒之3頸圓底燒瓶注入6.94克(0.04莫耳)2-吡啶乙酸、9.84克(0.14莫耳)磷酸及150 ml氯苯。將該反應混合物在沸水浴上加熱，且逐滴添加16.5克(0.12莫耳)三氯化磷同時進行攪拌。將反應混合物加熱2個半小時，其間形成黏性黃色油。隨後在冰浴中冷卻反應混合物且自凝固產物傾析出氯苯溶液。向含有該固化產物之反應燒瓶饋入150 ml水且在沸水浴中加熱若干小時。隨後將熱溶液經Celite 545[®]過濾(矽藻土，Mallinckrodt Baker, Inc., Phillipsburg, NJ)。將300 ml甲醇添加至溫濾出溶液中，且顯現出沉澱物。在冰中冷卻1小時後，濾出沉澱物且接著將其以甲醇/水(1/1體積/體積)、甲醇及乙醚洗滌，且進行空氣乾燥。該產物可自熱水再結晶。產量大約為5.9克(52%)。該樣品由P-31及C-13 NMR進行表徵。

本發明亦係關於用於治療以下疾病且用於增加青春期高峰骨質量及預防第二次髖關節骨折之醫藥組合物：新陳代謝性骨病、老年性骨質疏鬆症、絕經期後骨質疏鬆症、類

固醇誘發之骨質疏鬆症、低骨轉換骨質疏鬆症、骨軟化症、腎性骨質營養不良、牛皮癬、多發性硬化症、糖尿病、宿主抗移植物排斥反應、移植排斥、類風濕性關節炎、哮喘、骨折、移植骨、痤瘡、脫髮症、乾皮病、皮膚緊實性不足、皮脂分泌不足、皺紋、高血壓、白血病、結腸癌、乳癌、前列腺癌、肥胖症、骨質減少、男性骨質疏鬆症、性腺機能減退、男性更年期、虛弱、肌肉損傷、肌肉貧乏症、骨肉瘤、低血鈣性手足抽搐、甲狀旁腺機能減退、軟骨病、維生素D缺乏、厭食症、過度運動行為導致之低骨質量，該提高或預防方法包含對需要其之患者投與2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物(例如式I之化合物)與雙磷酸鹽及載劑、溶劑、稀釋劑及其類似物之組合。

應注意當本文中討論化合物時，其涵蓋可對患者投與作為醫藥學上可接受之鹽、前藥或前藥之鹽的化合物。所有該等變體意欲包括在本發明中。

術語"需要其之患者"意謂患有下列疾病或具有患病風險且需要增加青春期高峰骨質量及預防第二次髖關節骨折之人類及其它動物：新陳代謝性骨病、老年性骨質疏鬆症、絕經期後骨質疏鬆症、類固醇誘發之骨質疏鬆症、低骨轉換骨質疏鬆症、骨軟化症、腎性骨質營養不良、牛皮癬、多發性硬化症、糖尿病、宿主抗移植物排斥反應、移植排斥、類風濕性關節炎、哮喘、骨折、移植骨、痤瘡、脫髮症、乾皮病、皮膚緊實性不足、皮脂分泌不足、皺紋、高血壓、白血病、結腸癌、乳癌、前列腺癌、肥胖症、骨質

減少、男性骨質疏鬆症、性腺機能減退、男性更年期、虛弱、肌肉損傷、肌肉貧乏症、骨肉瘤、低血鈣性抽搐、甲狀旁腺機能減退、軟骨病、維生素D缺乏、厭食症、過度運動行為導致之低骨質量。

本文所用術語"治療"包括預防性(preventative)(例如防止性(prophylactic))、緩和性及治療性治療。

"醫藥學上可接受的"意謂載劑、稀釋劑、賦形劑，及/或鹽或前藥須同該調配物之其它成分相容且對患者無害。

術語"前藥"意謂在活體內經轉化得到本發明之化合物的化合物。轉化可藉由各種機制來發生，例如經血液中水解。前藥用途之討論由 T. Higuchi 及 W. Stella, A.C.S. Symposium Series 之第 14 卷 "Pro-drugs as Novel Delivery Systems,"，及在 **Bioreversible Carriers in Drug Design** 中，Edward B. Roche 編輯，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 提供。

例如，當本發明之化合物含有羧酸官能基時，前藥可包含藉由以例如下列基團置換酸基之氫原子來形成的酯：
(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₁₂)烷醯氧基甲基、具有4至9個碳原子之1-(烷醯氧基)乙基、具有5至10個碳原子之1-甲基-1-(烷醯氧基)-乙基、具有3至6個碳原子之烷氧基羰氧基甲基、具有4至7個碳原子之1-(烷氧基羰氧基)乙基、具有5至8個碳原子之1-甲基-1-(烷氧基羰氧基)乙基、具有3至9個碳原子之N-(烷氧基羰基)胺甲基、具有4至10個碳原子之1-(N-(烷氧基羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸內酯基、 γ -丁

內酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基胺基(C₂-C₃)烷基(例如β-二甲基胺乙基)、胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基及六氫吡啶基、吡咯啶基或嗎福啉基(C₂-C₃)烷基。

相似地，當本發明之化合物包含醇官能基時，可藉由以例如下列基團置換醇基之氫原子來形成前藥：(C₁-C₆)烷醯氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷醯氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧基羰氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基胺甲基、丁二醯基、(C₁-C₆)烷醯基、α-胺基(C₁-C₄)烷醯基、芳醯基及α-胺醯基、或α-胺醯基-α-胺醯基，其中各α-胺醯基係獨立選自自然存在之L-胺基酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(移除半縮醛形式之碳水化合物之羥基所產生之基團)。

當本發明之化合物包含胺官能基時，前藥可藉由用例如下列基團置換胺基中之氫原子來形成：R^X-羰基、R^XO-羰基、NR^XR^{X1}-羰基，其中R^X與R^{X1}各自獨立為(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)環烷基、苄基，或R^X-羰基為自然α-胺醯基或自然α-胺醯基-自然α-胺醯基、-C(OH)C(O)OY^X，其中Y^X為H、(C₁-C₆)烷基或苄基；-C-(OY^{X0})Y^{X1}，其中Y^{X0}為(C₁-C₄)烷基且Y^{X1}為(C₁-C₆)烷基、羧基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₁-C₄)烷基或單N-(C₁-C₆)烷基胺基烷基或雙-N,N-(C₁-C₆)烷基胺基烷基；-C(Y^{X2})Y^{X3}，其中Y^{X2}為H或甲基且Y^{X3}為單-N-(C₁-C₆)烷基胺基或二-N,N-(C₁-C₆)烷基胺基、嗎福啉基、六氫吡啶-1-基或吡咯啶-1-基。

表達方式"醫藥學上可接受之鹽"係指含有陰離子之無毒性陰離子鹽，例如(但不限於)氯化物、溴化物、碘化物、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、草酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖酸鹽、甲磺酸鹽及4-甲苯-磺酸鹽。該表達方式亦係指無毒性陽離子鹽，例如(但不限於)：鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽或質子化苳星(N,N'-二苳基乙二胺)、膽鹼、乙醇胺、二乙醇胺、乙二胺、甲葡胺(N-甲基-葡萄糖胺)、苳苳乙胺(N-苳基苳乙胺)、哌嗪或緩血酸胺(2-胺基-2-羥甲基-1,3-丙二醇)之鹽。

應認識到本發明之化合物可存在經放射性標記之形式，意即該等化合物可含有一或多個原子，該等原子含有與通常天然發現之原子質量或質量數不同的原子質量或質量數。氫、碳、磷、氟及氯之放射性同位素分別包括 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有彼等放射性同位素及/或其它原子之其它放射性同位素的本發明化合物在本發明之範疇內。氫化(意即 ^3H)及碳-14(意即 ^{14}C)放射性同位素因為其易於製備及可偵測性尤其較佳。一般可藉由熟習此項技術者所熟知之方法來製備本發明經放射性標記之化合物。可採用本文所揭示程序來方便地製備該等經放射性標記之化合物，除以很容易獲得之經放射性標記之試劑取代非經放射性標記之試劑外。

一般熟習此項技術者應瞭解本發明之某些化合物具有至少一個不對稱碳原子且因此為對映異構體或非對映異構

體。可藉由本身已知方法(例如層析法及/或分步結晶)將非對映異構體混合物基於其物理化學區別分離為其獨立之非對映異構體。可藉由下述方法來分離對映異構體：藉由與適當光學活性化合物(例如醇類)反應來轉化為非對映異構混合物，分離非對映異構體且將單獨之非對映異構體轉化(例如水解，同時包括化學水解方法及例如經酶催化水解之微生物脂酶水解方法)為相應之純對映異構體。將包括非對映異構體、對映異構體及其混合物之所有該等異構體認為是本發明之部分。亦及本發明之某些化合物為滯轉異構體(意即經取代之聯芳基)且認為是本發明之部分。

另外，當本發明之化合物(包括式I之化合物或雙磷酸鹽)形成水合物或溶合物時，其亦在本發明之範疇內。

可經由任何全身性及/或局部性投遞本發明之化合物的方法來投與本發明之化合物。該等方法包括經口、非經腸及十二指腸內之途徑等等。一般而言，本發明之化合物係經口投與，但例如在當經口投藥不合適該目標或當患者不能攝取藥物時，可利用非經腸(例如靜脈內、肌肉內、經皮、皮下、直腸或髓內)投藥。

本發明之化合物亦可在適當載劑或稀釋劑中局部施加於患者體內或患者體外之部位。

可對人類患者投與約0.01微克/天至約10微克/天範圍內之劑量的本發明之2MD及其它2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物。較佳劑量範圍為約0.05微克/天至約1微克/天且更佳劑量範圍為約0.1微克/天至約0.4微克/天。

正常情況下，雙膦酸鹽之劑量為對需要其之患者投與自 0.002 mg/kg 至 20.0 mg/kg、尤其自 0.01 mg/kg 至 10.0 mg/kg 之單劑量雙膦酸鹽活性成分。術語 "mg/kg" 意謂患者每公斤體重雙膦酸鹽毫克數。市售雙膦酸鹽劑型之實例包括 5 mg、30 mg 及 35 mg 作為其鈉鹽之利塞膦酸鹽(利塞磷酸鈉)口服錠劑，其銷售商標為 Actonel[®]，及 5 mg、10 mg、35 mg、40 mg 及 70 mg 亦作為其鈉鹽之阿侖膦酸鹽(阿侖膦酸鈉)口服錠劑，其銷售商標為 Fosamax[®]。雙膦酸鹽劑量可為(例如)每日給藥、一週兩次或一週一次給藥。

投藥量及時間安排當然應取決於待治療對象、病痛之嚴重性、投藥方式以及主治醫生之診斷。因此，由於患者與患者之可變性，本文所給定劑量為準則且醫生可滴定藥物劑量以達成該醫生認為對患者適當之治療。考慮到所需治療程度，醫生須平衡各種因子，例如患者年齡、既有疾病之存在以及其它疾病之存在。該劑量可為一日提供一次或一日提供多次，且可以持續釋放或受控釋放之調配物形式提供。亦有可能使用立即釋放與受控釋放及/或持續釋放調配物之組合來投與該等化合物。

可根據任何連續性或間歇性投藥進度來投與 2MD 或其它 2-亞烷基-19-降-維生素 D 衍生物。一日一次、一週一次、一週多次、每兩週一次、每兩週多次、一月一次、一月多次、每兩月一次、每三月一次、每六月一次及一年一次給藥為 2MD 或其它 2-亞烷基-19-降-維生素 D 衍生物及雙膦酸鹽或其組合之給藥進度的非限制性實例。

本發明之化合物一般以包含至少一種本發明之化合物連同醫藥學上可接受之媒劑或稀釋劑的醫藥組合物形式來投藥。因此，本發明之化合物可以任何習知經口、非經腸、直腸或經皮劑型來投藥。

對於經口投藥，醫藥組合物可採用溶液、懸浮液、錠劑、丸劑、膠囊、散劑及其類似物之形式。採用含有各種賦形劑(例如檸檬酸鈉、碳酸鈣及磷酸鈣)之錠劑與各種崩解劑(例如澱粉且較佳為馬鈴薯或木薯澱粉，及特定錯合矽酸鹽)一起，連同黏合劑(例如聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖、明膠及阿拉伯膠)。另外，潤滑劑(例如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石)通常對成錠之目的非常有用。在軟填充(soft-filled)及硬填充(hard-filled)明膠膠囊中亦採用相似類型之固體組合物作為填充劑；就此而論較佳物質亦包括乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇。當經口投藥需要水懸浮液及/或酒劑時，本發明之化合物可與各種甜味劑、芳香劑、著色劑、乳化劑及/或懸浮劑，以及與諸如水、乙醇、丙二醇、丙三醇及其各種類似組合之稀釋劑組合。一種2MD與其它2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物之可接受之調配物實例為含有耐奧比油(neobe oil)之軟明膠膠囊，其中2MD或其它2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物已溶於該油中。其它適用之調配物對熟習此項技術者而言將顯而易見。

對於非經腸投藥之目的，可採用在芝麻油或花生油中或在含水丙二醇中之溶液，以及相應水溶性鹽之無菌水溶

液。必要時，可將該等水溶液適當緩衝，且首先以足量生理食鹽水或葡萄糖使該液體稀釋劑等張。該等水溶液尤其適用於靜脈內、肌肉內、皮下及腹膜內注射之目的。就此而論，藉由熟習此項技術者熟知之標準技術很容易獲得所採用之無菌水介質。

對於經皮(例如經局部)投藥之目的，製備稀釋之無菌、水溶液或部分含水溶液(通常為約0.1%至5%之濃度)、否則類似於上述非經腸溶液之溶液。

製備具有特定量之活性成分之各種醫藥組合物之方法為已知的，或根據本揭示內容對於熟習此項技術者而言將顯而易見。對於製備醫藥組合物之方法的實例，參見 **Remington's Pharmaceutical Sciences**，Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第19版(1995)。

本發明之另一態樣為包含下列各物之套組：

a. 第一單位劑型中的一定量2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物(例如式I之化合物)，及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑；

b. 第二單位劑型中的一定量雙膦酸鹽、及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑；及

c. 一容器。

該套組包含兩種分離之醫藥組合物：例如式I之化合物的2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物及上述第二化合物。該套組包含用來容納該等分離組合物之容器裝置，例如分隔瓶或分隔箔包裝，然而該等分離組合物亦可包含在單一未

分隔容器中。通常，該套組包含分離組分之投藥說明。當分離組分較佳以不同劑型(例如經口及非經腸)投藥，以不同劑量時間間隔投藥，或當主治醫生希望滴定組合物之單獨組分時，該套組形式尤其有利。

該套組之實例為所謂發泡包裝。發泡包裝在包裝工業中為人所熟知且廣泛用於包裝醫藥單位劑型(錠劑、膠囊及其類似物)。發泡包裝一般由一相對較硬材料之薄片覆蓋以較佳透明塑膠材料之箔片來組成。在包裝過程期間，在塑膠箔片上形成凹洞。該等凹洞具有待包裝錠劑或膠囊之尺寸與形狀。接著，將錠劑或膠囊放入凹洞中且相對該塑膠箔片在箔片表面密封該相對較硬材料之薄片，該箔片與形成凹洞之方向相反。結果，錠劑及膠囊密封在塑膠箔片與薄片之間的凹洞中。該薄片強度較佳為可手工施壓在該等凹洞處，藉此在該等凹洞之薄片處形成一開口以便將該等錠劑或膠囊移出該發泡包裝。隨後可經由該開口移出該錠劑或膠囊。

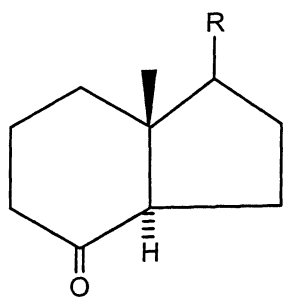
可能希望在該套組上提供記憶輔助物，例如為緊接於錠劑或膠囊之數字形式，藉以使數字對應於其中應當攝取所規定之錠劑或膠囊的療程天數。另一種該記憶輔助物之實例為印刷在卡片上之日曆，例如，如下所示"第一週，星期一、星期二……等等……第二週，星期一、星期二……"等等。其它記憶輔助物之變更將很容易變得顯而易見。"日劑量"可為既定日內待服用之單獨錠劑或膠囊或若干錠劑或膠囊。亦及式 I 之化合物、其前藥，或該化

合物或該前藥之醫藥學上可接受之鹽之日劑量可由一錠劑或膠囊組成，而第二化合物之日劑量可由若干錠劑或膠囊組成且反之亦然。該記憶輔助物應當對此加以反映。

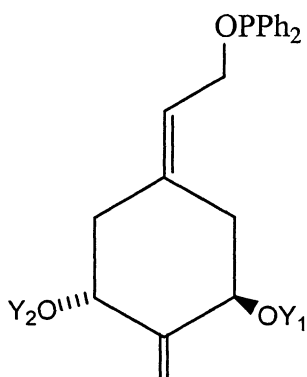
在本發明之另一特定實施例中，提供一種設計來按照計劃用途之順序一次分配一份日劑量之分配器。較佳地，該分配器裝配一記憶輔助物以便進一步促進與該療程之順應性。該記憶輔助物之實例為顯示已分配之日劑量數的機械計數器。另一該記憶輔助物之實例為耦合於一液晶讀出器或可聽提示訊號之電池驅動微型晶片記憶體，該讀出器或訊號（例如）讀出上一次已服用日劑量之日期及/或提示何時服用下一劑量之日期。

可同時或不同時以相同劑型或不同劑型來投與2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物及芳香酶抑制劑。預期所有投藥方法之變化。一種較佳投藥方法為在相同時間以相同劑型投與組合物。另一較佳投藥方法為投與一種劑型中之2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物及另一劑型中之雙磷酸鹽投與，該兩種藥劑同時服用。

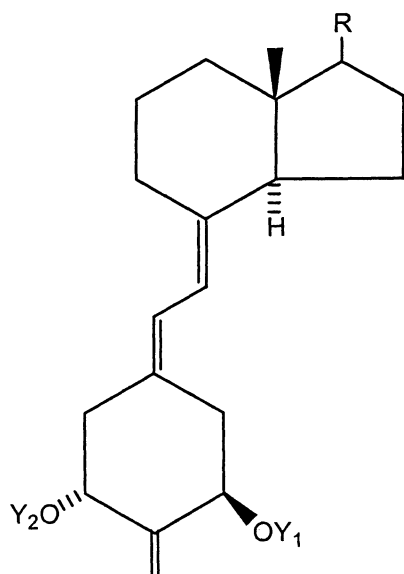
可藉由常見一般方法來達成具有基本結構式I之 1α -羥基-2-烷基-19-降-維生素D化合物、尤其為 1α -羥基-2-甲基-19-降-維生素D化合物之製備，意即將二環溫道斯-格倫德曼(Windaus-Grundmann)型酮II與烯丙基氧化磷III縮合為相應之2-亞甲基-19-降-維生素D類似物IV，隨後在後者化合物中在C-1及C-3處去保護。



II



III

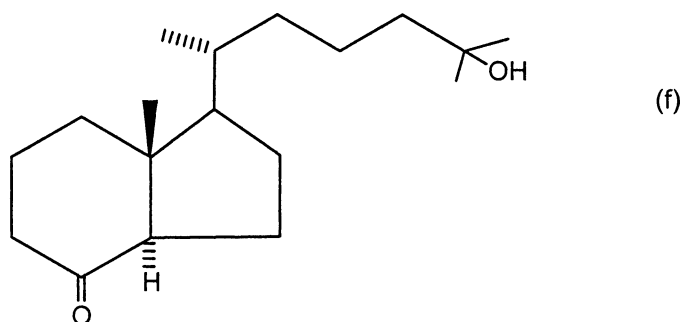


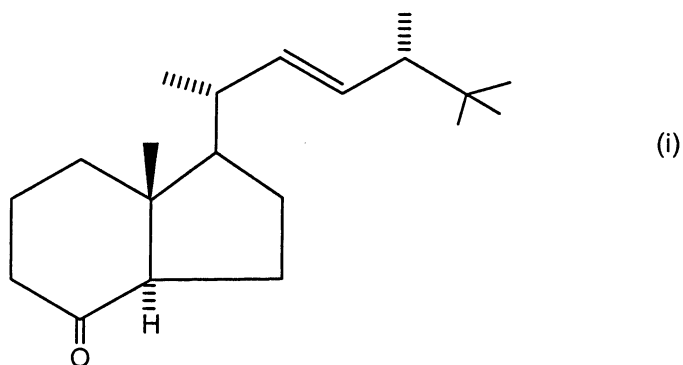
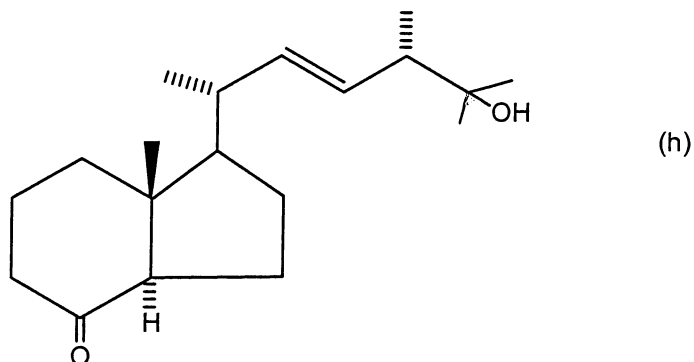
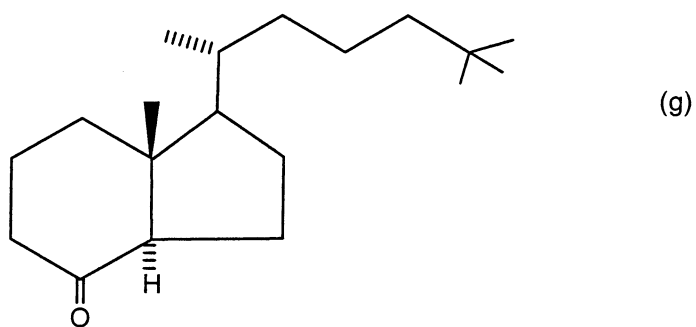
IV

在結構II、III及IV中，基團 Y_1 與 Y_2 及R代表上文定義之基團； Y_1 及 Y_2 較佳為羥基保護基，亦應瞭解R中任何可能敏感或干擾縮合反應之官能性應如此項技術中所熟知地適當加以保護。上文所示方法代表彙集性合成概念之應用，其

已有效應用於製備維生素D化合物[例如 Lythgoe 等人，*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 590 (1978)；Lythgoe, *Chem. Soc. Rev.* 9, 449 (1983)；Toh 等人，*J. Org. Chem.* 48, 1414 (1983)；Baggiolini 等人，*J. Org. Chem.* 51, 3098 (1986)；Sardina 等人，*J. Org. Chem.* 51, 1264 (1986)；*J. Org. Chem.* 51, 1269(1986)；DeLuca 等人，美國專利第 5,086,191 號；DeLuca 等人，美國專利第 5,536,713 號]。

通式結構II之氫化茛酮(hydrindanone)為已知的或可藉由已知方法製備。該等已知二環酮之特別重要的實例為上述具有側鏈(a)、(b)、(c)及(d)之結構，意即25-羥基格倫德曼酮(f)[Baggiolini 等人，*J. Org. Chem.* 51, 3098 (1986)]；格倫德曼酮(g) [Inhoffen 等人，*Chem. Ber.* 90, 664 (1957)]；25-羥基溫道斯酮(h)[Baggiolini 等人，*J. Org. Chem.* 51, 3098 (1986)]及溫道斯酮(i) [Windaus 等人，*Ann.*, 524, 297 (1936)]：





為製備所需通式結構III之氧化磷，已發展出一種由奎尼酸甲酯(methyl quinate)衍生物1開始之新合成途徑，該衍生物很容易自市售(1R,3R,4S,5R)-(-)-奎尼酸如Perlman等人，*Tetrahedron Lett.* 32, 7663 (1991)及DeLuca等人，美國專利第5,086,191號中所述來獲得。起始甲酯1轉化成所需A環合成纖維之整個方法歸納在流程圖I中。因此，以

RuO_4 氧化 (以 RuCl_3 及 NaIO_4 作為共氧化劑之催化方法) 1 中之二級 4-羥基。對於僅為此受阻羥基之有效氧化方法而言有必要使用該強氧化劑。然而，亦可應用其它更常用氧化劑 (例如重鉻酸吡錠鎘鹽)，儘管該等反應通常需要相當長的時間來完成。該合成之第二步包含空間受阻之 4-酮基化合物 2 與自甲基三苯基溴化磷及正丁基鋰製備之內鎘鹽進行維蒂希 (Wittig) 反應。其它鹼亦可用於生成反應性亞甲基磷烷 (methylenephosphorane)，如第三丁氧基鉀、 NaNH_2 、 NaH 、 K/HMPT 、 $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ 等等。為了製備 4-亞甲基化合物 3，可使用某些所描述維蒂希方法之修正，例如使 2 與活化亞甲基三苯基磷烷反應 [Corey 等人，*Tetrahedron Lett.* 26, 555 (1985)]。或者，可應用其它廣泛用於亞甲基化惰性酮之方法，例如與自甲基二苯基氧化磷經正丁基鋰去質子化所獲得之 PO-內鎘鹽進行維蒂希-霍納 (Wittig-Horner) 反應 [Schosse 等人，*Chimia* 30, 197 (1976)]，或使酮與甲基亞磺酸鈉 [Corey 等人，*J. Org. Chem.* 28, 1128 (1963)] 及甲基亞磺酸鉀 [Greene 等人，*Tetrahedron Lett.* 3755 (1976)] 反應。以氫化鋁鋰或其它適用還原劑 (例如 DIBALH) 還原酯 3 提供了二醇 4，其隨後經高碘酸鈉氧化為環己酮衍生物 5。該方法之下一步包含使酮 5 與 (三甲基甲矽烷基) 乙酸甲酯進行彼特森反應 (Peterson reaction)。將所得烯丙酯 6 以二異丁基氫化鋁處理且將所形成之烯丙醇 7 又轉化為所需 A 環氧化磷 8。7 至 8 之轉變涉及 3 個步驟，即就地以正丁基鋰及對甲苯磺醯氯

進行甲苯磺醯化，隨後與二苯基磷鋰鹽反應且以過氧化氫進行氧化。

可使用A環合成8及具有所需側鏈結構之合適的溫道斯-格倫德曼酮II來合成若干通式結構IV之2-亞甲基-19-降-維生素D化合物。因此，例如生成自8及正丁基鋰之磷氧基碳化鋰與根據公開之程序[Sicinski等人, *J. Med. Chem.*, 37, 3730 (1994)]製備之經保護25-羥基的格倫德曼酮9進行維蒂希-霍納偶合產生了預期之維生素化合物10。此化合物在以AG 50W-X4陽離子交換樹脂去保護後提供了 $1\alpha, 25$ -二羥基-2-亞甲基-19-降-維生素D₃(11)。

C-20差向異構化藉由氧化磷8與經保護之(20S)-25-羥基格倫德曼酮13(流程圖II)進行類似偶合來達成C-20差向異構化作用且提供了19-降-維生素14，其在該等羥基-保護基水解後產生(20S)- $1\alpha, 25$ -二羥基-2-亞甲基-19-降-維生素D₃(15)。如上所述，可藉由本文所揭示方法來合成其它2-亞甲基-19-降-維生素D類似物。例如，可藉由提供格倫德曼酮(g)來獲得 1α -羥基-2-亞甲基-19-降-維生素D₃。

本申請案中所引用所有文件(包括專利及專利申請案)以引用之方式併入本文中。以下呈現之實例意欲說明本發明之特殊實施例而並非意圖以任何方式限制本發明(包括申請專利範圍)。

實例

下列縮寫用於本申請案中。

NMR

核磁共振

mp	熔點
H	氫
h	小時
min	分鐘
t-Bu	第三丁基
THF	四氫呋喃
n-BuLi	正丁基鋰
MS	質譜
HPLC	高壓液相層析法
SEM	標準誤差量測
Ph	苯基
Me	甲基
Et	乙基
DIBALH	二異丁基氫化鋁
LDA	二異丙基醯胺基鋰

式I之化合物的製備方法在美國專利第5,843,928號中陳述如下：

在該等實例中，由阿拉伯數字(例如1、2、3等等)標識之特定產物係指在前述及流程圖I及流程圖II中如此標識之特定產物。

實例1

製備 $1\alpha, 25$ -二羥基-2-亞甲基-19-降-維生素D₃(11)

首先參看流程圖I，如前文所述 [Perlman 等人，**Tetrahedron Lett.** 32, 7663 (1991)及 DeLuca 等人，美國專

利第5,086,191號]自市售(-)-奎尼酸獲得起始奎尼甲酯衍生物1。1:mp. 82°C-82.5°C。(來自己烷)¹H NMR(CDCl₃) δ 0.098, 0.110, 0.142, 及0.159(各3H, 各s, 4×SiCH₃), 0.896及0.911(9H及9H, 各s, 2×Si-t-Bu), 1.820 (1H, dd, J=13.1, 10.3 Hz), 2.02 (1H, ddd, J=14.3, 4.3, 2.4 Hz), 2.09 (1H, dd, J=14.3, 2.8 Hz), 2.19 (1H, ddd, J= 13.1, 4.4, 2.4 Hz), 2.31 (1H, d, J=2.8 Hz, OH), 3.42 (1H, m; D₂O dd後, J=8.6, 2.6 Hz), 3.77 (3H,s), 4.12 (1H,m), 4.37 (1H, m), 4.53 (1H,br s, OH)。

(a) 奎尼甲酯衍生物1之4-羥基之氧化

(3R,5R)-3,5-雙[(第三丁基二甲基甲矽烷基)氧]-1-羥基-4-氧基環己烷羧酸甲酯(2)。於經攪拌的水(42 mL)中之水合氯化鈮(III)(434 mg, 2.1 mmol)與高碘酸鈉(10.8 g, 50.6 mmol)之混合物添加奎尼酸甲酯1(6.09 g, 14 mmol)之CCl₄/CH₃CN(1:1, 64 mL)中的溶液。持續劇烈攪拌8小時。添加幾滴2-丙醇, 將該混合物傾注至水中且以氯仿萃取。將有機萃取物組合、以水洗滌、乾燥(MgSO₄)及蒸發以得到深色油狀殘餘物(大約5 g), 其經急驟層析法純化。以己烷/乙酸乙酯(8:2)溶離產生純淨油狀4-酮2(3.4 g, 56%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.054, 0.091, 0.127, 及0.132(各3H, 各s, 4×SiCH₃), 0.908及0.913(9H及9H, 各s, 2×Si-t-Bu), 2.22 (1H, dd, J=13.2, 11.7 Hz), 2.28 (1H, ~dt J=14.9, 3.6 Hz), 2.37 (1H, dd, J=14.9, 3.2 Hz), 2.55 (1H, ddd, J=13.2, 6.4, 3.4 Hz), 3.79 (3H, s), 4.41 (1H, t, J=3.5 Hz),

4.64 (1H, s, OH), 5.04 (1H, dd, $J=11.7, 6.4$ Hz); MS m/z (相對強度)無 M^+ , 375 ($M^+-t\text{-Bu}$, 32), 357 ($M^+-t\text{-Bu}-\text{H}_2\text{O}$, 47), 243 (31), 225 (57), 73 (100)。

(b) 4-酮2之維蒂希反應

(3R,5R)-3,5-雙[(第三丁基二甲基甲矽烷基)氧]-1-羥基-4-亞甲基環己烷羧酸甲酯(3)。在 0°C 下於氫氣下向無水THF(32 mL)中之甲基三苯基溴化磷(2.813 g, 7.88 mmol)中逐滴添加正丁基鋰(在己烷中2.5 M, 6.0 mL, 15 mmol)同時進行攪拌。隨後添加另一份 $\text{MePh}_3\text{P}^+\text{Br}^-$ (2.813 g, 7.88 mmol)且在 0°C 下將溶液攪拌10分鐘並在室溫下攪拌40分鐘。將橙紅色混合物再次冷卻至 0°C 下且將4-酮2(1.558 g, 3.6 mmol)之無水THF(16+2 mL)溶液在20分鐘內虹吸至反應燒瓶中。將該反應混合物在 0°C 下攪拌1小時且在室溫下攪拌3小時。隨後將該混合物小心傾注至含1% HCl之鹽水中且以乙酸乙酯及苯萃取。將經組合之有機萃取物以稀釋 NaHCO_3 及鹽水洗滌、乾燥(MgSO_4)及蒸發產生橙色油狀殘餘物(大約2.6 g), 其經急驟層析法進行純化。以己烷/乙酸乙酯(9:1)溶離產生呈無色油之純4-亞甲基化合物3(368 mg, 24%): ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.078, 0.083, 0.092, 及0.115(各3H, 各s, $4\times\text{SiCH}_3$), 0.889及0.920(9H及9H, 各s, $2\times\text{Si-t-Bu}$), 1.811 (1H, dd, $J=12.6, 11.2$ Hz), 2.10 (2H, m), 2.31 (1H, dd, $J=12.6, 5.1$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.69 (1H, t, $J=3.1$ Hz), 4.78 (1H, m), 4.96(2H, m; D_2O 1H後, br s), 5.17 (1H, t, $J=1.9$ Hz); MS m/z (相對強度)無 M^+ , 373 (M^+-

t-Bu, 57), 355 (M+-t-Bu -H₂O, 13), 341 (19), 313 (25), 241 (33), 223 (37), 209 (56), 73 (100)。

(c) 還原4-亞甲基化合物3中之酯基

[(3R,5R)-3,5-雙[(第三丁基二甲基甲矽烷基)氧]-1-羥基-4-亞甲基環己基]甲醇(4)。(i)在0°C下於氫氣下向經攪拌的酯3(90 mg, 0.21 mmol)之無水THF(8 mL)溶液添加氫化鋁鋰(60 mg, 1.6 mmol)。在1小時後將冷浴移除且在6°C下繼續攪拌12小時及在室溫下攪拌6小時。以飽和Na₂SO₄水溶液分解過量試劑，且將該混合物以乙酸乙酯及乙醚萃取、乾燥(MgSO₄)及蒸發。將該殘餘物以己烷/乙酸乙酯(9:1)經急驟層析法處理提供未反應基質(12 mg)及純的結晶二醇4(35 mg, 基於所回收酯3 48%)：¹H NMR (CDCl₃+D₂O) δ 0.079, 0.091, 0.100, 及 0.121(各3H, 各s, 4×SiCH₃), 0.895及 0.927(9H及 9H, 各s, 2×Si-t-Bu), 1.339 (1H, t, J~12 Hz), 1.510 (1H, dd, J=14.3, 2.7 Hz), 2.10 (2H, m), 3.29及 3.40(1H及 1H, 各d, J=11.0 Hz), 4.66 (1H, t, J=2.8 Hz), 4.78 (1H, m), 4.92 (1H, t, J=1.7 Hz), 5.13 (1H, t, J=2.0 Hz); MS m/z(相對強度)無M+, 345 (M+-t-Bu, 8), 327 (M+-t-Bu-H₂O, 22), 213 (28), 195 (11), 73 (100)。

(ii)將二異丁基氫化鋁(在甲苯中1.5 M, 2.0 mL, 3 mmol)在-78°C下於氫氣下添加至酯3(215 mg, 0.5 mmol)之無水乙醚(3 mL)溶液中。將混合物在-78°C下攪拌3小時且在-24°C下攪拌1.5小時，以乙醚(10 mL)稀釋且藉由緩慢添加2 N酒石酸鈉鉀來中止。將溶液溫至室溫且攪拌15分

鐘，傾注至鹽水中且以乙酸乙酯及乙醚萃取。將該等有機萃取物組合、以稀 HCl(大約 1%)及鹽水洗滌、乾燥(MgSO₄)及蒸發。藉由急驟層析法純化結晶殘餘物。以己烷/乙酸乙酯(9:1)溶離產生結晶二醇4(43 mg, 24%)。

(d) 裂解鄰二醇4

(3R,5R)-3,5-雙[(第三丁基二甲基甲矽烷基)氧]-4-亞甲基環己酮(5)。將高碘酸鈉飽和水(2.2 mL)在0°C下添加入二醇4(146 mg, 0.36 mmol)之甲醇(9 mL)溶液中。將該溶液在0°C下攪拌1小時，傾注入鹽水中且以乙醚及苯萃取。將有機萃取物組合、以鹽水洗滌、乾燥(MgSO₄)及蒸發。將油狀殘餘物溶於己烷(1 mL)中且應用於二氧化矽 Sep-Pak 濾芯(cartridge)上。以己烷/乙酸乙酯(95:5)溶離呈無色油之純4-亞甲基環己酮衍生物5(110 mg, 82%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 0.050及0.069(6H及6H各s, 4×SiCH₃), 0.881(18H, s, 2×Si-t-Bu), 2.45 (2H, ddd, J=14.2, 6.9, 1.4 Hz), 2.64 (2H, ddd, J=14.2, 4.6, 1.4 Hz), 4.69 (2H, dd, J=6.9, 4.6 Hz), 5.16 (2H, s); MS M/z(相對強度)無M⁺, 355 (M⁺-Me, 3), 313 (M⁺-t-Bu, 100), 73 (76)。

(e) 製備烯丙酯6

[(3'R,5'R)-3',5'-雙[(第三丁基二甲基甲矽烷基)氧]-4'-亞甲基亞環己基]乙酸甲酯(6)。向二異丙胺(37 μL, 0.28 mmol)之無水THF(200 μL)溶液在氬氣下於-78°C下添加正丁基鋰(在己烷中2.5 M, 113 μL, 0.28 mmol)同時進行攪拌，且隨後添加(三甲基甲矽烷基)乙酸甲酯(46 μL, 0.28

mmol)。15分鐘後，逐滴添加無水THF(200+80 μ L)中之酮基化合物5(49 mg, 0.132 mmol)。將該溶液在 -78°C 下攪拌2小時且以飽和 NH_4Cl 中止反應混合物，將其傾注至鹽水中且以乙醚及苯萃取。將該等經組合之有機萃取物以鹽水洗滌、乾燥(MgSO_4)及蒸發。將該殘餘物溶於己烷中(1 mL)且施用於二氧化矽 Sep-Pak 濾芯上。以己烷/乙酸乙酯(98:2)溶離得到呈無色油之純烯丙酯6(50 mg, 89%)： ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.039, 0.064, 及 0.076(6H, 3H, 及 3H, 各 s, $4\times \text{SiCH}_3$), 0.864 及 0.884(9H 及 9H, 各 s, $2\times \text{Si-t-Bu}$), 2.26 (1H, dd, $J=12.8, 7.4$ Hz), 2.47 (1H, dd, $J=12.8, 4.2$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J=13.3, 4.0$ Hz), 3.06 (1H, dd, $J=13.3, 6.6$ Hz), 3.69 (3H, s), 4.48 (2H, m), 4.99 (2H, s), 5.74 (1H, s); MS m/z (相對強度) 426 (M^+ , 2), 411 (M^+-Me , 4), 369 ($\text{M}^+-\text{t-Bu}$, 100), 263 (69)。

(f) 還原烯丙酯6

2-[(3'R,5'R)-3',5'-雙[(第三丁基二甲基甲矽烷基)氧]-4'-亞甲基亞環己基]乙醇(7)。將二異丁基氫化鋁(1.5 M在甲苯中, 1.6 mL, 2.4 mmol)在氫氣下於 -78°C 下緩慢添加至經攪拌的烯丙酯6(143 mg, 0.33 mmol)之甲苯/二氯甲烷(2:1, 5.7 mL)溶液中。在 -78°C 下繼續攪拌1小時且在 -46°C (環己酮/乾冰浴)下攪拌25分鐘。藉由緩慢添加酒石酸鈉鉀(2 N, 3 mL)、 HCl 水溶液(2 N, 3 mL)及 H_2O (12 mL)來中止該混合物，且接著以二氯甲烷(12 mL)稀釋並以乙醚及苯萃取。將該等有機萃取物組合、以稀釋(大約1%)之

HCl及鹽水洗滌、乾燥(MgSO₄)及蒸發。藉由急驟層析法純化該殘餘物。以己烷/乙酸乙酯(9:1)溶離產生結晶烯丙醇7(130 mg, 97%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.038, 0.050, 及 0.075(3H, 3H, 及 6H, 各s, 4×SiCH₃), 0.876及 0.904(9H及 9H, 各s, 2×Si-t-Bu), 2.12 (1H, dd J=12.3, 8.8 Hz), 2.23 (1H, dd, J=13.3, 2.7 Hz), 2.45 (1H, dd, J=12.3, 4.8 Hz), 2.51 (1H, dd, J=13.3, 5.4 Hz), 4.04 (1H, m; D₂O dd後, J=12.0, 7.0 Hz), 4.17 (1H, m; D₂O dd後, J=12.0, 7.4 Hz), 4.38 (1H, m), 4.49 (1H, m), 4.95 (1H, br s), 5.05 (1H, t, J=1.7 Hz), 5.69 (1H, ~t, J=7.2 Hz); MS m/z (相對強度) 398 (M⁺, 2), 383 (M⁺-Me, 2), 365 (M⁺-Me-H₂O, 4), 341 (M⁺-t-Bu, 78), 323 (M⁺-t-Bu-H₂O, 10), 73 (100)。

(g) 將烯丙醇7轉變為氧化磷8

[2-[(3'R,5'R)-3',5'-雙[(第三丁基二甲基甲矽烷基)氧]-4'-亞甲基亞環己基]乙基]二苯基氧化磷(8)。向無水THF(2.4 mL)中之烯丙醇7(105 mg, 0.263 mmol)在氬氣下於0°C下添加正丁基鋰(在己烷中2.5 M, 105 μL, 0.263 mmol)。將新鮮再結晶之甲苯磺醯氯(50.4 mg, 0.264 mmol)溶於無水THF(480 μL)中且添加至烯丙醇-丁基鋰溶液中。將該混合物於0°C下攪拌5分鐘且擱置於0°C下。在由氬氣置換空氣之另一乾燥燒瓶中, 將正丁基鋰(在己烷中2.5 M, 210 μL, 0.525 mmol)在0°C下添加至無水THF(750 μL)中之Ph₂PH(93 μL, 0.534 mmol)同時進行攪拌。在氬氣壓下將該紅色溶液虹吸至甲苯磺酸鹽溶液中直至橙色持續存在

(大約添加 1/2 溶液)。將所得混合物在 0°C 下額外攪拌 30 分鐘且藉由添加 H₂O (30 μL) 來中止。減壓蒸發溶劑且在二氯甲烷 (2.4 mL) 中再溶解殘餘物並與 10% H₂O₂ 一起在 0°C 下攪拌 1 小時。將該有機層分離、以冷亞硫酸鈉水溶液及 H₂O 洗滌、乾燥 (MgSO₄) 及蒸發。使該殘餘物經受急驟層析法。以苯/乙酸乙酯 (6:4) 溶離產生半結晶氧化磷 8 (134 mg, 87%) : ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.002, 0.011 及 0.019 (3H, 3H, 及 6H, 各 s, 4×SiCH₃), 0.855 及 0.860 (9H 及 9H, 各 s, 2×Si-t-Bu), , 2.0-2.1 (3H, br m), 2.34 (1 H, m), 3.08 (1H, m), 3.19 (1H, m), 4.34 (2H, m), 4.90 及 4.94 (1H 及 1H, 各 s), 5.35 (1H, ~q, J=7.4 Hz), 7.46 (4H, m), 7.52 (2H, m), 7.72 (4H, m); MS m/z (相對強度) 無 M⁺, 581 (M⁺-1, 1), 567 (M⁺-Me, 3) 525 (M⁺-t-Bu, 100), 450 (10), 393 (48)。

(h) 經保護之 25-羥基格倫德曼酮 9 與氧化磷 8 之維蒂希-霍納偶合

1 α, 25-二羥基-2-亞甲基-19-降-維生素 D₃ (11)。向氧化磷 8 (33.1 mg, 56.8 μmol) 之無水 THF (450 μL) 溶液在氫氣下於 0°C 下緩慢添加正丁基鋰 (在己烷中 2.5 M, 23 μL, 57.5 μmol) 同時進行攪拌。溶液變成深橙色。將混合物冷卻至 -78°C 且緩慢添加根據公開之程序 [Sicinski 等人, *J. Med. Chem.* 37, 3730 (1994)] 製備的經保護之羥基酮 9 (9.0 mg, 22.8 μmol) 之無水 THF (200+100 μL) 預冷溶液 (-78°C)。將混合物在氫氣下於 -78°C 下攪拌 1 小時且在 0°C 下攪拌 18 小時。添加乙酸乙酯, 且將該有機相以鹽水洗滌有機相、乾

燥 (MgSO_4) 及蒸發。將殘餘物溶於己烷中且施用於二氧化矽 Sep-Pak 濾芯上，且以己烷/乙酸乙酯 (99 : 1, 20 mL) 洗滌以產生 19-降-維生素衍生物 10 (13.5 mg, 78%)。隨後以己烷/乙酸乙酯 (96 : 4, 10 mL) 洗滌 Sep-Pak 以回收一些未變化之 C,D-環酮 9 (2 mg)，且以乙酸乙酯 (10 mL) 以回收二苯基氧化膦 (20 mg)。出於分析之目的，藉由 HPLC (6.2 mm \times 25 cm Zorbax-Sil 管柱，4 mL/min) 使用己烷/乙酸乙酯 (99.9 : 0.1) 溶劑系統來純化經保護維生素 10 之樣品。在 R_v 26 mL 下溶離出呈無色油之純化合物 10：UV (在己烷中) λ_{max} 224, 253, 263 nm; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.025, 0.049, 0.066, 及 0.080 (各 3H, 各 s, $4 \times \text{SiCH}_3$), 0.546 (3H, s, 18- H_3), 0.565 (6H, q, $J=7.9$ Hz, $3 \times \text{SiCH}_2$), 0.864 及 0.896 (9H 及 9H, 各 s, $2 \times \text{Si-t-Bu}$), 0.931 (3H, d, $J=6.0$ Hz, 21- H_3), 0.947 (9H, t, $J=7.9$ Hz, $3 \times \text{SiCH}_2\text{CH}_3$), 1.188 (6H, s, 26-及 27- H_3), 2.00 (2H, m), 2.18 (1H, dd, $J=12.5, 8.5$ Hz, 4 β -H), 2.33 (1H, dd, $J=13.1, 2.9$ Hz, 10 β -H), 2.46 (1H, dd $J=12.5, 4.5$ Hz, 4 α -H), 2.52 (1H, dd, $J=13.1, 5.8$ Hz, 10 α -H), 2.82 (1H, br d, $J=12$ Hz, 9 β -H), 4.43 (2H, m, 1 β -及 3 α -H), 4.92 及 4.97 (1H 及 1H, 各 s, $=\text{CH}_2$), 5.84 及 6.22 (1H 及 1H, 各 d, $J=11.0$ Hz, 7-及 6-H); MS m/z (相對強度) 758 (M^+ , 17), 729 (M^+-Et , 6), 701 ($\text{M}^+-\text{t-Bu}$, 4), 626 (100), 494 (23), 366 (50), 73 (92)。

將經保護之維生素 10 (4.3 mg) 溶於苯 (150 μL) 中且添加甲醇 (800 μL) 中之樹脂 (AG 50W-X4, 60 mg; 以甲醇預洗

滌)。將該混合物於室溫下在氫氣下攪拌17小時，以乙酸乙酯/乙醚(1:1, 4 mL)稀釋且進行傾析。以乙醚(8 mL)洗滌樹脂且以鹽水及飽和NaHCO₃洗滌經組合之有機相，將其乾燥(MgSO₄)及蒸發。藉由HPLC(62 mm×25 cm Zorbax-Sil管柱, 4 mL/min)使用己烷/2-丙醇(9:1)溶劑系統來純化該殘餘物。在R_v 29 mL下(相同系統中, 1 α ,25-二羥基維生素D₃在R_v 52 mL下溶離)收集呈白色固體之分析上純的2-亞甲基-19-降-維生素11(2.3 mg, 97%): UV(EtOH中) λ_{\max} 243.5, 252, 262.5 nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.552 (3H, s, 18-H₃), 0.941 (3H, d, J=6.4 Hz, 21-H₃), 1.222 (6H, s, 26-及27-H₃), 2.01 (2H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 2.58 (1H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 4.49 (2H, m, 1 β -及3 α -H), 5.10及5.11 (1H及1H, 各s, =CH₂), 5.89及6.37 (1H及1H, 各d, J=11.3 Hz, 7-及6-H); MS m/z(相對強度) 416 (M⁺, 83), 398 (25), 384 (31), 380 (14), 351 (20), 313 (100)。

實例 2

製備(20S)-1 α ,25-二羥基-2-亞甲基-19-降-維生素D₃(15)

流程圖II說明經保護之(20S)-25-羥基格倫德曼酮13之製備，及其與氧化磷8(如實例1中所述獲得)之偶合。

(a) 甲矽烷基化羥基酮12

(20S)-25-[(三乙基甲矽烷基)氧]-消-A,B-膽甾烷-8-酮(13)。將酮12(Tetrionics, Inc. Madison, WI.; 56 mg, 0.2 mmol)及咪唑(65 mg, 0.95 mmol)之無水DMF(1.2 mL)溶液以三乙基甲矽烷基氣(95 μ L, 0.56 mmol)處理，且將混合

物在室溫下於氫氣下攪拌4小時。添加乙酸乙酯及水，且分離有機層。將乙酸乙酯層以水及鹽水洗滌、乾燥(MgSO₄)及蒸發。使該殘餘物在己烷/乙酸乙酯中(9:1)經過二氧化矽 Sep-Pak 濾芯且在蒸發後藉由 HPLC 使用己烷/乙酸乙酯(9:1)溶劑系統(9.4 mm×25 cm Zorbax-Sil 管柱, 4 mL/min)進行純化。R_v 35 mL 下溶離出呈無色油之純的經保護羥基酮 13(55 mg, 70%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 0.566 (6H, q, J=7.9 Hz, 3×SiCH₂), 0.638 (3H, s, 18-H₃), 0.859 (3H, d, J=6.0 Hz, 21-H₃), 0.947 (9H, t, J=7.9 Hz, 3×SiCH₂CH₃), 1.196(6H, s, 26-及 27-H₃), 2.45 (1H, dd, J=11.4, 7.5 Hz, 14 α -H)。

(b) 經保護之(20S)-25-羥基格倫德曼酮 13 與氧化磷 8 之維蒂希-霍納偶合

(20S)-1 α ,25-二羥基-2-亞甲基-19-降-維生素 D₃(15)。向氧化磷 8(15.8 mg, 27.1 μ mol)之無水 THF(200 μ L)溶液在 0 °C 下於氫氣下緩慢添加正丁基鋰(在己烷中 2.5 M, 11 μ L, 27.5 μ mol)同時進行攪拌。溶液轉變成深橙色。將混合物冷卻至 -78 °C 且緩慢添加經保護羥基酮 13(8.0 mg, 20.3 μ mol)之無水 THF(100 μ L)預冷(-78 °C)溶液。將該混合物在氫氣下於 -78 °C 下攪拌 1 小時且在 0 °C 下攪拌 18 小時。添加乙酸乙酯，且將有機相以鹽水洗滌、乾燥(MgSO₄)及蒸發。將殘餘物溶於己烷中且施用於二氧化矽 Sep-Pak 濾芯上，且以己烷/乙酸乙酯(99.5:0.5, 20 mL)洗滌以產生呈無色油之 19-降-維生素衍生物 14(7 mg, 45%)。隨後以己

烷/乙酸乙酯(96:4, 10 mL)洗滌Sep-Pak回收部分未變化之C,D-環酮13(4 mg), 且以乙酸乙酯(10 mL)回收二苯基氧化膦(9 mg)。出於分析目的, 將經保護之維生素14之樣品進一步藉由HPLC(6.2 mm×25 cm Zorbax-Sil管柱, 4 mL/min)使用己烷/乙酸乙酯(99.9:0.1)溶劑系統進行純化。

14: UV(己烷中) λ_{\max} 244, 253.5, 263 nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.026, 0.049, 0.066及0.080(各3H, 各s, 4×SiCH₃), 0.541 (3H, s, 18-H₃), 0.564 (6H, q, J=7.9 Hz, 3×SiCH₂), 0.848 (3H, d, J=6.5 Hz, 21-H₃), 0.864及0.896(9H及9H, 各s, 2×Si-t-Bu), 0.945 (9H, t, J=7.9 Hz, 3×SiCH₂CH₃), 1.188 (6H, s, 26-及27-H₃), 2.15-2.35 (4H, br m), 2.43-2.53 (3H, br m), 2.82 (1H, br d, J=12.9 Hz, 9 β -H), 4.42(2H, m, 1 β -及3 α -H), 4.92及4.97(1H及1H, 各s, =CH₂), 5.84及6.22(1H及1H, 各d, J=11.1 Hz, 7-及6-H); MS m/z(相對強度)758 (M⁺, 33), 729 (M⁺-Et, 7), 701 (M⁺-t-Bu, 5), 626 (100), 494 (25), 366 (52), 75 (82), 73 (69)。

將經保護之維生素14(5.0 mg)溶於苯(160 μL)中且添加甲醇(900 μL)中之樹脂(AG 50W-X4, 70 mg; 以甲醇預先洗滌)。將混合物在室溫下於氫氣下攪拌19小時, 以乙酸乙酯/乙醚(1:1, 4 mL)稀釋且進行傾析。以乙醚洗滌樹脂(8 mL)且以鹽水及飽和NaHCO₃洗滌經組合之有機相, 將其乾燥(MgSO₄)及蒸發。將殘餘物藉由HPLC(6.2 mm×25 cm

Zorbax-Sil管柱，4 mL/min)使用己烷/2-丙醇(9:1)溶劑系統進行純化。在 R_v 28 mL下(相同系統中，在 R_v 29 mL下溶離(20R)-類似物且在 R_v 52 mL下溶離 $1\alpha,25$ -二羥基維生素 D_3)收集呈白色固體之分析上純的2-亞甲基-19-降-維生素15(2.6 mg, 95%)白色固體：UV(EtOH中) λ_{max} 243.5, 252.5, 262.5 nm； 3H NMR ($CDCl_3$) δ 0.551 (3H, s, 18- H_3), 0.858 (3H, d, $J=6.6$ Hz, 21- H_3), 1.215(6H, s, 26-及27- H_3), 1.95-2.04 (2H, m), 2.27-2.35 (2H, m), 2.58 (1H, dd, $J=13.3, 3.0$ Hz), 2.80-2.87 (2H, m), (2H, m, 1β -及 3α -H), 5.09及5.11(1H及1H, 各s, = CH_2), 5.89及6.36(1H及1H, 各d, $J=11.3$ Hz, 7-及6-H)；MS m/z (相對強度)416 (M^+ , 100), 398 (26), 380 (13), 366 (21), 313 (31)。

經2-亞甲基-取代之19-降- $1,25-(OH)_2D_3$ 化合物及其20S-異構體之生物活性

式I之化合物的生物活性在美國專利第5,843,928號中陳述如下。向19-降- $1,25-(OH)_2D_3$ 或其20S-異構體之2-位引入亞甲基對結合於豬腸維生素D受體效果極小或沒有效果。所有化合物同等良好地結合於豬受體，包括標準 $1,25-(OH)_2D_3$ (圖1)。由該等結果吾人可預期所有化合物可能具有相等之生物活性。然而驚人的是，2-亞甲基取代產生主要作用於骨上之高選擇性類似物。當在慢性模式中給定7天時，受測之最有效化合物為2-亞甲基-19-降-20S- $1,25-(OH)_2D_3$ (表1)。當給定130皮莫耳/天時，其骨鈣遷移(血清鈣)活性比天然激素之活性高大約至少10倍且可能高100-

1,000倍。在相同條件下，1,25-(OH)₂D₃之兩倍劑量在130 pmol劑量下得到血清鈣值13.8 mg/100 ml血清鈣。當給定260皮莫耳/天時，其在骨消耗上產生令人驚訝的血清鈣值14 mg/100 ml血清鈣。為顯示其選擇性，該化合物在130或者260 pmol劑量下對腸內鈣傳輸未產生任何重大變化，而在唯一劑量(意即260皮莫耳/天)測試下1,25-(OH)₂D₃使腸內鈣傳輸產生預期之上升。2-亞甲基-19-降-1,25-(OH)₂D₃在兩個劑量水平下亦具有極強的骨鈣遷移作用，但亦未顯示出腸內鈣傳輸活性。該化合物之骨鈣遷移作用活性可能為1,25-(OH)₂D₃活性之10-100倍。該等結果說明19-降-1,25-(OH)₂D₃之2-亞甲基及20S-2-亞甲基衍生物對來自骨之鈣遷移具有選擇性。表2說明腸內及血清鈣對單獨大劑量之各種化合物的反應；再次支持源於表1之結論。

圖2中之結果說明2-亞甲基-19-降-20S-1,25-(OH)₂D₃對誘發HL-60細胞分化為單核細胞極為有效。2-亞甲基-19-降化合物具有同1,25-(OH)₂D₃相似之活性。該等結果說明2-亞甲基-19-降-20S-1,25-(OH)₂D₃與2-亞甲基-19-降-1,25-(OH)₂D₃化合物作為抗癌劑(尤其對抗白血病、結腸癌、乳癌及前列腺癌)或作為治療牛皮癬之藥劑之潛力。

藉由Dame等人(*Biochemistry* 25, 4523-4534, 1986)描述之方法來進行該等類似物與豬腸內受體之競爭性結合。

由Ostrem等人(*J. Biol. Chem.* 262, 14164-14171, 1987)所述測定HL-60前髓細胞向單核細胞之分化。

表 1

腸內鈣傳輸及血清鈣(骨鈣遷移)活性對慢性劑量之19-降-1,25-(OH)₂D₃及其20S異構體之2-亞甲基衍生物的反應

組	劑量 (皮莫耳/天/7天)	腸內鈣傳輸 (S/M)	血清鈣 (mg/100 ml)
維生素D缺乏	媒劑	5.5 ± 0.2	5.1 ± 0.16
經1,25-(OH) ₂ D ₃ 治療	260	6.2 ± 0.4	7.2 ± 0.5
2-亞甲基-19-降-1,25-(OH) ₂ D ₃	130	5.3 ± 0.4	9.9 ± 0.2
	260	4.9 ± 0.6	9.6 ± 0.3
2-亞甲基-19-降-20S-1,25-(OH) ₂ D ₃	130	5.7 ± 0.8	13.8 ± 0.5
	260	4.6 ± 0.7	14.4 ± 0.6

雄性斷奶大鼠係獲自 Sprague Dawley Co.(Indianapolis, Ind.)且飼養0.47%鈣、0.3%磷維生素D缺乏之飲食1週且接著飼養含有0.02%鈣、0.3%磷之相同飲食額外2週。在最後一週期間，藉由腹膜內注射對其投與每天0.1 ml 95%丙二醇及5%乙醇中之指定劑量之化合物7天。對照動物僅接受0.1 ml之95%丙二醇、5%乙醇。最後一劑24小時後，犧牲大鼠且藉由前述外翻囊(everted sac)技術測定腸內鈣傳輸且藉由原子吸收光譜法在3110型 Perkin Elmer設備(Norwalk, Conn.)上測定血清鈣。每組5只大鼠且該等值表示為平均值(±)SEM。

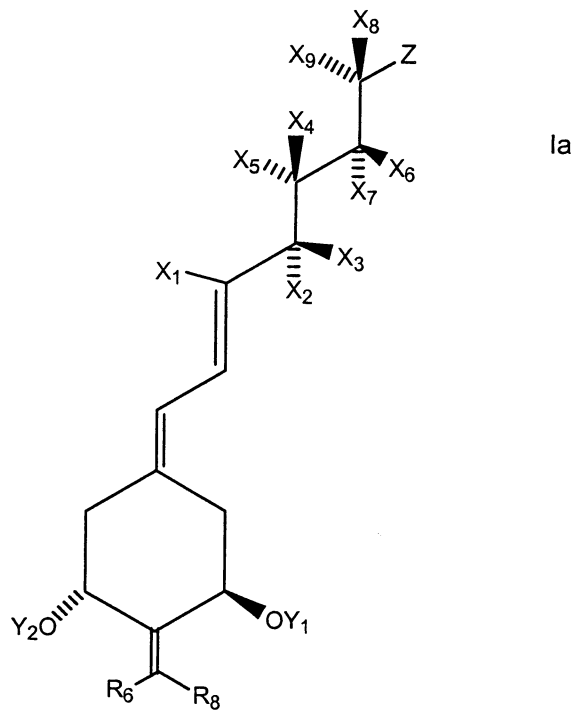
表 2

腸內鈣傳輸及血清鈣(骨鈣遷移)活性對慢性劑量之19-降-1,25-(OH)₂D₃及其20S異構體之2-亞甲基衍生物的反應

組	腸內鈣傳輸 (S/M)	血清鈣 (mg/100 ml)
-D 對照組	4.2 ± 0.3	4.7 ± 0.1
1,25-(OH) ₂ D ₃	5.8 ± 0.3	5.7 ± 0.2
2-亞甲基-19-降-1,25-(OH) ₂ D ₃	5.3 ± 0.5	6.4 ± 0.1
2-亞甲基-19-降-20S-1,25-(OH) ₂ D ₃	5.5 ± 0.6	8.0 ± 0.1

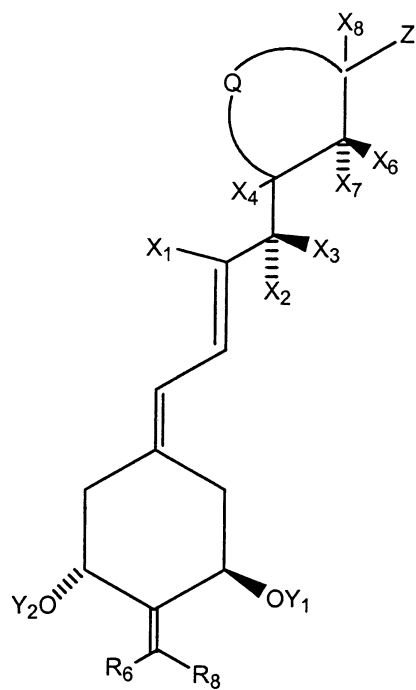
雄性霍爾茲曼 (Holtzman) 種斷奶大鼠係獲自 Sprague Dawley 公司 (Indianapolis, Ind.) 且餵養 Suda 等人 (J. Nutr. 100, 1049-1052, 1970) 所述 0.47% 鈣、0.3% 磷之飲食 1 週且接著餵養含有 0.02% 鈣及 0.3% 磷之相同飲食額外 2 週。就此而論，其接受溶於 0.1 ml 95% 丙二醇/5% 乙醇之指示劑量的單一頸靜脈注射。24 小時後，犧牲該等大鼠且如表 1 所述測定了腸內鈣傳輸及血清鈣。該等化合物劑量為 650 pmol 且每組 5 只動物。該等數據表示為平均值 (±) SEM。

因此，本發明亦涵蓋下列式 Ia 之化合物連同彼等式 I 之化合物：

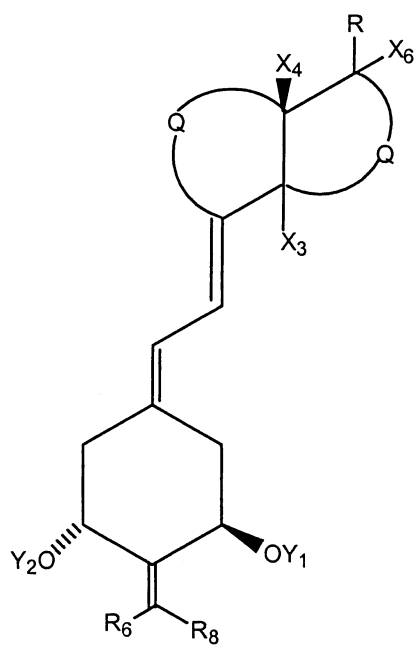


在上式中 Ia 中， Y_1 、 Y_2 、 R_6 、 R_8 及 Z 之定義如前文所述。關於 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 及 X_9 ，該等取代基可相同或不同且選自氫或低碳數烷基，意即 C_{1-5} 烷基，例如甲基、乙基或正丙基。另外，成對取代基 X_1 及 X_4 、或 X_5 、 X_2 或 X_3 及 X_6 或 X_7 、 X_4 或 X_5 及 X_8 或 X_9 當連同該化合物中心部分之三個相鄰碳原子(分別對應於位置 8、14、13 或 14、13、17 或 13、17、20)一起時可相同或不同且形成飽和或不飽和、經取代或未經取代之 3、4、5、6 或 7 員碳環。

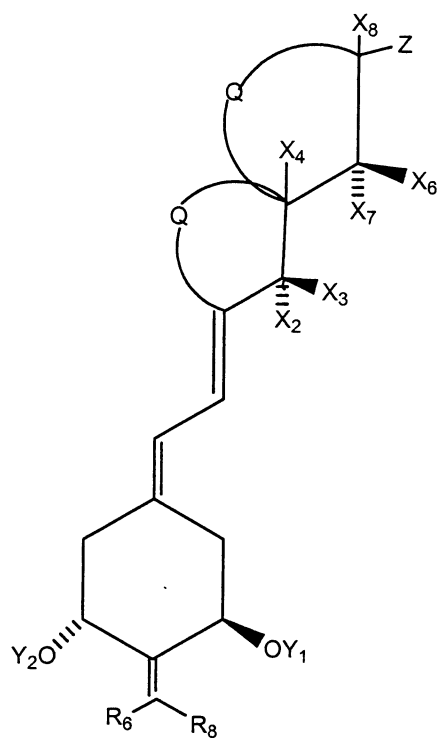
本發明之較佳化合物可由下列式中任一式來代表：



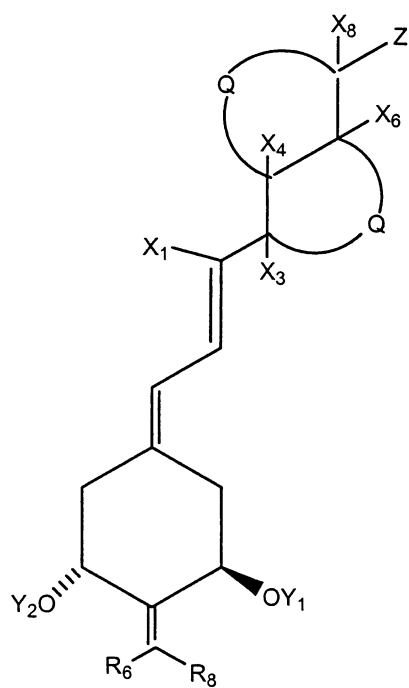
Id



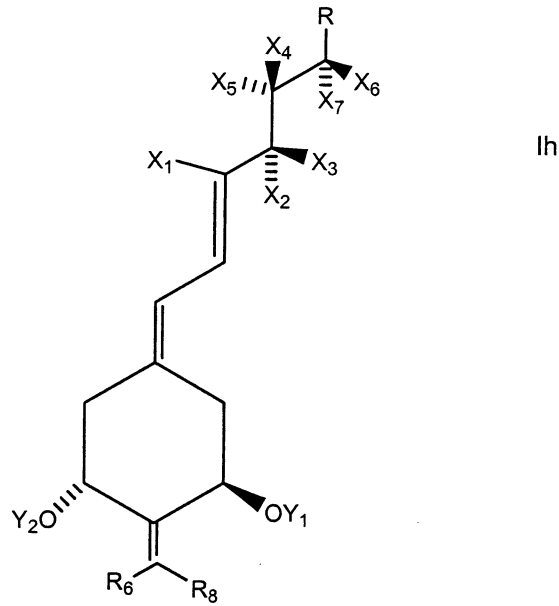
Ie



If



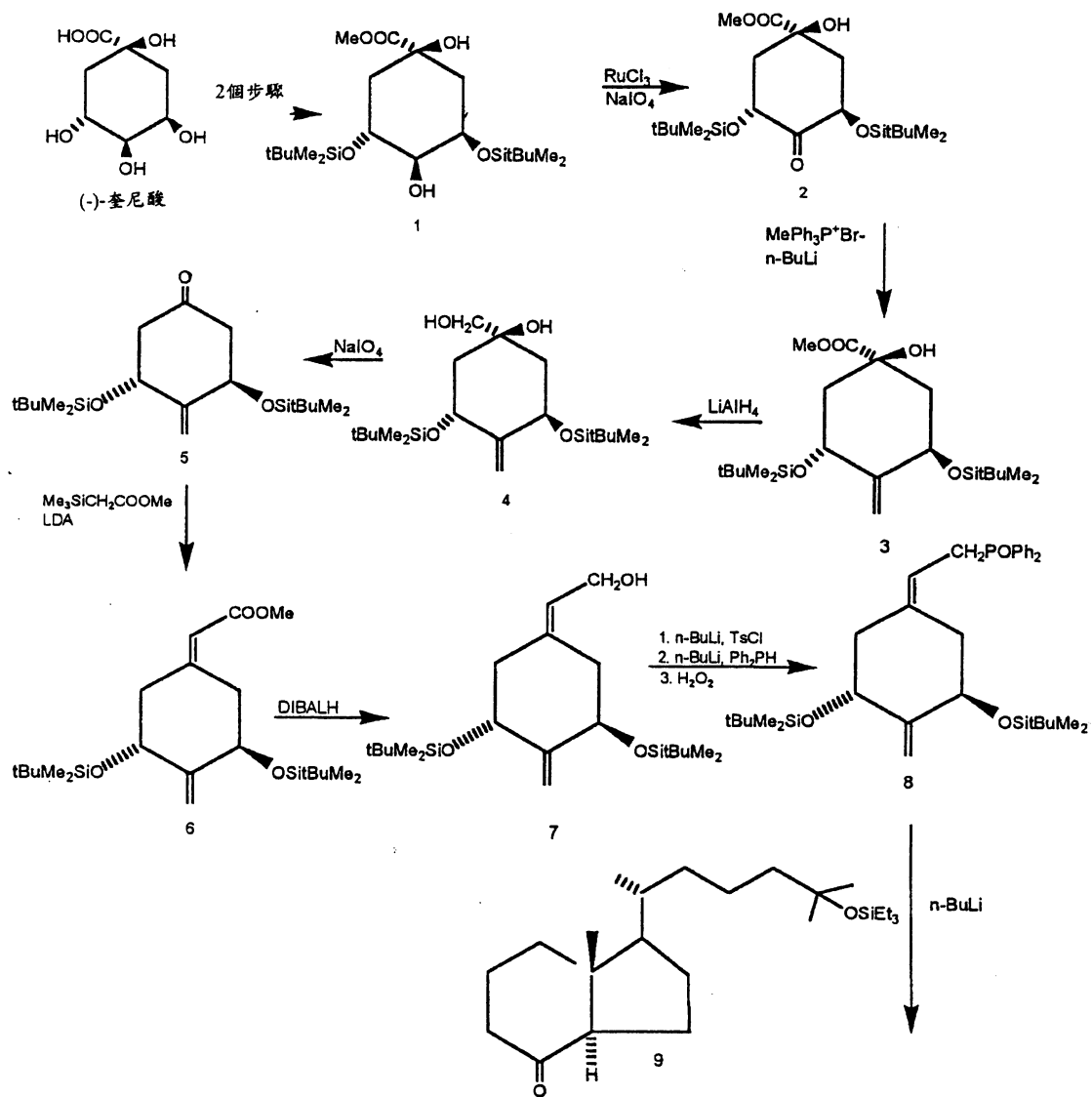
Ig



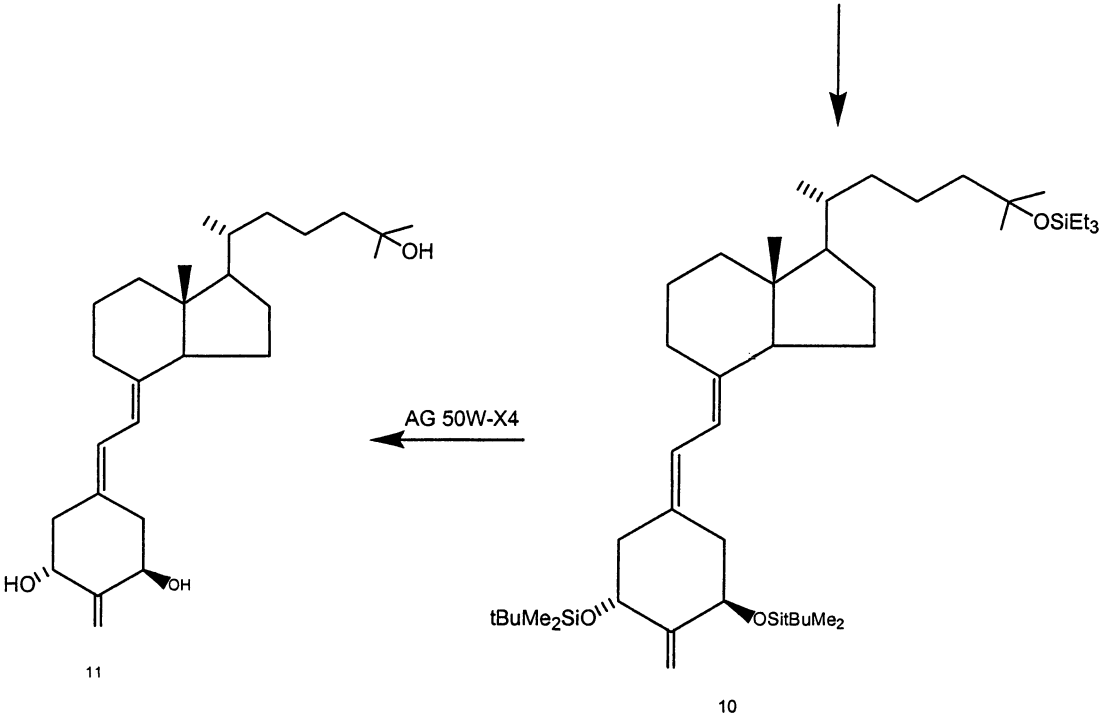
在上述式 Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig 及 Ih 中， Y_1 、 Y_2 、 R_6 、 R_8 、 R 、 Z 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 如前文所述。取代基 Q 代表飽和或不飽和、經取代或未經取代、包含 0、1、2、3 或 4 個碳原子之烴鏈，但較佳為 $-(CH_2)_k$ -基團，其中 k 為等於 2 或 3 之整數。

製造式 Ia-Ih 化合物之方法為人所知。具體而言，參考 1994 年 7 月 7 日申請且 1995 年 1 月 19 日在國際公開案號 WO 95/01960 下公開之國際申請案號 PCT/EP94/02294。

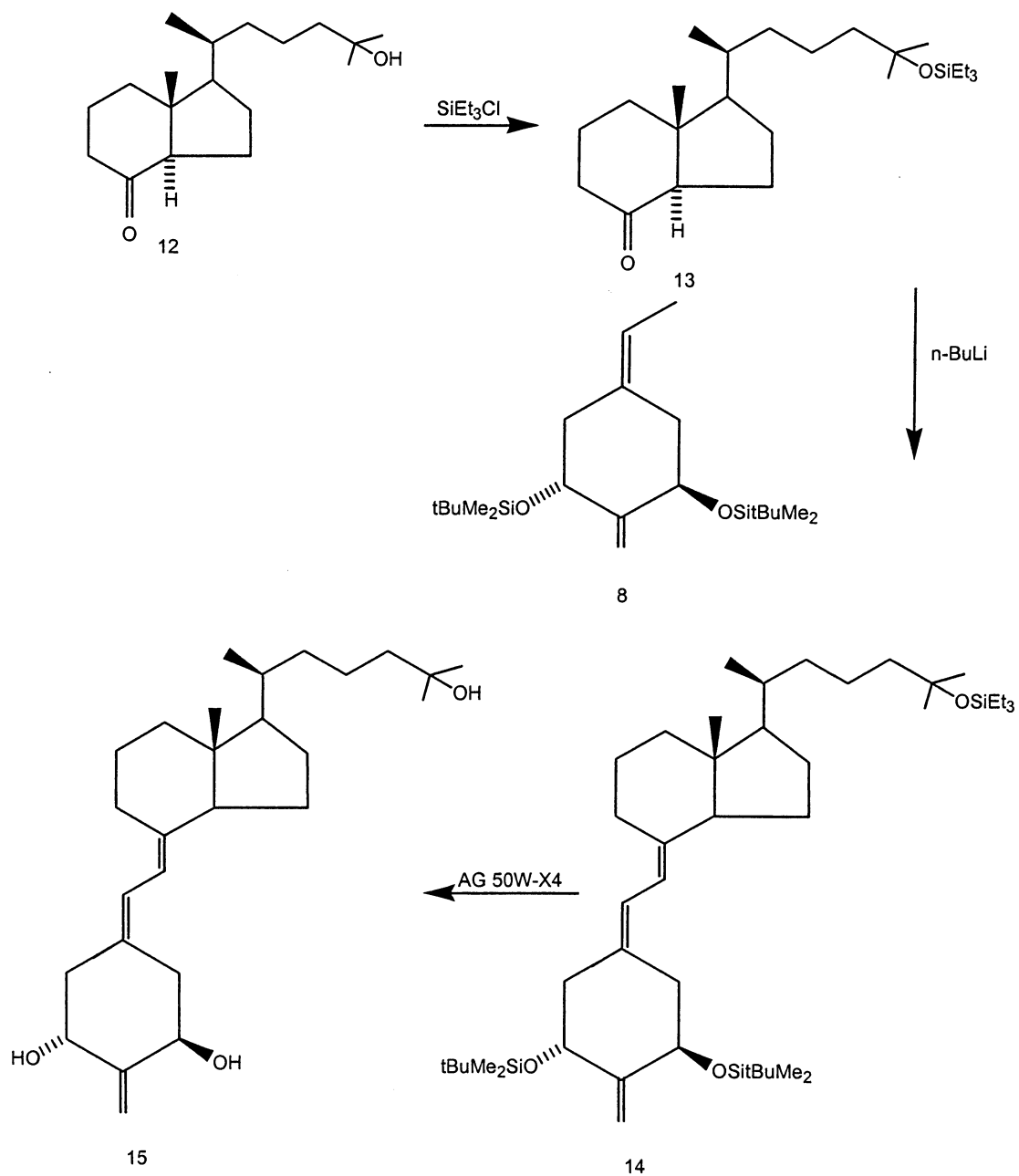
流程圖 1



流程圖 1(續)



流程圖 2



五、中文發明摘要：

本發明係關於醫藥組合物及包含對需要其之患者投與2-亞烷基-19-降-維生素D衍生物與雙磷酸鹽之組合的治療方法。詳言之，本發明係關於醫藥組合物及包含對需要其之患者投與2-亞甲基-19-降-20(S)-1 α ,25-二羥基維生素D₃及雙磷酸鹽的治療方法。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，包含化合物 2-亞甲基-19-降-20(S)- $1\alpha,25$ -二羥基維生素 D_3 及雙膦酸鹽。
2. 如請求項1之組合物，其中該雙膦酸鹽係選自替魯膦酸鹽(tiludronate)、阿侖膦酸鹽(alendronate)、唑來膦酸鹽(zoledronate)、伊班膦酸鹽(ibandronate)、利塞膦酸(etidronate)、氯屈膦酸鹽(clodronate)或帕米膦酸鹽(pamidronate)。
3. 如請求項2之化合物，其中該雙膦酸鹽為阿侖膦酸鹽。
4. 如請求項2之化合物，其中該雙膦酸鹽為利塞膦酸鹽。
5. 一種包含治療有效劑量之2-亞甲基-19-降-20(S)- $1\alpha,25$ -二羥基維生素 D_3 及治療有效劑量之雙膦酸鹽之組合用途，係用以製備用於治療下列病症之藥物：老年性骨質疏鬆症、絕經期後骨質疏鬆症、骨折、移植骨、乳癌、前列腺癌、肥胖症、骨質減少、男性骨質疏鬆症、虛弱、肌肉損傷或肌肉貧乏症。
6. 如請求項5之用途，其中經口投與2-亞甲基-19-降-20(S)- $1\alpha,25$ -二羥基維生素 D_3 及雙膦酸鹽。
7. 如請求項5之用途，其中非經腸投與2-亞甲基-19-降-20(S)- $1\alpha,25$ -二羥基維生素 D_3 。
8. 如請求項5之用途，其中經皮投與2-亞甲基-19-降-20(S)- $1\alpha,25$ -二羥基維生素 D_3 。
9. 如請求項5之用途，其中實質上同時投與2-亞甲基-19-降-20(S)- $1\alpha,25$ -二羥基維生素 D_3 及雙膦酸鹽。

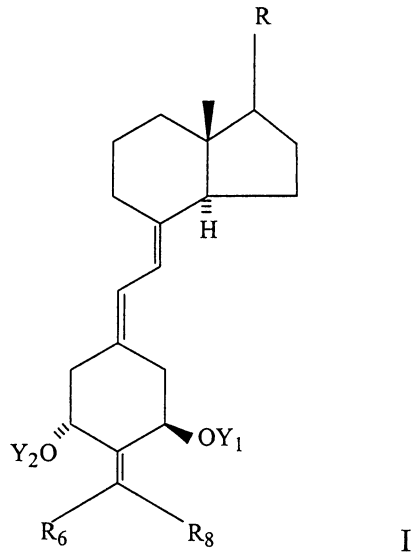
10. 如請求項5之用途，其中治療絕經期後骨質疏鬆症。
11. 一種包含治療有效劑量之2-亞甲基-19-降-20(S)-1 α ,25-二羥基維生素D₃及治療有效劑量之雙膦酸鹽之組合用途，係用以製備用於治療下列病症之藥物：老年性骨質疏鬆症、絕經期後骨質疏鬆症、骨折、移植骨、乳癌、前列腺癌、肥胖症、骨質減少、男性骨質疏鬆症、虛弱、肌肉損傷或肌肉貧乏症，其中該雙膦酸鹽係選自替魯膦酸鹽、阿侖膦酸鹽、唑來膦酸鹽、伊班膦酸鹽、利塞膦酸鹽、依替膦酸鹽、氯屈膦酸鹽或帕米膦酸鹽。
12. 如請求項11之用途，其中該雙膦酸鹽為阿侖膦酸鹽。
13. 如請求項12之用途，其中治療絕經期後骨質疏鬆症。
14. 如請求項11之用途，其中該雙膦酸鹽為利塞膦酸鹽。
15. 如請求項14之用途，其中治療絕經期後骨質疏鬆症。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



及

