

發明專利說明書

(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：97146484

A61K31/663 (2006.01)

※ 申請日期：97.11.28

※IPC 分類：C07F9/6506 (2006.01)

A61K31/675 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P43/00 (2006.01)

C₂-C₅-烷基-咪唑-雙膦酸鹽

C₂-C₅-ALKYL-IMIDAZOLE-BISPHOSPHONATES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

美樂蒂 K 戴斯

DICE, MELODI K.

艾莉莎 A 哈賓

HARBIN, ALISA A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 史文 威勒
WEILER, SVEN
2. 里歐 威德勒
WIDLER, LEO
3. 珍-麥可 羅狄恩
RONDEAU, JEAN-MICHEL
4. 西莫納 柯帝斯塔
COTESTA, SIMONA
5. 沃夫根 傑凱
JAHNKE, WOLFGANG

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 瑞士 SWITZERLAND
3. 法國 FRANCE
4. 義大利 ITALY
5. 德國 GERMANY

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. 歐洲專利機構；2007年11月30日；07122016.4

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。

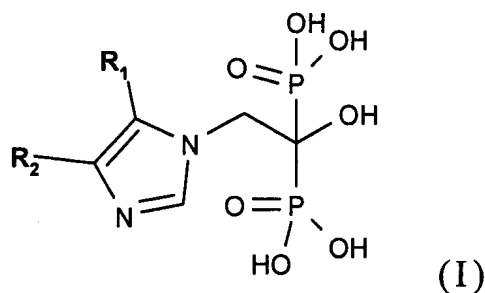
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎經C₂-C₅烷基取代之[(咪唑-1-基)-1-羥基-1-膦酸基-乙基]-膦酸，以及其製造方法或過程，其於製造醫藥調配物中之用途，其於治療疾病中之用途，使用其來治療疾病之方法，涵蓋其及/或適用於治療疾病之化合物之醫藥調配物，其中該等疾病尤其如下文所提及。該等化合物能夠抑制過度或不當骨吸收且亦適用於治療異戊二烯化相關疾病。

【發明內容】

在第一態樣中，本發明尤其係關於一種式I化合物，



其中R₁及R₂之一者為氫且另一者為分支或未分支之C₂-C₅烷基，或其酯及/或其鹽。

上文及下文所用之一般表達較佳具有以下含義，其中獨立於其他者之各更一般表達可獨立於其他者經置換，或兩者或兩者以上或尤其全部可經更特定定義置換，因此定義本發明之更佳實施例：

低碳烷基為(例如)C₁-C₅烷基，諸如甲基、乙基、丙基或丁基，以及異丁基、第二丁基或第三丁基，或戊基，例如

正戊基、異戊基、新戊基、第二戊基或第三戊基。

苯基-低碳烷基為(例如)苯基- C_1 - C_4 烷基，諸如苄基。

鹵基(鹵素)(亦稱為鹵化物)較佳為氟、氯、溴或碘。

"約"較佳意謂給定數值可偏離給定值至多 $\pm 20\%$ 、更佳至多 $\pm 10\%$ 、最佳 $\pm 5\%$ 。

式I化合物之鹽尤其為其與醫藥學上可接受之鹼所形成的鹽(醫藥學上可接受之鹽)，諸如衍生自Ia族、Ib族、IIa族及IIb族之金屬之無毒金屬鹽，例如鹼金屬鹽(較佳為銦鹽或更佳為鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(較佳為鈣鹽或鎂鹽)、銅鹽、鋁鹽或鋅鹽，以及與氨或有機胺或四級銨鹼(諸如游離或C-羥基化脂族胺，較佳單低碳烷基胺、二低碳烷基胺或三低碳烷基胺(例如甲胺、乙胺、二甲胺或二乙胺)，單(羥基-低碳烷基)胺、二(羥基-低碳烷基)胺或三(羥基-低碳烷基)胺(諸如乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺)，參(羥基甲基)胺基甲烷或2-羥基-第三丁基胺，或N-(羥基-低碳烷基)-N,N-二低碳烷基胺或N-(多羥基-低碳烷基)-N-低碳烷基胺(諸如2-(二甲基胺基)乙醇或D-還原葡糖胺)，或四級脂族氫氧化銨(例如四丁基氫氧化銨))所形成的銨鹽。

式I化合物及其鹽具有有價值之藥理學性質。詳言之，其抑制細胞中之甲瓦龍酸路徑(mevalonate pathway)且對溫血動物之鈣代謝具有顯著調節作用。

最特定言之，如在由Hornby等人，Calcified Tiss Int 2003;72:519-527及Gasser等人，J Bone Miner Res 2008;

23:544-551所述之關於卵巢切除大鼠之實驗程序中在靜脈內或皮下投與約1 $\mu\text{g/kg}$ 至500 $\mu\text{g/kg}$ 之範圍內之劑量後可顯示，式I化合物及其鹽在缺乏雌激素之大鼠中實現顯著骨吸收抑制。使用Peyruchaud等人，J Bone Miner Res 2001;16:2027-2034之程序在靜脈內或皮下投與約1 $\mu\text{g/kg}$ 至500 $\mu\text{g/kg}$ 之範圍內之劑量後，同樣抑制腫瘤相關之骨質溶解。另外，當以根據Newbould, Brit. J. Pharmacology 21, 127 (1963)及根據Rordorf等人，Int J Tissue React. 1987; 9(4):341-7之實驗程序類似投與時，式I化合物及其鹽在患有佐劑性關節炎及膠原蛋白性關節炎之齧齒動物中分別實現關節炎病狀進程之顯著抑制。

新穎雙膦酸鹽尤其適用作用於人類及獸醫用途來治療一或多種疾病(該術語包括病狀或病症)之醫藥劑，尤其是其能夠抑制尤其與骨及關節之疾病相關的過度或不當骨吸收，例如：

- 良性病狀，諸如骨質疏鬆症、骨質減少、骨髓炎、骨關節炎、類風濕性關節炎、骨髓水腫、骨痛、反射交感性營養不良、強直性脊椎炎(又稱為白赫鐵列夫症(Morbus Bechterev))、骨骼柏哲德氏病(Paget's disease of bone)或牙周病，
- 惡性病狀，諸如惡性高鈣血症、與實體腫瘤相關之骨轉移及血液科惡性疾病，
- 矯形外科病狀，諸如假體鬆動、假體移位、植入物固定、植入物塗佈、骨折治癒、牽引式骨生成

(distraction osteogenesis)、脊柱融合、缺血性骨壞死、骨移植、骨替代品，

或兩種或兩種以上該等病狀之任何組合。

新穎雙膦酸鹽亦適用作用於人類及獸醫用途來治療由靶蛋白之過度異戊二烯化所引起之疾病(諸如哈欽森-吉福特早老症候群)的醫藥劑。此係基於以下事實：雙膦酸鹽與士他汀(statin)之組合已在人類過早衰老(例如哈欽森-吉福特早老症候群)之小鼠模型中展示有益作用(參見下文)。

以下公開案(其各自係以引用之方式併入本文中，尤其關於下文中所提及之檢定或方法之描述而言)描述可用於證實式I化合物之有利生物學概況之各種檢定及方法：

可如 Calcif. Tissue Int. (2003) 72, 519-527中所述來證實向作為停經後骨質疏鬆症模型之成熟之卵巢切除(OVX)大鼠進行單一靜脈內(i.v.)投藥的作用以闡明(1)骨骼轉換及股骨礦物密度(BMD)之生物化學標記之瞬時改變；(2)量測靜態及動態組織形態參數、骨骼微結構及機械強度之改變；及(3)評估用式I化合物進行慢性治療對該等參數之預防作用。在此可發現高活性。

式I化合物對在膠原蛋白誘發之關節炎(CIA)之效應期內大鼠的滑液炎症、結構關節損傷及骨代謝之影響可如 ARTHRITIS & RHEUMATISM (2004), 50(7), 2338-2346中所示來表明。

可如 J. Bone Joint Surg. (2005), 87-B, 416-420中所述，在將多孔鈮植入物雙側置於犬之尺骨內之動物模型中研究

式I化合物對骨向內生長之影響。

可根據J. Natl. Cancer. Inst. (2007), 99, 322-30中所述之方法來證實對小鼠模型中骨骼腫瘤生長之抑制。

如Nat. Medicine (2008), 14, 767-772中所述，唑來膦酸(zoledronic acid)與普伐他汀(pravastatin)組合之有益作用已在細胞實驗以及哈欽森-吉福特早老症候群之小鼠模型中得以證實。

可藉由Chem. Med. Chem. (2006), 1, 267-273中所述之方法或與其中所述類似之方法來獲得式I化合物與法呢基焦磷酸合成酶結合時之X射線結構。人類FPPS(一種41-kDa次單位之同型二聚酶)催化C15代謝物法呢基焦磷酸(FPP)自C5類異戊二烯二甲基烯丙基焦磷酸(DMAPP)及焦磷酸異戊烯酯之兩步合成。FPP為諸如Ras及Rho之基本GTP酶信號傳輸蛋白之轉譯後異戊二烯化所需，且其亦為合成膽固醇、多萜醇及泛醌(ubiquinone)之前驅物。

舉例而言，在不含細胞之活體外檢定中，可展示式I化合物優於已知化合物之優越性。簡言之，反應在酶及式I之抑制劑存在下進行，且藉由LC/MS/MS量化反應產物(法呢基焦磷酸)。

詳言之，在添加受質前將抑制劑及酶預培養。

檢定為基於LC/MS/MS對法呢基焦磷酸合成酶(FPPS)之無標記檢定。該方法定量活體外未經標記之法呢基焦磷酸(FPP)且適於發現FPPS之抑制劑之高產量篩選(HTS)且適於測定候選化合物之IC₅₀值。分析時間為2.0分鐘，總循環

時間為2.5分鐘。分析可經格式化用於384孔板，使得分析時間為每個板16小時。

試劑：

戊醇、甲醇及異丙醇為HPLC級且獲自Fisher Scientific。DMIPA來自Sigma-Aldrich。水來自室內Milli-Q系統。檢定緩衝液(20 mM HEPES、5 mM MgCl_2 及1 mM CaCl_2)係藉由將獲自Sigma-Aldrich之1 mM儲備溶液稀釋來製備。香葉基焦磷酸(GPP)、異戊二烯基焦磷酸(FPP)及法呢基S-硫醇焦磷酸(S-thiolopyrophosphate)(FSPP)之標準物均來自Echelon Biosciences(Salt Lake City, UT)。人類法呢基焦磷酸合成酶(FPPS, Swissprot ID: P14324)(13.8 mg/mL)係如Rondeau等人, ChemMedChem 2006, 1, 267-273所述來製備。

檢定：

LC/MS/MS分析係用與Agilent 1100二元LC泵(Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, USA)連接之Micromass Quattro Micro串聯四極質量分析器(Waters Corp., Milford, MA, USA)來進行。藉由CTC Analytics自動取樣器(Leap Technologies Inc., Carrboro, NC, USA)使用2.5 μL 之注射環尺寸來進行注射。用包含於防護管柱固持器(P/N 186000262)中之Waters 2.1 $\times$ 20 mm Xterra MS C18 5 μm 防護管柱(P/N186000652)(Waters Corp., Milford, MA, USA)使用0.1% DMIPA/甲醇作為溶劑A及0.1% DMIPA/水作為溶劑B(DMIPA為二甲基異丙基胺)來進行層析。梯度

為 0.00 至 0.30 分鐘為 5% A，在 0.31 分鐘時為 50% A，在 1.00 分鐘時為 80% A 且在 1.01 分鐘至 2.00 分鐘時為 5% A。流動速率為 0.3 mL/min，且在 0.00 至 0.50 分鐘及再次 1.20 分鐘至 2.00 分鐘時將流動引向廢液。

在 22 eV 之碰撞能量及 2.1×10^{-3} mbar Ar 之碰撞單元壓力下，所監測之多反應監測(MRM)轉變對於 FPP 而言為 381->79- 且對於 FSPP 而言為 397->159-。每次轉變之停留時間為 400 msec，跨距為 0.4 Da。通道間延遲及掃描間延遲均為 0.02 sec。其他質譜儀操作參數為：毛細管，2.0 kV；錐體，35 V；提取器，2.0 V，源溫度，100°C；去溶劑化氣體溫度，250°C；去溶劑化氣體流量，650 L/hr；錐體氣體流量，25 L/hr；倍增器，650 V。

每個樣本之總循環時間為 2.5 分鐘。因為分析經格式化用於 384 孔板，所以板在 16 小時內經分析。使用 Quanlynx 軟體處理層析譜，該軟體將個別 FPP 峰之面積除以 FSPP 峰(內部標準物)之面積。以對於相應樣本孔之相對響應報導所得值。

FPPS 檢定程序

將 5 μ L 之於 20% DMSO/水中之化合物置於 384 孔板之各孔中。將 10 μ L FPPS(用檢定緩衝液稀釋為 1:80000)添加至各孔中且用化合物預培養 5 分鐘。此時，隨後添加 25 μ L 之 GPP/IPP(於檢定緩衝液中各自為 5 μ M)以開始反應。30 分鐘後，藉由添加 10 μ L 之於 2% DMIPA/IPA 中之 2 μ M FSPP 來終止反應。隨後使用渦旋混合用 50 μ L 正戊醇來萃取反

應混合物。相分離後，將25 μL 上(正戊醇)層轉移至新384孔板中，且使用真空離心機蒸發戊醇。在50 μL 之0.1% DMIPA/水中將乾燥殘餘物復水以藉由LC/MS/MS法進行分析。

將FSPP用作質譜之內部標準物。磷酸鹽部分產生作為光譜中基峰之(M-H)-離子。

在該測試系統中，本發明化合物較佳具有在0.8 nM至10 nM之範圍內之 IC_{50} ，較佳 IC_{50} 較佳為0.9 nM至3.3 nM。尤其，其展示優於先前技術之化合物(例如[2-(5-乙基-咪唑-1-基)-1-羥基-1-膦酸基-乙基]-膦酸)之驚人優越性。

使用唑來膦酸(一種已知之FPPS之雙膦酸鹽抑制劑)來確認該檢定用於 IC_{50} 測定之效用。

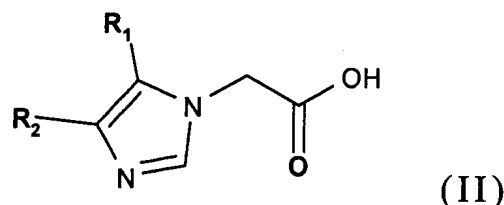
本發明尤其係關於一種式I化合物，其中 R_1 為 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 烷基，尤其為丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、異丁基或尤其為乙基，且 R_2 為氫，或其酯，及/或其鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

或者，本發明尤其係關於一種式I化合物，其中 R_1 為氫且 R_2 為 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 烷基，尤其為丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、異丁基或尤其為乙基，或其酯，及/或其鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

較佳為其中 R_1 為氫且 R_2 為乙基之式I化合物，或其酯，及/或其鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

最佳為其中 R_1 為乙基且 R_2 為氫之式I化合物，或其酯，及/或其鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

可根據此項技術中已知之用於不同化合物之方法來製備本發明化合物。舉例而言，至少基於所獲得之新穎產物及/或所用之新穎離析劑，包含以下步驟之新穎方法為較佳：使式II之羧酸化合物



其中 R_1 及 R_2 係如關於式I化合物所定義，與氧鹵化磷反應以得到式I化合物或其鹽，

且必要時將可獲得之游離式I化合物轉化成其鹽，將可獲得之式I化合物之鹽轉化成游離化合物及/或將可獲得之式I化合物之鹽轉化成其不同之鹽。

作為氧鹵化磷，氧氯化磷(POCl_3)尤其較佳。反應較佳在習用溶劑或溶劑混合物中(例如在諸如甲苯之芳族烴中)，較佳在高溫下(例如在 50°C 至反應混合物之回流溫度之範圍內，例如(約) 80°C 至(約) 120°C)發生。

游離式I化合物可藉由用開始提及之鹼之一者來部分或完全中和而轉化成鹼式鹽。

鹽可以本身已知之方式轉化成游離化合物，例如藉由用諸如無機酸之酸試劑處理來轉化。

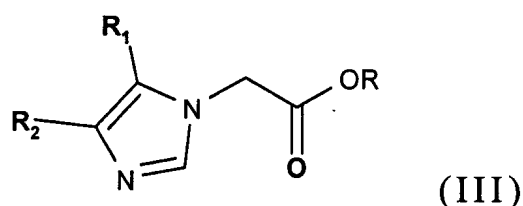
化合物(包括其鹽)亦可以水合物形式獲得或可在其晶體結構中含有用於結晶之溶劑。

由於呈游離形式之新穎化合物與呈其鹽形式之新穎化合

物之間的緊密關係，遍及本說明書對游離化合物及其鹽所進行之參考亦類似地適用於相應鹽及游離化合物。

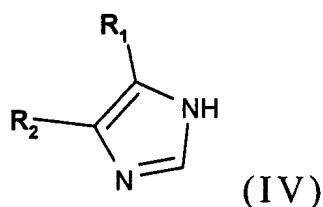
本發明亦係關於方法之彼等實施例，其中可在方法之任何階段以中間物獲得之化合物係用作起始物質且進行其餘步驟，或起始物質係以鹽形式來使用或較佳在反應條件下形成。

起始物質可較佳(例如)藉由將式III化合物

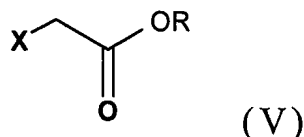


其中 R_1 及 R_2 係如關於式I化合物所定義且R為未經取代或經取代之烷基，尤其為低碳烷基或苯基-低碳烷基，在適當酸(例如氫鹵酸，諸如鹽酸)存在下，較佳在含水溶劑(諸如水)存在下，較佳在高溫下(例如在(約)50°C至(約)100°C之範圍內，例如80°C至100°C)皂化來獲得，以得到式II化合物或其鹽。

式III化合物可較佳(例如)藉由使式IV之咪唑化合物



其中 R_1 及 R_2 係如關於式I化合物所定義，與式V之酯，



其中R係如關於式III化合物所定義，且X為鹵素，尤其為氟、氯、碘或尤其為溴、低碳烷磺醯基氧基或甲苯磺醯基氧基，較佳在強鹼(諸如鹼金屬醇化物，尤其第三丁醇鉀)存在下，在適當溶劑或溶劑混合物(例如環醚，諸如四氫呋喃)中，較佳在(約)-10°C至(約)80°C之範圍內之溫度(例如20°C至30°C)下反應來獲得。在需要時，可(例如)藉由層析法、差異結晶或其類似方法來分離式III化合物之所得混合物(其中在一種化合物中，R₁為C₂-C₅烷基且R₂為氫，在另一種化合物中，R₂為C₂-C₅烷基且R₁是氫)。

式IV及V之起始物質以及所使用之迄今為止尚未描述之任何其他起始物質可藉由此項技術中已知之方法或以與其類似之方法來獲得，可購得及/或可以與本文中所述方法類似之方法來製得。

本發明亦係關於任何新穎方法步驟或方法步驟之組合，以及一或多種任何新穎起始物質或一或多種中間物或一或多種其鹽。

式I化合物之酯可(例如)以與先前技術中對類似化合物所述之方法類似之方法來製備。

含有式I化合物或其醫藥學上可接受之無毒鹽之醫藥組合物為用於向溫血動物經腸(諸如口服或經直腸)及非經腸投與之彼等醫藥組合物，藥理學活性成份係單獨存在或與醫藥學上適合之載劑一起存在。

新穎醫藥組合物包含(例如)約0.0001%至80%、較佳約0.001%至10%之活性成份。用於經腸或非經腸投與之醫藥

組合物為(例如)呈諸如糖衣藥丸、錠劑、膠囊或栓劑之單位劑型以及安瓶、小瓶、預填充注射器形式之彼等醫藥組合物。該等醫藥組合物係以本身已知之方式製備，例如藉由習知混合、粒化、成型(confectioning)、溶解或凍乾方法來製備。舉例而言，可藉由以下步驟來獲得用於口服投與之醫藥組合物：將活性成份與固體載劑組合，視情況將所得混合物粒化且必要時或必需時在添加適合賦形劑後將該混合物或顆粒加工成錠劑或糖衣藥丸核心。

適合載劑尤其為填充劑，諸如糖，例如乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑及/或鈣磷酸鹽，例如磷酸三鈣或磷酸二氫鈣；以及黏合劑，諸如澱粉糊狀物，例如玉米澱粉、穀物澱粉、水稻澱粉或馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素及/或聚乙烯吡咯啶酮；及/或(必要時)崩解劑，諸如上述澱粉(亦為羧甲基澱粉)、交聯聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂、海藻酸或其鹽(諸如海藻酸鈉)。賦形劑尤其為助流劑及潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸或其鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣)及/或聚乙二醇。糖衣藥丸核心具有可抵抗胃液之適合包衣，尤其使用可含有於適合有機溶劑或溶劑混合物中之阿拉伯樹膠、滑石、聚乙烯吡咯啶酮、聚乙二醇及/或二氧化鈦、蟲膠溶液之濃糖液，或為製備抵抗胃液之包衣，使用適合纖維素製劑(諸如鄰苯二甲酸乙醯基纖維素或鄰苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素)之溶液。可將染料或顏料添加至錠劑或糖衣藥丸包衣中(例如)以識別或指示不同劑量之活性成份。

用於口服投與之其他醫藥組合物為由明膠或羥丙甲纖維素(hypromellose)製得之乾燥填充膠囊以及由明膠及諸如甘油或山梨糖醇之增塑劑組成之軟密封膠囊。乾燥填充膠囊可含有呈顆粒形式之活性成份(例如)與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂之助流劑及視需要穩定劑的混合物。在軟膠囊中，活性成份較佳溶解或懸浮於適合液體(諸如脂肪油、石蠟油或液體聚乙二醇)中，亦可向該適合液體中添加穩定劑。

用於經直腸投與之適合醫藥組合物為(例如)栓劑，其由活性成份與栓劑基質之組合組成。適合栓劑基質之實例為天然或合成甘油三酯、石蠟烴、聚乙二醇及高級烷醇。亦可能使用明膠直腸膠囊，其含有活性成份與基質物質之組合。適合基體物質為(例如)液態甘油三酯、聚乙二醇及石蠟烴。

用於非經腸投與(其尤其較佳)之尤其適合劑型為呈水溶性形式之活性成份(例如水溶性鹽)之水溶液。可用無機或有機酸或鹼將溶液調節至約pH 4-9或最佳約5.5-7.5之生理學上可接受之pH值。此外可用如氯化鈉之無機鹽或如糖類、糖醇或胺基酸之有機化合物，最佳用甘露糖醇或甘油來使溶液等張。適合組合物亦為活性成份之懸浮液，諸如相應油性注射懸浮液，其中使用適合親脂性溶劑或媒劑，諸如脂肪油(例如芝麻油)或合成脂肪酸酯(例如油酸乙酯或甘油三酯)；或水性注射懸浮液，其含有增加黏度之物質，例如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇及/或葡聚糖且視需

要亦含有穩定劑。

本發明亦係關於式I化合物及其鹽較佳用於治療發炎性病狀(主要為與鈣代謝損傷相關之疾病，例如風濕性疾病且尤其為骨質疏鬆症)之用途。

低於每公斤體重0.1 μg 之非經腸劑量僅不顯著地影響硬組織代謝。在超過每公斤體重1000 μg 之劑量下可出現長期毒性副作用。式I化合物及其鹽可經口投與，以及以等張或高滲壓溶液經皮下、經肌肉內或經靜脈內投與。對於口服投藥而言，較佳日劑量在約1 mg/kg至100 mg/kg之範圍內，對於靜脈內、皮下及肌肉內投藥而言，較佳日劑量在約20 $\mu\text{g/kg}$ 至500 $\mu\text{g/kg}$ 之範圍內。

然而，式I化合物及其鹽之劑量可變且視各別狀況(諸如疾病之性質及嚴重性、治療持續時間)及各別化合物而定。用於非經腸(例如靜脈內)投藥之單位劑型含有(例如)每公斤體重10 μg 至300 μg 、較佳每公斤體重15 μg 至150 μg ；且口服單位劑型含有(例如)每公斤體重0.1 mg至5 mg、較佳0.15 mg至3 mg。用於口服投藥之較佳單一劑量為10 mg至200 mg，且對於靜脈內投藥而言，較佳單一劑量為1 mg至10 mg。由於有限吸收，用於口服投藥之較高劑量為必需的。在延長治療中，通常可在初始較高劑量後將劑量降至較低水平以維持所要效應。非經腸(例如靜脈內或皮下)劑量可以在每年1次與52次之間的定期時間間隔來間歇投與。口服劑量可以每日、每週、每月或每季度給藥方案定期投與。

本發明亦係關於一種治療動物(尤其人類)之方法，其包含向有需要之動物(尤其人類)投與足夠(有效)用於治療如上所述之疾病之一定量的式I化合物、其酯及/或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦係關於一種醫藥調配物，尤其為輸注或注射溶液，其包含式I化合物、其酯及/或其鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑物質。

【實施方式】

以下非限制性實例說明本發明而不限制其範疇。

若不另外提及，則溫度係以攝氏度(°C)給出。若未提及溫度，則反應或其他方法步驟在室溫下發生。

縮寫：

Ac.	乙醯基
aq.	含水
DMSO	二甲亞砜
Et	乙基
h	小時
HPLC	高效液相層析
KOtBu	第三丁醇鉀
Me	甲基
ml	毫升
NMR	核磁共振
rt	室溫
THF	四氫呋喃

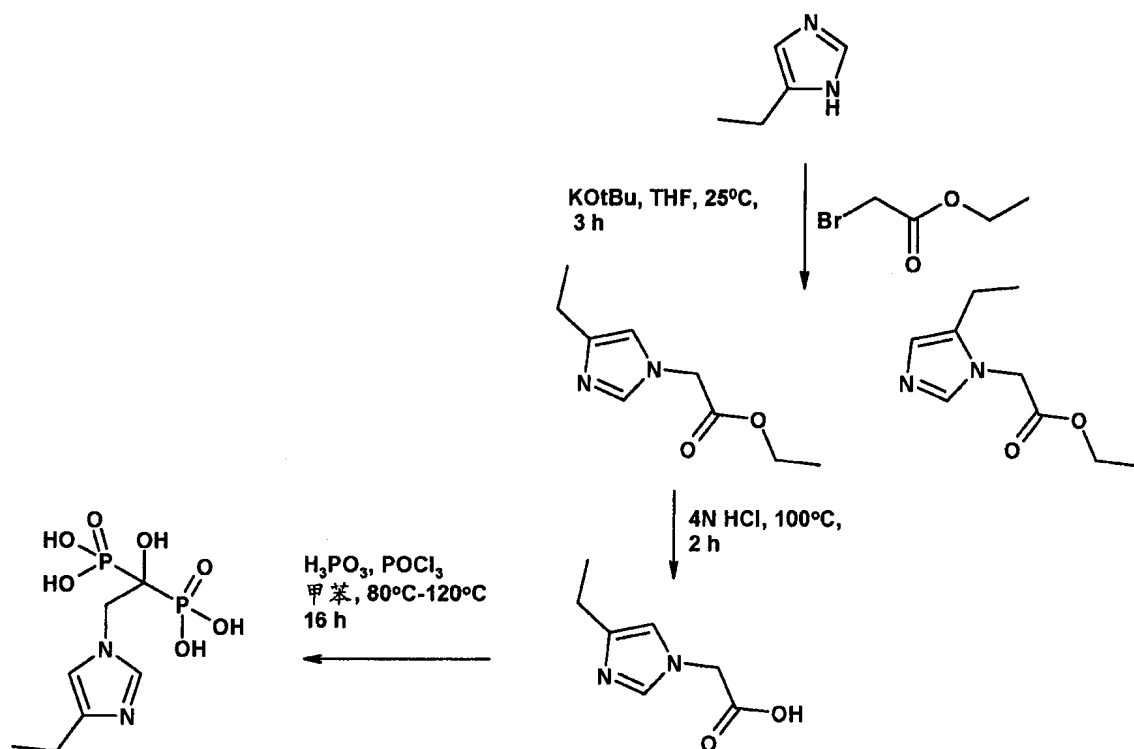
4-乙基咪唑及所有其他咪唑衍生物係根據 D. Horne 等人，Heterocycles, 1994，第39卷，第1期，第139-153頁來製備。

實例1：[2-(4-乙基-咪唑-1-基)-1-羥基-1-膦酸基-乙基]-膦酸

在室溫下在氮氣下，將650 mg(3.38 mmol)(4-乙基-咪唑-1-基)-乙酸溶於15 ml 甲苯中。添加852 mg(3 mmol) H_3PO_3 且將混合物加熱至 80°C 。逐滴添加 0.936 ml(3 mmol) POCl_3 。將所得混合物加熱至 120°C 且攪拌隔夜。傾析出溶劑，添加15 ml 6N HCl 且在回流下將混合物加熱3小時。

在真空中濃縮所得淺黃色溶液。用丙酮(25 ml)稀釋後，將混合物與丙酮(5×25 ml)一起強力攪拌直至形成灰色固體。將該灰色固體高真空乾燥且自 EtOH/水中結晶，得到標題化合物。HPLC-MS: $t=0.31$ min, (M-H) $^-$ = 299; ^1H -NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): $\delta=1.07$ (t, 3H), 2.53 (q, 2H), 4.45 (t, 2H), 7.08 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), ^{31}P -NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): $\delta=15.04$ ppm。

合成概述：



HPLC-MS 條件：

管柱：XTerra(Waters Corp., Milford, MA, USA)，3×30 mm，2.5 μm，C18

溶劑 A：水、5% 乙腈、1% HCOOH

溶劑 B：乙腈、1% HCOOH

梯度：分鐘 % B

0.0 01

0.5 01

2.5 30

3.5 95

4.5 95

4.9 01

如下製備起始物質：

步驟 1：(4-乙基-咪唑-1-基)-乙酸乙酯及(5-乙基-咪唑-1-

基)-乙酸乙酯

在室溫下在氮氣下將5.02 g(50 mmol)之4-乙基咪唑溶於100 ml THF中。添加5.9 g(52 mmol)KOtBu且在室溫下將反應攪拌2小時。經30分鐘之時期逐滴添加6.3 ml(55 mmol)溴乙酸乙酯，且在室溫下將所得混合物攪拌2.5小時。添加20 ml H₂O及130 ml AcOEt，分離有機層且用100 ml AcOEt將水層再洗滌兩次。將經合併有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(矽膠，MeOH/二氯甲烷)純化反應物，分別得到(4-乙基-咪唑-1-基)-乙酸乙酯及(5-乙基-咪唑-1-基)-乙酸乙酯。

(4-乙基-咪唑-1-基)-乙酸乙酯：HPLC-MS: t=0.60分鐘；100面積%，MH⁺=183；¹H-NMR (d₆-DMSO) δ=1.09 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 2.43 (q, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.43 (s, 1H)。

(5-乙基-咪唑-1-基)-乙酸乙酯：HPLC-MS: t=0.72分鐘，100面積%，MH⁺=183；¹H-NMR (d₆-DMSO): δ=1.12 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 2.40 (q, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H)。

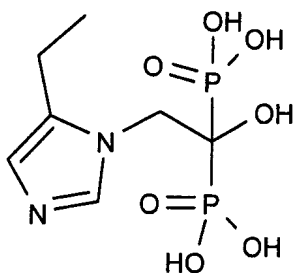
步驟2：(4-乙基-咪唑-1-基)-乙酸

將1.7 g(9.5 mmol)之(4-乙基-咪唑-1-基)-乙酸乙酯溶於47 ml(190 mmol)4N HCl中且將混合物加熱至回流。2小時後，將混合物冷卻至室溫且在真空中移除溶劑。無需進一步純化即使用所得產物。MS: MH⁺=155，¹H-NMR (DMSO): δ=1.18 (t, 3H), 2.65 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.43 (d,

1H), 9.0 (d, 1H)。

實例2：[2-(5-乙基-咪唑-1-基)-1-羥基-1-膦酸基-乙基]-膦酸

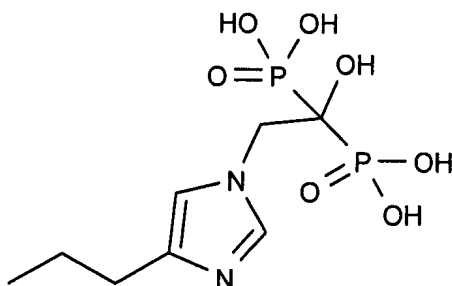
[2-(5-乙基-咪唑-1-基)-1-羥基-1-膦酸基-乙基]-膦酸係根據上文所概述之合成，自作為實例1中步驟1之第二產物之相應(5-乙基-咪唑-1-基)-乙酸乙酯來合成。



HPLC-MS: $t=0.32$ 分鐘，(M-H) $^-$ =299； $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): $\delta=1.10$ (t, 3H), 2.63 (q, 2H), 4.43 (t, 2H), 6.95 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), $^{31}\text{P-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): $\delta=14.96$ ppm。

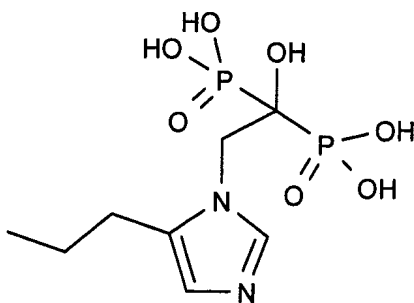
以與上文所述程序類似之程序來製備以下化合物：

實例3：[2-(4-丙基-咪唑-1-基)-1-羥基-1-膦酸基-乙基]-膦酸



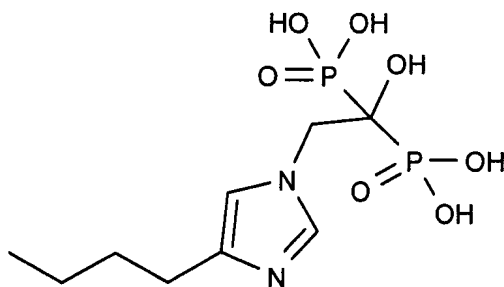
HPLC-MS: $t=0.44$ 分鐘，(M-H) $^-$ =313.1； $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): $\delta=0.78$ (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 7.13 (s, 1H), 8.45 (s, 1H)； $^{31}\text{P-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$) $\delta=15.25$ ppm。

實例4：[2-(5-丙基-咪唑-1-基)-1-羥基-1-膦酸基-乙基]-膦酸



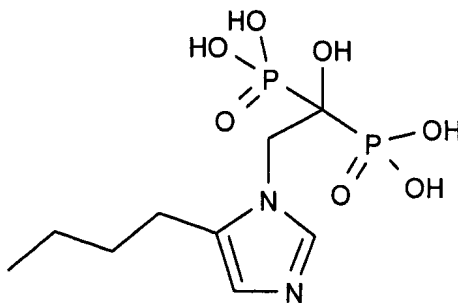
HPLC-MS: $t=0.46$ 分鐘, $(M-H)^-=313.1$; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): $\delta=0.81$ (t, 3H), 1.51 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 6.96 (s, 1H), 8.54 (s, 1H); $^{31}\text{P-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$) $\delta=15.06$ ppm。

實例 5: [2-(4-丁基-咪唑-1-基)-1-羥基-1-膦酸基-乙基]-膦酸



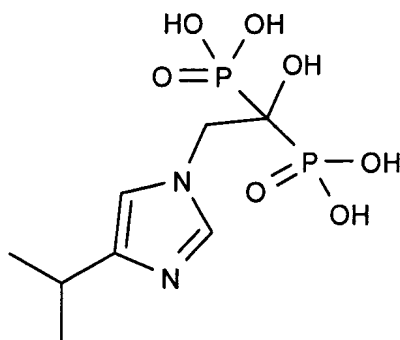
HPLC-MS: $t=0.56$ 分鐘, $(M-H)^-=327.2$; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): δ 0.73 (t, 3H), 1.17 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 2.51 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 7.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H); $^{31}\text{P-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): $\delta=14.98$ ppm。

實例 6: [2-(5-丁基-咪唑-1-基)-1-羥基-1-膦酸基-乙基]-膦酸



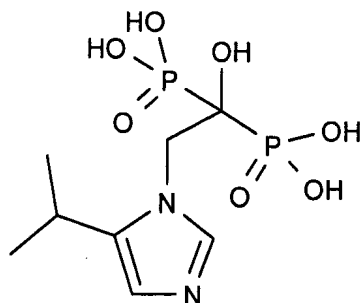
HPLC-MS: $t=0.44$ 分鐘, $(M-H)^-=327.2$; ^1H -NMR ($D_2O/NaOD$): $\delta=0.79$ (t, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 4.49 (t, 2H), 6.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H); ^{31}P -NMR ($D_2O/NaOD$): $\delta=15.16$ ppm。

實例 7: [1-羥基-2-(4-異丙基-咪唑-1-基)-1-膦酸基-乙基]-膦酸



HPLC-MS: $t=0.42$ 分鐘, $(M-H)^-=313$; ^1H -NMR (d_6 -DMSO): $\delta=1.13, 1.15$ (d, 6H), 2.86-2.95 (m, 1H), 4.49 (t, 2H), 7.12 (s, 1H), 8.46 (s, 1H); ^{31}P -NMR (d_6 -DMSO): $\delta=15.35$ ppm。

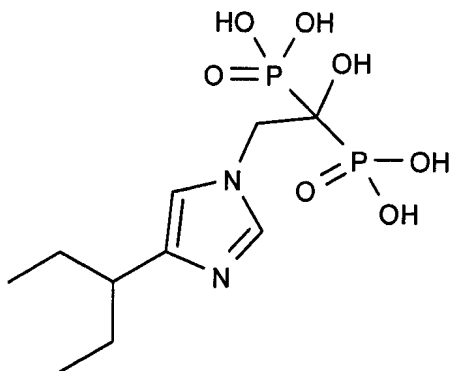
實例 8: [[1-羥基-2-(5-異丙基-咪唑-1-基)-1-膦酸基-乙基]-膦酸



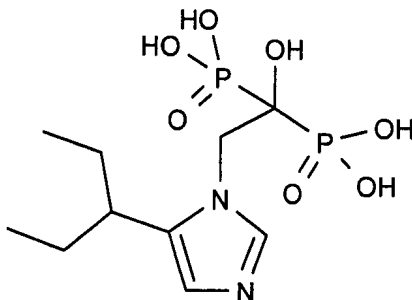
HPLC-MS: $t=0.40$ 分鐘, $(M-H)^-=313$; ^1H -NMR (d_6 -DMSO): $\delta=1.10, 1.12$ (d, 6H), 3.12-3.19 (m, 1H), 4.52 (t, 2H), 7.01

(s, 1H), 8.56 (s, 1H); ^{31}P -NMR (d_6 -DMSO): $\delta=15.24$ ppm。

實例9：[{2-[4-(1-乙基-丙基)-咪唑-1-基]-1-羥基-1-膦酸基-乙基}-膦酸



實例10：{2-[5-(1-乙基-丙基)-咪唑-1-基]-1-羥基-1-膦酸基-乙基}-膦酸



實例11：注射或輸注溶液：

可(例如)如下製備0.2%注射或輸注溶液：

將活性成份(例如實例1或2之化合物或其鹽)、氫氧化鈉、氯化鈉及注射用水混合以配成2500.0 ml。

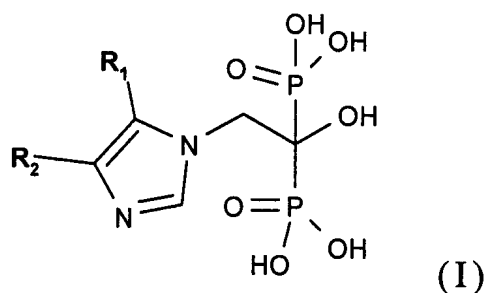
將22.0 g氯化鈉溶於約2000 mL注射用水中。添加活性成份且將pH值調節至(例如)pH 6.5。添加注射用水以配成2500 ml。經由滅菌級過濾器(例如具有0.2 μm 孔徑)過濾溶液。為製備單位劑型，將1.0 ml或2.5 ml溶液填充至經滅

菌且去熱原質玻璃安瓶或小瓶中(各含有 2.0 mg 或 5.0 mg 活性成份)。用經滅菌且去熱原質橡膠塞將小瓶密封。用鋁捲曲蓋(crimp cap)緊固橡膠塞。

以類似方式，亦可製備在實例 3-10 中獲得之另一式 I 化合物之溶液，該化合物亦可呈與鹼形成之鹽形式，例如呈鈉鹽形式。在後者情況下，用例如稀鹽酸之酸將溶液調節至所要 pH 值。

五、中文發明摘要：

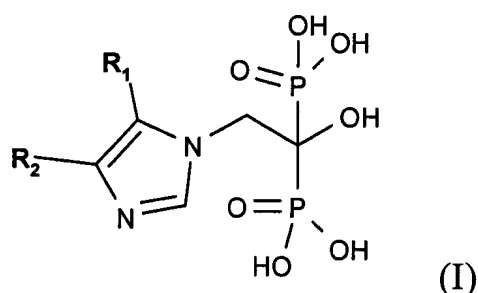
本發明揭示經C₂-C₅烷基取代之[(咪唑-1-基)-1-羥基-1-膦酸基-乙基]-膦酸，以及其製造方法或過程，其於製造醫藥調配物之用途，其於治療疾病之用途，使用其來治療疾病之方法，涵蓋其及/或適用於治療疾病之化合物之醫藥調配物。該等化合物能夠抑制過度或不當骨吸收且用於治療由靶蛋白之過度異戊二烯化所引起之其他疾病，諸如哈欽森-吉福特早老症候群 (Hutchinson-Gilford progeria syndrome)。該等化合物具有式I，



其中R₁及R₂之一者為氫且另一者為分支或未分支之C₂-C₅烷基，且其可呈游離形式、酯及/或鹽形式。

六、英文發明摘要：

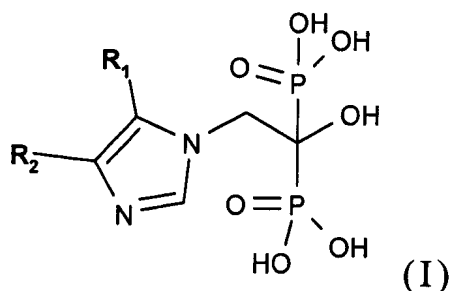
C₂-C₅-Alkyl-substituted [(imidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphono-ethyl]-phosphonic acids, as well as methods or processes for their manufacture, their use in the manufacture of pharmaceutical formulations, their use in the treatment of diseases, methods of using them in the treatment of diseases, pharmaceutical formulations encompassing them and/or the compounds for use in the treatment of diseases, are described. The compounds are able to inhibit excessive or inappropriate bone resorption and for the treatment of other diseases which are caused by excessive prenylation of target proteins, such as Hutchinson-Gilford progeria syndrome. The compounds are of the formula I,



wherein one of R₁ and R₂ is hydrogen and the other is C₂-C₅-alkyl that is branched or unbranched, and can be in free form, in the form of an ester, and/or of a salt.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物，



其中 R_1 及 R_2 之一者為氫且另一者為可分支或未分支之 C_2 - C_5 烷基，或其酯及/或其鹽。

2. 如請求項1之式I化合物，其中：

R_1 為 C_2 - C_5 烷基，尤其為丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、異丁基或尤其為乙基，且

R_2 為氫，

或其酯，及/或其鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

3. 如請求項1之式I化合物，其中：

R_1 為氫且

R_2 為 C_2 - C_5 烷基，尤其為丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、異丁基或尤其為乙基，

或其酯，及/或其鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

4. 如請求項1之式I化合物，其中：

R_1 為氫且

R_2 為乙基，

或其酯，及/或其鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

5. 如請求項1之式I化合物，其中：

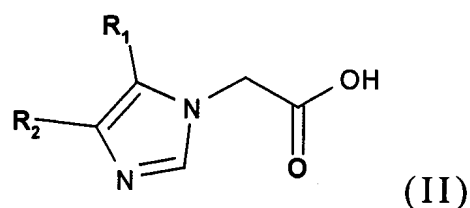
R_1 為乙基且

R_2 為氫，

或其酯，及/或其鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

6. 如請求項1至5中任一項之式I化合物、其酯及/或其醫藥學上可接受之鹽，其適用於診斷性及/或治療性治療動物、尤其人類。
7. 如請求項1至5中任一項之式I化合物、其酯及/或其醫藥學上可接受之鹽，其適用於治療過度或不當骨吸收。
8. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之式I化合物、其酯及/或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑。
9. 一種治療動物、尤其人類之方法，其包含向有需要之動物、尤其人類投與足以用於治療過度或不當骨吸收或由靶蛋白之過度異戊二烯化所引起之疾病的一定量之如請求項1至5中任一項之式I化合物、其酯及/或其醫藥學上可接受之鹽。
10. 一種如請求項1至5中任一項之式I化合物、其酯及/或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於治療過度或不當骨吸收或由靶蛋白之過度異戊二烯化所引起之疾病。
11. 一種如請求項1至5中任一項之式I化合物、其酯及/或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於治療過度或不當骨吸收或由靶蛋白之過度異戊二烯化所引起之疾病。
12. 一種製造如請求項1至5中任一項之式I化合物、其酯及/或其鹽之過程或方法，其包含：

使式II之羧酸化合物，



其中 R_1 及 R_2 係如關於如請求項1至5中任一項之式I化合物所定義，與氧鹵化磷反應以得到該式I化合物或其鹽，

且必要時將可獲得之游離式I化合物轉化成其鹽，將可獲得之該式I化合物之鹽轉化成該游離化合物及/或將可獲得之該式I化合物之鹽轉化成其不同之鹽。

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：

