



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201728332 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：106103144

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 26 日

(51)Int. Cl. : A61K31/663 (2006.01)

A61P3/14 (2006.01)

(30)優先權：2016/01/29 日本

特願 2016-027405

(71)申請人：富士藥品股份有限公司 (日本) FUJIYAKUHIN CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：小橋精一 KOBASHI, SEIICHI (JP)；青柳吉宣 AOYAGI, YOSHINOBU (JP)；加藤宏茂 KATO, HIROSHIGE (JP)；德山竜光 TOKUYAMA, RYUKO (JP)；芦澤直樹 ASHIZAWA, NAOKI (JP)；石田絃一 ISHIDA, KOICHI (JP)；松本浩二 MATSUMOTO, KOJI (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 51 頁

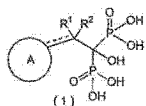
(54)名稱

新穎雙膦酸化合物

NOVEL BISPHOSPHONIC ACID COMPOUND

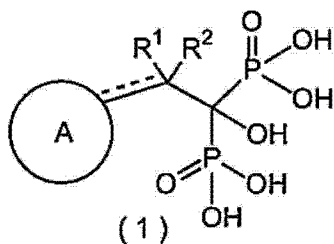
(57)摘要

本發明提供一種對異位鈣化具有顯著之抑制作用之新穎雙膦酸化合物或其鹽、及含有該等之醫藥組合物。本發明係一種雙膦酸化合物或其藥學上容許之鹽，其由下述通式(1)表示：



[式中，-----部分表示單鍵或雙鍵，A 表示飽和環狀烴、或者包含硫原子或氧原子之飽和雜環，R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup> 分別獨立地表示烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳氧基、鹵代烷氧基、鹵烷基、鹵素原子、氫原子]。

It is intended to provide a novel bisphosphonic acid compound or a salt thereof which shows a remarkable inhibitory effect on ectopic calcification, and a pharmaceutical composition comprising the same. The present invention provides a bisphosphonic acid compound represented by the following formula(1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



wherein-----represents a single bond or a double bond; A represents a saturated cyclic hydrocarbon or a saturated heterocyclic ring comprising a sulfur atom or an oxygen atom; and R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each independently represent an alkyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, an alkoxy group, an aryloxy group, a haloalkoxy group, a haloalkyl group, a halogen atom or a hydrogen atom.

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

新穎雙膦酸化合物

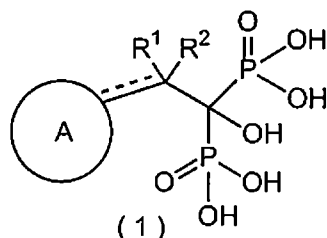
## 【英文發明名稱】

NOVEL BISPHOSPHONIC ACID COMPOUND

## 【中文】

本發明提供一種對異位鈣化具有顯著之抑制作用之新穎雙膦酸化合物或其鹽、及含有該等之醫藥組合物。

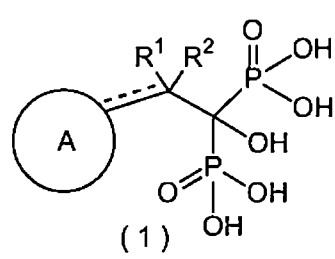
本發明係一種雙膦酸化合物或其藥學上容許之鹽，其由下述通式(1)表示：



[式中，-----部分表示單鍵或雙鍵，A表示飽和環狀烴、或者包含硫原子或氧原子之飽和雜環，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>分別獨立地表示烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳氧基、鹵代烷氧基、鹵烷基、鹵素原子、氫原子]。

## 【英文】

It is intended to provide a novel bisphosphonic acid compound or a salt thereof which shows a remarkable inhibitory effect on ectopic calcification, and a pharmaceutical composition comprising the same. The present invention provides a bisphosphonic acid compound represented by the following formula(1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



wherein-----represents a single bond or a double bond;A represents a saturated cyclic hydrocarbon or a saturated heterocyclic ring comprising a sulfur atom or an oxygen atom; and R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each independently represent an alkyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, an alkoxy group, an aryloxy group, a haloalkoxy group, a haloalkly group, a halogen atom or a hydrogen atom.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

新穎雙膦酸化合物

## 【英文發明名稱】

NOVEL BISPHOSPHONIC ACID COMPOUND

## 【技術領域】

本發明係關於一種對異位鈣化具有顯著之抑制作用之新穎雙膦酸化合物或其鹽、及含有該等之醫藥組合物。

## 【先前技術】

對於慢性腎臟病(chronic kidney disease, CKD)進展並經由慢性腎功能衰竭成為晚期腎功能衰竭之患者，會進行人工透析。若患CKD，則會引起骨、礦物質代謝異常，而心血管病之發病頻度較高，該心血管病已成為CKD患者之首要死亡原因。對於CKD患者，在確認出骨量減少之同時高頻度地可見包含血管之異位鈣化。認為異位鈣化係由進展及抑制之兩者進行控制之過程。作為主要之異位鈣化之機制，認為係鈣化抑制過程之減弱、骨軟骨形成之誘導、細胞死亡、鈣及磷之恆常性之異常、磷酸鈣之存在、基質之分解等(非專利文獻1)。

將異位鈣化之中不溶性之磷酸鈣等沈積於動脈血管內等之現象稱為血管鈣化，其分為高齡者、糖尿病患者、CKD患者所常見之被稱為門克伯格型(Monckeberg's)之中膜鈣化、及內膜之粥狀動脈硬化病灶之動脈硬化性鈣化(粥狀型內膜鈣化)(非專利文獻2)。前者可列舉尤其是長期之人工透析患者所顯著可見之異位鈣化障礙(包含因活性型維他命D製劑引起之誘發)。另一方面，作為後者之進展過程，考慮如先前之動脈硬化之機理

般，與過剩之脂質及巨噬細胞向動脈硬化病灶之侵入有關(非專利文獻3)。

推測出於門克伯格型中膜鈣化之形成過程中血管平滑肌細胞分化為成骨細胞之機理。作為血管鈣化之危險因素，包含年齡、透析時間、糖尿病、高血壓、血中磷濃度、鈣磷乘積、含鈣的吸磷藥(於CKD中用於治療續發性副甲狀腺功能亢進症)之服用等(非專利文獻4)。

關於CKD，提示出作為併發症之血管鈣化使心血管疾病之罹患率及死亡率之風險增大(非專利文獻5)，為了使CKD患者之死亡減少，尤其是血管鈣化之治療必不可少。

但是，現狀為針對於異位鈣化疾病及血管鈣化障礙之有效之治療法尚未充分確立。例如，雖已嘗試投予吸磷劑(含鈣的吸磷藥、高分子吸磷藥、碳酸鏽等)或類鈣化合物，但難言表現出充分之藥效。隨著CKD患者或伴隨動脈硬化之疾病患者之增加，更需要有效地抑制及預防血管鈣化之方法，期望開發出表現有效性之新穎醫藥。

作為雙膦酸酯化合物之一的依替膦酸具有作為藉由骨吸收抑制作用而促進骨量增加的骨質疏鬆症治療劑之作用，另一方面，以高於表現骨吸收抑制作用之用量，顯示出抑制骨形成(骨鈣化)之作用，而被用作異位性骨化治療劑。於以透析患者為對象之試驗中，報告有依替膦酸顯著地抑制了大動脈之鈣化之情況(非專利文獻6)。進而，報告有依替膦酸使2型糖尿病患者之頸動脈內膜中膜厚顯著減少之情況(非專利文獻7)。

關於依替膦酸以外之雙膦酸酯化合物，報告有含氮雙膦酸酯系藥劑未對人表現出鈣化抑制作用(非專利文獻8、9)，此外，報告有以高鈣血症之改善等為目的而對人投予雙膦酸酯系藥劑(專利文獻1)。又，作為對雙

磷酸酯化合物對動物之作用進行研究之例，報告有大鼠鈣化模型(專利文獻2)、粥狀性動脈硬化模型(專利文獻3)、大鼠高鈣血症模型(專利文獻4)。如此有若干之報告，但專用於異位鈣化之雙磷酸酯化合物之見解極少。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

專利文獻1：日本專利特表平07-507315

專利文獻2：日本專利特表2003-519183

專利文獻3：日本專利特表2006-504749

專利文獻4：日本專利特開昭62-114994

[非專利文獻]

非專利文獻1：Lu KC,et al.Vascular calcification and renal bone disorders.Scientific World Journal.2014;2014:Article ID 637065.

非專利文獻2：Karwowski W,et al.The mechanism of vascular calcification-a systematic review.Med Sci Monit.2012;18(1):RA1-11.

非專利文獻3：Rocha-Singh KJ,et al.Peripheral arterial calcification:prevalence,mechanism,detection,and clinical implications.Catheter Cardiovasc Interv.2014;83(6):E212-20.

非專利文獻4：Guérin AP,et al.Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease.Nephrol Dial Transplant.2000;15(7):1014-21.

非專利文獻5：Giachelli CM.Vascular calcification mechanisms.J Am Soc Nephrol.2004;15(12):2959-64.

非專利文獻6：Nitta K,et al.Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis.Am J Kidney Dis.2004;44(4):680-8.

非專利文獻7：Koshiyama H,et al.Decrease in carotid intim a-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes.J Clin Endocrinol Metab.2000;85(8):2793-6.

非專利文獻8：Toussaint ND,et al.Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4:a pilot randomized controlled trial.Am J Kidney Dis.2010;56(1):57-68.

非專利文獻9：Tankó LB,et al.Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women.Osteoporos Int.2005;16(2):184-90.

#### 【發明內容】

#### [發明所欲解決之問題]

鈣化抑制作用或骨吸收抑制作用對骨造成影響。由於前者之顯現，骨或軟骨之鈣化得到抑制，而有引起骨密度降低之軟骨病或血中無機磷上升之傾向，另一方面，骨吸收抑制作用較強之雙膦酸酯系藥劑有使顎骨壞死之副作用。根據該等內容，當以異位鈣化之抑制為目的進行治療時，為了於確保較強之鈣化抑制作用之基礎上避免因骨吸收抑制作用引起之副作用，而期望同作用不過強、即對骨之作用不偏頗且安全性較高之雙膦酸酯系藥劑。

本發明之課題在於提供一種具有顯著之異位鈣化抑制作用之新穎雙膦酸化合物或其鹽、及含有該等之醫藥組合物。

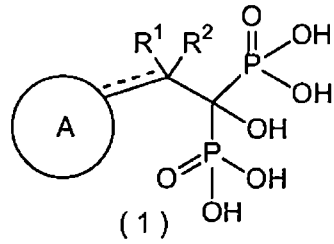
[解決問題之技術手段]

本發明者等人為了解決上述問題而進行努力研究，結果發現，新穎雙磷酸化合物於大鼠鈣化模型中藉由經口投予而具有顯著之異位鈣化抑制作用，從而完成了本發明。

即，本發明提供以下之[1]~[6]。

[1]一種雙磷酸化合物或其藥學上容許之鹽，其由下述通式(1)表示：

[化1]



(式中，-----部分表示單鍵或雙鍵，A表示C<sub>3-8</sub>之飽和環狀烴、或者包含硫原子或氧原子之C<sub>3-8</sub>之飽和雜環(該飽和環狀烴或飽和雜環亦可經1~6個選自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>6-10</sub>芳氧基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基及鹵素原子中之基取代)；R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>分別獨立地表示C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>6-10</sub>芳氧基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、鹵素原子或氫原子，但是，於-----部分為雙鍵之情形時，不存在R<sup>2</sup>)。

[2]一種醫藥組合物，其含有如[1]記載之化合物或其鹽。

[3]一種伴隨異位鈣化之疾病之預防治療藥，其以如[1]記載之化合物或其鹽作為有效成分。

[4]一種如[1]記載之化合物或其鹽之用途，其用於製造伴隨異位鈣化之疾病之預防治療藥。

[5]如[1]記載之化合物或其鹽，其用以預防治療伴隨異位鈣化之疾

病。

[6]一種伴隨異位鈣化之疾病之預防治療方法，其特徵在於投予有效量之如[1]記載之化合物或其鹽。

#### [發明之效果]

本發明之新穎雙膦酸化合物或其鹽安全性較高，具有優異之異位鈣化抑制作用，且對伴隨異位鈣化之疾病之預防及治療有用。

#### 【實施方式】

以下，對本發明進行具體說明。

於說明書中，所謂「飽和環狀烴」，可為單環式、多環式之任一者，作為 $C_3$ - $C_8$ 之環狀烴，例如可列舉：環丙烷環、環丁烷環、環戊烷環、環己烷環、環庚烷環、環辛烷環、降萘烷環等。

於說明書中，所謂「飽和雜環」，可為單環式、多環式之任一者，作為包含硫原子或氧原子之 $C_3$ - $C_8$ 之飽和雜環，例如可列舉：氧雜環丁烷環、硫化環丙烷環、四氫呋喃環、四氫噻吩環、四氫吡喃環、四氫噻喃環等。

於說明書中，所謂「烷基」，係指可為直鏈狀、支鏈狀、環狀或該等之組合之任一者之飽和烴鏈。作為 $C_{1-6}$ 之烷基，例如可列舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基、環丙基、環丁基、環己基等。

於說明書中，所謂「烯基」，係指可為直鏈狀、支鏈狀、環狀或該等之組合之任一者之具有雙鍵之不飽和烴鏈。作為 $C_{2-6}$ 烯基，例如可列舉乙烯基、丙烯基、丁烯基等。

於說明書中，所謂「炔基」，係指可為直鏈狀、支鏈狀、或該等之組

合之任一者之具有三鍵之不飽和烴鏈。作為 $C_{2-6}$ 炔基，例如可列舉乙炔基、丙炔基等。

於說明書中，作為「 $C_{1-6}$ 烷氧基」，例如可列舉：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、正己氧基、環丙氧基、苯氧基等。作為「 $C_{6-10}$ 芳氧基」，例如可列舉苯氧基、萘氧基。

於說明書中，作為「 $C_{1-6}$ 鹵代烷氧基」，例如可列舉：三氟甲氧基、三氟乙氧基等。

於說明書中，作為「 $C_{1-6}$ 鹵烷基」，例如可列舉：三氟甲基、三氟乙基等。

於說明書中，作為「鹵素原子」，可列舉：氟、氯、溴、碘。

通式(1)中，-----部分表示單鍵或雙鍵，更佳為單鍵。

作為A所表示之 $C_{3-8}$ 之飽和環狀烴，較佳為環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷或降萘烷。作為具有硫原子或氧元素之 $C_{3-8}$ 之飽和雜環，較佳為氧雜環丁烷、硫化環丙烷、四氫呋喃、四氫噻吩、四氫吡喃或四氫噻喃，更佳為四氫呋喃、四氫噻吩、四氫吡喃或四氫噻喃。

能夠於飽和環狀烴或飽和雜環上進行取代之基係選自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{6-10}$ 芳氧基、 $C_{1-6}$ 鹵代烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基及鹵素原子中之1~6個，其中較佳為選自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{6-10}$ 芳氧基及鹵素原子中之1~4個，進而較佳為選自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{6-10}$ 芳氧基及鹵素原子中之1~2個。再者，該等取代基所取代之位置亦可為飽和環狀烴或飽和雜環與單鍵或雙鍵之鍵結位置。

作為 $R^1$ 及 $R^2$ ，分別表示 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧

基、C<sub>6-10</sub>芳氧基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、鹵素原子或氫原子，其中更佳為C<sub>1-6</sub>烷基、鹵素原子或氫原子，進而較佳為C<sub>1-3</sub>烷基、鹵素原子或氫原子。

作為通式(1)之更佳之態樣，為如下雙膦酸化合物或其藥學上容許之鹽，其係式中，-----部分表示單鍵，A表示C<sub>3-8</sub>之飽和環狀烴、或者包含硫原子或氧原子之C<sub>3-8</sub>之飽和雜環(該飽和環狀烴或飽和雜環亦可經選自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>6-10</sub>芳氧基及鹵素原子中之1~4個進行取代)，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>分別獨立地表示C<sub>1-6</sub>烷基、鹵素原子或氫原子。

作為進而較佳之態樣，為如下雙膦酸化合物或其藥學上容許之鹽，其係式中，-----部分表示單鍵，A表示C<sub>3-8</sub>之環狀烴、或者包含硫原子或氧原子之C<sub>3-8</sub>之飽和雜環(該飽和環狀烴或飽和雜環亦可經選自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>6-10</sub>芳氧基及鹵素原子中之1~2個進行取代)，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>分別獨立地表示C<sub>1-3</sub>烷基、鹵素原子或氫原子。又，進而較佳為下述實施例中記載之化合物或其藥學上容許之鹽。

本發明之所謂新穎雙膦酸化合物之鹽，係指通式(1)之化合物之藥學上容許之鹽，可藉由將通式(1)之化合物於溶劑中與所需之鹼進行處理而製造。作為此種鹽之形態，可列舉鋰鹽、鉀鹽、鈉鹽等，較佳為鈉鹽。又，本發明之化合物亦包含經各種放射性或非放射性同位素標記之化合物。

通式(1)所表示之本發明之化合物有作為異構物存在之情況，例如有存在幾何異構物、光學異構物或非對映異構物之情況。於本發明中，該等異構物之單離者、任意之混合物、外消旋體等全部包含在內。

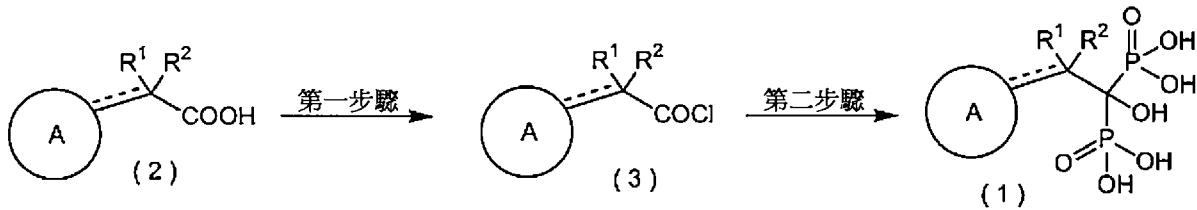
關於通式(1)所表示之本發明之化合物或其藥學上容許之鹽，作為其

等效化合物之前驅藥亦包含於本發明之申請專利範圍內。所謂「前驅藥」，係指藉由活體內之代謝機構而轉化為通式(1)之化合物之化合物，即藉由於活體內產生酵素性地氧化、還原、水解或由胃酸等引起水解等從而轉化為通式(1)之化合物者。作為通式(1)之化合物之前驅藥，可列舉磷酸基、羥基經酯基、烷基等修飾之化合物，例如經乙酯化、特戊酯化、特戊酯氧基甲基化之化合物等。該等化合物能夠藉由公知之方法由通式(1)之化合物合成。又，該等前驅藥亦可為例如於「The Organic chemistry of drug design and drug action(second edition)」chapter 8 p497-557中所記載般之條件下轉化為通式(1)之化合物者。

本發明化合物之製造方法並無特別限定，例如能夠按照下述步驟製造。又，本發明所包含之經各種放射性或非放射性同位素標記化之化合物亦可藉由同位素取代原料而與下述製造方法同樣地製造。

以下，對本發明之雙磷酸化合物之具代表性之製造方法進行說明。

[化2]



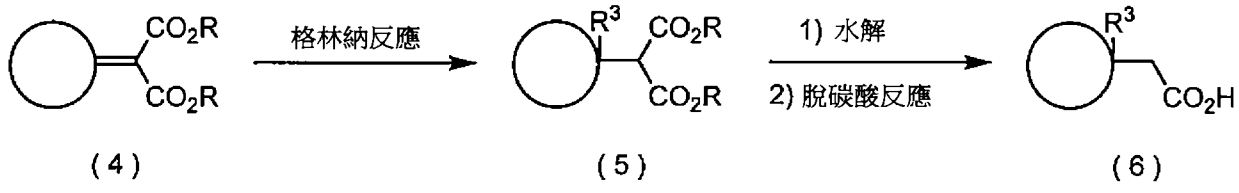
(式中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A與上述相同)

第一步驟：於有機溶劑中，使作為原料之羧酸中間物(2)與亞硫酰氯、五氯化磷、三氯化磷、氧氯化磷、草酰氯等反應，藉此可製造酰氯化物(3)。

第二步驟：於有機溶劑中，使酰氯化物(3)與三(三甲基矽烷基)亞磷酸酯等反應，藉此可製造雙磷酸化合物(1)。或者，於有機溶劑中，使酰氯化物(3)與三氯化磷、磷酸反應，藉此可製造雙磷酸化合物(1)。

第一步驟中使用之羧酸中間物(2)可藉由如下反應進行製造。

[化3]

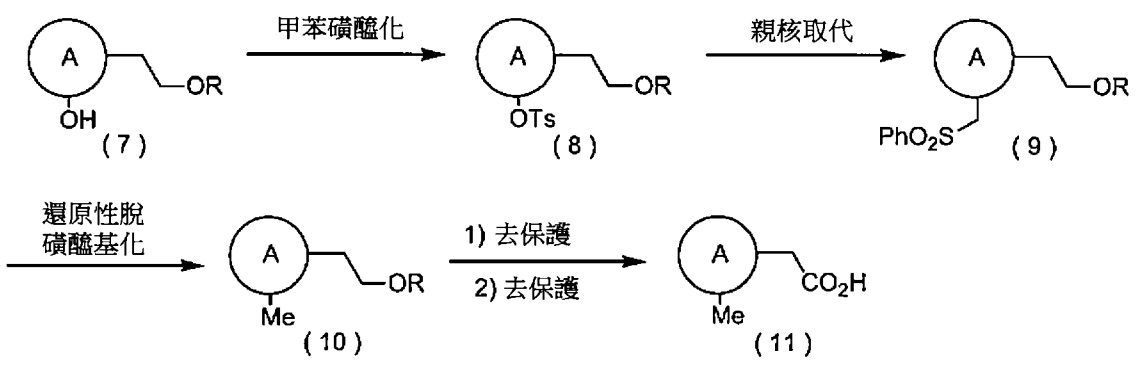


(式中，R表示酯殘基， $\text{R}^3$ 表示A環上之取代基，A與上述相同)

(A之1位經取代之羧酸衍生物(6)之製造方法)

例如經烷基、烯基、炔基取代之羧酸衍生物(6)可藉由如下方法進行製造，即：使2-環亞烷基丙二酸酯(4)分別藉由烷基化、烯基化或炔基化而製成丙二酸酯衍生物(5)，水解後藉由脫碳酸反應而製造。作為烷基化、烯基化、炔基化之條件，例如可藉由Shirley,D.A.Org.React.,1954, 8, 28.記載之格林納反應而製造。作為脫碳酸之條件，例如可藉由根據所需於無溶劑或有機溶劑中添加適量之酸並進行加熱而製造。

[化4]



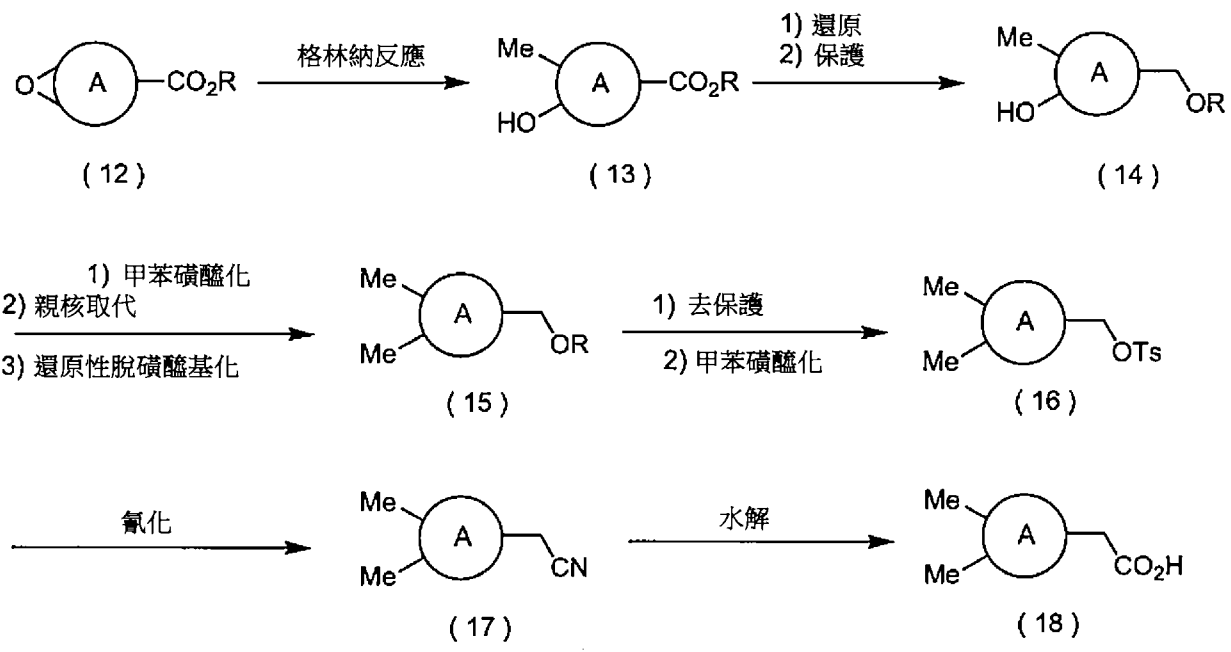
(式中，R表示烷基，A與上述相同)

(經甲基取代之羧酸衍生物(11)之合成法)

將化合物(7)甲苯磺醯化後製成(8)，藉由磺醯甲基化製成(9)，繼而還原性脫磺醯基化製造(10)，藉由去保護、氧化製造羧酸衍生物(11)。作

為甲苯磺醯化之條件，例如可列舉：於有機溶劑中添加三甲胺鹽酸鹽、N-甲基咪唑等觸媒，於三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶等鹼存在下，利用甲苯磺醯氯、甲苯磺醯酸酐等甲苯磺醯化劑進行之反應。作為磺醯甲基化之條件，例如可列舉：於四氫呋喃(以下，稱為THF)、二乙醚等有機溶劑中，於正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰等鹼存在下，與苯基甲基磺等具有磺醯甲基之磺衍生物之反應。作為還原條件，例如可列舉：於甲醇、乙醇等醇溶劑中，使用鎂等金屬還原劑。於使用矽烷基作為保護基之情形時，可使用氟化氫吡啶錯合物、四丁基氟化銨等去保護劑。作為氧化反應之條件，例如可列舉：藉由戴斯-馬丁(Dess-Martin)氧化、斯文(Swern)氧化、PCC(Pyridinium Chlorochromate，氯鉻酸吡啶鎘)氧化、PDC(Pyridinium Dichromate，二氯鉻酸吡啶鎘)氧化、TEMPO(Tetramethyl piperidinoxy，四甲基哌啶氧化物)氧化等獲得醛之後藉由Pinnick氧化而製成羧酸之方法；或於添加有檸檬酸、酒石酸等弱酸之有機溶劑、水或該等混合溶劑中，使亞氯酸鈉等氧化劑與觸媒量之AZADO反應而製成羧酸之方法等。

[化5]

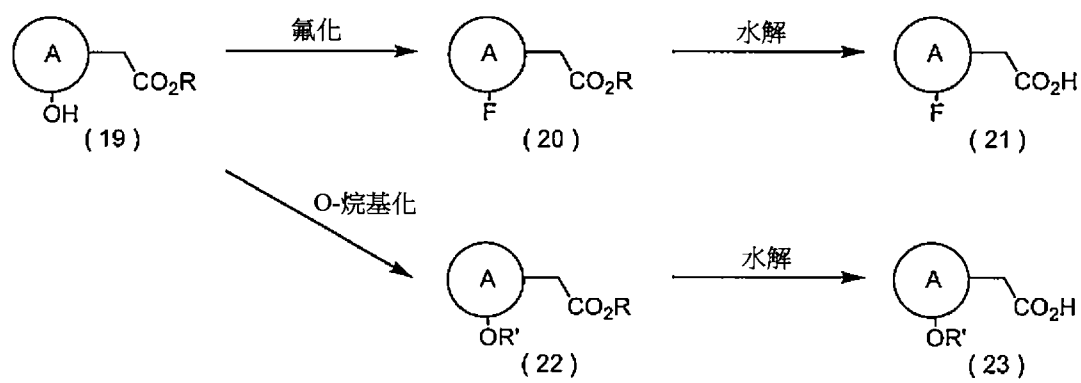


(式中，R表示烷基，A與上述相同)

(於鄰接之碳具有取代基之羧酸衍生物(18)之合成)

例如，將6-氧雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯(12)甲基化(13)後，進行還原，對1級羥基加以保護，而獲得(14)。使其進行與化4相同步驟而可製造(15)。繼而，藉由去保護、甲苯磺醯化而製成(16)，進行氰化來製造(17)，並進行水解，藉此可製造化合物(18)。作為甲基化之條件，例如可列舉：於路易斯酸存在下添加觸媒，利用甲基鋰、甲基溴化鎂等甲基化劑進行之反應。作為還原之條件，例如可列舉如下條件，即：於THF、二乙醚等有機溶劑中，藉由鋰氫化鋁、氫硼化鋰等氫化還原劑進行還原。作為氰化，例如可列舉：於有機溶劑中、水中或與有機溶劑之混合溶劑中，利用氰化鈉、氰化鉀等氰化劑進行之反應。

[化6]

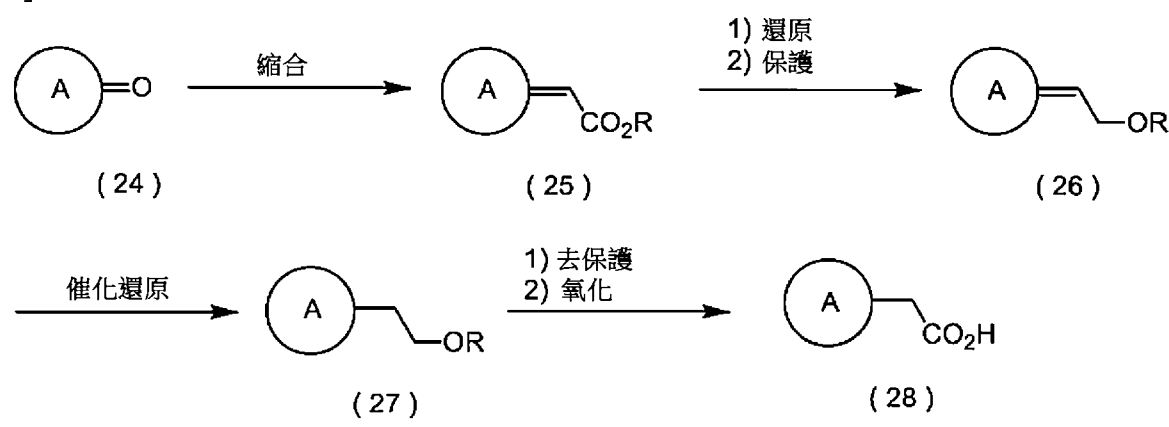


(式中，R表示酯殘基，R'表示烷基或芳基，A與上述相同)

(經氟原子、烷氧基取代之羧酸衍生物之製造方法)

例如，將化合物(19)氟化而獲得(20)，繼而進行水解，藉此能夠獲得化合物(21)。作為氟化之條件，例如可列舉於有機溶劑中使用DAST(Diethylaminosulfurtrifluoride，二乙胺基三氟化硫)、Deoxo-fluor<sup>TM</sup>等脫氧性氟化劑之反應。又，將化合物(19)藉由光延反應製成化合物(22)並水解，藉此能夠獲得化合物(23)。作為光延反應之條件，例如可列舉Hughes,D.L.Org.React.,1992, 42, 335.中記載之方法。

[化7]



(式中，R表示烷基，A與上述相同)

(以環狀酮為原料之情形時之製造方法)

將環狀酮(24)藉由維蒂希反應(Wittig反應)、霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應(Horner-Wadsworth-Emmons反應)製成化合物(25)，繼而進行酯還

原後，對羥基加以保護而獲得(26)，繼而進行催化還原獲得(27)，進行去保護、氧化，藉此，能夠獲得化合物(28)。作為維蒂希反應之條件，例如可列舉Maercker, A. Org. React., 1965, 14, 270. 中記載之條件。作為Horner-Wadsworth-Emmons 反應之條件，例如可列舉Wadsworth, W.S., Jr. Org. React., 1977, 25, 73. 中記載之條件。

本發明化合物之製造方法於在原料或者中間物之階段具有官能基之情形時，亦可藉由適當之保護基之脫附而製造。作為此種官能基，可列舉：胺基、羥基、羧基等，作為保護基之種類、解吸方法，例如可列舉「Protective Groups in Organic Synthesis(Fourth Edition)」(Greene, Wuts著)中記載之方法等。

於本發明化合物之製造方法中，於需要水解反應之情形時，使對象化合物於適當之有機溶劑、水、或者該等混合溶劑中，於反應對應量之酸或鹼存在下，於室溫或加熱回流下進行反應，藉此可進行製造。作為酸，可列舉鹽酸、硫酸等，作為鹼，可列舉氫氧化鈉、氫氧化鋰等。

以上述方式所合成之通式(1)之化合物可以游離狀態、或作為其鹽，藉由通常之化學操作之萃取、濃縮、蒸餾去除、結晶化、過濾、再結晶、各種層析法等而進行單離、精製。又，於含有光學異構物、立體異構物、位置異構物之情形時，能夠分別藉由再結晶法、手性管柱法、非對映體法等而將各者單離。

本發明之化合物或其鹽顯示出如下述實施例所示般優異之異位鈣化抑制作用。該異位鈣化抑制作用較用作異位性骨化治療劑之依替膦酸更強效。又，由於本發明化合物之異位鈣化抑制作用較骨吸收抑制作用更強效，故而本發明化合物作為異位鈣化抑制劑優異，作為伴隨異位鈣化之疾

病之預防治療藥尤其有用。

作為伴隨異位鈣化之疾病，例如可列舉以下之疾病。即，可列舉：透析及非透析患者之血管鈣化、鈣過敏形成、糖尿病性血管症、軟組織鈣化、異位性骨化(包含股關節形成術後，脊椎損傷後，頭部外傷後等)、風濕、變形性關節病、進展性骨化性纖維化不良形成症、癌、癌轉移、高鈣血症、硬皮症、皮膚炎、鈣化性肌腱炎、鈣化性黏液囊炎、局部性鈣化症、彌漫性鈣化症、頸椎後縱韌帶骨化症、脊椎韌帶骨化症、副甲狀腺功能亢進症、維他命D代謝異常、維他命D中毒、動脈硬化、粥狀性硬化症、微動脈硬化症、高血壓性微動脈硬化症、門克伯格動脈硬化症、心臟瓣膜狹窄、血塊形成、尿毒症、糖尿病、高血壓、維爾納(Werner)症候群、彈力纖維性偽黃色瘤、心絞痛、心筋梗塞、心肌障礙、心衰竭、心臟傳導障礙、腦梗塞、轉移性鈣化、牙石形成、牙周病、骨/關節痛、骨變形、骨折、肌肉痛、創傷、炎症、皮膚缺血性潰瘍、尿路結石、腎結石、腎功能衰竭、慢性腎功能衰竭等。本發明化合物尤其是對透析及非透析患者之血管鈣化、鈣過敏形成、動脈硬化、粥狀性硬化症、門克伯格動脈硬化症等有效。

於說明書中，所謂「血管鈣化」，係指血管中之細胞外基質羥磷灰石(磷酸鈣)之結晶沈積之生成、成長或沈積。血管鈣化包含大動脈、冠動脈、心臟瓣膜及其他血管之鈣化。又，該鈣化包含中膜之鈣化(門克伯格型)及內膜之粥狀動脈硬化病灶之鈣化(粥狀型)。

通式(1)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽可直接使用，亦可以含有藥學上容許之載體、例如含有製劑用添加劑之1種或2種以上之醫藥組合物之形式使用。該醫藥組合物亦能夠以任意劑形使用，能夠作為錠劑、丸

劑、膠囊劑、散劑、細粒劑、顆粒劑、液劑、懸浮劑、糖漿劑、注射劑、外用劑、栓劑等加以應用。

包含通式(1)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽作為有效成分而成之醫藥組合物所使用之製劑用添加劑之種類並無特別限定，例如能夠將醫藥品添加劑辭典(2007 藥事日報公司)記載之基劑、賦形劑、潤滑劑、包衣劑、糖衣藥丸、濕潤劑、黏結劑、崩解劑、溶劑、助溶劑、溶解劑、增溶劑、懸浮劑、分散劑、乳化劑、界面活性劑、等張劑、緩衝劑、pH值調節劑、鎮痛劑、防腐劑、保存劑、穩定劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑等單獨使用或適當組合而使用。

本發明之化合物可與認為本發明化合物顯示出有效性之疾病之其他治療劑或預防劑併用。所謂該併用，係指同時投予、或個別地連續或者隔開所需之時間間隔進行投予。同時投予製劑亦可為複合劑、套組製劑。

通常於經口投予之情形時，本發明化合物或其鹽之1次投予量為每1 kg體重約0.01~100 mg/kg左右，將其按1天1次或1週1至3次之方式進行投予。於靜脈內投予之情形時，1次之投予量為每1 kg體重約0.0001~1 mg/kg較為適當，按1天1次或1月1次~數次之方式進行投予。投予量係考慮症狀、年齡、性別等並視各情形而適當決定。

#### [實施例]

以下，列舉實施例對本發明進行具體說明，但本發明並不受下述實施例限定。

實施例中之簡稱之含義如下。

$^1\text{H-NMR}$ ：質子核磁共振譜； $^{31}\text{P-NMR}$ ：磷核磁共振譜； $\text{CDCl}_3$ ：氘氯仿； $\text{DMSO-d}_6$ ：氘化二甲基亞砜； $\text{D}_2\text{O}$ ：重水；Hz：赫；J：偶合常

數；m：多重峰；sept：七重峰；quint：五重峰；q：四重峰；dt：雙三重峰；dd：雙二重峰；ddd：雙雙二重峰；t：三重峰；d：雙重峰；s：單重峰；br：寬；M：莫耳濃度；N：當量濃度。再者，MS表示質譜，係使用離子化法為ESI(電灑游離法)之機器，使實施例化合物溶解於0.1%甲酸-乙腈中，利用Dowex 50×8(H-Form)游離化而測定。

實施例1：(2-環丙基-1-羥基丙烷-1,1-二基)雙膦酸二鈉

使2-環丙基丙酸(0.43 g)溶解於二氯甲烷(4.0 mL)中，添加亞硫醯氯(0.35 mL)，於60°C下攪拌3小時，將反應液減壓濃縮。於冰浴冷卻下於殘渣中添加三(三甲基矽烷基)亞磷酸酯(3.1 mL)，於室溫下攪拌48小時。於反應液中添加甲醇(5.0 mL)，於室溫下攪拌1小時後，將溶劑減壓蒸餾去除。使所獲得之殘渣溶解於甲醇(4.0 mL)中，於室溫下添加5 M甲醇鈉甲醇溶液(1.5 mL)並攪拌2小時後，對反應液進行過濾，以無色固體之形式獲得標題化合物(1.10 g)。

實施例2：(2-環丁基-1-羥基乙烷-1,1-二基)雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由環丁基乙酸(0.34 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.70 g)。

實施例3：(2-環丁基-1-羥基丙烷-1,1-二基)雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由2-環丁基丙酸(0.45 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.75 g)。

實施例4：[1-羥基-2-(1-甲基環丁基)乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(1-甲基環丁基)乙酸(0.60 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.65 g)。

實施例5：(2-亞環丁基-1-羥基丙烷-1,1-二基)雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由2-亞環丁基丙酸(0.50 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.92 g)。

實施例6：(2-環戊基-1-羥基乙烷-1,1-二基)雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由環戊基乙酸(0.31 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.74 g)。

實施例7：(2-亞環戊基-1-羥基乙烷-1,1-二基)雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由亞環戊基乙酸(0.59 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.65 g)。

實施例8：(2-環戊基-1-羥基丙烷-1,1-二基)雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由2-環戊基丙酸(1.07 g)合成，以淺褐色固體之形式獲得標題化合物(1.46 g)。

實施例9：[1-羥基-2-(3-甲基環戊基)丙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由2-(3-甲基環戊基)丙酸(0.47 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.50 g)。

實施例10：(2-亞環戊基-1-羥基丙烷-1,1-二基)雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由2-亞環戊基丙酸(0.23 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.51 g)。

實施例11：[1-羥基-2-(1-甲基環戊基)乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(1-甲基環戊基)乙酸(1.85 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(3.20 g)。

實施例12：[2-(1-乙基環戊基)-1-羥基乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(1-乙基環戊基)乙酸(0.31 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.43 g)。

## 製造例1：(a)2-(1-丙基環戊基)丙二酸二甲酯

於0℃下，於二乙醚(8.5 mL)中添加氯化銅(17 mg)、1 M溴化正丙基鎂THF溶液(15 mL)，於室溫下攪拌1小時後，於0℃下滴加(2-亞環戊基)丙二酸二甲酯(0.99 g)之二乙醚溶液(10 mL)，於室溫下進而攪拌2小時。添加1 M鹽酸(10 mL)，使反應停止，利用飽和食鹽水洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除，利用矽膠管柱層析法對所獲得之殘渣進行精製，而獲得無色油狀物(0.42 g)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ：0.88 (3 H, t, J = 7.2 Hz)、1.11 - 1.36 (2 H, m)、1.40 - 1.51 (1 H, m)、1.59 - 1.73 (7 H, m)、1.75 - 1.97 (2 H, m)、3.57 (1 H, s)、3.71 (3 H, s)、3.74 (3 H, s)

## (b)(1-丙基環戊基)乙酸

於0℃下，於2-(1-丙基環戊基)丙二酸二甲酯(0.42 g)之甲醇/THF(=1:1)(4.0 mL)溶液中添加8 M氫氧化鈉水溶液(2.0 mL)，於室溫下徹夜攪拌。於0℃下添加6 M鹽酸(4.0 mL)，使反應停止，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣於180℃下加熱2小時。於殘渣中添加乙酸乙酯，利用水、飽和食鹽水洗淨。利用無水硫酸鈉進行乾燥，將溶劑減壓蒸餾去除，獲得褐色油狀物(0.21 g)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ：0.90 (3 H, t, J = 6.9 Hz)、1.18 - 1.72 (12 H, m)、2.33 (2 H, s)

## 實施例13：[1-羥基-2-(1-丙基環戊基)乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由自製造例1(b)所獲得之(1-丙基環戊基)乙酸(0.21 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.36 g)。

實施例14：[1-羥基-2-(2-甲基環戊基)乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(2-甲基環戊基)乙酸(0.43 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.64 g)。

實施例15：[1-羥基-2-(3-甲基環戊基)乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(3-甲基環戊基)乙酸(5.00 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(4.10 g)。

製造例2：(a)乙酸(1R\*,3S\*)-3-(2-第三丁基二甲基矽烷基氧基乙基)環戊酯

於(1R\*,3R\*)-3-(2-第三丁基二甲基矽烷基氧基乙基)環戊烷-1-醇(2.33 g)之THF(25 mL)溶液中添加三苯膦(7.48 g)、乙酸(1.64 mL)、偶氮二羧酸二異丙酯(5.6 mL)，於室溫下攪拌1小時。將溶劑減壓蒸餾去除，添加乙酸乙酯(10 mL)、己烷(50 mL)，去除不溶物，將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣用於(b)之合成。

(b)(1R\*,3S\*)-3-(2-第三丁基二甲基矽烷基氧基乙基)環戊烷-1-醇

於乙酸(1R\*,3S\*)-3-(2-第三丁基二甲基矽烷基氧基乙基)環戊酯之甲醇(10 mL)溶液中，添加5 M甲醇鈉甲醇溶液(2.5 mL)，於室溫下攪拌2小時。將溶劑減壓蒸餾去除，添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無色油狀物(2.05 g)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ：0.05 (6 H, s)、0.89 (9 H, s)、1.09 - 1.42 (3 H, m)、1.47 - 1.61 (3 H, m)、1.74 - 1.84 (1 H, m)、1.88 - 2.05 (2 H, m)、2.12 - 2.27 (1 H, m)、3.62 (2 H, t, J = 6.9 Hz)、4.35 (1 H, br)

(c)4-甲基苯磺酸(1R\*,3S\*)-3-(2-第三丁基二甲基矽烷基氧基乙基)環戊酯

於(1R\*,3S\*)-3-(2-第三丁基二甲基矽烷基氧基乙基)環戊烷-1-醇(2.05 g)之THF(40 mL)溶液中添加吡啶(1.0 mL)、N-甲基咪唑(1.0 mL)、甲苯磺醯氯(3.19 g)，於室溫下攪拌24小時。添加水，於室溫下攪拌2小時後，將溶劑減壓蒸餾去除，添加1 M鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用1 M氫氧化鈉、飽和食鹽水洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣用於(d)之合成。

(d)第三丁基二甲基{2-[(1R\*,3S\*)-3-(苯基磺醯基甲基)環戊基]乙氧基}矽烷

於0°C下，於甲基苯基矽(3.03 g)之THF(45 mL)溶液中滴加2.65 M正丁基鋰正己烷溶液(7.2 mL)，於相同溫度下攪拌5分鐘。滴加4-甲基苯磺酸(1R\*,3S\*)-3-(2-第三丁基二甲基矽烷基氧基乙基)環戊酯之THF(15 mL)溶液，於55°C下攪拌3小時。利用飽和氯化銨水溶液使反應停止，將溶劑減壓蒸餾去除。利用乙酸乙酯將所獲得之殘渣稀釋，利用水、飽和食鹽水洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無色油狀物(1.86 g)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ: 0.03 (6 H, s)、0.88 (9 H, s)、1.15 - 1.39 (2 H, m)、1.46 - 1.60 (3 H, m)、1.68 - 1.98 (3 H, m)、2.03 - 2.14 (1 H, m)、2.23 - 2.37 (1 H, m)、3.14 (2 H, d, J = 6.8 Hz)、3.57 (2 H, t, J = 6.8 Hz)、7.53 - 7.69 (3 H, m)、7.89 - 7.95 (2 H, m)

(e)第三丁基二甲基{2-[(1R\*,3S\*)-3-甲基環戊基]乙氧基}矽烷

對鎂(1.77 g)添加THF(5.0 mL)、0.98 M溴化甲基鎂THF溶液(5滴)，

於室溫下攪拌35分鐘。添加第三丁基二甲基{2-[(1R\*,3S\*)-3-(苯基磺醯基甲基)環戊基]乙氧基}矽烷(1.86 g)之甲醇(40 mL)溶液，於50°C下攪拌3小時。利用1 M鹽酸-乙酸乙酯(1 : 1)溶液使反應停止，利用乙酸乙酯萃取水層。將有機層利用1 M鹽酸、飽和食鹽水洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無色油狀物(0.75 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta$  : 0.05 (6 H, s)、0.62 - 0.72 (1 H, m)、0.96 (9 H, s)、0.97 (3 H, d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ )、1.09 - 1.30 (2 H, m)、1.49 - 1.60 (2 H, m)、1.67 - 1.78 (2 H, m)、1.83 - 1.97 (3 H, m)、3.60 (2 H, t,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ )

(f)2-[(1R\*,3S\*)-3-甲基環戊基]乙醇

於第三丁基二甲基{2-[(1R\*,3S\*)-3-甲基環戊基]乙氧基}矽烷(0.64 g)之THF(6 mL)溶液中，添加1 M四丁基氟化銨-THF溶液(4.0 mL)，於室溫下攪拌1小時。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無色油狀物(0.21 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta$  : 0.61 - 0.77 (1 H, m)、0.98 (3 H, d,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ )、1.08 - 1.34 (3 H, m)、1.52 - 1.64 (1 H, m)、1.67 - 1.81 (2 H, m)、1.83 - 1.99 (3 H, m)、3.65 (2 H, t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ )

(g)(1R\*,3S\*)-(3-甲基環戊基)乙酸

於2-[(1R\*,3S\*)-3-甲基環戊基]乙醇(0.46 g)之乙腈(5.0 mL)溶液中，添加水(5.0 mL)、檸檬酸(1.04 g)、亞氯酸鈉(0.61 g)、2-氮雜金剛烷-N-氧自由基(55 mg)，於室溫下攪拌1小時。利用亞硫酸氫鈉使反應停止，將溶劑減壓蒸餾去除。將所獲得之殘渣溶解於1 M氫氧化鈉中，利用二異丙

基醚洗淨，添加4 M鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥，將溶劑減壓蒸餾去除，獲得無色油狀物(0.32 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta$  : 0.67 - 0.83 (1 H, m)、0.99 (3 H, d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ )、1.10 - 1.39 (2 H, m)、1.67 - 2.12 (4 H, m)、2.17 - 2.41 (3 H, m)

實施例16：{1-羥基-2-[(1R\*,3S\*)-3-甲基環戊基]乙烷-1,1-二基}雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由自製造例2(g)所獲得之(1R\*,3S\*)-(3-甲基環戊基)乙酸(0.32 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.52 g)。

實施例17：{1-羥基-2-[(1R\*,3R\*)-3-甲基環戊基]乙烷-1,1-二基}雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(1R\*,3R\*)-(3-甲基環戊基)乙酸(0.46 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.98 g)。

製造例3：(a)(1R\*,3S\*)-(3-氟環戊基)乙酸甲酯

於0℃下，於(1R\*,3S\*)-(3-羥基環戊基)乙酸甲酯(0.59 g)之二氯甲烷(5.0 mL)溶液中添加Deoxo-fluor<sup>TM</sup>(0.81 mL)，於室溫下攪拌20小時。添加飽和碳酸氫鈉水(5.0 mL)，使反應停止，利用飽和食鹽水洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣用於(b)之合成。

(b)(1R\*,3S\*)-(3-氟環戊基)乙酸

於(1R\*,3S\*)-(3-氟環戊基)乙酸甲酯中添加甲醇(7.4 mL)、2 N氫氧化鈉(3.7 mL)，於室溫下攪拌5小時。將溶劑減壓蒸餾去除，添加1 N鹽酸，

利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉對有機層進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無色固體(0.18 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta$  : 1.23 - 1.50 (2 H, m)、1.60 - 2.09 (4 H, m)、2.23 - 2.43 (3 H, m)、5.02 - 5.26 (1 H, m)、12.03 (1 H, br)

實施例18：{2-[(1R\*,3R\*)-3-氟環戊基]-1-羥基乙烷-1,1-二基}雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由自製造例3(b)所獲得之(1R\*,3S\*)-(3-氟環戊基)乙酸(0.18 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.24 g)。

製造例4：以與製造例3相同之方式合成以下之化合物

(a)(1R\*,3R\*)-(3-氟環戊基)乙酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta$  : 1.42 - 2.46 (9 H, m)、3.67 (3 H, s)、5.00 - 5.24 (1 H, m)

(b)(1R\*,3R\*)-(3-氟環戊基)乙酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta$  : 1.18 - 2.31 (9 H, m)、4.98 - 5.26 (1 H, m)

實施例19：{2-[(1R\*,3S\*)-3-氟環戊基]-1-羥基乙烷-1,1-二基}雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由自製造例4(b)所獲得之(1R\*,3R\*)-(3-氟環戊基)乙酸(0.22 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.34 g)。

製造例5：(a)(1R\*,3R\*)-(3-苯氧基環戊基)乙酸甲酯

於(1R\*,3S\*)-(3-羥基環戊基)乙酸甲酯(1.44 g)之THF(20 mL)溶液中添加苯酚(1.03 g)之THF(10 mL)溶液、三苯膦(3.59 g)，於0°C下滴加偶氮

二羧酸二異丙酯(2.7 mL)，於室溫下攪拌30分鐘。利用乙酸乙酯進行稀釋，利用飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無色油狀物(0.64 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta$  : 1.20 - 1.35 (1 H, m)、1.47 - 1.58 (1 H, m)、1.83 - 1.92 (1 H, m)、2.00 - 2.19 (3 H, m)、2.37 (2 H, d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ )、2.54 - 2.66 (1 H, m)、3.67 (3 H, s)、4.76 - 4.80 (1 H, m)、6.85 (2 H, d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ )、6.91 (1 H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ )、7.26 (2 H, t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ )

(b)(1R<sup>\*</sup>,3R<sup>\*</sup>)-(3-苯氧基環戊基)乙酸

於(1R<sup>\*</sup>,3R<sup>\*</sup>)-(3-苯氧基環戊基)乙酸甲酯(0.64 g)中添加甲醇(14 mL)、2 N氫氧化鈉(6.8 mL)，於室溫下攪拌18小時。將溶劑減壓蒸餾去除，添加1 N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉對有機層進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除，獲得無色油狀物(0.60 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta$  : 1.13 - 1.30 (1 H, m)、1.44 - 1.74 (2 H, m)、1.84 - 2.46 (6 H, m)、4.78 - 4.86 (1 H, m)、6.84 - 6.93 (3 H, m)、7.26 (2 H, t,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ )、11.99 (1 H, br)

實施例20：{1-羥基-2-[(1R<sup>\*</sup>,3R<sup>\*</sup>)-3-苯氧基環戊基]乙烷-1,1-二基}雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由自製造例5(b)所獲得之(1R<sup>\*</sup>,3R<sup>\*</sup>)-(3-苯氧基環戊基)乙酸合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.94 g)。

實施例21：[2-(3,3-二甲基環戊基)-1-羥基乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(3,3-二甲基環戊基)乙酸(0.37 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.30 g)。

實施例22：[2-(3,3-二甲基亞環戊基)-1-羥基乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(3,3-二甲基亞環戊基)乙酸(0.47 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.48 g)。

實施例23：[2-(3,3-二氟環戊基)-1-羥基乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(3,3-二氟環戊基)乙酸(0.11 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.06 g)。

製造例6：(a)(1R\*,3S\*,4S\*)-3-羥基-4-甲基環戊烷-1-羧酸甲酯

於-78℃下，向氰化銅(1.82 g)之THF(25 mL)溶液中滴加3.1 M甲基鋰 二乙氧基甲烷溶液(13 mL)，於同一溫度下攪拌10分鐘，於0℃下攪拌15分鐘，於-78℃下攪拌10分鐘。於-78℃下，滴加(1R,3s,5S)-6-氧雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯(1.31 g)之THF(15 mL)溶液、三氟化硼-二乙醚錯合物(4.6 mL)，攪拌20分鐘。添加飽和氯化銨水溶液(15 mL)，使反應停止，將不溶物利用矽藻土過濾去除。利用乙酸乙酯萃取濾液，利用無水硫酸鈉對有機層進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無色油狀物(1.29 g)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ：1.05 (3 H, d, J = 7.0 Hz)、1.37 - 1.51 (1 H, m)、1.78 - 1.92 (2 H, m)、2.18 - 2.28 (2 H, m)、3.00 (1 H, quint, J = 8.9 Hz)、3.68 (3 H, m)、3.81 - 3.92 (1 H, m)

(b)(1R\*,2R\*,4S\*)-4-(羥甲基)-2-甲基環戊烷-1-醇

於0℃下，向自製造例6(a)所獲得之(1R\*,3S\*,4S\*)-3-羥基-4-甲基環戊烷-1-羧酸甲酯(0.30 g)之THF(10 mL)溶液中，添加氫化鋁鋰(0.14 g)，於室溫下攪拌30分鐘。添加10%氫氧化鈉，使反應停止，將不溶物利用矽藻

土過濾去除之後，利用無水硫酸鈉對有機層進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣用於(c)之合成。

(c)(1R<sup>\*</sup>,2R<sup>\*</sup>,4S<sup>\*</sup>)-2-甲基-4-(三異丙基矽烷氧基甲基)環戊烷-1-醇

於自製造例6(b)所獲得之(1R<sup>\*</sup>,2R<sup>\*</sup>,4S<sup>\*</sup>)-4-(羥甲基)-2-甲基環戊烷-1-醇之二氯甲烷(8.5 mL)溶液中添加咪唑(0.15 g)，於0℃下滴加氯化三異丙基矽烷(0.40 mL)，於同一溫度下攪拌5小時。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無色油狀物(0.37 g)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ: 1.01 - 1.10(24 H, m)、1.41 - 2.05 (5 H, m)、2.26 - 2.34 (1 H, m)、3.56 (2 H, dd, J = 5.9, 1.1 Hz)、3.67 - 3.79 (1 H, m)

(d)4-甲基苯磺酸(1R<sup>\*</sup>,2R<sup>\*</sup>,4S<sup>\*</sup>)-2-甲基-4-(三異丙基矽烷氧基甲基)環戊酯

於自製造例6(c)所獲得之(1R<sup>\*</sup>,2R<sup>\*</sup>,4S<sup>\*</sup>)-2-甲基-4-(三異丙基矽烷氧基甲基)環戊烷-1-醇(0.37 g)之二氯甲烷(5.0 mL)溶液中添加N,N二甲基-4-胺基吡啶(39 mg)、吡啶(0.26 mL)，於0℃下添加對甲苯磺醯氯(0.36 g)。於室溫下攪拌14小時之後，將溶劑減壓蒸餾去除。利用乙酸乙酯將所獲得之殘渣稀釋，利用1 M鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉水、水、飽和食鹽水洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無色油狀物(93 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ: 0.90 (3 H, d, J = 7.0 Hz)、0.97 - 1.07 (21 H, m)、1.62-2.31 (6 H, m)、2.44 (3 H, s)、3.47 - 3.58 (2 H, m)、4.39 (1 H, q, J = 5.9 Hz)、7.32 (2 H, d, J = 8.3 Hz)、7.79 (2 H, d, J

= 8.3 Hz)

(e)三異丙基 $\{(1R^*,3S^*,4R^*)$ -[3-甲基-4-(苯基磺醯基甲基)環戊基]甲氧基}矽烷

於0℃下，向甲基苯基磺(0.22 g)之THF(4.0 mL)溶液中滴加2.6M 正丁基鋰正己烷溶液(0.52 mL)，於相同溫度下攪拌5分鐘。向其中滴加自製造例6(d)所獲得之4-甲基苯磺酸 $(1R^*,2R^*,4S^*)$ -2-甲基-4-(三異丙基矽烷氧基甲基)環戊酯(0.20 g)之THF(3.0 mL)溶液，於55℃下攪拌13小時。利用飽和氯化銨水溶液使反應停止，將溶劑減壓蒸餾去除。利用乙酸乙酯將所獲得之殘渣稀釋，利用水、飽和食鹽水洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無色油狀物(64 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta$  : 0.82 (3 H, d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ )、0.98 - 1.30 (23 H, m)、1.85 - 2.44 (5 H, m)、3.05 (1 H, dd,  $J = 14.0, 8.4 \text{ Hz}$ )、3.22 (1 H, dd,  $J = 14.0, 5.4 \text{ Hz}$ )、3.57 (2 H, d,  $J = 5.9 \text{ Hz}$ )、7.53 - 7.68 (3 H, m)、7.90-7.94 (2 H, m)

(f) $(1r,3R,4S)$ -[(3,4-二甲基環戊基)甲氧基]三異丙基矽烷

對鎂(0.11 g)添加THF(0.50 mL)、2 M氯化甲基鎂-THF(3滴)，於室溫下攪拌15分鐘。其次，添加自製造例6(e)所獲得之三異丙基 $\{(1R^*,3S^*,4R^*)$ -[3-甲基-4-(苯基磺醯基甲基)環戊基]甲氧基}矽烷(0.13 g)之甲醇(5.0 mL)溶液，於50℃下攪拌17小時。利用1 M鹽酸-乙酸乙酯(1:1)溶液使反應停止，利用乙酸乙酯萃取水層。將有機層利用1 M氫氧化鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無

色油狀物(46 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.85 (6 \text{ H, d, } J = 6.5 \text{ Hz})、0.99 - 1.12 (23 \text{ H, m})、1.82 - 2.14 (5 \text{ H, m})、3.58 (2 \text{ H, d, } J = 6.5 \text{ Hz})$

(g)(1r,3R,4S)-(3,4-二甲基環戊基)甲醇

於0℃下，於自製造例6(f)所獲得之(1r,3R,4S)-[(3,4-二甲基環戊基)甲氧基]三異丙基矽烷(0.42 g)之THF(5.0 mL)溶液中添加1 M四丁基氟化銨THF溶液(1.8 mL)，於室溫下攪拌16小時。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無色油狀物(0.21 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.86 (6 \text{ H, d, } J = 6.8 \text{ Hz})、0.92 - 1.05 (2 \text{ H, m})、1.27 (1 \text{ H, br})、1.85 - 2.19 (5 \text{ H, m})、3.54 (2 \text{ H, d, } J = 5.4 \text{ Hz})$

(h)4-甲基苯磺酸(1r,3R,4S)-(3,4-二甲基環戊基)甲酯

於自製造例6(g)所獲得之(1r,3R,4S)-(3,4-二甲基環戊基)甲醇(0.21 g)之二氯甲烷(5.0 mL)溶液中添加三乙胺(0.41 mL)、N-甲基咪唑(0.15 mL)、甲苯磺醯氯(0.44 g)，於室溫下攪拌7小時。將溶劑減壓蒸餾去除，利用乙酸乙酯將所獲得之殘渣稀釋，利用1 M鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉水、水、飽和食鹽水洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣用於(i)之合成。

(i)(1r,3R,4S)-(3,4-二甲基環戊基)乙腈

於自製造例6(h)所獲得之4-甲基苯磺酸(1r,3R,4S)-(3,4-二甲基環戊基)甲酯之N,N二甲基甲醯胺(7.0 mL)溶液中添加氰化鈉(0.15 g)，於75℃下攪拌7小時。利用水將反應液稀釋，利用二乙醚進行萃取。利用水、飽

和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣用於(j)之合成。

(j)(1r,3R,4S)-(3,4-二甲基環戊基)乙酸

於自製造例6(i)所獲得之(1r,3R,4S)-(3,4-二甲基環戊基)乙腈中，添加甲醇(3.7 mL)、2 N氫氧化鈉(7.4 mL)，於100℃下攪拌20小時。將溶劑減壓蒸餾去除，添加1 N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉對有機層進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除，獲得無色油狀物(0.18 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta$  : 0.86 (6 H,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ )、0.91 - 0.99 (2 H, m)、1.96 - 2.10 (4 H, m)、2.15 - 2.32 (1 H, m)、2.37 (2 H, d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ )

實施例24：{2-[(1r,3R,4S)-3,4-二甲基環戊基]-1-羥基乙烷-1,1-二基}雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由自製造例6(j)所獲得之(1r,3R,4S)-(3,4-二甲基環戊基)乙酸(0.17 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.30 g)。

製造例7：以與製造例6相同之方式合成以下之化合物。

(a)(1R<sup>\*</sup>,3R<sup>\*</sup>,4R<sup>\*</sup>)-3-羥基-4-甲基環戊烷-1-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta$  : 0.98 (3 H, d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ )、1.84 - 2.29 (6 H, m)、2.84 - 2.95 (1 H, m)、3.72 (3 H, s)、3.75 - 3.83 (1 H, m)

(b)(1R<sup>\*</sup>,2R<sup>\*</sup>,4R<sup>\*</sup>)-2-甲基-4-(三異丙基矽烷氧基甲基)環戊烷-1-醇

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta$  : 0.91 (3 H, d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ )、1.03 - 1.47 (23 H, m)、1.81 - 1.97 (2 H, m)、2.10 - 2.32 (2 H, m)、2.63 (1 H, d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ )、3.59 - 3.68 (3 H, m)

(c)4-甲基苯磺酸(1R<sup>\*</sup>,2R<sup>\*</sup>,4R<sup>\*</sup>)-2-甲基-4-(三異丙基矽烷氧基甲基)環戊酯

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ : 0.87 (3 H, d, J = 7.0 Hz)、1.00 - 1.09 (21 H, m)、1.22 - 1.76 (3 H, m)、1.97 - 2.17 (3 H, m)、2.44 (3 H, s)、3.51 - 3.57 (2 H, m)、4.37 (1 H, q, J = 6.8 Hz)、7.32 (2 H, d, J = 8.1 Hz)、7.79 (2 H, d, J = 8.1 Hz)

(d)三異丙基{(1R<sup>\*</sup>,3R<sup>\*</sup>,4S<sup>\*</sup>)-[3-甲基-4-(苯基磺醯基甲基)環戊基]甲氧基}矽烷

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ : 0.80 (3 H, d, J = 7.0 Hz)、0.98 - 1.08 (21 H, m)、1.40 - 1.66 (4 H, m)、2.19 - 2.40 (3 H, m)、3.01 (1 H, dd, J = 14.1, 7.8 Hz)、3.19 (1 H, dd, J = 14.1, 5.7 Hz)、3.51 (2 H, d, J = 7.3 Hz)、7.53 - 7.68 (3 H, m)、7.89 - 7.93 (2 H, m)

(e)(1s,3R,4S)-[(3,4-二甲基環戊基)甲氧基]三異丙基矽烷

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ : 0.83 (6 H, d, J = 6.5 Hz)、1.00 - 1.10 (21 H, m)、1.33 - 1.51 (4 H, m)、1.91 - 2.02 (2 H, m)、2.21 - 2.33 (1 H, m)、3.52 (2 H, d, J = 6.5 Hz)

(f)(1s,3R,4S)-(3,4-二甲基環戊基)甲醇

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ : 0.85 (6 H, d, J = 6.5 Hz)、1.41 - 1.62 (4 H, m)、1.91 - 2.07 (2 H, m)、2.29 (1 H, sept, J = 8.1 Hz)、3.48 (2 H, d, J = 7.3 Hz)

(g)(1s,3R,4S)-(3,4-二甲基環戊基)乙酸

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ : 0.84 (6 H, d, J = 6.8 Hz)、1.37 - 1.47 (2 H, m)、1.58 - 1.66 (2 H, m)、1.98 - 2.10 (2 H, m)、2.34 (2 H, d,

$J = 7.8 \text{ Hz}$ )、2.42 - 2.60 (1 H, m)

實施例25：{2-[(1s,3R,4S)-3,4-二甲基環戊基]-1-羥基乙烷-1,1-二基}雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(1s,3R,4S)-(3,4-二甲基環戊基)乙酸(0.29 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.50 g)。

製造例8：(a)(3,3,4,4-四甲基亞環戊基)乙酸乙酯

於六甲基二矽氮烷(0.75 g)之THF(5.0 mL)溶液中，於冰浴冷卻下添加2.65 M正丁基鋰正己烷溶液(1.8 mL)、膦醯基乙酸三乙酯(0.86 mL)，攪拌10分鐘。於冰浴冷卻下添加3,3,4,4-四甲基環戊酮(0.50 g)之THF(5.0 mL)溶液，於室溫下攪拌5小時。將溶劑減壓蒸餾去除，利用乙酸乙酯將所獲得之殘渣稀釋，利用水、飽和食鹽水洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無色油狀物(0.54 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta$  : 0.90 (6 H, s)、0.92 (6 H, s)、1.27 (3 H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ )、2.42 (2 H, s)、2.75 (2 H, s)、4.14 (2 H, q,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ )、5.73(1 H, quint,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ )

(b)2-(3,3,4,4-四甲基亞環戊基)乙醇

於自製造例8(a)所獲得之(3,3,4,4-四甲基亞環戊基)乙酸乙酯(0.52 g)之THF(10 mL)溶液中，添加1.04 M二異丁基鋁正己烷溶液(6.0 mL)，於室溫下攪拌15分鐘。添加1 M鹽酸，使反應停止，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥，將溶劑減壓蒸餾去除。將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無色油狀物(0.42 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.87 (6 \text{ H, s})、0.90 (6 \text{ H, s})、2.23 (2 \text{ H, s})、2.26 (2 \text{ H, s})、4.09 (2 \text{ H, br})、5.41 - 5.49 (1 \text{ H, m})$

(c)三異丙基[2-(3,3,4,4-四甲基亞環戊基)乙氧基]矽烷

於自製造例8(b)所獲得之2-(3,3,4,4-四甲基亞環戊基)乙醇(0.25 g)之二氯甲烷(5.0 mL)溶液中，添加咪唑(0.20 g)、氯化三異丙基矽烷(0.38 mL)，於室溫下攪拌15分鐘。添加1 M鹽酸，使反應停止，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥，將溶劑減壓蒸餾去除。將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無色油狀物(0.54 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.86 (6 \text{ H, s})、0.88 (6 \text{ H, s})、1.02 - 1.10 (21 \text{ H, m})、2.14 (2 \text{ H, s})、2.25 (2 \text{ H, s})、4.15 - 4.21 (2 \text{ H, m})、5.34 - 5.42 (1 \text{ H, m})$

(d)三異丙基[2-(3,3,4,4-四甲基環戊基)乙氧基]矽烷

於自製造例8(c)所獲得之三異丙基[2-(3,3,4,4-四甲基亞環戊基)乙氧基]矽烷(0.54 g)之乙酸乙酯(5.0 mL)溶液中，添加5%鈀活性碳(0.11 g)，於氫氣環境下，於室溫下攪拌18小時。利用矽藻土過濾去除不溶物，將溶劑減壓蒸餾去除。將所獲得之殘渣用於(e)之合成。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.84 (6 \text{ H, s})、0.85 (6 \text{ H, s})、1.00 - 1.08 (21 \text{ H, m})、1.28 (2 \text{ H, dd, } J = 13.0, 7.3 \text{ Hz})、1.60 (2 \text{ H, d, } J = 7.0 \text{ Hz})、1.73 (2 \text{ H, dd, } J = 13.0, 9.7 \text{ Hz})、1.97 - 2.14 (1 \text{ H, m})、3.63 (2 \text{ H, t, } J = 7.0 \text{ Hz})$

(e)2-(3,3,4,4-四甲基環戊基)乙醇

於自製造例8(d)所獲得之三異丙基[2-(3,3,4,4-四甲基環戊基)乙氧基]

矽烷之THF(5.0 mL)溶液中，添加1 M四丁基氟化銨-THF溶液(2.2 mL)，於室溫下攪拌1小時。將溶劑減壓蒸餾去除而獲得殘渣，將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法進行精製，獲得無色油狀物(0.22 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta$  : 0.85 (6 H, s)、0.86 (6 H, s)、1.29 (2 H, dd,  $J = 13.0, 7.3 \text{ Hz}$ )、1.62 (2 H, q,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ )、1.75 (2 H, dd,  $J = 13.0, 9.5 \text{ Hz}$ )、2.02 - 2.16 (1 H, m)、3.62 (2 H, t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ )

(f)(3,3,4,4-四甲基環戊基)乙酸

於自製造例8(e)所獲得之2-(3,3,4,4-四甲基環戊基)乙醇(0.22 g)之乙腈(2.0 mL)溶液中添加水(2.0 mL)、檸檬酸(0.37 g)、亞氯酸鈉(0.22 g)、2-氮雜金剛烷-N-氧自由基(10 mg)，於室溫下攪拌1小時。利用亞硫酸氫鈉使反應停止，將溶劑減壓蒸餾去除。將所獲得之殘渣溶解於1 M氫氧化鈉，利用二異丙基醚洗淨，添加4 M鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥，將溶劑減壓蒸餾去除，獲得無色油狀物(0.22 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) \delta$  : 0.86 (6 H, s)、0.87 (6 H, s)、1.32 (2 H, dd,  $J = 13.2, 7.3 \text{ Hz}$ )、1.84 (2 H, dd,  $J = 13.2, 9.2 \text{ Hz}$ )、2.36 - 2.52 (3 H, m)

實施例26：[1-羥基-2-(3,3,4,4-四甲基環戊基)乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由自製造例8(f)所獲得之(3,3,4,4-四甲基環戊基)乙酸(0.22 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.36 g)。

實施例27：(2-環己基-1-羥基乙烷-1,1-二基)雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由環己基乙酸(6.0 g)合成，以無色固體之形

式獲得標題化合物(12.7 g)。

實施例28：(2-環己基-1-羥基丙烷-1,1-二基)雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由2-環己基丙酸(0.34 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.13 g)。

實施例29：[2-(4,4-二甲基環己基)-1-羥基丙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由2-(4,4-二甲基環己基)丙酸(0.80 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(1.15 g)。

實施例30：[1-羥基-2-(1-甲基環己基)乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(1-甲基環己基)乙酸(0.34 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.51 g)。

實施例31：[2-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-1-羥基乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙酸(0.60 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(1.20 g)。

實施例32：[2-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-1-羥基丙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由2-(2-雙環[2.2.1]庚烷-2-基)丙酸(0.76 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(1.29 g)。

實施例33：[(1R\*,2S\*,4S\*)-2-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-1-羥基乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(1R\*,2S\*,4S\*)-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙酸(1.12 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(1.84 g)。

實施例34：[(1R\*,2R\*,4S\*)-2-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-1-羥基乙烷-

1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(1R\*,2R\*,4S\*)-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)乙酸(1.00 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(1.46 g)。

實施例35：[1-羥基-2-(3,3,5,5-四甲基環己基)乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(3,3,5,5-四甲基環己基)乙酸(0.60 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.60 g)。

製造例9：(a)(3,3,5,5-四甲基亞環己基)乙酸乙酯

以與製造例8(a)相同之方式由3,3,5,5-四甲基環己烷-1-酮(2.31 g)合成，獲得無色油狀物(1.5 g)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ：0.96 (6 H, s)、0.98 (6 H, s)、1.28 (3 H, t, J = 7.1 Hz)、1.33 (2 H, s)、1.96 (2 H, s)、2.62 (2 H, s)、4.15 (2 H, q, J = 7.1 Hz)、5.69 (1 H, s)

(b)(3,3,5,5-四甲基亞環己基)乙酸

於自製造例9(a)所獲得之(3,3,5,5-四甲基亞環己基)乙酸乙酯中，添加甲醇(5.0 mL)、THF(5.0 mL)、4 M氫氧化鈉(10 mL)，於室溫下攪拌5小時。將溶劑減壓蒸餾去除，添加1 M鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鈉對有機層進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除，獲得無色固體(1.94 g)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ：0.97 (6 H, s)、0.99 (6 H, s)、1.35 (2 H, s)、1.96 (2 H, s)、2.63 (2 H, s)、5.73 (1 H, s)

實施例36：[1-羥基-2-(3,3,5,5-四甲基亞環己基)乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由自製造例9(b)所獲得之(3,3,5,5-四甲基亞環己基)乙酸(0.59 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.74 g)。

實施例37：{1-羥基-2-[(1r,4r)-4-甲基環己基]乙烷-1,1-二基}雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(1r,4r)-(4-甲基環己基)乙酸(1.00 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(1.38 g)。

實施例38：[2-(4,4-二甲基環己基)-1-羥基乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(4,4-二甲基環己基)乙酸(0.39 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.61 g)。

實施例39：[1-羥基-2-(4-丙基環己基)乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(4-丙基環己基)乙酸(1.13 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(1.98 g)。

實施例40：[1-羥基-2-(四氫-2H-噻喃-4-基)乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(四氫噻喃-4-基)乙酸(0.19 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.35 g)。

實施例41：[1-羥基-2-(四氫噻吩-3-基)乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由(四氫噻吩-3-基)乙酸(0.14 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.28 g)。

實施例42：[1-羥基-2-(四氫噻吩-3-基)丙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由2-(四氫噻吩-3-基)丙酸(0.33 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.47 g)。

實施例43：[1-羥基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙烷-1,1-二基]雙膦酸二鈉

鈉

以與實施例1相同之方式由(四氫-2H-吡喃-4-基)乙酸(1.16 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(1.12 g)。

實施例44：(2-環庚基-1-羥基乙烷-1,1-二基)雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由環庚基乙酸(0.69 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(1.20 g)。

實施例45：(2-環庚基-1-羥基丙烷-1,1-二基)雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由2-環庚基丙酸(1.00 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(1.50 g)。

實施例46：(2-環辛基-1-羥基乙烷-1,1-二基)雙膦酸二鈉

以與實施例1相同之方式由環辛基乙酸(0.98 g)合成，以無色固體之形式獲得標題化合物(1.60 g)。

實施例47：(2-環己基-1-羥基乙烷-1,1-二基)雙膦酸

於實施例化合物27(20.0 g)中，添加水(300 mL)、Dowex 50×8(H-Form)(159 mL)，於室溫下攪拌19小時。對反應液進行過濾後，進行減壓濃縮，以無色固體之形式獲得標題化合物(17.2 g)。

實施例48：(2-環己基-1-羥基乙烷-1,1-二基)雙膦酸二鋰

於實施例化合物47(0.58 g)中，添加水(9.0 mL)、乙醇(9.0 mL)、氫氧化鋰一水合物(0.17 g)，攪拌2小時後，對反應液進行過濾，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.51 g)。

實施例49：(2-環己基-1-羥基乙烷-1,1-二基)雙膦酸四鈉

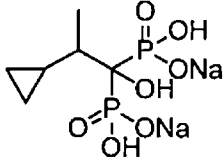
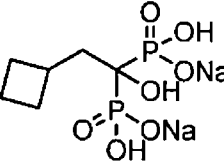
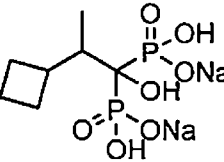
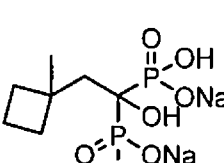
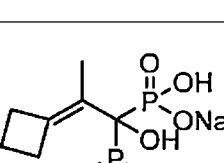
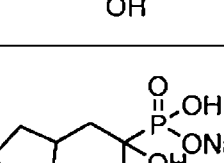
於實施例化合物47(0.29 g)中，添加水(6.0 mL)、甲醇(6.0 mL)、5 M甲醇鈉甲醇溶液(0.80 mL)，於室溫下攪拌2小時後，對反應液進行過

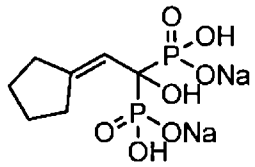
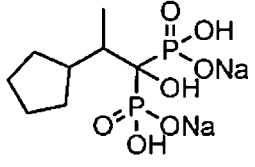
濾，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.37 g)。

實施例50：(2-環己基-1-羥基乙烷-1,1-二基)雙磷酸二鉀

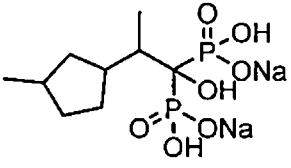
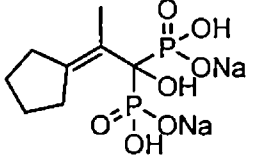
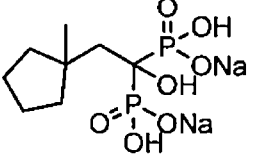
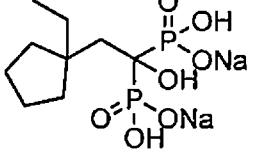
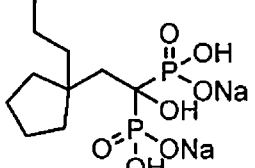
於實施例化合物47(0.30 g)中，添加水(5.0 mL)、氫氧化鉀(0.14 g)，於室溫下攪拌18小時。將反應液減壓濃縮，以無色固體之形式獲得標題化合物(0.37 g)。

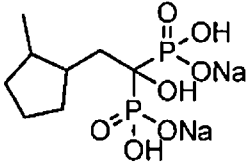
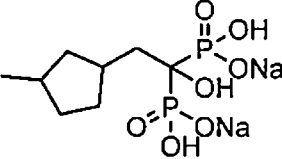
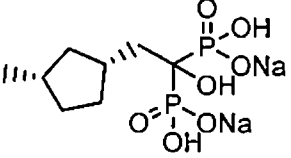
[表1]

| Ex.  | 結構                                                                                  | 數據                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 實施例1 |    | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.01 - 0.23 (1 \text{ H}, \text{m})、0.34 - 0.63 (3 \text{ H}, \text{m})、1.00 - 1.20 (1 \text{ H}, \text{m})、1.31 (3 \text{ H}, \text{d}, J = 7.3 \text{ Hz})、1.60 - 1.78 (1 \text{ H}, \text{m})$<br>MS m/z : 259(M-2Na+H) <sup>-</sup> |
| 實施例2 |   | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.65 - 1.95 (4 \text{ H}, \text{m})、2.00 - 2.20 (4 \text{ H}, \text{m})、2.70 - 2.92 (1 \text{ H}, \text{m})$<br>MS m/z : 259(M-2Na+H) <sup>-</sup>                                                                                      |
| 實施例3 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.09 (3 \text{ H}, \text{d}, J = 7.3 \text{ Hz})、1.57 - 2.22 (7 \text{ H}, \text{m})、2.70 - 2.9 (1 \text{ H}, \text{m})$<br>MS m/z : 273(M-2Na+H) <sup>-</sup>                                                                          |
| 實施例4 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.36 (3 \text{ H}, \text{s})、1.62 - 2.01 (4 \text{ H}, \text{m})、2.06 (2 \text{ H}, \text{t}, J = 8.5 \text{ Hz})、2.19 (2 \text{ H}, \text{t}, J = 13.0 \text{ Hz})$<br>MS m/z : 273(M-2Na+H) <sup>-</sup>                              |
| 實施例5 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.72 (3 \text{ H}, \text{s})、1.92 (2 \text{ H}, \text{quint}, J = 8.1 \text{ Hz})、2.63 - 2.78 (2 \text{ H}, \text{m})、2.91 - 3.08 (2 \text{ H}, \text{m})$<br>MS m/z : 271(M-2Na+H) <sup>-</sup>                                        |
| 實施例6 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.11 - 1.27 (2 \text{ H}, \text{m})、1.44 - 1.71 (4 \text{ H}, \text{m})、1.87 - 2.00 (2 \text{ H}, \text{m})、2.03 - 2.17 (2 \text{ H}, \text{m})、2.18 - 2.31 (1 \text{ H}, \text{m})$<br>MS m/z : 273(M-2Na+H) <sup>-</sup>              |

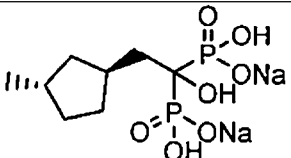
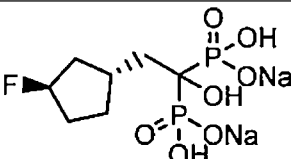
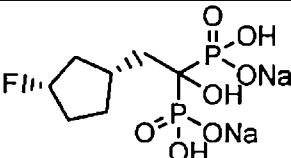
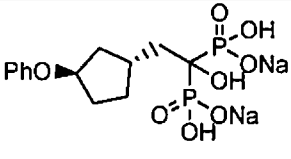
|      |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 實施例7 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.43 - 1.82 (4 \text{ H}, \text{ m})、$<br>$2.29 - 2.45 (2 \text{ H}, \text{ m})、2.49 - 2.62 (2 \text{ H}, \text{ m})、5.61 (1 \text{ H}, \text{ br})$<br>$\text{MS m/z} : 271(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                               |
| 實施例8 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.12 (3 \text{ H}, \text{ d}, J = 6.5 \text{ Hz})、$<br>$1.18 - 1.35 (2 \text{ H}, \text{ m})、1.35 - 1.60 (4 \text{ H}, \text{ m})、$<br>$1.73 - 1.89 (2 \text{ H}, \text{ m})、2.15 - 2.49 (2 \text{ H}, \text{ m})$<br>$\text{MS m/z} : 287(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$ |

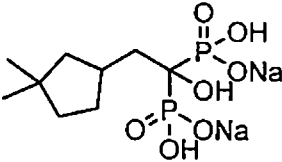
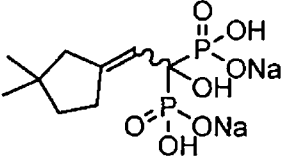
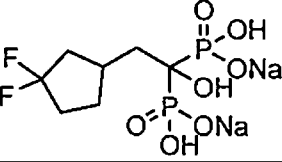
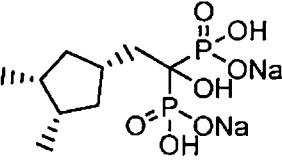
[表2]

| Ex.   | 結構                                                                                  | 數據                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 實施例9  |    | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.82 - 1.20 (8 \text{ H}, \text{ m})、$<br>$1.20 - 1.50 (1 \text{ H}, \text{ m})、1.58 - 2.02 (4 \text{ H}, \text{ m})、$<br>$2.18 - 2.40 (1 \text{ H}, \text{ m})、2.56 - 2.87 (1 \text{ H}, \text{ m})$<br>$\text{MS m/z} : 301(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$ |
| 實施例10 |   | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.46 - 1.70 (4 \text{ H}, \text{ m})、$<br>$1.86 (3 \text{ H}, \text{ s})、$<br>$2.18 - 2.32 (2 \text{ H}, \text{ m})、2.50 - 2.68 (2 \text{ H}, \text{ m})$<br>$\text{MS m/z} : 285(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                             |
| 實施例11 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.17 (3 \text{ H}, \text{ s})、1.45 -$<br>$1.72 (8 \text{ H}, \text{ m})、$<br>$2.19 (2 \text{ H}, \text{ t}, J = 14.4 \text{ Hz})$<br>$\text{MS m/z} : 287(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                     |
| 實施例12 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.86 (3 \text{ H}, \text{ t}, J = 7.6 \text{ Hz})、$<br>$1.42 - 1.73 (10 \text{ H}, \text{ m})、2.15 (2 \text{ H}, \text{ t}, J = 14.7 \text{ Hz})$<br>$\text{MS m/z} : 301(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                     |
| 實施例13 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.85 (3 \text{ H}, \text{ t}, J = 7.0 \text{ Hz})、$<br>$1.22 - 1.43 (2 \text{ H}, \text{ m})、1.44 - 1.73 (10 \text{ H}, \text{ m})、$<br>$2.15 (2 \text{ H}, \text{ t}, J = 14.7 \text{ Hz})$<br>$\text{MS m/z} : 315(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$          |

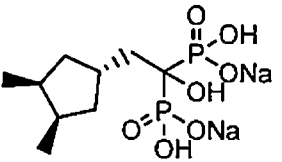
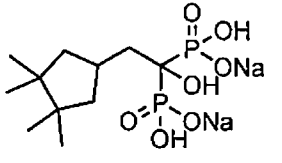
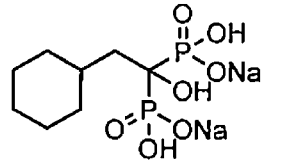
|       |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 實施例14 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.76 - 0.97 (3 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.01 - 1.93 (7 \text{ H}, \text{m})、1.94 - 2.40 (3 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 287(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                                                                                                                                            |
| 實施例15 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.63 - 0.84 (1 \text{ H}, \text{m})、$<br>$0.85 - 0.99 (3 \text{ H}, \text{m})、0.99 - 1.36 (2 \text{ H}, \text{m})、1.40 - 1.52$<br>$(1 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.62 - 2.14 (5 \text{ H}, \text{m})、2.19 - 2.49 (1 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 287(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                     |
| 實施例16 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.76 (1 \text{ H}, \text{q}, J = 10.8$<br>$\text{Hz})、$<br>$0.95 (3 \text{ H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz})、1.07 - 1.37 (2 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.64 - 1.79 (1 \text{ H}, \text{m})、1.81 - 1.96 (2 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.98 - 2.15 (3 \text{ H}, \text{m})、2.19 - 2.34 (1 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 287(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$ |

[表3]

| Ex.   | 結構                                                                                  | 數據                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 實施例17 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.94 (3 \text{ H}, \text{d}, J = 6.8$<br>$\text{Hz})、$<br>$1.03 - 1.28 (2 \text{ H}, \text{m})、1.43 - 1.54 (2 \text{ H}, \text{m})、1.73 - 1.86$<br>$(1 \text{ H}, \text{m})、1.90 - 2.11 (4 \text{ H}, \text{m})、2.36 - 2.50 (1 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 287(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                        |
| 實施例18 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.18 - 2.35 (8 \text{ H}, \text{m})、$<br>$2.47 - 2.68 (1 \text{ H}, \text{m})、5.12 - 5.39 (1 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 291(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                                                                                                                          |
| 實施例19 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.28 - 2.50 (9 \text{ H}, \text{m})、$<br>$5.08 - 5.36 (1 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 291(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                                                                                                                                                              |
| 實施例20 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.23 - 1.44 (1 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.54 - 1.81 (2 \text{ H}, \text{m})、1.97 - 2.30 (5 \text{ H}, \text{m})、$<br>$2.49 - 2.70 (1 \text{ H}, \text{m})、4.89 - 4.99 (1 \text{ H}, \text{m})、$<br>$6.89 - 7.09 (3 \text{ H}, \text{m})、7.38 (2 \text{ H}, \text{t}, J = 8.1 \text{ Hz})$<br>$\text{MS m/z} : 365(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$ |

|       |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 實施例21 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.72 - 1.00 (1 \text{ H}, \text{ m})、$<br>$0.83 (3 \text{ H}, \text{ s})、$<br>$0.87 (3 \text{ H}, \text{ s})、1.10 - 1.34 (3 \text{ H}, \text{ m})、1.52 - 1.69 (1 \text{ H}, \text{ m})、$<br>$1.76 - 1.99 (3 \text{ H}, \text{ m})、2.23 - 2.45 (1 \text{ H}, \text{ m})$<br>$\text{MS m/z} : 301(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$ |
| 實施例22 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.78 - 1.00 (6 \text{ H}, \text{ m})、$<br>$1.20 - 1.60 (2 \text{ H}, \text{ m})、1.93 - 2.31 (2 \text{ H}, \text{ m})、$<br>$2.32 - 2.74 (2 \text{ H}, \text{ m})、5.30 - 5.48 (1 \text{ H}, \text{ m})$<br>$\text{MS m/z} : 299(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                   |
| 實施例23 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.36 - 1.57 (1 \text{ H}, \text{ m})、$<br>$1.66 - 2.27 (6 \text{ H}, \text{ m})、2.38 - 2.71 (2 \text{ H}, \text{ m})$<br>$\text{MS m/z} : 309(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                                                                                                   |
| 實施例24 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.85 (6 \text{ H}, \text{ d}, J = 6.5 \text{ Hz})、$<br>$0.90 - 1.03 (2 \text{ H}, \text{ m})、1.86 - 2.34 (7 \text{ H}, \text{ m})$<br>$\text{MS m/z} : 301(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                                                                                      |

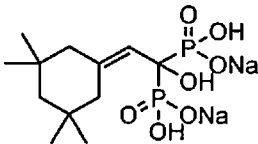
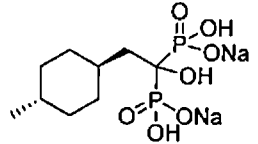
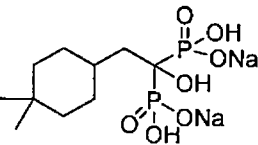
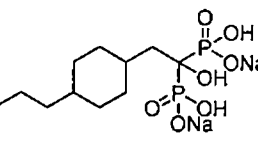
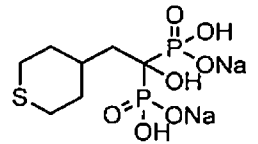
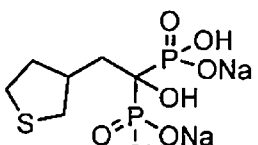
[表4]

| Ex.   | 結構                                                                                  | 數據                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 實施例25 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.82 (6 \text{ H}, \text{ d}, J = 6.8 \text{ Hz})、$<br>$1.38 - 1.52 (2 \text{ H}, \text{ m})、1.58 - 1.70 (2 \text{ H}, \text{ m})、$<br>$1.90 - 2.15 (4 \text{ H}, \text{ m})、2.55 (1 \text{ H}, \text{ sept}, J = 7.6 \text{ Hz})$<br>$\text{MS m/z} : 301(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                               |
| 實施例26 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.84 (6 \text{ H}, \text{ s})、$<br>$1.40 (2 \text{ H}, \text{ dd}, J = 13.0, 7.3 \text{ Hz})、$<br>$1.88 (2 \text{ H}, \text{ dd}, J = 13.0, 9.5 \text{ Hz})、$<br>$2.07 (2 \text{ H}, \text{ dt}, J = 5.4, 13.5 \text{ Hz})、2.46 - 2.60 (1 \text{ H}, \text{ m})$<br>$\text{MS m/z} : 329(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                 |
| 實施例27 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 400 \text{ MHz}) \delta : 0.89 - 1.04 (2 \text{ H}, \text{ m})、$<br>$1.07 - 1.19 (1 \text{ H}, \text{ m})、1.20 - 1.33 (2 \text{ H}, \text{ m})、$<br>$1.54 - 1.67 (3 \text{ H}, \text{ m})、1.78 - 1.93 (5 \text{ H}, \text{ m})$<br>$^{31}\text{P-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 162 \text{ MHz}) \delta : 19.26$<br>$\text{MS m/z} : 287(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$ |

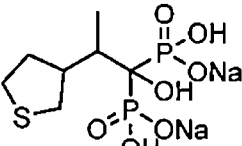
|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 實施例28 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.90 - 1.49 (9 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.50 - 1.73 (3 \text{ H}, \text{m})、1.80 - 2.22 (3 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 301(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                                     |
| 實施例29 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.86 (6 \text{ H}, \text{s})、$<br>$1.14 (3 \text{ H}, \text{d}, J = 7.3 \text{ Hz})、1.19 - 1.60 (7 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.65 - 1.76 (1 \text{ H}, \text{m})、1.94 - 2.25 (2 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 329(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$ |
| 實施例30 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.15 (3 \text{ H}, \text{s})、$<br>$1.19 - 1.56 (10 \text{ H}, \text{m})、2.05 (2 \text{ H}, \text{t}, J = 14.0 \text{ Hz})$<br>$\text{MS m/z} : 301(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                             |
| 實施例31 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.08 - 1.30 (4 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.32 - 1.66 (4 \text{ H}, \text{m})、1.75 - 2.03 (2 \text{ H}, \text{m})、$<br>$2.04 - 2.25 (3 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 299(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                           |
| 實施例32 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.01 - 1.24 (6 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.26 - 1.50 (5 \text{ H}, \text{m})、1.94 - 2.23 (3 \text{ H}, \text{m})、$<br>$2.34 - 2.48 (1 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 313(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                           |

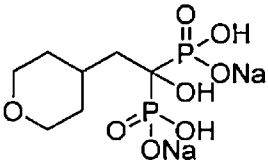
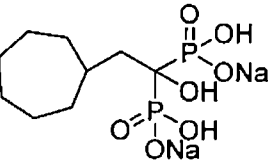
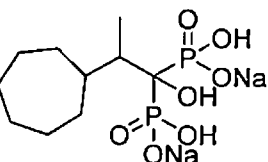
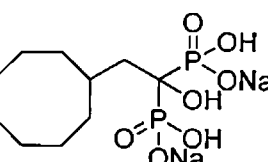
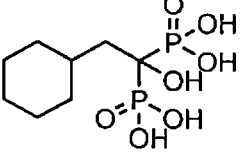
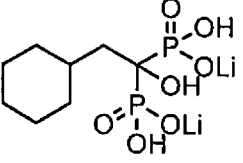
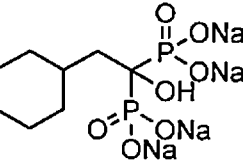
[表5]

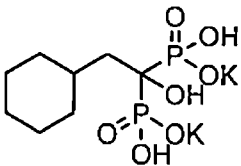
| Ex.   | 結構 | 數據                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 實施例33 |    | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.03 - 1.25 (4 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.26 - 1.64 (4 \text{ H}, \text{m})、1.73 - 2.16 (3 \text{ H}, \text{m})、$<br>$2.15 (2 \text{ H}, \text{s})$<br>$\text{MS m/z} : 299(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                                                                                                                            |
| 實施例34 |    | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.70 - 1.57 (7 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.84 - 2.25 (6 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 299(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 實施例35 |    | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.74 (1 \text{ H}, \text{t}, J = 12.4 \text{ Hz})、$<br>$0.84 (6 \text{ H}, \text{s})、0.99 (6 \text{ H}, \text{s})、0.92 - 1.07 (1 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.14 - 1.31 (1 \text{ H}, \text{m})、1.65 (2 \text{ H}, \text{d}, J = 13.0 \text{ Hz})、$<br>$1.76 - 1.96 (2 \text{ H}, \text{m})、2.18 - 2.37 (1 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 343(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$ |

|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 實施例36 |    | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.92 (6 \text{ H}, \text{s})、0.95 (6 \text{ H}, \text{s})、$<br>$1.27 (2 \text{ H}, \text{s})、1.90 (2 \text{ H}, \text{br})、2.32 (2 \text{ H}, \text{br})、$<br>$5.56 (1 \text{ H}, \text{t}, J = 5.9 \text{ Hz})$<br>$\text{MS m/z} : 341(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                              |
| 實施例37 |    | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.83 (3 \text{ H}, \text{d}, J = 6.5 \text{ Hz})、$<br>$0.86 - 1.08 (4 \text{ H}, \text{m})、1.14 - 1.36 (1 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.55 - 1.68 (2 \text{ H}, \text{m})、1.72 - 1.95 (5 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 301(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                 |
| 實施例38 |    | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.86 (6 \text{ H}, \text{s})、$<br>$1.12 - 1.37 (6 \text{ H}, \text{m})、1.62 - 1.97 (5 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 315(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                                                                                                   |
| 實施例39 |    | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 0.80 - 1.04 (6 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.10 - 1.60 (8 \text{ H}, \text{m})、1.65 - 2.00 (5 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 329(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                                                                                            |
| 實施例40 |  | $^1\text{H-NMR}(270 \text{ MHz})\delta(\text{D}_2\text{O}):1.35 (2\text{H}, \text{ddd}, J = 14.6,$<br>$10.8, 3.5 \text{ Hz})、$<br>$1.82 - 2.06 (3 \text{ H}, \text{m})、2.16 - 2.28 (2 \text{ H}, \text{m})、2.52 -$<br>$2.78 (4 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 305(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                        |
| 實施例41 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.53 - 1.69 (1 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.99 - 2.24 (2 \text{ H}, \text{m})、2.26 - 2.41 (1 \text{ H}, \text{m})、$<br>$2.51 - 2.71 (2 \text{ H}, \text{m})、2.76 - 2.93 (2 \text{ H}, \text{m})、$<br>$3.12 (1 \text{ H}, \text{dd}, J = 9.7, 5.9 \text{ Hz})$<br>$\text{MS m/z} : 291(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$ |

[表6]

| Ex.   | 結構                                                                                  | 數據                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 實施例42 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.16 - 1.24 (3 \text{ H},$<br>$\text{m})、$<br>$1.41 - 1.80 (1 \text{ H}, \text{m})、2.24 - 2.68 (3 \text{ H}, \text{m})、$<br>$2.70 - 2.93 (3 \text{ H}, \text{m})、3.04 (1 \text{ H}, \text{dd}, J = 6.5, 9.5 \text{ Hz})$<br>$\text{MS m/z} : 305(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$ |

|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 實施例43 |    | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.25 - 1.45 (2 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.84 - 2.03 (4 \text{ H}, \text{m})、2.10 - 2.30 (1 \text{ H}, \text{m})、$<br>$3.45 - 3.58 (2 \text{ H}, \text{m})、3.88 - 4.00 (2 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 289(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                         |
| 實施例44 |    | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.20 - 1.67 (10 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.80 - 2.02 (4 \text{ H}, \text{m})、2.03 - 2.17 (1 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 301(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                                                                                                      |
| 實施例45 |    | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.12 (3 \text{ H}, \text{d}, J = 7.0 \text{ Hz})、$<br>$1.16 - 1.30 (1 \text{ H}, \text{m})、1.36 - 1.70 (10 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.88 - 2.02 (1 \text{ H}, \text{m})、2.08 - 2.26 (1 \text{ H}, \text{m})、$<br>$2.30 - 2.42 (1 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 315(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                 |
| 實施例46 |   | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 270 \text{ MHz}) \delta : 1.30 - 1.74 (12 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.75 - 2.05 (4 \text{ H}, \text{m})、2.10 - 2.25 (1 \text{ H}, \text{m})$<br>$\text{MS m/z} : 315(\text{M}-2\text{Na}+\text{H})^-$                                                                                                                                                      |
| 實施例47 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 400\text{MHz}) \delta : 0.87 - 1.02 (2 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.03 - 1.29 (3 \text{ H}, \text{m})、1.50 - 1.66 (3 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.76 - 1.91 (5 \text{ H}, \text{m})$<br>$^{31}\text{P-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 162\text{MHz}) \delta : 20.37$<br>$\text{MS m/z} : 287(\text{M}-\text{H})^-$                                                 |
| 實施例48 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 400\text{MHz}) \delta : 0.91 - 1.04 (2 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.07 - 1.20 (1 \text{ H}, \text{m})、1.21 - 1.34 (2 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.55 - 1.68 (3 \text{ H}, \text{m})、1.79 - 1.95 (5 \text{ H}, \text{m})$<br>$^{31}\text{P-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 162\text{MHz}) \delta : 19.39$<br>$\text{MS m/z} : 287(\text{M}-2\text{Li}+\text{H})^-$  |
| 實施例49 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 400\text{MHz}) \delta : 0.87 - 1.01 (2 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.06 - 1.19 (1 \text{ H}, \text{m})、1.20 - 1.33 (2 \text{ H}, \text{m})、$<br>$1.52 - 1.65 (3 \text{ H}, \text{m})、1.75 - 1.95 (5 \text{ H}, \text{m})$<br>$^{31}\text{P-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 162\text{MHz}) \delta : 19.61$<br>$\text{MS m/z} : 287(\text{M}-4\text{Na}+3\text{H})^-$ |

|       |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 實施例50 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 400\text{MHz}) \delta$ : 0.89 - 1.03 (2 H, m) 、<br>1.06 - 1.19 (1 H, m) 、 1.20 - 1.33 (2 H, m) 、<br>1.53 - 1.67 (3 H, m) 、 1.78 - 1.93 (5 H, m)<br>$^{31}\text{P-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 162\text{MHz}) \delta$ : 19.37<br>MS m/z : 287(M-2K+H) $^-$ . |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

試驗例：維他命D3誘發大鼠血管鈣化模型中之異位鈣化抑制作用

以體重為指標對雄性Wistar/ST大鼠實施分群(1群6隻)，將維生素D3(和光純藥工業股份有限公司)按125000 IU/kg反覆皮下投予3天，以誘發血管鈣化。受驗物質係自維生素D3之投予日開始按1天1次之方式反覆經口投予2週。再者，投予受驗物質約6小時前至投予約2小時後使大鼠斷食。於最後投予第二天，於異氟烷麻醉下，自下大動脈進行放血，其後摘出大動脈起始部至後肢分支部之大動脈。將大動脈切碎後，添加1 N鹽酸5 mL進行破碎，於室溫下放置1小時後，於4℃下以15000 rpm之速度離心15分鐘，將所獲得之上清液作為測定試樣。使用Wako磷C-試驗(和光純藥工業股份有限公司)對測定試樣中之磷量進行測定，設為鈣化之指標。求出各群之大動脈磷量之平均值，算出相對於對照組(介質投予)之利用受驗物質投予獲得之鈣化抑制率(表7)。

[表7]

利用受驗物質投予獲得之異位鈣化之抑制率

| 實施例 | 用量<br>(mg/kg) | 抑制率<br>(%) | 實施例 | 用量<br>(mg/kg) | 抑制率<br>(%) |
|-----|---------------|------------|-----|---------------|------------|
| 3   | 10            | 64         | 20  | 5             | 46         |
| 4   | 5             | 39         | 21  | 5             | 68         |
| 6   | 30            | 95         | 23  | 5             | 43         |
| 7   | 5             | 51         | 24  | 5             | 93         |
| 8   | 3             | 22         | 25  | 5             | 64         |
| 11  | 5             | 57         | 26  | 5             | 66         |
| 12  | 5             | 28         | 27  | 5             | 82         |

|    |   |    |    |    |    |
|----|---|----|----|----|----|
| 13 | 5 | 53 | 28 | 30 | 95 |
| 14 | 5 | 29 | 30 | 5  | 47 |
| 15 | 5 | 87 | 31 | 3  | 29 |
| 16 | 5 | 75 | 35 | 5  | 71 |
| 17 | 5 | 80 | 44 | 10 | 95 |
| 18 | 5 | 53 |    |    |    |

製劑例1(錠劑)：於1片錠劑中，以成為實施例1(50 mg)、乳糖(73 mg)、玉米澱粉(15 mg)、交聯羧甲基纖維素鈉(7.5 mg)、羥丙基纖維素(3 mg)、硬脂酸鎂(1.5 mg)之方式利用流動層製造顆粒，與潤滑劑混合後，進行打錠。

製劑例2(注射劑)：適量添加實施例1(1 mg)、D-甘露醇(200 mg)、pH值調節劑，藉由冷凍乾燥法來製造注射劑。

[產業上之可利用性]

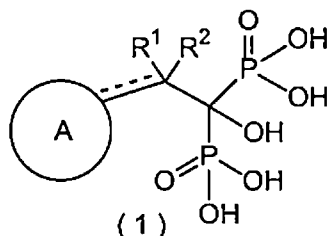
本發明之化合物具有優異之異位鈣化抑制作用，尤其是對血管鈣化相關之疾病之預防及/或治療有用。

# 【發明申請專利範圍】

## 【第1項】

一種雙膦酸化合物或其藥學上容許之鹽，其由下述通式(1)表示：

[化1]



(式中，-----部分表示單鍵或雙鍵，A表示C<sub>3-8</sub>之飽和環狀烴、或者包含硫原子或氧原子之C<sub>3-8</sub>之飽和雜環(該飽和環狀烴或飽和雜環亦可經1~6個選自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>6-10</sub>芳氧基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基及鹵素原子中之基取代)；R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>分別獨立地表示C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>6-10</sub>芳氧基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、鹵素原子或氫原子，但是，於-----部分為雙鍵之情形時，不存在R<sup>2</sup>)。

## 【第2項】

如請求項1之雙膦酸化合物或其藥學上容許之鹽，其中通式(1)中，-----部分為單鍵。

## 【第3項】

如請求項1之雙膦酸化合物或其藥學上容許之鹽，其中A為C<sub>3-8</sub>之飽和環狀烴、或者包含硫原子或氧原子之C<sub>3-8</sub>之飽和雜環(該飽和環狀烴或飽和雜環亦可經選自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>6-10</sub>芳氧基、鹵素原子中之1~4個進行取代)。

## 【第4項】

如請求項1之雙膦酸化合物或其藥學上容許之鹽，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 分別獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基、鹵素原子或氫原子。

**【第5項】**

一種醫藥組合物，其含有如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽。

**【第6項】**

一種伴隨異位鈣化之疾病之預防治療藥，其以如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽作為有效成分。

**【第7項】**

一種如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽之用途，其用於製造伴隨異位鈣化之疾病之預防治療藥。