

公告本

295587

申請日期	83.2.4
案號	83100925
類別	607F9/44, A61K31/66 Int.·C1 ⁶

A4
C4

295587

(以上各欄由本局填註)

(83100925)

發明 專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

發明 專利說明書		
一、發明 名稱	中文	胍烷基 - 1, 1 - 雙膦酸衍生物、其製法及其用途
	英文	Guanidinealkyl-1, 1-bisphosphonic acid derivatives, process for their preparation and their use
二、發明 人	姓名	1 藍查弗 (Christoph NAUMANN) 2 連漢生 (Hans-Jochen LANG) 3 詹喬斯 (Jürgen SANDOW) 4 莫安梅 (Anne-Marie MOURA) 1 - 3 德國 4 法國
	籍貫 (國籍)	1 德國尼德蘭城愛斯蒂娜街90號 Idsteiner Str. 90, D-65527 Niedernhausen, Germany 2 德國哈弗 / 杜納城魯得門街7號 Rüdesheimer Str. 7, D-65719 Hofheim/Taunus, Germany 3 德國葛士頓城安德道2號 An der Linde 2, D-61479 Glashütten, Germany 4 法國巴黎市居勒那路15-29號 15-29, Rue Guilleminot, F-75014 Paris, France
三、申請人	住、居所	
	姓名 (名稱)	德商赫斯脫化工廠股份有限公司 Hoechst Aktiengesellschaft
	籍貫 (國籍)	德國
	住、居所 (事務所)	德國法蘭克福城6230號 6230 Frankfurt am Main 80, Federal Republic of Germany
	代表人 姓名	安哈德·亞伯特 (Albrecht Engelhardt) 烏利希·特高 (Ulrich Tergau)

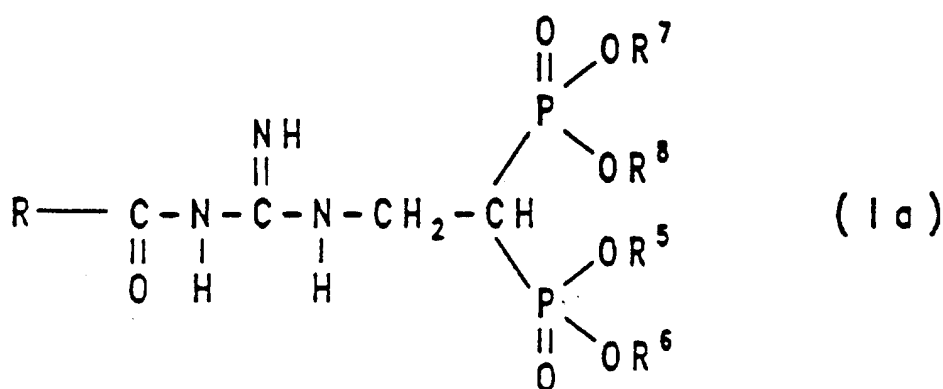
五、發明說明(1)

骨骼系統病變之療法已日漸重要。例如：骨疏鬆症即為一種常見之骨骼病變。許多種骨疏鬆症大量流失骨骼組織，因此最後喪失了骨骼之機轉安定性。健康人之骨母細胞與蝕骨細胞之形成速率可使骨骼形成與骨骼再吸收達成平衡。骨疏鬆症之這種平衡則受到干擾，因此出現骨骼破壞現象。

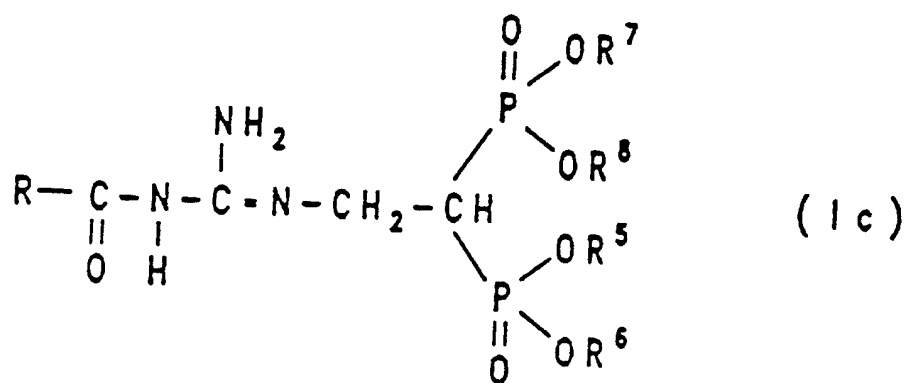
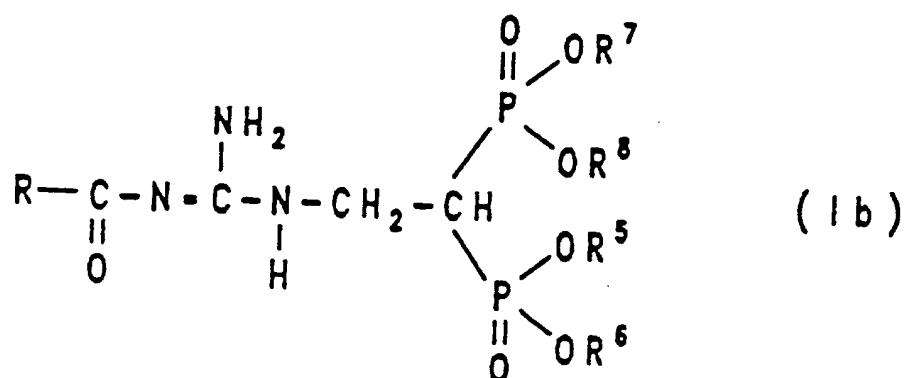
已知胍烷基 -1,1- 雙膦酸衍生物適用於預防及 / 或治療骨疏鬆症(EP 0 546 548)。

在致力於探求其他治療及預防骨疏鬆症，且副作用較少之活性化合物時，已發現根據本發明之胍烷基 -1,1- 雙膦酸可降低骨再吸收作用。

因此本發明係有關式 I a、I b 或 I c 之互變異構型化合物



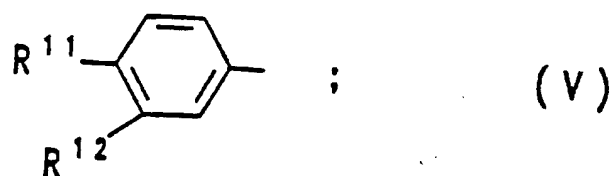
五、發明說明(2)



與/或式 I a、I b 或 I c 化合物之生理上可接受之鹽；

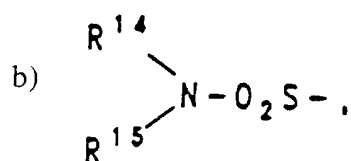
R 如下列定義，

I) 如式 V 之自由基



式中 R^{11} 或 R^{12} 如下列定義

a) $\text{R}^{13}-\text{S}(\text{O})_n$ 或



五、發明說明(3)

式中 R^{13} 為

- 1) (C_1-C_6) -烷基，
- 2) (C_5-C_7) -環烷基，
- 3) 環戊基甲基，
- 4) 環己基甲基，
- 5) 苯基，
- 6) 經下列基團取代一至三次之苯基
 - 6.1 氟原子，
 - 6.2 氯原子，
 - 6.3 甲基或
 - 6.4 甲氧基，

其中 n 為整數0，1或2，

其中 R^{14} 與 R^{15} 相同或相異，且分別如下列定義：

- 1) 氫原子，
- 2) (C_1-C_6) -烷基，
- 3) 苯基，
- 4) 經下列基團取代一或二次之苯基：
 - 4.1 氟原子，
 - 4.2 氯原子，
 - 4.3 甲基或
 - 4.4 甲氧基，
- 5) $-(CH_2)_m$ -苯基，其中 m 為1至4之整數，或
- 6) $-(CH_2)_m$ -苯基，其中 m 為1至4之整數，且苯基自

五、發明說明(4)

由基經4.1至4.4所示之自由基一次或二次取代，

7) R^{14} 與 R^{15} 共同形成4至7個碳原子之直鏈或分支鏈，鏈中可穿插下列基團：

7.1 O，

7.2 S或

7.3 NR^{10}

其中

R^{10} 為1) 氫原子或

2) 甲基，或

8) R^{14} 與 R^{15} 及所附接之氮原子共同形成：

8.1 二氫吡啶，

8.2 四氫喹啉，或

8.3 四氫異喹啉環，

且其他取代基 R^{11} 或 R^{12} 分別代表

a) 氫原子，

b) 鹵原子，如：氟、氯、溴或碘原子，

c) (C_1-C_4) -烷基，

d) (C_1-C_4) -烷氧基，

e) 苯氧基，

f) 經下列基團取代一至三次之苯氧基

1) 氟或氯原子，

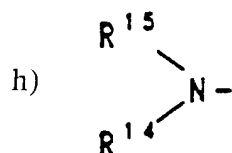
2) 甲基，或

3) 甲氧基，

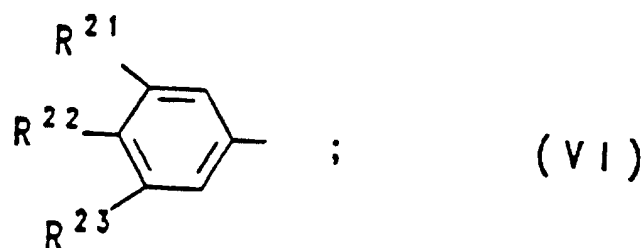
g) $R^{13}-S(O)_n$ ，其中 n 為整數 n ，1或2、且 R^{13} 如上述定

五、發明說明(5)

義，或

其中 R^{14} 與 R^{15} 如上述定義，或

II)式VI自由基

式中 R^{21} ， R^{22} 或 R^{23} 如下列定義：

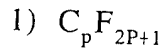
- 氫原子，
- 鹵原子，如：氟，氯，溴，或碘原子，或
- (C_1-C_{12}) -烷基，

其中 R^{21} ， R^{22} 或 R^{23} 中一個取代基亦可代表

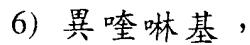
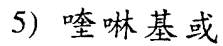
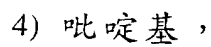
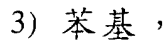
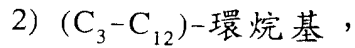
- N_3 ，
- CN，
- OH，
- (C_1-C_{10}) -烷氧基，
- $R^{24}-C_nH_{2n}-O_m$ ，

其中 m 為數字0或1， n 為數字0，1，2或3， R^{24} 為

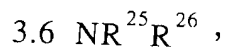
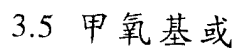
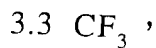
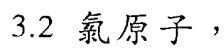
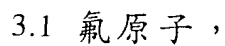
五、發明說明(6)



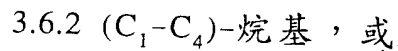
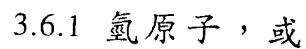
其中p為數字1, 2或3, 但是必須
n為數字0或1,



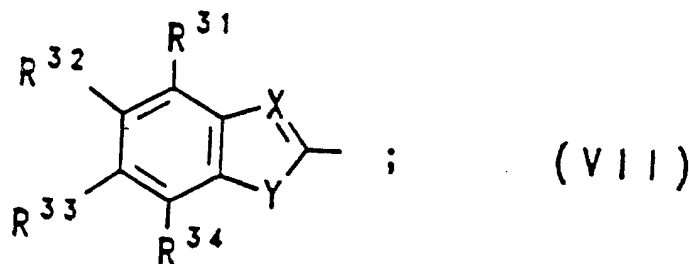
其中自由基3)至6)中之環系未經取代, 或經下列
一個自由基取代:



其中 R^{25} 與 R^{26} 相同或相異, 且分別如下列定義:



III) 式 VII 自由基



五、發明說明(7)

式中 R^{31} ， R^{32} ， R^{33} 或 R^{34} 如下列定義：

- a) 氫原子，
- b) 鹵原子如：氟，氯，溴或碘原子，或
- c) $-\text{CN}$ ，
- d) $-\text{NO}_2$ ，
- e) $-\text{N}_3$ ，
- f) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基，直鏈或分支，或
- g) $\text{R}^{35}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{Z}-$ ，

其中 n 為數字0，1，2，3，4，5或6，且伸烷基鏈 $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ 為直鏈或分支，且其中一個碳原子可被氧，硫或氮原子置換，

R^{35} 為

- 1) 氫原子，
- 2) (C_3-C_6) -烯基，
- 3) (C_5-C_8) -環烷基，
- 4) (C_5-C_8) -環烷基，係經一個羥基取代，或其中一個亞甲基被氧，硫或氮原子置換，或
- 5) 苯基，未經取代或經選自下列1至3個自由基取代：

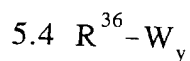
5.1 鹵原子如：氟，氯，溴或碘原子，

5.2 CF_3 ，

5.3 $\text{CH}_3-\text{S}(\text{O})_x$ ，

五、發明說明(8)

其中x為數字0，1或2，



其中 R^{36} 為氫原子，甲基或乙基，W為氧原子，NH或 NCH_3 ，且y為0或1，

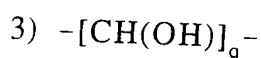
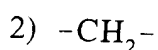
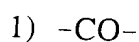


5.6 吡啶基，

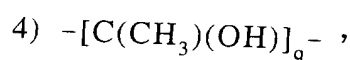
5.7 喹啉基，或

5.8 異喹啉基，

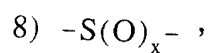
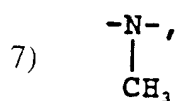
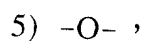
Z為



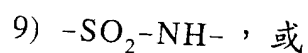
其中q為數字1，2或3，



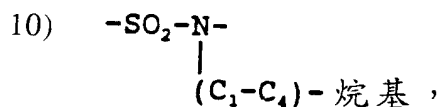
其中q為數字1，2或3，



其中x為0，1或2，



五、發明說明(9)



X如下列定義：

- a) N或
- b) $\text{C}-\text{R}^{37}$ ，

其中 R^{37} 為氫原子， (C_1-C_4) -烷基或 (C_2-C_4) -烯基，
Y如下列定義：

- a) NH ，
- b) $-\text{N}- (\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基，
- c) $-\text{N}- (\text{C}_2-\text{C}_4)$ -烯基，或
- d) $\text{R}^{35}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{Z}-$ ，

其中 R^{35} ， n 與 Z 如g)項之定義，

R^5 ， R^6 ， R^7 與 R^8 相同或相異，且分別如下列定義

- a) 氫原子，
- b) (C_1-C_5) -烷基，直鏈或分支，或
- c) 苯基

若取代基 R^{11} ， R^{12} ， R^{21} ， R^{22} ， R^{23} ， R^{24} ， R^{25} ， R^{26} ， R^{31} ， R^{32} ， R^{33} ， R^{34} 與 R^{35} 含有一個或多個不對稱中心，本發明涵蓋呈S及呈R組態之化合物。化合物可呈光學異構物，非對映異構物，消旋物或其混合物之形式。

所定義之烷基可為直鏈或分支者。

較佳式I a，I b或I c化合物，及/或式I a，I b或I c化合物之生理上可耐受鹽為式中R 如下定義：

五、發明說明(10)

I) 式 V 自由基，式中 R^{11} 如下列定義：

a) 氟原子，

b) 氯原子，

c) $\begin{array}{c} R^{15} \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R^{14} \end{array}$ ，其中 R^{14} 與 R^{15} 如上述定義，

d) $R^{13}-S(O)_n-$ ，其中 n 為數字 0，1 或 2，或

e) 苯氧基，

其中 R^{12} 如下列定義：

a) $R^{13}-S(O)_n$ ，其中 n 為零，1 或 2，或

b) $\begin{array}{c} R^{14} \\ \diagdown \\ N-O_2S- \\ \diagup \\ R^{15} \end{array}$ ，其中 R^{14} 與 R^{15} 如上述定義，或

II) 式 VI 自由基，式中 R^{21} ， R^{22} 或 R^{23} 如下列定義：

a) 氫原子，

b) 鹵原子，如：氟，氯或溴原子，或

c) (C_1-C_8) -烷基，

其中一個 R^{21} ， R^{22} 或 R^{23} 取代基亦可代表

1) OH，

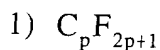
2) (C_1-C_6) -烷氧基。

3) $R^{24}-C_nH_{2n}-O_m$ ，

其中 m 為數字 0 或 1，

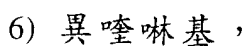
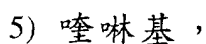
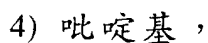
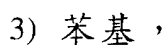
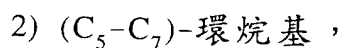
n 為數字 0，1，2 或 3，

五、發明說明(11)

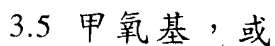
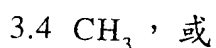
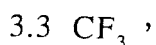
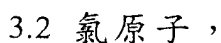
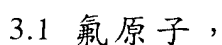
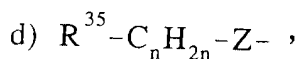
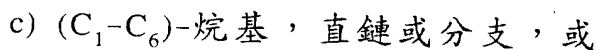
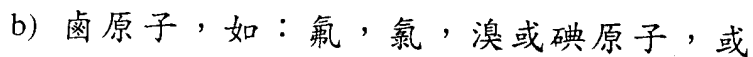
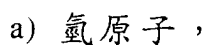
 R^{24} 代表

其中p為數字1，但必須

n為數字0或1，



其中自由基3)至6)中之環系未經取代或經一個選自下列之基團取代：

III)式VII自由基，式中 R^{31} ， R^{32} ， R^{33} 或 R^{34} 如下列定義：其中n為數字0，1或2，且亞烷基鏈 $-C_nH_{2n}-$ 為直鏈或分支，且其中一個碳原子可被氧，硫或氮原子置換， R^{35} 為

五、發明說明(12)

- 1) 氫原子，
- 2) (C_5-C_8) -環烷基，
- 3) (C_5-C_8) -環烷基，係經一個羥基取代，或其中一個亞甲基被氧，硫或氮原子置換，或
- 4) 苯基，未經取代或經1至3個選自下列之基團取代：

4.1 鹵原子，如：氟，氯，溴或碘原子，

4.2 CF_3 ，

4.3 $CH_3-S(O)_x$ ，

其中x為數字0，1或2，

4.4. $R^{36}-W_y$

其中 R^{36} 為氫原子，甲基或乙基，W為氧原子，NH或 NCH_3 ，且y為0或1，

4.5 $C_m F_{2m+1}$ ，

其中m為數字1，2或3，

4.6 吡啶基，

4.7 喹啉基，或

4.8 異喹啉基，

Z為

1) $-CO-$ ，

2) $-CH_2-$ ，

3) $-[CH(OH)]_q-$ ，

其中q為數字1，2或3，

4) $-[C(CH_3)(OH)]_q-$ ，其中q為數字1，2或3；

五、發明說明(13)

5) -O-或

6) $-S(O)_x-$,

其中x為0, 1或2,

X如下列定義:

a) N或

b) CH,

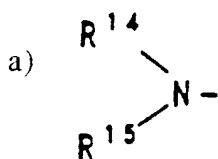
Y如下列定義

a) $-N-(C_1-C_6)-$ 烷基,b) $-N-(C_2-C_4)-$ 烯基, 或c) $R^{35}C_nH_{2n}-Z-$,其中 R^{35} , n與Z如d)項之定義, R^5 , R^6 , R^7 與 R^8 相同或相異, 且分別如下列定義

a) 氫原子,

b) $(C_1-C_5)-$ 烷基, 直鏈或分支。

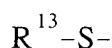
特別佳之式 I a, I b或 I c化合物為

式中 R^{11} 如下列定義:其中 R^{14} 與 R^{15} 相同或相異, 且分別代表下列定義:

1) 氫原子或

2) $(C_1-C_4)-$ 烷基, 或 R^{14} 與 R^{15} 共同形成 $(C_4-C_7)-$ 烷基鏈或

五、發明說明(14)



其中 R^{13} 為

- a) 苯基或
- b) 對位經氯取代之苯基，

其中 R^{12} 如下列定義：

- a) CH_3-SO_2- ，
- b) H_2N-SO_2- ，
- c) 苯氧基，或
- d) 對位經氯取代之苯氧基，

R^5 ， R^6 ， R^7 與 R^8 相同或相異，且分別如下列定義：

- a) 氫原子或
- b) (C_1-C_4) -烷基，

及式 I a，I b 或 I c 化合物之生理上可耐受之鹽。

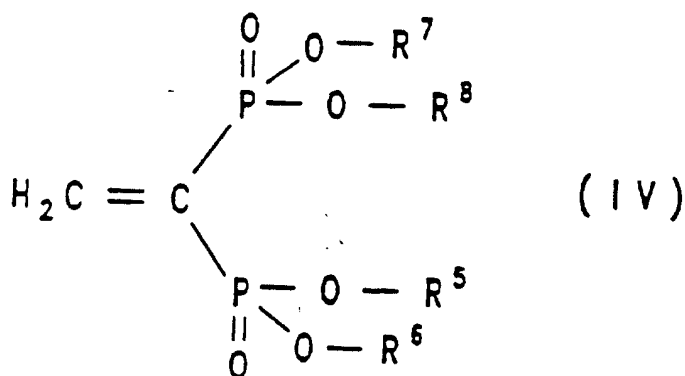
特別佳者為

2-[(1-甲基-2-吡啶基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸四乙酯，2-[(1-甲基-2-吡啶基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸，2-[(3-甲磺基-4-六氫吡啶基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸，2-[(3-甲磺基-4-六氫吡啶基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸四乙酯，2-[(3,5-二氯苯基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸四乙酯，及2-[(3,5-二氯苯基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸。

根據本發明化合物可依例如下列製法製備：

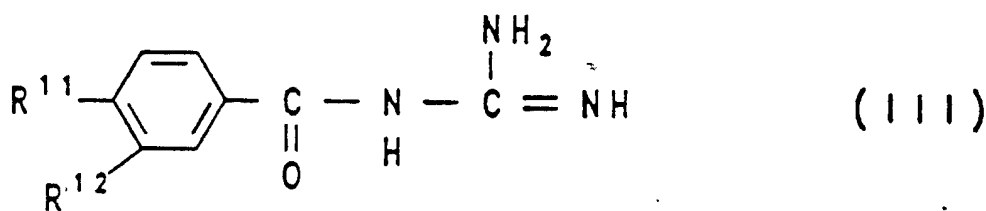
使式 IV 化合物

五、發明說明(15)



式中 R^5 , R^6 , R^7 與 R^8 如式 I a 之定義,

A) 與式 III 化合物於惰性溶劑之存在下反應

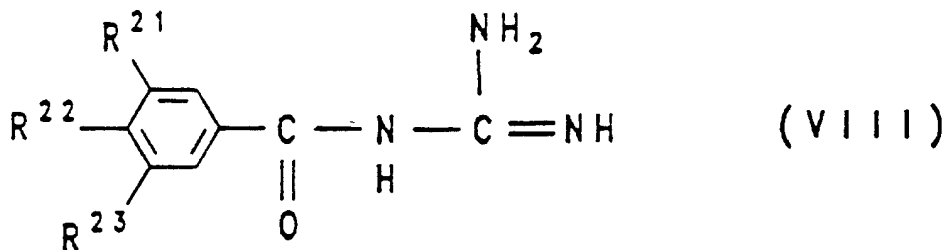


產生式 I a, I b 或 I c 化合物, 其中 R^{11} 與 R^{12} 如式 I a, I b 或 I c 中之定義, 且若適當時,

B) 使式 I a, I b 或 I c 化合物之雙膦酸酯轉化成相應之雙膦酸, 或

使式 IV 化合物, 式中 R^5 , R^6 , R^7 與 R^8 如式 I a 之定義,

C) 與式 VIII 化合物於惰性溶劑之存在下反應



五、發明說明(16)

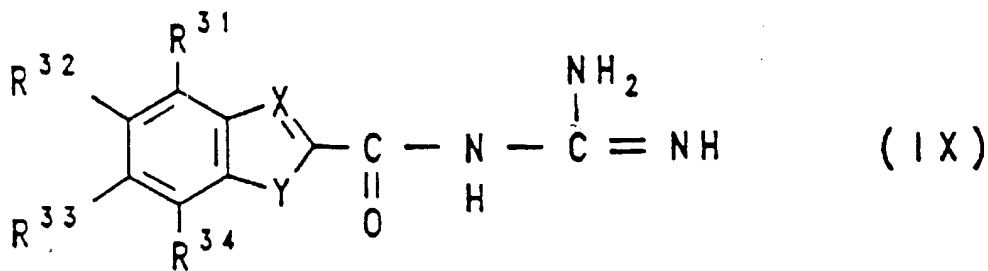
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

產生式 I a, I b 或 I c 化合物, 式中 R^{21} , R^{22} 及 R^{23} 如式 I a, I b 或 I c 之定義, 且若適當時,

D) 使式 I a, I b 或 I c 化合物之雙膦酸酯轉化成相應之雙膦酸, 或

使式 IV 化合物, 式中 R^5 , R^6 , R^7 與 R^8 如式 I a 中之定義

E) 與式 IX 化合物於惰性溶劑之存在下反應



產生式 I a, I b 或 I c 化合物, 式中 R^{31} , R^{32} , R^{33} 與 R^{34} 如式 I a, I b 或 I c 中之定義, 且若適當時,

F) 使式 I a, I b 或 I c 化合物之雙膦酸酯轉化成相應之雙膦酸。

製法 A) 項之最佳製程為使等莫耳量或至高過量三倍之式 III 化合物, 若適當時於惰性溶劑中如: 二甲亞砜 (DMSO), 二甲基甲醯胺 (DMF), 甲苯, (C_1-C_4) -烷醇, 四氫呋喃 (THF), 二氧陸園或乙醚中, 與式 IV 化合物, 在添加鹼如: 碳酸鉀, 碳酸鈉, 氫氧化鉀, 三乙胺, 二乙胺, 或不添加鹼下反應, 產生式 I a, I b 或 I c 化合物。反應溫度為

五、發明說明(17)

約25°C至100°C，且當使用溶劑時，以約25°C至溶劑沸點之間溫度較佳，特定言之70°C。反應時間為6至48小時，以12至24小時較佳。由例如薄層層析法決定反應是否完成。

單離及純化式 I a，I b 或 I c 化合物時，反應混合物可於矽膠管柱上，使用例如：乙酸乙酯與醇(體積比 6:1)之溶離液混合物進行純化。所得之式 I a，I b 或 I c 化合物可經水解作用轉化成相應之雙膦酸(製法 B 項)，例如：於濃鹽酸中回流加熱，或於無水溶劑中，以強酸或三甲矽烷基鹵化物處理後，進行水解。含無水氫溴酸之乙酸溶液可直接使用或經過適當稀釋使用，或可使用三甲矽烷基碘溶於如四氯甲烷，二甲基甲醯胺，氯仿或甲苯等溶劑中之溶液。水解作用可冷卻或加熱進行，例如：酯可與三甲矽烷基鹵化物反應，同時在 -10 °C 或以下溫度下冷卻，得到部份水解產物。

製法 A) 項之起始物質，化合物 III 及 IV 可依文獻上已知製法，以簡單方式製得(EP 0 298 553；EP 0 416 499)。

製法 C) 項之最佳製程為使等莫耳量或至高過量三倍之式 VIII 化合物，若適當時於惰性溶劑中如：二甲亞砜(DMSO)，二甲基甲醯胺(DMF)，甲苯，(C₁-C₄)- 烷醇，四氫呋喃(THF)，二氧陸園或乙醚中，與式 IV 化合物，在添加鹼如：碳酸鉀，碳酸鈉，氫氧化鉀，三乙胺，二乙胺，或不添加鹼下反應，產生式 I a，I b 或 I c 化合物。反應溫度為約25°C至100°C，且當使用溶劑時，以約25°C至溶劑沸點之間溫度較佳，特定言之70°C。反應時間為6至48小時，以12

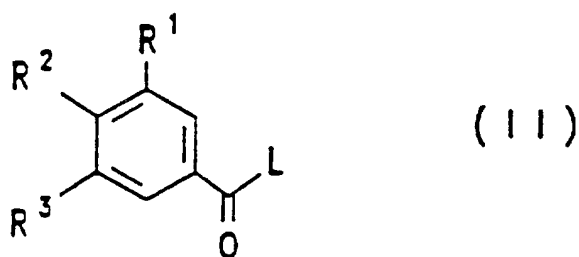
五、發明說明(18)

至24小時較佳。由例如薄層層析法決定反應是否完成。

單離及純化式 I a, I b 或 I c 化合物時, 反應混合物可於矽膠管柱上, 使用例如: 乙酸乙酯與醇(體積比 6:1)之溶離液混合物進行純化。所得之式 I a, I b 或 I c 化合物可經水解作用轉化成相應之雙膦酸(製法 D 項), 例如: 於濃鹽酸中回流加熱, 或於無水溶劑中, 以強酸或三甲矽烷基鹵化物處理後, 進行水解。含無水氫溴酸之乙酸溶液可直接使用或經過適當稀釋使用, 或可使用三甲矽烷基碘溶於如四氯甲烷, 二甲基甲醯胺, 氯仿或甲苯等溶劑中之溶液。水解作用可冷卻或加熱進行, 例如: 酯可與三甲矽烷基鹵化物反應, 同時在 -10°C 或以下溫度下冷卻, 得到部份水解產物。

製法 C) 項之起始物質, 化合物 IV 可依文獻上已知製法, 以簡單方式製得(EP 0 298 553; EP 0 416 499)。

式 VIII 化合物可由式 II 化合物



與脬反應製備, 其中 R^1 至 R^3 如上述定義, 且 L 為容易進行親核性取代作用之釋離基。

式 II 活化酸衍生物, 式中 L 為烷氧基, 以甲氧基, 苯

五、發明說明(19)

氧基較佳，苯硫基，甲硫基，2-吡啶硫基，氮雜環，以1-咪唑基較佳，宜依本身已知之方式，由其基礎之羰基氯(式II，L=Cl)製備，後者則由其基礎之羧酸(式II，L=OH)，依本身已知之方式製備，例如：與亞硫醯氯反應。除了式II羰基氯(L=Cl)外，亦可製備其他式II活化酸衍生物，其係依本身已知方式，直接由其基礎之苯甲酸衍生物(式II，L=OH)製備，如，例如：製備式II之甲酯，L=OCH₃時，係經 H C l 氣體之甲醇溶液處理，製備式II咪唑化物(imidazolide)時，以羰基二咪唑處理(L=1-咪唑基，史塔(Staab), Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 1, 351-367(1962))，製備混合酸酐II時，於三乙胺之存在下，在惰性溶劑中，以Cl-COOC₂H₅或甲苯磺醯氯處理，及苯甲酸之活化作用，係以二環己基碳化二亞胺(DCC)或以O-[(氰基(乙氧羰基)亞甲基)胺基]-1,1,3,3-四甲基糖醛鎗四氟硼酸鹽("TOTU")處理(威斯與克洛莫(Weiss and Krommer), Chemiker Zeitung 98, 817(1974))。許多適合製備式II之活化羧酸衍生物之方法說明於J. 馬奇之高級有機化學，第3版(強威利父子出版社，1985)(J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985)第350頁，其中指出文獻出處。

式II活化羧酸衍生物與脬之反應係依本身已知方式，於質子性或非質子性極性，但惰性之有機溶劑中進行。有關此點，已證實甲醇或THF在20℃至此等溶劑之沸點間之溫度下，適用於苯甲酸甲酯(II，L=OMe)與脬之反應。大多數化合物II與非鹽型之脬宜在非質子性惰性溶劑，如：

五、發明說明(20)

THF，二甲氧乙烷及二氧陸園中進行。然而，當Ⅱ之反應中使用如，例如：氫氧化鈉之鹼時，亦可使用水作為溶劑。

若 $L=Cl$ 時，宜添加酸吸收劑，例如：以過量脬之形式，結合氫鹵酸。

有些式Ⅱ鹼性苯甲酸衍生物係已知者且述於文獻中。已知之式Ⅱ化合物可依文獻上已知之方法製備。

式Ⅱ之羧酸或其酯（例如： $L=-OH$ 或 $-O-$ 甲基），其中 R^2 為鹵素或 R^3 為硝基，為多用途之起始化合物，可用未合成其他式Ⅱ羧酸，其中 R^2 位置上之鹵素很容易依本身已知方式，被許多種種親核性試劑如：苯酚，或醇 $R^4-C_nH_{2n}-OH$ 或其鹼金屬鹽置換，形成相應之苯甲酸衍生物。硝基同樣地可在還原成相應之胺基苯甲酸後，經由山邁德 (Sandmeier) 或烏曼 (Ulmann) 反應，形成所需之化合物，特定言之，經鹵素取代之苯甲酸衍生物。許多情形下，亦可依本身已知方式，使用弗立德-克拉弗特 (Friedel-Crafts) 觸媒進行直接鹵化作用，將氯，溴或碘引入特定之苯甲酸中。

製法 E) 項之最佳製程為使等莫耳量或至高過量三倍之式Ⅸ化合物，若適當時於惰性溶劑中如：二甲亞砜 (DMSO)，二甲基甲醯胺 (DMF)，甲苯， (C_1-C_4) -烷醇，四氫呋喃 (THF)，二氧陸園或乙醚中，與式Ⅳ化合物，在添加鹼如：碳酸鉀，碳酸鈉，氫氧化鉀，三乙胺，二乙胺，或不添加鹼下反應，產生式Ⅰ a，Ⅰ b 或 Ⅰ c 化合物。反應溫度為

五、發明說明(21)

約25°C至100°C，且當使用溶劑時，以約25°C至溶劑沸點之間溫度較佳，特定言之70°C。反應時間為6至48小時，以12至24小時較佳。由例如薄層層析法決定反應是否完成。

單離及純化式 I a，I b 或 I c 化合物時，反應混合物可於矽膠管柱上，使用例如：乙酸乙酯與醇(體積比 6:1)之溶離液混合物進行純化。所得之式 I a，I b 或 I c 化合物可經水解作用轉化成相應之雙磷酸(製法 F 項)，例如：於濃鹽酸中回流加熱，或於無水溶劑中，以強酸或三甲矽烷基鹵化物處理後，進行水解。含無水氫溴酸之乙酸溶液可直接使用或經過適當稀釋使用，或可使用三甲矽烷基碘溶於如四氯甲烷，二甲基甲醯胺，氯仿或甲苯等溶劑中之溶液。水解作用可冷卻或加熱進行，例如：酯可與三甲矽烷基鹵化物反應，同時在 -10 °C 或以下溫度下冷卻，得到部份水解產物。

製法 E) 項之起始物質，化合物 IV 可依文獻上已知製法，以簡單方式製得(EP 0 298 553；EP 0 416 499)。

式 IX 化合物可依已知方式製備(DE 43 26 005.5)。

本發明亦有關含有至少有效量之至少一種式 I a、I b 或 I c 化合物與/或式 I a、I b 或 I c 化合物之生理上接受之鹽，及醫藥上適合，且生理上可耐受之輔助物質及賦形劑，稀釋劑與/或其他活性物質。

本發明尚有關以式 I a、I b 或 I c 化合物與/或其生理上可耐受之鹽，於生產預防及治療骨骼系統變質性病變之藥物上之用法。

五、發明說明(22)

本發明亦有關式 I a、I b 或 I c 化合物與/或其生理上可耐受之鹽於生產治療與骨再吸收作用提高之病變，特定言之轉移性骨癌，柏哲德氏症，高鈣血症或骨疏鬆症之藥物上之用法。

根據本發明之藥物可經皮表，經皮膚，鼻內，靜脈內，肌肉，腹膜內，皮下，動脈內，周邊動脈，直腸內或經口投與。

供預防及治療骨疏鬆症之根據本發明藥物之生產係由至少一種式 I a、I b 或 I c 化合物與/或其一種生理上可耐受之鹽，若適當時與輔助物質及/或賦形劑共同轉化成合適劑量形式。輔助物質及賦形劑衍生自載劑，防腐劑，及其他習知之輔助物質之族群中。

式 I a、I b 或 I c 化合物在此情形下可單獨使用，或與醫藥上輔助物質共同使用，特定言之用於獸醫學及人類醫學上。

適合所需醫藥調配物之輔助物質為相關技藝專家們根據其專業知識習知者。除了溶劑，凝膠形成劑，栓劑基質，錠劑輔助物質及其他活性物質載劑外，亦可使用例如：抗氧化劑，分散劑，乳化劑，消泡劑，香料，防腐劑，溶解劑或色素。

供口服之形式係混合活性化合物及適合此目的之添加物，如，賦形劑，安定劑或惰性稀釋劑，並依習知方法轉化成合適之劑量形式如：錠劑，包衣錠劑，硬明膠囊，水性，醇類或油性溶液。可使用之惰性載劑實例為阿拉伯膠

五、發明說明(23)

，氧化鎂，碳酸鎂，磷酸鉀，乳糖，葡萄糖或澱物，尤指玉米澱粉。此類製法之製品可呈乾顆粒及濕顆粒。合適之油性賦形劑或溶劑實例為植物油或動物油，如葵花油或魚肝油。

供皮下或靜脈內投藥時，若需要時，可使用此目的習用之物質如：溶解劑，乳化劑或其他輔助物質，將活性化合物轉化成溶液，懸浮液或乳液。合適溶劑實例為：水，生理食鹽水或醇，例如：乙醇、丙醇、甘油，及糖溶液，如：葡萄糖或甘露糖醇溶液，或上述各種溶劑之混合物。

適合呈氣溶膠或噴液形式投藥之醫藥調配物實例為式 I a、I b 或 I c 活性物質含於醫藥上可接受之溶劑如，特定言之乙醇或水，或此等溶劑之混合物中之溶液，懸浮液或乳液。若需要時，調配物亦可包含其他醫藥輔助物質如：界面活性劑，乳化劑與安定劑，及推進劑氣體。此類製品中活性物質含量濃度通常為 0.1 至 10，特定言之 0.3 至 3 重量%。劑氣體。此類製品中活性物質含量濃度通常為 0.1 至 10，特定言之 0.3 至 3 重量%。

式 I a、I b 或 I c 活性物質之投藥劑量及投藥頻率端賴所採用化合物之藥效及作用期長短而定；尚依待治療病症之性質及嚴重性，及待治療之哺乳動物或人類之性別，年齡，體重及個別反應而定。

根據本發明藥物之使用劑量依許多因素而定，如：藥物之劑量形式，患者病變之病症，體重及嚴重性。然而每日約 5000 毫克。根據本發明藥物之劑量僅應暫時地超量。

五、發明說明(24)

對體重 70 公斤之人類而言，每日劑量為 10 至 2,500 毫克較佳。根據本發明藥物之每日劑量投藥方式一次投藥或分成數個小劑量投藥。每天投藥 3 至 8 次較佳。

下列實例更詳細說明本發明。除非另外說明否則百分比數據係指體積%。

實例 1

2-[(3-甲磺醯基-4-六氫吡啶苯甲醯基)-(胺基亞胺甲基)
胺基]乙烷-1,1-雙膦酸四乙酯之製法

使 3.24 克 (10 毫莫耳) (3- 甲磺醯基 -4- 六氫吡啶基 苯甲醯基) - (胺基亞胺甲基) 胺及 3.0 克 (10 毫莫耳) 乙烯基二膦酸四乙酯溶於 40 毫升無水四氫呋喃中。在其中添加 0.5 克 (3.6 毫莫耳) 無水碳酸鉀，混合物在保護性氣體下加熱至沸騰 3.5 小時。隨後再添加 0.33 克 (2.4 毫莫耳) 碳酸鉀，混合物繼續加熱至沸騰 2 小時。反應混合物繼續於室溫下攪拌 16 小時。過濾及排除溶劑，產生 4.5 克粗物質，物質於矽膠管柱上層析。所採用之溶離液為含 10% 乙醇之乙酸乙酯。

收量：3.2克(理論值之52%)

熔點：148至152°C

 ^{31}P -NMR 光譜：

(CDCl₃) δ P=21.77ppm

實例2

2-[(3-甲磺醯基-4-六氫吡啶苯甲醯基)-(胺基亞胺甲基)]

五、發明說明(25)

胺基]乙烷-1,1-雙膦酸之製法

使來自實例1之1.5克(2.4毫莫耳) 2-[(3-甲磺醯基-4-六氫吡啶苯甲醯基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸四乙酯溶於60毫升60°C之無水二氧陸圀中。反應混合物隨後任其回到室溫，添加1.64克(10.8毫莫耳)溴三甲基矽烷。混合物於室溫下攪拌16小時，隨後於60°C下加熱4小時。於40°C /0.1 鐸下排除溶劑及揮發性物質。然後添加15毫升水至殘質中，混合物於室溫下攪拌4小時。所得殘質過濾，以乙醇洗滌數次。所得殘質續於20毫升甲醇及10毫升水中煮沸。

收量：460克(理論值之38%)

熔點：209°C

^{31}P -NMR光譜：(NaOD/D₂O)19.13ppm

實例3

2-[(3,5-二氯苯甲醯基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸四乙酯之製法

使650毫克(2.4毫莫耳)(3,5-二氯苯甲醯基)-(胺基亞胺甲基)胺及730毫克(2.4毫莫耳) 乙基二膦酸四乙酯溶於30毫升甲苯及6毫升二甲基甲醯胺(DMF)中。在其中添加0.17克(2.4毫莫耳)無水碳酸鉀，混合物加熱至沸騰21小時。反應溶液隨後過濾，於旋轉蒸發器中濃縮。得到1.8克粗產物。物質於矽膠管柱上純化。使用丙醇為溶離液。

收量：450毫克(理論值之35%)

五、發明說明(26)

熔點：146至149°C

^{31}P -NMR光譜：

(CDCl_3)21.73ppm

實例4

2-[(3,5-二氯苯甲醯基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸之製法

使350毫克(0.62毫莫耳)2-[(3,5-二氯苯甲醯基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸四乙酯溶於20毫升乙腈中。於氬氣下，在其中添加0.3克碘化鈉及0.41毫升(3.10毫莫耳)溴二甲矽烷。混合物於室溫下攪拌16小時，然後於40°C下攪拌1小時。隨後過濾所形成之溴化鈉，母液在40°C/0.1鐸下排除溶劑及揮發性物質。添加20毫升二氯甲烷至殘質中，再次抽吸過濾所形成之固體。於40°C/0.1鐸下排除二氯甲烷。隨後添加15毫升水，混合物於室溫下攪拌15分鐘。於60°C/12鐸下排除水。添加10毫升異丙醇至所得殘質中，添加約1至2毫升水。混合物加熱5分鐘。冷卻後，抽吸過濾無色晶體，於12鐸下真空乾燥。

收量：170毫克(60%)

熔點：267°C

^{31}P -NMR光譜：

($\text{NaOD/D}_2\text{O}$) δ ^{31}P =19.09ppm

^1H -NMR光譜：

五、發明說明(27)

(NaOD/D₂O) δ = 1.90 (tt, $^2J_{PH} = 14$ Hz, $^3J_{HH} = 6$ Hz, 1H);
3.48 (td, $^3J_{PH} = 14$ Hz, $^3J_{HH} = 6$ Hz, 2H); 7.45
(s, 1H); 7.54 (s, 2H).

^{31}C -NMR 光譜:

(NaOD/D₂O) δ = 43.8 (C-1); 44.1 (C-2); 129.9 (C-3');
133.0 (C-4); 136.7 (C-5, C-5'); 142.0 (C-6);
162.5 (C-Gua); 174.9 (C=O).

MS:

m/e=419

實例5

2-[(1-甲基-2-吡啶羰基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-
雙膦酸四乙酯

使1.0克(3.9毫莫耳)1-甲基-2-吡啶羰基脒鹽酸鹽及1.2克(4
毫莫耳)乙烯基二膦酸四乙酯溶於40毫升四氫呋喃(THF)及15
毫升二甲基甲醯胺(DMF)中。在其中添加0.55克(4毫莫耳)無
水碳酸鉀，混合物加熱至沸騰21小時。反應溶液隨後過濾
，於旋轉蒸發器中濃縮。得到2.0克粗產物。物質於矽膠管
柱上純化。使用乙醇作為溶離液。

收量：1.4克(理論值之70%)

^{31}P -NMR 光譜:

(CDCl₃) δ = 21.98ppm

實例6

2-[(1-甲基-2-吡啶羰基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-

五、發明說明(28)

雙膦酸之製法

使得自實例5之1克((1.8毫莫耳)2-[(1-甲基-2-吡啶羰基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸四乙酯溶於40毫升乙腈中。於氬氣下，在其中添加0.6克碘化鈉及1.2毫升(90毫莫耳)溴三甲基矽烷。混合物於室溫下攪拌16小時後，於40℃下攪拌1小時。過濾所形成之溴化鈉，於40℃/0.1鐸下，排除母液中之溶劑及揮發性物質。添加20毫升二氯甲烷至殘質中，再次抽吸過濾所形成之固體。於40℃/0.1鐸下排除二氯甲烷。添加15毫升水，混合物於室溫下攪拌15分鐘。於60℃/12鐸下排除水。添加10毫升異丙醇至所得殘質中，添加約1至2毫升水。混合物加熱5分鐘。冷卻後，抽吸過濾無色晶體，於12鐸下乾燥。

收量：300毫克(38%)

^{31}P -NMR光譜：

(NaOD/D₂O) δ ^{31}P =18.07ppm

^1H -NMR光譜：

(NaOD/D₂O) δ = 1.98 (tt, $^2J_{\text{PH}}$ = 14 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6 Hz, 1H);
3.65 (td, $^3J_{\text{PH}}$ = 14 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6 Hz, 2H); 7.08
to 8.56 (aromatic H, 5).

^{13}C -NMR光譜：

(NaOD/D₂O) δ = 32.5 (C-1); 41.8 (C-2); 41.9 (C-3);
103.2 (C-4); 105.2 (C-5); 120.2 (C-6); 122.0
(C-7); 124.1 (C-8); 126.2 (C-9); 137.8
(C-10); 139.2 (C-11); 139.7 (C-12); 160.8
(C-Gua); 172.2 (C=O).

- 30 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(29)

MS :

m/e=419

實例7

2-[(3-甲磺醯基-4-苯氧苯甲醯基)-(胺基亞胺甲基)胺基]
乙烷-1,1-雙膦酸四乙酯之製法

依實例1所述，使1.8克(4.86毫莫耳)(3-甲磺醯基-4-苯氧
苯甲醯基)-(胺基亞胺甲基)胺及1.46克(4.86毫莫耳)乙烯基二
膦酸四乙酯反應。

物質於矽膠管柱上層析。

使用乙酸乙酯：丙酮=1:1為溶離液。

收量：800毫克(26%)

熔點：145°C

^{31}P -NMR光譜：

$(\text{CDCl}_3) \delta \text{ } ^{31}\text{P}=22.10\text{ppm}$

^1H -NMR光譜：

$(\text{CDCl}_3) \delta = 1.35 (\text{t}, 12\text{H}); 3.31 (\text{s}, 3\text{H}); 4.0 (\text{mc}, 2\text{H});$
 $4.20 (\text{mc}, 9\text{H}); 6.88 (\text{d}, 1\text{H}); 7.13 (\text{mc}, 2\text{H}); 7.24$
 $(\text{mc}, 1\text{H}); 7.42 (\text{mc}, 2\text{H}); 8.35 (\text{d}, 1\text{H}); 8.89 (\text{s},$
 $1\text{H}) \text{ ppm}.$

^{13}C -NMR光譜：

五、發明說明(30)

(CDCl₃) δ = 16.43; 29.30; 37.89; 43.36; 53.87; 63.14; 117.25; 120.36; 125.33; 129.72; 130.25; 155.06; 157.82; 175.0 ppm.

實例8

2-[(3-甲磺醯基-4-N,N-二乙胺基苯甲醯基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸四乙酯之製法

依實例1所述，使1.0克(2.9毫莫耳)(3-甲磺醯基-4-N,N-二乙胺基苯甲醯基)-(胺基亞胺甲基)胺及0.9克(2.9毫莫耳)乙烯二膦酸四乙酯反應。

物質於矽膠管柱上層析。使用乙酸乙酯：丙酮=1:2為溶離液。

收量：1.2克(66.6%)

熔點：121°C

³¹P-NMR光譜：

(CDCl₃) δ ³¹P=22.12ppm

¹H-NMR光譜：

(CDCl₃) δ = 1.07 (t, 6H); 1.35 (t, 12H); 3.18 (q, 4H); 3.34 (s, 3H); 3.98 (mc, 2H); 4.20 (mc, 9H); 7.32 (d, 1H); 8.36 (d, 1H); 8.92 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR光譜：

(CDCl₃) δ = 12.09; 16.38; 38.20; 42.59; 48.37; 63.34; 124.46; 137.21; 136.99; 153.34; 175.64 ppm.

五、發明說明(31)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

實例9

2-[(3-甲磺醯基-4-苯氧苯甲醯基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸之製法

依實例2所述，使來自實例7之350毫克(0.55毫莫耳)2-[(3-甲磺醯基-4-苯氧苯甲醯基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸四乙酯進行反應。

與40毫升水進行水解後之產物經抽吸過濾，並以30毫升丙酮洗滌。

收量：150毫克(52.4%)

熔點：242°C

^{31}P -NMR光譜：

(NaOD/D₂O) δ ^{31}P =17.65ppm

^1H -NMR光譜：

(NaOD/D₂O) δ = 2.04 (tt, 1H); 3.50 (s, 1H); 3.65 (td, 2H); 7.06 (d, 1H); 7.26 (d, 2H); 7.38 (mc, 1H); 7.54 (mc, 2H); 8.20 (mc, 1H); 8.55 (m, 1H) ppm.

實例10

2-[(3-甲磺醯基-4-N,N-二乙胺苯甲醯基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸之製法

依實例2所述，使得自實例8之600毫克(0.92毫莫耳) 2-[(3-

五、發明說明(32)

甲磺醯基-4-N,N-二乙胺苯甲醯基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙膦酸四乙酯反應。

與30毫升水解後，抽吸過濾產物，並與丙酮混合。

收量：483毫克(100%)

熔點：181°C

^{31}P -NMR光譜：

(NaOD/D₂O) $\delta^{31}\text{P} = 17.70 \text{ ppm}$ ($^2J_{\text{PH}} = 20.9 \text{ Hz}$;
 $^3J_{\text{PH}} = 14.2 \text{ Hz}$)

^1H -NMR光譜：

(NaOD/D₂O) $\delta = 1.03 \text{ (t, 6H)}$; 2.11 (tt, 1H) ; 3.12 (q, 4H) ; 3.53 (s, 3H) ; 3.65 (td, 2H) ; 7.58 (d, 1H) ; 8.26 (mc, 1H) ; 8.58 (m, 1H) ppm.

實例11

根據本發明化合物之活性係依下列實驗在活體外證明。

分析20天大之胚胎鼠之頭蓋骨所釋出 ^{45}Ca 決定骨再吸收作用。解剖胚胎頭蓋骨前2天，將 $200 \mu\text{Ci/Kg}$ $^{45}\text{CaCl}_2$ 注射入懷孕老鼠體內，使骨骼標識 ^{45}Ca 。

1. 骨骼之培養

將胚胎頭蓋骨切成兩半，一半頭蓋骨作為對照組，且另一半與根據本發明化合物培養。每一半頭蓋骨均在無菌塑膠盤中培養。培養基(BGJb培養基，奇布可公司(Gibco))

五、發明說明(33)

含有10%胎牛血清，盤尼西林/鏈黴素(100,000 單位/升，奇布可公司)及抗壞血酸(50毫克/升)。切半之頭蓋骨於37°C下，含5%CO₂與95%O₂之氣體中培養。48小時後，以新鮮培養基置換培養過之培養基，添加根據本發明化合物及甲狀旁腺激素(10⁻⁷ M)，並續培養48小時。添加甲狀旁腺激素(10⁻⁷ M，希格馬公司(Sigma))至對照組中。實驗結束時，測定培養基及骨骼中之⁴⁵Ca。

表1中結果顯示抑制⁴⁵Ca釋入培養基中之百分比。其結果為3至5個實驗之平均值。

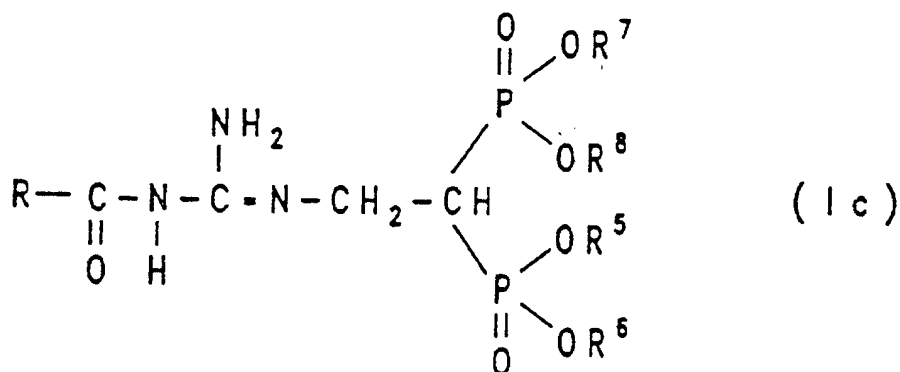
表1：抑制⁴⁵Ca釋出之作用
產物濃度

產物	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁶ M
實例4		7%	21%
實例6		22%	29%
實例9	22%	21%	未測試

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

本發明係有關式 I a、I b 或 I c 之互變異構型化合物



(請先閱讀請背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

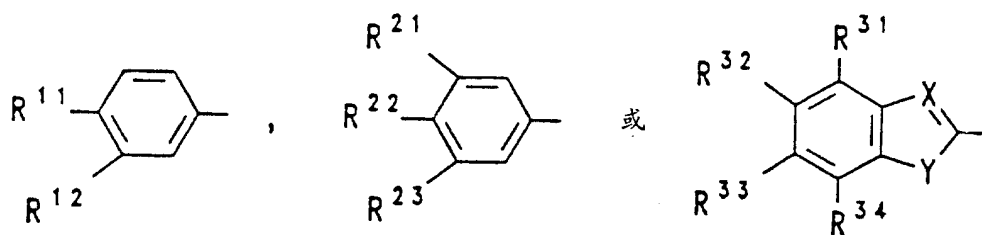
德德德

國(地區)申請專利、申請日期: 1992年12月02日 案號: P 42 40 422.3
1993年05月13日 P 43 16 019.0
1993年09月23日 P 43 32 362.6

四、中文發明摘要（發明之名稱：

）

式中R為如下式之自由基：



為治療及預防變質性骨骼病變之有效化合物，該等化合物可作為藥物使用。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

— 2-2 —

附註：本案已向

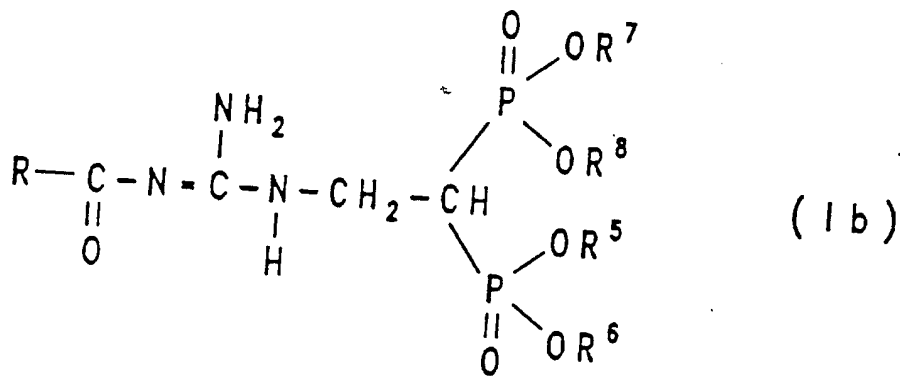
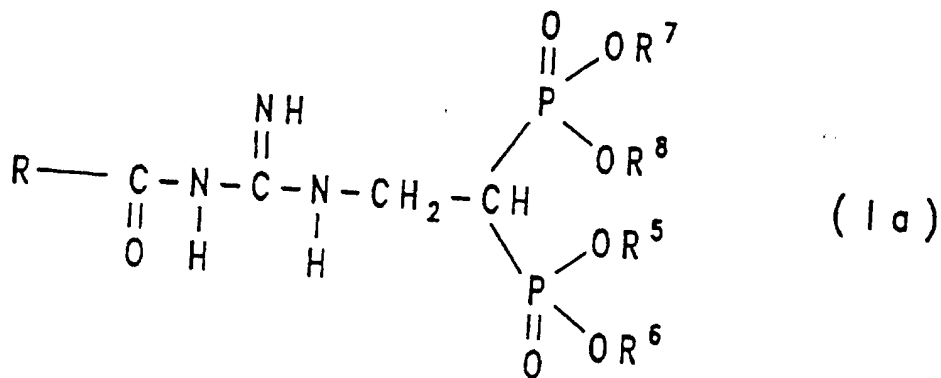
國（地區）申請專利、申請日期：

案號：

英文發明摘要 (發明之名稱: Guanidinealkyl-1,1-bisphosphonic acid derivatives, process for their preparation and their use)

Guanidinealkyl-1,1-bisphosphonic acid derivatives,
process for their preparation and their use

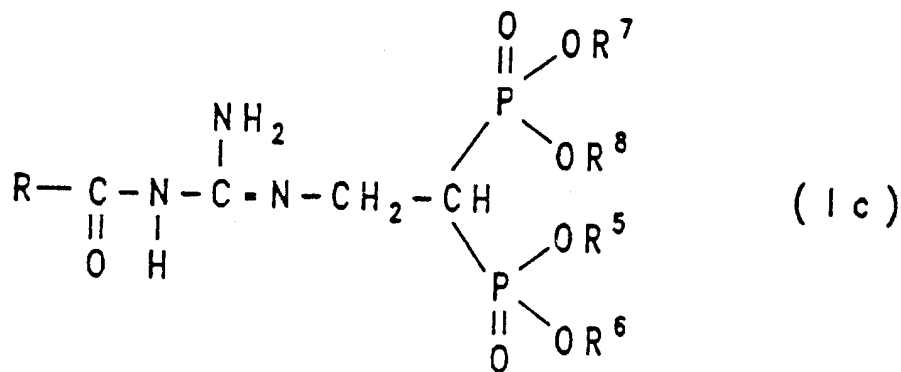
Compounds of the tautomeric formula Ia, Ib or Ic,



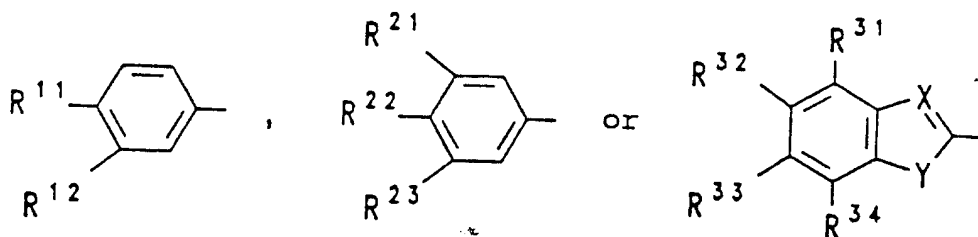
附註：本案已向

國 (地區) 申請專利、申請日期：

案號：



where R is a radical of the formula



are effective compounds for the treatment and prophylaxis of degenerative bone disorders. They are used as pharmaceuticals.

附註：本案已向

國（地區）申請專利、申請日期：

案號：

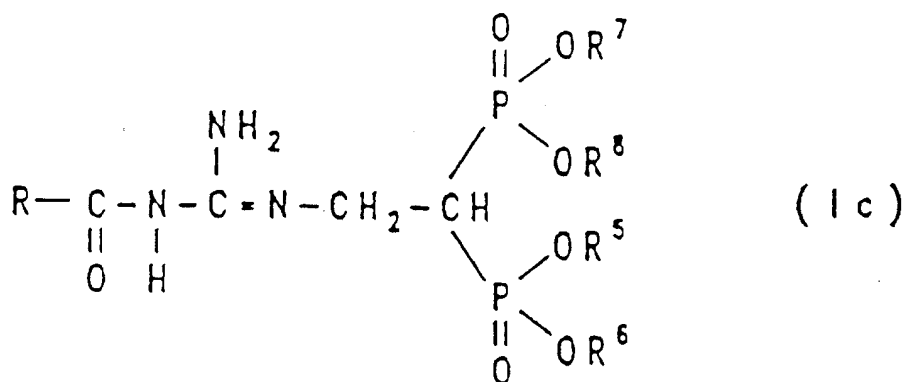
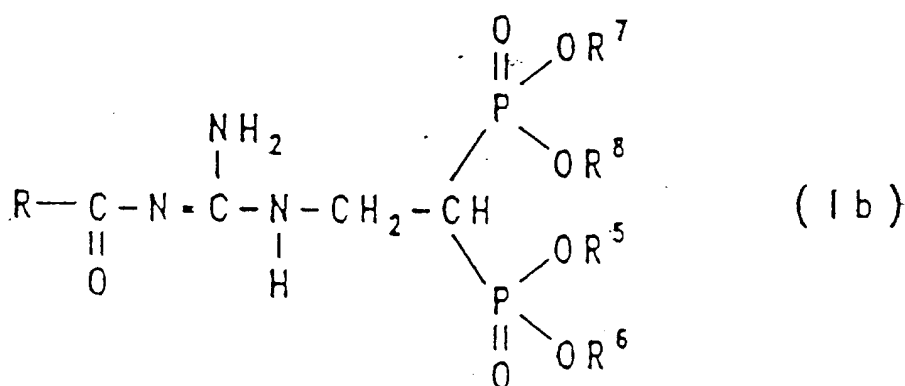
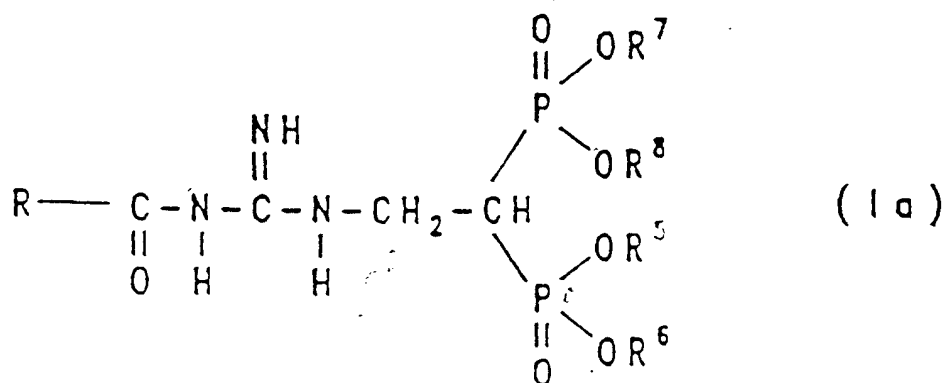
(民國84年11月27日送呈)

(Submitted on November 27, 1995)

六、申請專利範圍

修正 84.11.27
 補充 本 年 月 日

1. 具式 Ia, Ib, 或 Ic 之互變異構型化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

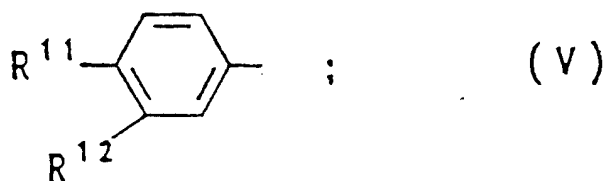
線

六、申請專利範圍

及／或其生理上可耐受之鹽；其中

R具下列定義：

I) 如式V之基團

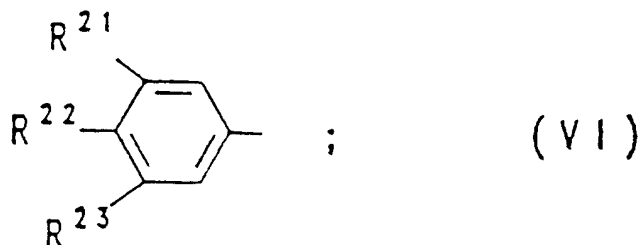


式中

R¹¹表-SO₂-(C₁-C₆)-烷基，且

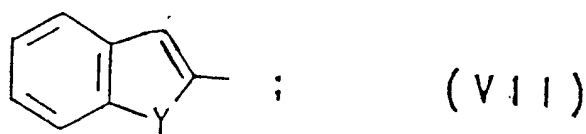
R¹²表苯氧基、六氫吡啶基或N((C₁-C₆)-烷基)₂；

II) 如式VI之基團



式中R²¹、R²²及R²³分別獨立地代表氫或鹵素；

III) 如式VII之基團



式中Y為N(C₁-C₆)-烷基；

R⁵、R⁶、R⁷及R⁸為相同或相異且分別獨立地為氫原子或(C₁-C₄)-烷基。

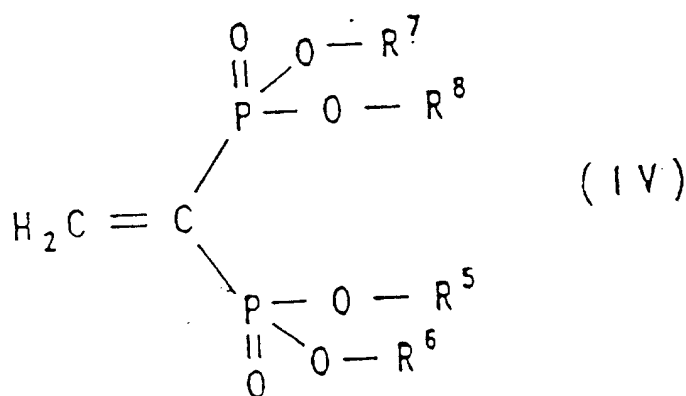
六、申請專利範圍

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係選自下列任一者：

2-[(1-甲基-2-吡啶基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙磷酸四乙酯，2-[(1-甲基-2-吡啶基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙磷酸，2-[(3-甲磺基-4-六氫吡啶苯甲磺基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙磷酸，2-[(3-甲磺基-4-六氫吡啶苯甲磺基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙磷酸四乙酯，2-[(3,5-二氯苯甲磺基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙磷酸四乙酯，及2-[(3,5-二氯苯甲磺基)-(胺基亞胺甲基)胺基]乙烷-1,1-雙磷酸。

3. 一種製備根據申請專利範圍第1或2項之式 Ia, Ib 或 Ic 互變異構型化合物之方法，其包括：

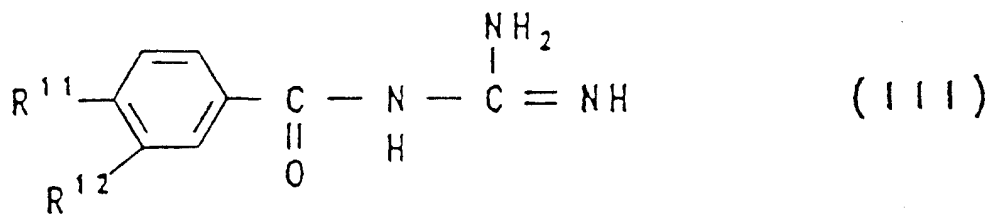
使式 IV 化合物



式中 R^5 , R^6 , R^7 與 R^8 如申請專利範圍第1項之定義，

A) 與式 III 化合物於惰性溶劑之存在下反應

六、申請專利範圍

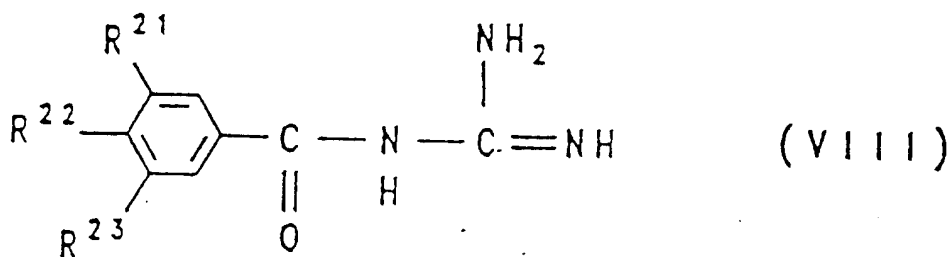


產生式 Ia, Ib 或 Ic 化合物, 其中 R^{11} 與 R^{12} 如式 Ia, Ib 或 Ic 中之定義, 且若適當時,

B) 使式 Ia, Ib 或 Ic 化合物之雙膦酸酯轉化成相應之雙膦酸, 或

使式 IV 化合物, 式中 $\text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ 與 R^8 如式 Ia 之定義,

C) 與式 VIII 化合物於惰性溶劑之存在下反應



產生式 Ia, Ib 或 Ic 化合物, 式中 $\text{R}^{21}, \text{R}^{22}$ 及 R^{23} 如式 Ia, Ib 或 Ic 之定義, 且若適當時,

D) 使式 Ia, Ib 或 Ic 化合物之雙膦酸酯轉化成相應之雙膦酸, 或

使式 IV 化合物, 式中 $\text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ 與 R^8 如式 Ia 中之定義,

E) 與式 IX 化合物於惰性溶劑之存在下反應

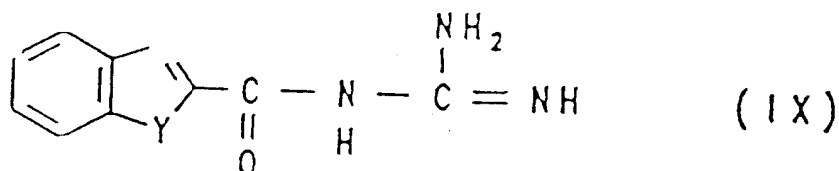
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍



產生式 Ia, Ib 或 Ic 化合物，式中 Y 具有如式 Ia, Ib 或 Ic 中之定義，且若適當時，

F) 使式 Ia, Ib 或 Ic 化合物之雙膦酸酯轉化成相應之雙膦酸。

4. 一種用於治療及預防變質性骨骼病變之醫藥組合物，其含有有效量之至少一種如申請專利範圍第 1 項之式 Ia, Ib 或 Ic 之互變異構型化合物，及／或至少一種式 Ia, Ib 或 Ic 互變異構型化合物之生理上可耐受之鹽，及醫藥上可接受且生理上可耐受之輔助物質，及／或賦形劑，稀釋劑與／或其他活性物質。