

發明專利說明書 200524860

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93122636

※申請日期：93.7.29

※IPC 分類：A61K 31/401, 31/404, 31/449, 31/491
w70 207/16, 209/42, 211/60, 215/04**一、發明名稱：**(中文/英文)

經取代之苺醯基脲基-鄰-苺醯基醯胺，製備其之方法及其用途

SUBSTITUTED BENZOYLUREIDO-O-BENZOYLAMIDES, PROCESS
FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE**二、申請人：**(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德國阿凡提斯藥品德意志有限公司

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 吉瑪斯/DR. JACOBI, MARKUS

2. 費漢根/DR. FISCHER, HANS-JÜRGEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國法蘭克福城伯洛格街 50 號

Brüningstraße 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany

國籍：(中文/英文)

德國/Germany

三、發明人：(共5人)

姓名：(中文/英文)

1. 康迪特/KADEREIT, DIETER

2. 戴法索/DEFOSSA, ELISABETH

3. 蘇芬格/SCHOENAFINGER, KARL

4. 湯姆斯/KLABUNDE, THOMAS

5. 賀林/HERLING, ANDREAS

國 籍：(中文/英文)

1.-5.皆為德國/Germany

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

德國 DE;西元 2003 年 8 月 1 日;10335092.6

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

國 籍：(中文/英文)

1.-5.皆為德國/Germany

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

德國 DE;西元 2003 年 8 月 1 日;10335092.6

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經取代之苄醯基脲基-鄰-苄醯基醯胺、及其生理可忍受之鹽類和生理功能性衍生物。

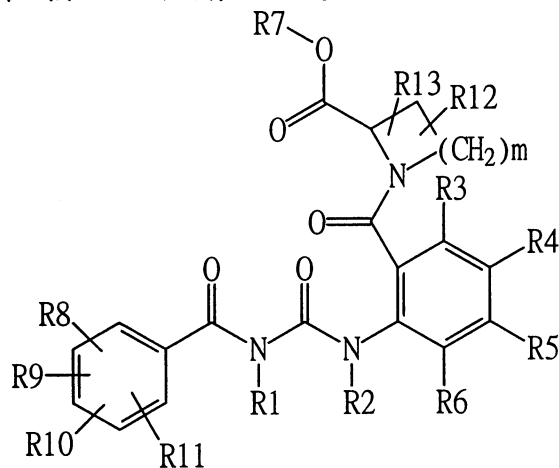
【先前技術】

類似結構之化合物及其治療依賴古柯鹼的用途已經被敘述於習知技藝中(美國專利 6,121,311)。

【發明內容】

本發明是基於提供可能預防及治療糖尿病之化合物的目的。意欲為該化合物顯示此目的，特別是降低血糖的效果，其可被治療性地使用。

因此，本發明係關於式 I 化合物：



其中的意義為：

R1、R2 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基，其中烷基可以 OH、O-(C₁-C₄)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₄)-烷基、N[(C₁-C₄)-烷基]₂、或 O-(C₁-C₆)-烷基、CO-(C₁-C₆)-烷基、COO-(C₁-C₆)-烷基、

(C₁-C₆)-伸烷基-COOH 或 (C₁-C₆)-伸烷基
-COO-(C₁-C₆)-烷基取代；

R3、R4、R5、R6互相獨立為 H、F、Cl、Br、NO₂、
CN、OR14、O-苯基、S-R14、COOR14、
N(R15)(R16)、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、
(C₂-C₆)-炔基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環
烷基-(C₁-C₄)-伸烷基或 O-(C₁-C₅)-伸烷基
-COOR14，其中烷基、環烷基、烯基及炔
基可以 F、Cl、Br、OR14、COOR14、或
N(R15)(R16)取代一或多次；

R7 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基或(C₁-C₆)-
伸烷基-OOC-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基、伸
烷基及烯基可以 F、Cl 或 OR14 取代一或多
次；

R8、R9、R10、R11 互相獨立為 H、F、Cl、Br、
OH、NO₂、CN、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₂-C₆)-
烯基、O-(C₂-C₆)-炔基、O-SO₂-(C₁-C₄)-烷
基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基或(C₂-C₆)-
炔基，其中烷基、烯基及炔基可以 F、Cl
或 Br 取代一或多次；

R12、R13 互相獨立為 H、OH、氧代基、F、(C₁-C₆)-

烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、(C₁-C₆)-伸烷基、
 -(C₆-C₁₀)-芳基、O-(C₁-C₆)-伸烷基、
 O-(C₂-C₆)-烯基、O-(C₂-C₆)-炔基，其中烷基、
 芳基、烯基及炔基基團可以 F、Cl 或
 Br 取代一或多次；或

R12 及 R13 與鍵結其上之碳原子一起形成 3-7 員、飽
 和或不飽和環，其可包含高至 2 個另外來
 自 N、O 或 S 族群的雜原子，其中此環可
 以 F、Cl、Br、OH、氧代基、N(R17)(R18)
 或(C₁-C₄)-烷基取代高至三次；

R14 為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₈)-烯基或(C₂-C₈)-
 炔基，其中烷基、烯基及炔基可以 F、Cl、
 Br、OH 或 O-(C₁-C₄)-烷基取代一或多次；

R15、R16 互相獨立為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₈)-烯
 基、(C₂-C₈)-炔基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-
 環烷基-(C₁-C₄)-伸烷基、COO-(C₁-C₄)-烷
 基、COO-(C₂-C₄)-烯基、苯基或 SO₂-苯基，
 其中苯基環可以 F、Cl、CN、OH、(C₁-C₆)-
 烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、
 COO-(C₁-C₆)-烷基或 CONH₂ 取代高至兩
 次；或

R15 及 R16 與鍵結其上之氮原子一起形成 3-7 員、飽和雜環，其可包含高至 2 個另外來自 N、O 或 S 族群的雜原子，其中該雜環可以 F、Cl、Br、OH、氧代基、N(R17)(R18) 或 (C₁-C₄)-烷基取代高至三次；

R17、R18 互相獨立為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-伸烷基、COO-(C₁-C₄)-烷基、COO-(C₂-C₄)-烯基、苯基或 SO₂-苯基，其中苯基環可以 F、Cl、CN、OH、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基或 CONH₂ 取代高至兩次；

m 1、2、3、4；

在該處排除其中 m 等於 2 及 R8 及 R9 基團皆為氫的式 I 化合物，

及其生理可忍受之鹽類。

較佳的式 I 化合物是其中一或多個基團具有下列的意義：

R1、R2 H；

R3、R4、R5、R6 互相獨立為 H、F、Cl、Br、NO₂、CN、O-R14、O-苯基、S-R14、COOR14、

N(R15)(R16)、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-伸烷基或 O-(C₁-C₅)-伸烷基-COOR14，其中烷基、環烷基、烯基及炔基可以 F、Cl、Br、OR14、COOR14、或 N(R15)(R16)取代一或多次；

R7 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基或(C₁-C₆)-伸烷基-OOC-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基、伸烷基及烯基可以 F、Cl 或 OR14 取代一或多次；

R8、R9、R10、R11 互相獨立為 H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CN、O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基可以 F、Cl 或 Br 取代一或多次；

R12、R13 互相獨立為 H、OH、氧代基、F、(C₁-C₆)-烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、(C₁-C₆)-伸烷基-(C₆-C₁₀)-芳基、O-(C₁-C₆)-伸烷基、O-(C₂-C₆)-烯基、O-(C₂-C₆)-炔基，其中烷基、芳基、烯基及炔基基團可以 F、Cl 或 Br 取代一或多次；或

R12 及 R13 與鍵結其上之碳原子一起形成 3-7 員、飽和或不飽和環，其可包含高至 2 個另外來

自 N、O 或 S 族群的雜原子，其中此環可以 F、Cl、Br、OH、氧代基、N(R17)(R18) 或 (C₁-C₄)-烷基取代高至三次；

R14 為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₈)-烯基或 (C₂-C₈)-炔基，其中烷基、烯基及炔基可以 F、Cl、Br、OH 或 O-(C₁-C₄)-烷基取代一或多次；

R15、R16 互相獨立為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-伸烷基、COO-(C₁-C₄)-烷基、COO-(C₂-C₄)-烯基、苯基或 SO₂-苯基，其中苯基環可以 F、Cl、CN、OH、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基或 CONH₂ 取代高至兩次；或

R15 及 R16 與鍵結其上之氮原子一起形成 3-7 員、飽和雜環，其可包含高至 2 個另外來自 N、O 或 S 族群的雜原子，其中該雜環可以 F、Cl、Br、OH、氧代基、N(R17)(R18) 或 (C₁-C₄)-烷基取代高至三次；

R17、R18 互相獨立為 H、(C₁-C₈)-烷基；

m 1、2、3、4；

在該處排除其中 m 等於 2 及 R_8 及 R_9 基團皆為氫的式 I 化合物，

及其生理可忍受之鹽類。

特佳的式 I 化合物是其中一或多個基團具有下列的意義：

R_1 、 R_2 H；

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 H、F、Cl、 CF_3 、COOR14；

R_7 H 或 (C_1-C_6) -烷基；

R_8 、 R_9 互相獨立為 F 或、Cl；

R_{10} 、 R_{11} 互相獨立為 H、F 或、Cl；

R_{12} 、 R_{13} 互相獨立為 H 或 F；或

R_{12} 及 R_{13} 與鍵結其上之碳原子一起形成 5-6 員飽和環；

R_{14} H 或 (C_1-C_4) -烷基；

m 1、2、3；

及其生理可忍受之鹽類。

非常特佳的式 I 化合物是其中一或多個基團具有下列的意義：

R_1 、 R_2 H；

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 H；

R_7 H 或 (C_1-C_6) -烷基；

R_8 、 R_9 互相獨立為 F 或、Cl；

R10、R11 互相獨立為 H、F 或、Cl；

R12、R13 互相獨立為 H 或 F；或

R12 及 R13 與鍵結其上之碳原子一起形成 5-6 員飽和
環；

m 1、2、3；

及其生理可忍受之鹽類。

本發明係關於式 I 化合物為其消旋物、消旋混合物、及純對映異構物、和其非對映異構物及混合物的形式。

若基團或取代基可在式 I 化合物中發生多於一次，其都可互相獨立地具有所述之意義，並且為相同或不同的。

因為其在水中的溶解度是大於該起始或基礎化合物，藥理可接受鹽類是特定適於醫藥用途。這些鹽類必須具有藥理可接受的陰離子或陽離子。本發明之化合物的適當藥理可接受酸加成鹽類是無機酸及有機酸的鹽類，該無機酸如：氫氯酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸及硫酸；該有機酸是例如：醋酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡糖酸、甘醇酸、羥基乙磺酸、乳酸、乳糖酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲烷磺酸、丁二酸、對-甲苯磺酸及酒石酸。適當的藥

理可接受鹼性鹽類是銨鹽類、鹼金屬鹽類(如:鈉及鉀鹽類)、鹼土金屬鹽類(如:鎂及鈣鹽類)、氮丁三醇(trometamol)(2-胺基-2-羥基甲基-1,3-丙二醇)、二乙醇胺、離胺酸或乙烯二胺。

有藥理不可接受陰離子的鹽類是例如:三氟醋酸鹽,同樣地屬於本發明的架構中,作為有用的中間體,用來製備或純化藥理可接受鹽類、及/或用於非治療性的用途,例如:在試管中的。

在此所用之術語”生理功能性衍生物”意指本發明之式 I 化合物的任何生理可忍受衍生物,例如:酯,其在投藥到例如:人類之哺乳動物時,能夠(直接或間接)形成式 I 化合物或其活性代謝物。

生理功能性衍生物包括本發明之化合物的前藥,例如:H. Okada 等人在 Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 中所敘述的。此類前藥可在活體中代謝成本發明之化合物。這些前藥自身可為有活性或否。

本發明之化合物也可以不同的同質多形形式存在,例如:無結晶的及結晶的同質多形形式。本發明之化合物的所有同質多形形式屬於本發明的架構內,並且為本發明的另一個觀點。

所有此後參照”式 I 化合物”意指上述的式 I 化合

物、及其鹽類、溶劑化物和在此述之生理功能性衍生物。

烷基團意為直鏈或有分支的烴鏈，具有一或多個碳，例如：甲基、乙基、異丙基、第三-丁基、己基。該烷基團可以適當的基團取代一或多次，例如：以 F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)烷基、CON[(C₁-C₆)烷基]₂、環烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₁-C₆)烷基、O-CO-(C₁-C₆)烷基、O-CO-(C₁-C₆)芳基、O-CO-(C₁-C₆)-雜環基；

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)烷基]₂、S-(C₁-C₆)烷基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-雜環基、SO-(C₁-C₆)烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-雜環基、SO₂-(C₁-C₆)烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-雜環基、SO₂-NH(CH₂)_n-芳基、SO₂-NH(CH₂)_n-雜環基、SO₂-N((C₁-C₆)烷基)(CH₂)_n-芳基、SO₂-N((C₁-C₆)烷基)(CH₂)_n-雜環、SO₂-N((CH₂)_n-芳基)₂、SO₂-N((CH₂)_n-(雜環))₂，其中 n 可為 0-6，並且芳基或雜環基基團可以 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂ 取代高至兩次；

$C(NH)(NH_2)$ 、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_6)$ -烷基、 $N((C_1-C_6)$ -烷基) $_2$ 、 $NH(C_1-C_7)$ -鹼基、 $NH-CO-(C_1-C_6)$ -烷基、 $NH-COO-(C_1-C_6)$ -烷基、 $NH-CO$ -芳基、 $NH-CO$ -雜環、 $NH-COO$ -芳基、 $NH-COO$ -雜環、 $NH-CO-NH-(C_1-C_6)$ -烷基、 $NH-CO-NH$ -芳基、 $NH-CO-NH$ -雜環、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- $CO-(C_1-C_6)$ -烷基、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- $COO-(C_1-C_6)$ -烷基、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- CO -芳基、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- CO -雜環、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- COO -芳基、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- COO -雜環基、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- $CO-NH-(C_1-C_6)$ -烷基)、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- $CO-NH$ -芳基、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- $CO-NH$ -雜環、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- $CO-N((C_1-C_6)$ -烷基) $_2$ 、 $N((C_1-C_6)$ -烷基)- $CO-N((C_1-C_6)$ -烷基)-芳基、 $N((C_1-C_6)$ -烷基)- $CO-N((C_1-C_6)$ -烷基)-雜環、 $N((C_1-C_6)$ -烷基)- $CO-N$ -(芳基) $_2$ 、 $N((C_1-C_6)$ -烷基)- $CO-N$ -(雜環) $_2$ 、 N (芳基)- $CO-(C_1-C_6)$ -烷基、 N (雜環基)- $CO-(C_1-C_6)$ -烷基、 N (芳基)- $COO-(C_1-C_6)$ -烷基、 N (雜環基)- $COO-(C_1-C_6)$ -烷基、 N (芳基)- CO -芳基、 N (雜環基)- CO -芳基、 N (芳基)- COO -芳基、 N (雜環基)- COO -芳基、 N (芳基)- $CO-NH-(C_1-C_6)$ -烷基、 N (雜環基)- $CO-NH-(C_1-C_6)$ -烷基、 N (芳基)- $CO-NH$ -芳基、 N (雜環)- $CO-NH$ -芳基、 N (芳基)- $CO-N((C_1-C_6)$ -烷基) $_2$ 、 N (雜

環基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(雜環基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(芳基)-CO-N(芳基)₂、N(雜環基)-CO-N(芳基)₂、芳基、O-(CH₂)_n-芳基、O-(CH₂)_n-雜環基，其中 n 可為 0-6，其中芳基或雜環基基團可以 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代高至 3 次。

烯基團意為直鏈或有分支的烴鏈，具有兩或多個碳及一或多個雙鍵，例如：乙烯基、烯丙基、戊烯基。

該烯基團可以適當的基團取代一或多次，例如：以 F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)烷基、CON[(C₁-C₆)烷基]₂、環烷基、(C₁-C₁₀)-烷基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₁-C₆)烷基、O-CO-(C₁-C₆)烷基、O-CO-(C₁-C₆)芳基、O-CO-(C₁-C₆)-雜環；

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)烷基]₂、S-(C₁-C₆)烷基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-雜環、SO-(C₁-C₆)烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-雜環、SO₂-(C₁-C₆)烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-雜環、SO₂-NH(CH₂)_n-芳基、SO₂-NH(CH₂)_n-

—

基)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環)-COO-(C₁-C₆)-烷基、
 N(芳基)-CO-芳基、N(雜環)-CO-芳基、N(芳基)-COO-
 芳基、N(雜環)-COO-芳基、N(芳基)-CO-NH-(C₁-C₆)-
 烷基、N(雜環)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-NH-
 芳基、N(雜環)-CO-NH-芳基、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-
 烷基)₂、N(雜環)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(芳
 基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(雜環)-CO-N((C₁-C₆)-
 烷基)-芳基、N(芳基)-CO-N(芳基)₂、N(雜環)-CO-N(芳
 基)₂、芳基、O-(CH₂)_n-芳基、O-(CH₂)_n-雜環，其中 n
 可為 0-6，其中芳基基團或雜環基基團可以 F、Cl、Br、
 I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-
 烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、
 SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代高
 至 3 次。

炔基團意為直鏈或有分支的烴鏈，具有兩或多個碳
 及一或多個參鍵，例如：乙炔基、丙炔基、己炔基。

該炔基團可以適當的基團取代一或多次，例如：以
 F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)
 烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)烷基、CON[(C₁-C₆)烷
 基]₂、環烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₁-C₁₀)-烷基、O-(C₁-C₆)-
 烷基、O-CO-(C₁-C₆)烷基、O-CO-(C₁-C₆)芳基、

O-CO-(C₁-C₆)-雜環基；

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、
 SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-烷基、S-(CH₂)_n-芳基、
 S-(CH₂)_n-雜環、SO-(C₁-C₆)-烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、
 SO-(CH₂)_n-雜環、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、
 SO₂-(CH₂)_n-雜環、SO₂-NH(CH₂)_n-芳基、SO₂-NH(CH₂)_n-
 雜環、SO₂-N((C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-芳基、SO₂-N((C₁-C₆)-
 烷基)(CH₂)_n-雜環、SO₂-N((CH₂)_n-芳基)₂、
 SO₂-N((CH₂)_n-(雜環))₂，其中 n 可為 0-6，並且芳基團
 或雜環基團可以 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、
 OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂ 取代高至
 兩次；

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-
 烷基)₂、NH(C₁-C₇)-鹼基、NH-CO-(C₁-C₆)-烷基、
 NH-COO-(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-芳基、NH-CO-雜環、
 NH-COO-芳基、NH-COO-雜環、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-
 烷基、NH-CO-NH-芳基、NH-CO-NH-雜環、N(C₁-C₆)-
 烷基-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(C₁-C₆)-烷基-COO-(C₁-C₆)-
 烷基、N(C₁-C₆)-烷基-CO-芳基、N(C₁-C₆)-烷基-CO-雜
 環、N(C₁-C₆)-烷基-COO-芳基、N(C₁-C₆)-烷基-COO-
 雜環、N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N(C₁-C₆)-

烷基-CO-NH-芳基、N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-雜環、
 N(C₁-C₆)-烷基-CO-N(C₁-C₆)-烷基)₂、N(C₁-C₆)-烷基
 -CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(C₁-C₆)-烷基
 -CO-N((C₁-C₆)-烷基)-雜環、N(C₁-C₆)-烷基-CO-N(芳
 基)₂、N(C₁-C₆)-烷基-CO-N(雜環)₂、N(芳
 基)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳
 基)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環)-COO-(C₁-C₆)-烷基、
 N(芳基)-CO-芳基、N(雜環)-CO-芳基、N(芳基)-COO-
 芳基、N(雜環)-COO-芳基、N(芳基)-CO-NH-(C₁-C₆)-
 烷基、N(雜環基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N(芳
 基)-CO-NH-芳基、N(雜環基)-CO-NH-芳基、N(芳
 基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(雜環基)-CO-N((C₁-C₆)-烷
 基)₂、N(芳基)-CO-N[(C₁-C₆)-烷基]-芳基、N(雜
 環)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(芳基)-CO-N(芳基)₂、
 N(雜環)-CO-N(芳基)₂、芳基、O-(CH₂)_n-芳基、O-(CH₂)_n-
 雜環，其中 n 可為 0-6，其中芳基基團或雜環基基團可
 以 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-
 烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-
 烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂
 取代高至 3 次。

芳基團意為苯基、萘基、聯苯基、四氫萘基、α-或

四氫酮基(tetralon-)、茛滿基-、茛滿-1-酮-基基團。

該芳基團可以適當的基團取代一或多次，例如：以 F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOH、COO(C₁-C₆) 烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆) 烷基、CON[(C₁-C₆) 烷基]₂、環烷基、(C₁-C₁₀)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₁-C₆)-烷基、O-CO-(C₁-C₆) 烷基、O-CO-(C₁-C₆) 芳基、O-CO-(C₁-C₆)-雜環；

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆) 烷基]₂、S-(C₁-C₆) 烷基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-雜環、SO-(C₁-C₆) 烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-雜環基、SO₂-(C₁-C₆) 烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-雜環、SO₂-NH(CH₂)_n-芳基、SO₂-NH(CH₂)_n-雜環、SO₂-N((C₁-C₆) 烷基)(CH₂)_n-芳基、SO₂-N((C₁-C₆) 烷基)(CH₂)_n-雜環、SO₂-N((CH₂)_n-芳基)₂、SO₂-N((CH₂)_n-(雜環))₂，其中 n 可為 0-6，並且芳基團或雜環基團可以 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂ 取代高至兩次；

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-鹽基、NH-CO-(C₁-C₆)-烷基、NH-COO-(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-芳基、NH-CO-雜環、

NH-COO-芳基、NH-COO-雜環、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-
 烷基、NH-CO-NH-芳基、NH-CO-NH-雜環、N[(C₁-C₆)-
 烷基]-CO-(C₁-C₆)-烷基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-(C₁-C₆)-
 烷基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-
 雜環、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-
 COO-雜環、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、
 N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-芳基、N(C₁-C₆)-烷基-
 CO-NH-雜環、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、
 N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N((C₁-C₆)-
 烷基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-雜環、N((C₁-C₆)-烷基)-
 CO-N(芳基)₂、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N(雜環)₂、N(芳
 基)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳
 基)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環)-COO-(C₁-C₆)-烷基、
 N(芳基)-CO-芳基、N(雜環)-CO-芳基、N(芳基)-COO-
 芳基、N(雜環)-COO-芳基、N(芳基)-CO-NH-(C₁-C₆)-
 烷基、N(雜環)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-NH-
 芳基、N(雜環)-CO-NH-芳基、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-
 烷基)₂、N(雜環)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(芳
 基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(雜環)-CO-N((C₁-C₆)-
 烷基)-芳基、N(芳基)-CO-N(芳基)₂、N(雜環)-CO-N(芳
 基)₂、芳基、O-(CH₂)_n-芳基、O-(CH₂)_n-雜環，其中 n

可為 0-6，其中芳基基團或雜環基基團可以 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代高至 3 次。

環烷基團意為一個包含一或多個環的環系統，並且其為不飽和或部份飽和的(有一或兩個雙鍵)，並且其只由碳原子所組成，例如：環丙基、環戊基、環戊烯基、環己基或金剛烷基。

該環烷基團可以適當的基團取代一或多次，例如：以 F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)烷基、CON[(C₁-C₆)烷基]₂、環烷基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₁-C₆)烷基、O-CO-(C₁-C₆)烷基、O-CO-(C₁-C₆)芳基、O-CO-(C₁-C₆)-雜環；

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)烷基]₂、S-(C₁-C₆)烷基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-雜環、SO-(C₁-C₆)烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-雜環、SO₂-(C₁-C₆)烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-雜環、SO₂-NH(CH₂)_n-芳基、SO₂-NH(CH₂)_n-雜環、SO₂-N((C₁-C₆)烷基)(CH₂)_n-芳基、SO₂-N((C₁-C₆)

烷基) $(\text{CH}_2)_n$ -雜環、 $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-芳基})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-(雜環)})_2$ ，其中 n 可為 0-6，並且芳基基團或雜環基基團可以 F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、O-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基、($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基、 NH_2 取代高至兩次；

C(NH)(NH_2)、 NH_2 、NH-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基、N(($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基) $_2$ 、NH($\text{C}_1\text{-C}_7$)-醯基、NH-CO-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基、NH-COO-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基、NH-CO-芳基、NH-CO-雜環、NH-COO-芳基、NH-COO-雜環、NH-CO-NH-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基、NH-CO-NH-芳基、NH-CO-NH-雜環基、N($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基-CO-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基、N($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基-COO-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基、N($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基-CO-芳基、N($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基-CO-雜環、N($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基-COO-芳基、N($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基-COO-雜環、N($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基-CO-NH-(($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基)、N($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基-CO-NH-芳基、N($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基-CO-NH-雜環、N($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基-CO-N(($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基) $_2$ 、N(($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基)-CO-N(($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基)-芳基、N(($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基)-CO-N(($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基)-雜環、N(($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基)-CO-N(芳基) $_2$ 、N(($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基)-CO-N(雜環) $_2$ 、N(芳基)-CO-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基、N(雜環)-CO-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基、N(芳基)-COO-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基、N(雜環)-COO-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-烷基、

N(芳基)-CO-芳基、N(雜環)-CO-芳基、N(芳基)-COO-芳基、N(雜環)-COO-芳基、N(芳基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-NH-芳基、N(雜環)-CO-NH-芳基、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(雜環)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(雜環)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(芳基)-CO-N(芳基)₂、N(雜環)-CO-N(芳基)₂、芳基、O-(CH₂)_n-芳基、O-(CH₂)_n-雜環，其中 n 可為 0-6，其中芳基基團或雜環基基團可以 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代高至 3 次。

雜環或雜環基團意為環或環系統，除了碳之外，其也包含雜原子，例如：氮、氧或硫。其中雜環或雜環基團融合到苯核的環系統也包括在此定義中。

適當的雜環或“雜環基團”為吡啶基、吡啶基 (azocinyl)、苯并咪唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑基、吡唑基、4aH-吡唑基、吡啶基、噻唑基、

喹啉基、4H-喹啉嗪基、喹噁啉基、奎寧環基、色滿基、
 色烯基、肉啉基、十氫喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、
 二氫呋喃基[2,3-b]-四氫呋喃、呋喃基、一氧二氫二烯
 伍園(furazanyl)、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-
 吡啶基、吡啶啉基、吡啶嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、
 異苯并呋喃基、異色滿基、異吡啶基、異吡啶啉基、
 異吡啶基、異喹啉基(苯并咪唑基)、異噻唑基、異噁唑
 基、嗎啉基、茶啖基、八氫異喹啉基、1,2,3-噁二唑基、
 1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁
 唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、噻啖基、菲啖基、菲羅
 啉基、四基吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噁
 嗪基、呋啉基(phthalazinyl)、哌嗪基、哌啖基、喋啖基、
 嘌呤基(purynyl)、吡喃基、吡嗪基、吡噁烷基
 (pyroazolidinyl)、吡啶啉基、吡啶基、噻嗪基、吡噁唑
 基(pyridooxazoles)、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、
 哌啖基、吡啶烷基、吡啶基、噻啖基、吡咯烷基、吡
 咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、四氫呋喃基、四氫異喹
 啉基、四氫喹啉基、6H-1,2,5-噻噻嗪基、噻唑基、1,2,3-
 噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻
 二唑基、噻吩基、三唑基、四唑基及嘔基。

吡啶基代表 2-、3-及 4-吡啶基。噻吩基代表 2-及

3-噻吩基。呋喃基代表 2-及 3-呋喃基。

也包括這些化合物的相對應 N-氧化物，也就是說例如：1-氧基-2-、3-或 4-吡啶基。

也包括這些雜環的衍生物，其為苯并-融合一或多次。

該雜環或雜環基團可以適當的基團取代一或多次，例如：以 F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆) 烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆) 烷基、CON[(C₁-C₆) 烷基]₂、環烷基、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₁-C₆) 烷基、O-CO-(C₁-C₆) 烷基、O-CO-(C₁-C₆) 芳基、O-CO-(C₁-C₆)-雜環；PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆) 烷基]₂、S-(C₁-C₆) 烷基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-雜環、SO-(C₁-C₆) 烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-雜環、SO₂-(C₁-C₆) 烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-雜環、SO₂-NH(CH₂)_n-芳基、SO₂-NH(CH₂)_n-雜環、SO₂-N((C₁-C₆) 烷基)(CH₂)_n-芳基、SO₂-N((C₁-C₆) 烷基)(CH₂)_n-雜環、SO₂-N((CH₂)_n-芳基)₂、SO₂-N((CH₂)_n-(雜環))₂，其中 n 可為 0-6，並且芳基基團或雜環基基團可以 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂ 取代高至

兩次；

$C(NH)(NH_2)$ 、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_6)$ -烷基、 $N((C_1-C_6)$ -烷基)₂、 $NH(C_1-C_7)$ -鹼基、 $NH-CO-(C_1-C_6)$ -烷基、
 $NH-COO-(C_1-C_6)$ -烷基、 $NH-CO$ -芳基、 $NH-CO$ -雜環、
 $NH-COO$ -芳基、 $NH-COO$ -雜環、 $NH-CO-NH-(C_1-C_6)$ -
 烷基、 $NH-CO-NH$ -芳基、 $NH-CO-NH$ -雜環、 $N(C_1-C_6)$ -
 烷基- $CO-(C_1-C_6)$ -烷基、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- $COO-(C_1-C_6)$ -
 烷基、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- CO -芳基、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- CO -雜
 環、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- COO -芳基、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- COO -
 雜環、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- $CO-NH-(C_1-C_6)$ -烷基)、 $N(C_1-C_6)$ -
 烷基- $CO-NH$ -芳基、 $N(C_1-C_6)$ -烷基- $CO-NH$ -雜環、
 $N((C_1-C_6)$ -烷基)- $CO-N((C_1-C_6)$ -烷基)₂、 $N((C_1-C_6)$ -烷基)
)- $CO-N((C_1-C_6)$ -烷基)-芳基、 $N((C_1-C_6)$ -烷基)
)- $CO-N((C_1-C_6)$ -烷基)-雜環、 $N((C_1-C_6)$ -烷基)
)- $CO-N$ (芳基)₂、 $N((C_1-C_6)$ -烷基)- $CO-N$ (雜環)₂、 N (芳
 基)- $CO-(C_1-C_6)$ -烷基、 N (雜環)- $CO-(C_1-C_6)$ -烷基、 N (芳
 基)- $COO-(C_1-C_6)$ -烷基、 N (雜環)- $COO-(C_1-C_6)$ -烷基、
 N (芳基)- CO -芳基、 N (雜環)- CO -芳基、 N (芳基)- COO -
 芳基、 N (雜環)- COO -芳基、 N (芳基)- $CO-NH-(C_1-C_6)$ -
 烷基)、 N (雜環)- $CO-NH-(C_1-C_6)$ -烷基)、 N (芳
 基)- $CO-NH$ -芳基、 N (雜環)- $CO-NH$ -芳基、 N (芳

基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(雜環)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(雜環)-CO-N[(C₁-C₆)-烷基]-芳基、N(芳基)-CO-N(芳基)₂、N(雜環)-CO-N(芳基)₂、芳基、O-(CH₂)_n-芳基、O-(CH₂)_n-雜環，其中 n 可為 0-6，其中芳基基團或雜環基基團可以 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代高至 3 次。

需要達到所要生物效果之式 I 化合物的份量，取決於許多因素，例如：所選之特定化合物、意欲的用途、投藥的模式及病患的臨床狀況。日劑量通常的範圍是每天及每公斤體重從 0.3 毫克至 100 毫克(一般是從 3 毫克至 50 毫克)，例如：3-10 毫克/公斤/天。靜脈劑量可為例如：從 0.3 毫克至 1.0 毫克/公斤的範圍，其可適當地以每公斤及每分鐘 10 毫微克至 100 毫微克注射地投藥。用於這些目的的適當注射溶液可包含例如：每毫升從 10 毫微克至 10 毫克，一般是從 1 毫微克至 10 毫克。單一劑量可包含例如：從 1 毫克至 10 克的活性原料。因此，用於注射的安瓿可包含例如：從 1 毫克至 100 毫克，並且可口服投藥之單一劑量調配物是例如：膠囊

或藥片可包含例如:從 1.0 至 1000 毫克，一般是從 10 至 600 毫克。用於治療上述失調，式 I 化合物可以化合物本身使用，但其較佳為與可接受載劑一起之藥理組成物的形式。當然，該載劑必須在效用為可接受的，其與組成物之其他原料是相容的，並且對病患健康是無害的。該載劑可以是固體、或液體、或兩者，並且較佳地與化合物調配成單一劑量，例如:藥片，其可包含從 0.05 重量%至 95%的活性原料。其他的藥理活性物質可同樣地存在，包含其他式 I 化合物。本發明之藥理組成物可以已知藥理方法之一產生，其必須是由混合原料及藥理可接受載劑及/或賦形劑構成。

本發明之藥理組成物是適於口服、直腸、局部、經口(例如:舌下)及非腸胃的(例如:皮下、肌肉內、皮內或靜脈)投藥的那些，雖然大部份適當的投藥模式是取決於要治療之症狀之天性及嚴重性的各別情況、及在各情況下所使用之式 I 化合物的天性。經塗覆之調配物及經塗覆之緩釋調配物也屬於本發明的架構中。較佳的是抗酸-及胃液-的調配物。抗胃液的適當塗層包含鄰苯二甲酸醋酸纖維素酯、鄰苯二甲酸醋酸聚乙酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素酯及甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯的陰離子聚合物。

適於口服投藥的藥理化合物可為分別單位的形式，例如：為膠囊、膠錠、可吸食之藥片、或藥片，其各包含定量的式 I 化合物；為粉末或微粒，為在水性或非水性液體中的溶液或懸浮液；或為水包油或油包水乳化液。如已經提及的，這些組成物可以任何適當的藥理方法製備，其包括其中活性原料及載劑(其可由一或多個額外原料組成)接觸的步驟。該組成物通常以均勻及均質混合活性原料及液體、及/或經細分的固體載劑而產生，之後若需要，產物被成形。因此，例如：藥片可以將化合物之粉末或微粒壓製或成模而產生，在適當處有一或多個額外的原料。經壓製的藥片可以壓片例如：粉末或微粒之自由流動形式的化合物而產生，在適當處與黏合劑、滑動劑(glidant)、惰性稀釋劑及/或一或多個表面活性/分散劑在適當的機械中混合。經成模的藥片可以將化合物鑄模而產生，該化合物為粉末形式，並且在適當的機械中以惰性液態稀釋劑濕潤。

適於經口(舌下)投藥的藥理組成物，包含可吸食之藥片，其包含式 I 化合物及香味劑，一般是蔗糖及阿拉伯膠或山羊刺樹膠；及錠片，其包含在如：明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯膠之惰性基質中的化合物。

適於非腸胃投藥的藥理組成物，較佳地包含式 I 化

合物的經消毒水性製劑，其較佳地與意欲接受者的血液為等滲透壓的。這些製劑較佳地為靜脈投藥，雖然投藥也可以皮下、肌肉內、或皮內注射進行。這些製劑可較佳地以混合該化合物與水而產生，並且使所得之溶液為經消毒的，並且與血液為等滲透壓的。本發明之可注射組成物通常包含從 0.1 重量%至 5%的活性化合物。

適於直腸投藥的藥理組成物，較佳為單一劑量栓劑的形式。這些可以混合式 I 化合物及一或多個習用固體載劑而產生，該載劑例如:可可奶油，並且成形該所得的混合物。

適於局部使用在皮膚上的藥理組成物，較佳為軟膏、乳霜、乳液、糊、噴劑、氣霧劑或油的形式。可用的載劑為石蠟、羊毛脂、聚乙二醇類、醇類、及兩或多個這些物質的組合。活性原料通常存在的濃度是從 0.1 重量%至 15%的組成物，例如:從 0.5%至 2%。

經皮投藥也可能。適於經皮使用的藥理組成物可為單一膏藥的形式，其適於長期緊密接觸病患的表皮。此類膏藥適當地包含在水溶液中的活性原料，其在適當處經緩衝、溶解及/或分散在黏合劑中、或分散在聚合物中。適當的活性原料濃度是約 1%至 35%，較佳約

3% 至 15%。特別可能的是活性原料以例如：Pharmaceutical research, 2(6):318(1986)中所述的電傳遞或電離子導藥療法釋出。

式(I)化合物也可與其他活性原料組合而被投藥。

適於組合產物的額外活性原料為：

在 Rote Liste 2003, 12 章中所提及的所有抗糖尿病劑。其可與本發明之式 I 化合物組合，特別是用於協同改進的效果。活性原料組合的投藥可以活性原料分別投藥給病患、或以組合產物的形式進行，其中許多活性原料存在於一個藥理製劑中。下列的大部份活性原料被揭示於 USAN 及國際藥物名稱之 USP 字典 (USP Dictionary of USAN and International Drug Names)、美國藥典 (US Pharmacopeia), Rockville 2001 中。

包括胰島素及胰島素衍生物的抗糖尿病劑，例如：Lantus®(見 www.lantus.com)或 HMR 1964；快速作用胰島素(見美國專利 US 6,221,633)、GLP-1 衍生物，例如：揭示於 WO 97/26265、WO 99/03861、WO 01/04156、WO 00/34331、WO 00/34332、WO 91/11457 及美國專利 US 6,380,357 中；及口服有效的血糖過低活性原料。

口服有效的血糖過低活性原料較佳地包括：磺醯基

尿素類、雙胍類、美格替耐(meglitinide)、噁二唑烷二酮類、噻唑烷二酮類、葡萄糖酶抑制劑、高血糖因子拮抗劑、GLP-1 促動劑、鉀隧道開啟劑，例如：在 Novo Nordisk A/S 之 WO 97/26265 及 WO 99/03861 中所揭示的那些；胰島素敏感劑、牽涉到動物澱粉新生及/或糖原分解刺激之肝臟酵素的抑制劑、葡萄糖吸收調節劑、改變脂質代謝的化合物，如：抗高血脂之活性原料及抗血脂(antilipidemic)活性原料，減少食物攝取之化合物、PPAR 及 PXR 促動劑及作用在 β 細胞之依賴 ATP 鉀隧道上的活性原料。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與 HMGCoA 還原酶抑制劑組合投藥，該抑制劑如：辛伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與膽固醇吸收抑制劑組合投藥，該抑制劑是例如：伊希提米(exetimibe)、提奎賽德(tiqueside)、帕瑪奎賽德(pamaqueside)。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與 PPAR

γ 促動劑組合投藥，該促動劑是例如：羅格列酮 (rosiglitazone)、吡咯列酮 (pioglitazone)、JTT-501、GI 262570。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與 PPAR α 促動劑組合投藥，該促動劑是例如：GW 9578、GW 7647。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與混合之 PPAR α/γ 促動劑組合投藥，該促動劑是例如：GW 1536、AVE 8042、AVE 8134、AVE 0847、或敘述於 PCT/US 00/11833、PCT/US 00/11490、DE 10142734.4 中的。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與纖維酸酯 (fibrate) 組合投藥，該纖維酸酯是例如：芬非貝特 (fenfibrate)、氯苯丁酯 (clofibrate)、苯扎貝特 (bezafibrate)。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與 MTP 抑制劑組合投藥，該抑制劑是例如：伊匹他匹德 (implitapide)、BMS-201038、R-103757。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與膽酸吸收抑制劑組合投藥 (見例如：美國專利 US 6,245,744 或美國專利 US 6,221,897)，該抑制劑是例如：HMR

1741。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與 CEPT 抑制劑組合投藥，該抑制劑是例如：JTT-705。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與聚合膽酸吸附劑組合投藥，該吸附劑是例如：消膽胺 (cholestyramine)、考來維侖 (colesevelam)。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與 LDL 受體引發劑組合投藥 (見美國專利 US 6,342,512)，該引發劑是例如：HMR1171、HMR1586。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與 ACAT 抑制劑組合投藥，該抑制劑是例如：阿伐斯密 (avasimibe)。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與抗氧化劑組合投藥，該抑制劑是例如：OPC-14117。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與脂蛋白解脂酶抑制劑組合投藥，該抑制劑是例如：NO-1886。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與 ATP-檸檬酸酯分解酶抑制劑組合投藥，該抑制劑是例如：SB-204990。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與鯊烯合成酶抑制劑組合投藥，該抑制劑是例

如:BMS-188494。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與脂蛋白拮抗劑組合投藥，該拮抗劑是例如:CI-1027 或菸鹼酸。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與解脂酶抑制劑組合投藥，該抑制劑是例如:羅氏鮮(orlistat)。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與胰島素組合投藥。

在一個具體實施例中，式 I 化合物與磺醯基尿素組合投藥，例如:甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列吡嗪(glipizide)或格列美脲(glimepiride)。

在一個具體實施例中，式 I 化合物與雙胍組合投藥，該雙胍是例如:二甲雙胍(metformin)。

在另一個具體實施例中，式 I 化合物與美格替耐組合投藥，該雙胍是例如:諾和隆(repaglinide)。

在一個具體實施例中，式 I 化合物與噻唑烷二酮組合投藥，例如:曲格列酮(troglitazone)、環格列酮(ciglitazone)、吡咯列酮、羅格列酮或揭示於 Reddy 博士之研究基金會(Dr. Reddy's Research Foundation)的 WO 97/41097 中，特別是 5-[[4-[(3,4-二羥基-3-甲基-4-

氧代-2-噻唑啉甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮。

在一個具體實施例中，式 I 化合物與 α -葡糖酶抑制劑組合投藥，該抑制劑是例如：米格列醇(miglitol)或糖錄(acarbose)。

在一個具體實施例中，式 I 化合物與作用在 β 細胞之依賴 ATP 鉀隧道上的活性原料組合投藥，是例如：他普它命(talbutamide)、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲或諾和隆。

在一個具體實施例中，式 I 化合物與多於一種的上述化合物組合投藥，例如：與磺醯基尿素及二甲雙胍組合；與磺醯基尿素及糖錄、雷帕里奈(repalinide)及二甲雙胍、胰島素及磺醯基尿素、胰島素及二甲雙胍、胰島素及曲格列酮、胰島素及洛伐他汀組合等。

在另一個具體實施例中，式 I 化合物與 CART 調節劑(見：Asakawa, A.等人在荷爾蒙及代謝研究(Hormone and Metabolic Research)(2001), 33(9), 554-558 中的”古柯鹼-安非他命調節之轉錄影響老鼠的能量代謝、焦慮及胃虛空(Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice)); NPY 拮抗劑，例如：萘-1-磺酸{4-[(4-胺基噻唑啉-2-基胺基)甲基]-環己基甲基}醯胺氫氯酸

鹽 (CGP 71683A)；MC4 促動劑 (例如：1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧酸[2-(3a-苄基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氫吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-醯胺；(WO 01/91752)；阿立新 (orexin) 拮抗劑 (例如：1-(2-甲基苯并噁唑-6-基)-3-[1,5]-萘啶-4-尿素氫氯酸鹽 (SB-334867-A))；H3 促動劑 (3-環己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氫咪唑[4,5-c]吡啶-5-基)丙烷-1-酮草酸鹽 (WO 00/63208)；TNF 促動劑；CRF 拮抗劑 (例如：[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三偶氮芴-4-基]二丙基胺 (WO 00/66585)；CRF BP 拮抗劑 (例如：尾加壓素 (urocortin))；尾加壓素促動劑； β 3 促動劑 (例如：1-(4-氯基-3-甲烷磺醯基甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧基)乙基胺]-乙醇氫氯酸鹽 (WO 01/83451))；MSH (黑素細胞刺激荷爾蒙) 促動劑；CCK-A 促動劑 (例如：{2-[4-(4-氯基-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-環己基乙基)噻唑-2-基胺甲醯基]5,7-二甲基吡啶-1-基}醋酸三氟醋酸鹽 (WO 99/15525))；血清素再吸收抑制劑 (例如：右芬氟拉明 (dexfenfluramine))；混合血清素及正腎上腺素的化合物 (例如：WO 00/71549)；5HT 促動劑，例如：1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)哌嗪草酸鹽 (世界專利 WO 01/09111)；鈐蟾肽 (bombesin) 促動劑；甘丙肽 (galanin)

拮抗劑；生長荷爾蒙(例如：人類生長荷爾蒙)；釋出生長荷爾蒙的化合物(例如：6-苄基氧基-1-(2-二異丙基胺基乙基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯(WO 01/85695))、TRH 促動劑(見例如：歐洲專利 EP 0 642 884)；未偶合之蛋白質 2 或 3 調節劑；瘦體素(leptin)促動劑(見例如：Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-arena, Marina; Grasso, Patricia. 瘦體素促動劑做為治療肥胖的潛力方式(Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity), *Drugs of the Future*(2001), 26(9), 873-881)；DA 促動劑(溴隱亭(bromocriptine)、多普辛(Doprexin))、解脂酶/澱粉酵素抑制劑(例如：世界專利 WO 00/40569)；PPAR 調節劑(例如：世界專利 WO 00/78312)；RXR 調節劑或 TR- β 促動劑組合投藥。

在一個具體實施例中，另一個活性原料為瘦體素，見例如：“透視瘦體素的治療用途(Perspectives in the therapeutic use of leptin)，Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharamcotherapy*(2001), 2(10), 1615-1622。

在一個具體實施例中，另一個活性原料為右安非他命(dexamphatamine)或安非他命。

在一個具體實施例中，另一個活性原料為芬氟拉明 (fenfluramine) 或右芬氟拉明。

在一個具體實施例中，另一個活性原料為諾美婷 (sibutramine)。

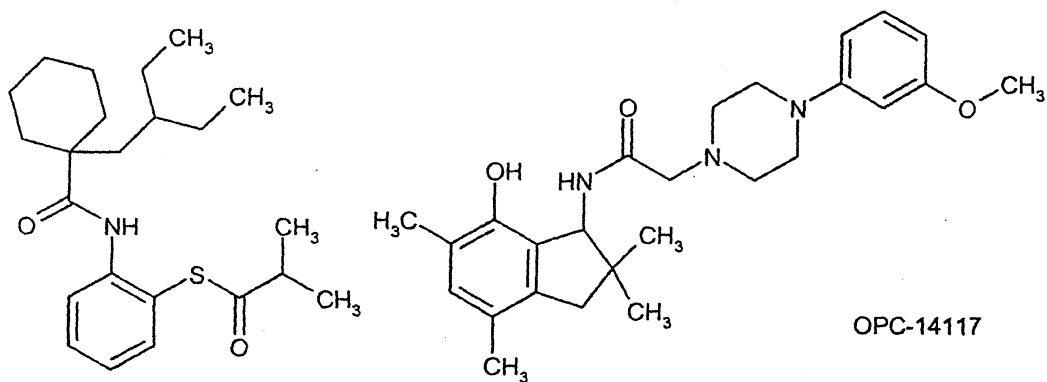
在一個具體實施例中，另一個活性原料為羅氏鮮。

在一個具體實施例中，另一個活性原料為馬引朵 (mazindol) 或芬他命。

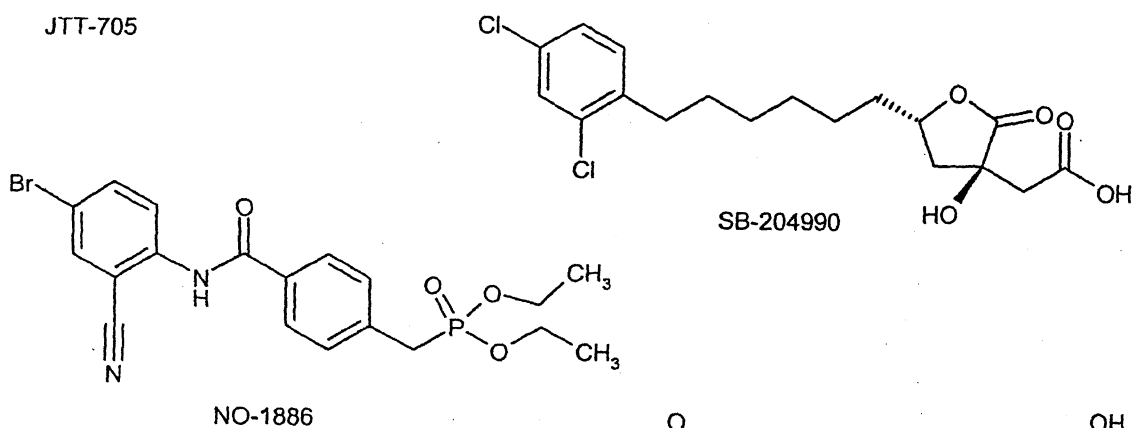
在另一個具體實施例中，式 I 化合物與膨脹劑組合投藥，較佳為不可溶的膨脹劑 (見例如：角豆樹 / Caromax® (Zunft H J 等人，角豆樹紙漿製劑用於治療高血膽固醇 (Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia), ADVACES IN THERAPY (2001 九月-十月), 18(5) 230-6)。Caromax 是含角豆樹的產物，來自 Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main))。與 Caromax® 組合可能是在一個製劑中，或式 I 化合物及 Caromax® 分別投藥。在此關聯中，Caromax® 可以食品產物的形式投藥，例如：在烘焙產品或穀類棒 (muesli bars) 中。

要明白：本發明之化合物與一或多個上述化合物、和視情況之一或多個其他藥理活性物質的每一個適當

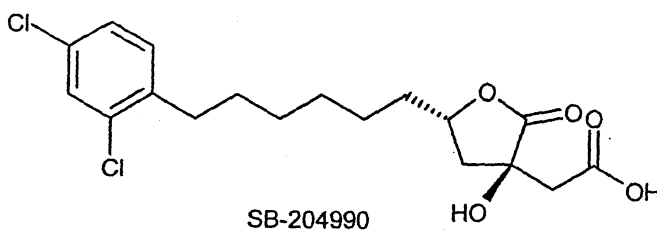
組合，被認為落在本發明所授予的保護內。



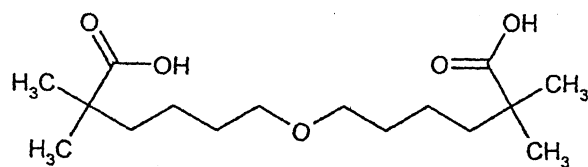
JTT-705



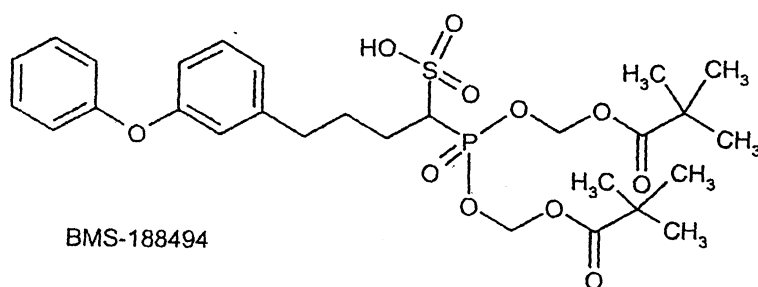
SB-204990



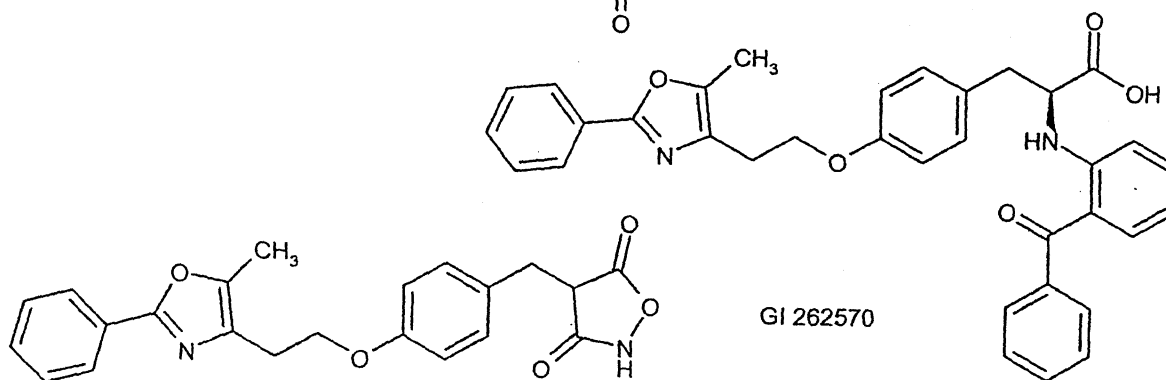
CI-1027



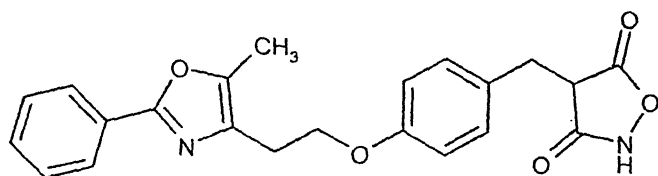
BMS-188494



GI 262570

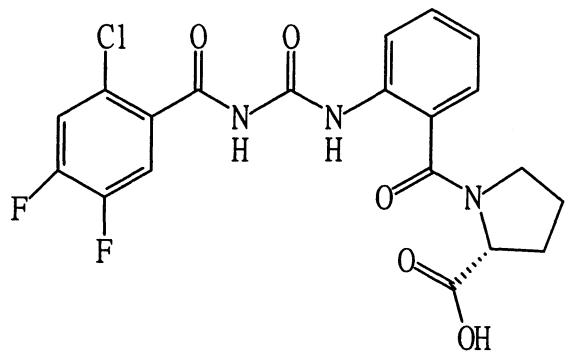
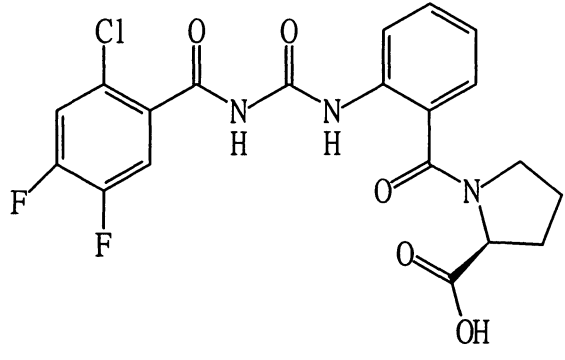
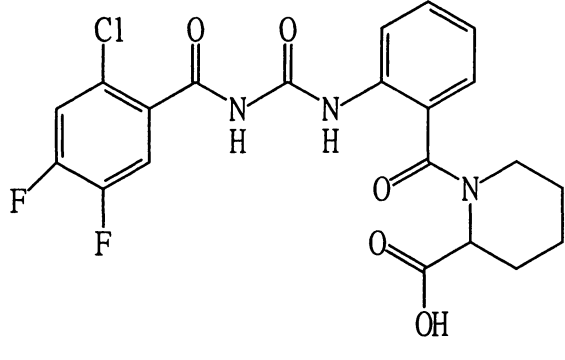


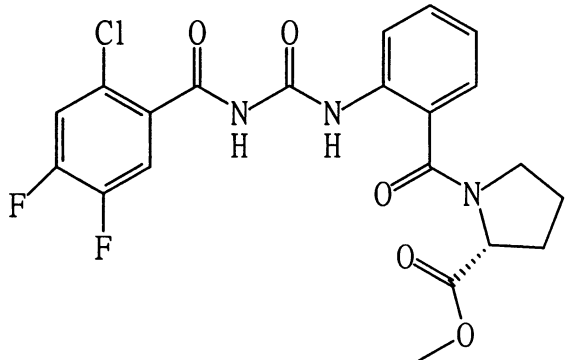
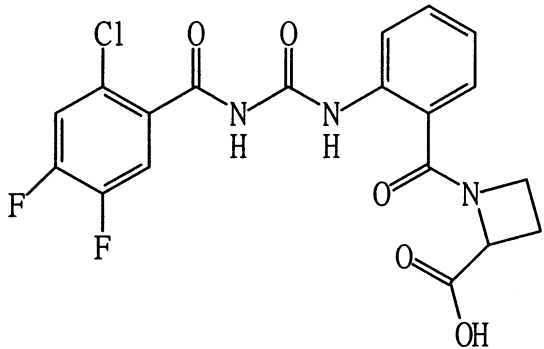
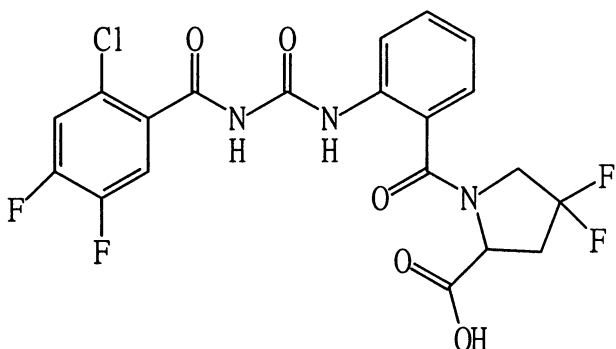
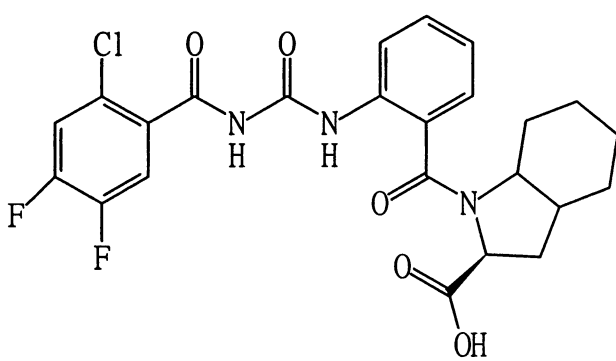
JTT-501



【實施方式】

下列詳述之實例當做說明本發明，但不限制之。所測量之固化及分解點(Fp.)未被校正，並且一般取決於加熱的速率。

實例	結構	Fp.(°C)
1		123.5
2		128.4
3		193.1

4		油狀
5		99(軟化)
6		102(軟化)
7		125(軟化)

化合物的活性被分析如下：

糖原磷酸化酶 a 活性分析

化合物在糖原磷酸化酶(GPa)活性形式之活性的效

果，是以相反的方向測量，是藉著遵循從葡萄糖 1-磷酸鹽的糖原合成，測定無機磷酸鹽的釋出。所有的反應在 96 孔之微滴定板(Half Area Plates, Costar No 3696)上以雙重測量進行，在此後所特定之波長下，在 Multiskan Ascent Elisa Reader(Lab Systems, Finland)中測量由於反應產物形成之吸收的改變。

為了以反向測量 GPa 酵素活性，使用 Engers 等人(Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 七月；48(7):746-754)的一般方法，來測量葡萄糖 1-磷酸鹽轉化成糖原及無機磷酸鹽，有下列的改變：人類糖原磷酸化酶 a(例如：0.76 毫克的蛋白質/毫升)(Aventis Pharma Deutschland GmbH)被溶解於緩衝溶液 E 中(25 毫莫耳濃度 β -葡糖基磷酸鹽，pH 7.0, 1 毫莫耳濃度 EDTA 及 1 毫莫耳濃度二硫蘇糖醇)，以緩衝液 T(50 毫莫耳濃度 Hepes，pH 7.0，100 毫莫耳濃度 KCl、2.5 毫莫耳濃度 EDTA、2.5 毫莫耳濃度 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)稀釋，並且添加 5 毫克/毫升糖原，到 10 微克蛋白質/毫升的濃度。測試物質以在 DMSO 中之 10 毫莫耳濃度溶液製備，並且以緩衝溶液稀釋成 50 微莫耳濃度。對 10 微升的此溶液添加 10 微升的 37.5 毫莫耳濃度葡萄糖，溶解於緩衝液 T、及 5 毫克/毫升糖原、

加上 10 微升的人類糖原磷酸化酶 a(10 微克蛋白質/毫升)及 20 微升的葡萄糖 1-磷酸鹽、2.5 毫莫耳濃度。在無測試物質存在下，基線的糖原磷酸化酶 a 活性，以添加 10 微升的緩衝液 T(0.1% DMSO)測量。混合物在室溫下培養 40 分鐘，並且釋出的有機磷酸鹽以 Dreuckes 等人(Dreuckes P, Shchinzel R, Plam D, *Anal Biochem* 1995 年九月 1；230(1):173-177)的一般方法來測量，有下列的改變:添加 50 微升 7.3 毫莫耳濃度鉬酸銨的停止溶液、10.9 毫莫耳濃度醋酸鋅、3.6%抗壞血酸、0.9% SDS 到 50 微升酵素混合物。在 45℃ 下 60 分鐘培養之後，在 820 毫微米吸收下。為了測量背景吸收，在分別的混合物中、於添加葡萄糖 1-磷酸鹽溶液之後立刻添加停止溶液。此測試在 10 微莫耳濃度之測試物質的濃度下進行，以測量糖原磷酸化酶 a 在試管中經測試物質的特別抑制。

表 2:生物活性

實例	IC-50(微莫耳濃度)
1	0.03
2	2.1
3	0.12
4	0.57

5	0.03
6	1.4
7	4.0

從表中證實:式 I 化合物抑制糖原磷酸化酶 a 的活性，並且因此非常適於降低血糖份量。因此，其特別適於治療哺乳動物的第 I 及 II 型糖尿病、抗胰島素、血脂異常、代謝症狀/症狀 X、病理性肥胖及體重減低。

因為其 PTP1B 的抑制，式 I 化合物也適於治療高血糖、高血壓、動脈硬化、免疫系統功能異常、自體免疫疾病、過敏疾病，例如:氣喘、關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症；增生失調，例如:癌症及牛皮癬；有生長因子、荷爾蒙或引發生長荷爾蒙釋出之細胞活素的減少或增加生產的疾病。

該化合物也適於治療神經系統失調，例如:老人癡呆症或多重硬化症。

該化合物也適於治療健康性及其他精神症狀失調，例如:沮喪、焦慮狀態、焦慮精神官能症、精神分裂症，用來治療與全天生理節奏相關的失調及治療藥物濫用。

其另外適於治療睡眠失調、睡眠呼吸暫停、女性及男性的性失調、發炎、面皰、皮膚色素沉澱、固醇代

謝失調、皮膚疾病及黴菌病。

實例的製備在下列詳細敘述，並且其他的式 I 化合物類似地獲得。

實驗部份：

實例 1：

R-1-{2-[3-(2-氯基-4,5-二氟苄基)脲基]苄基}四氫吡咯烷-2-羧酸

0.148 克的 D-脯氨酸及 0.2 毫升三乙基胺被添加到在 5 毫升乙腈中之 0.2 克的 isoatoic 酸酐溶液裡，並且該混合物在室溫下攪拌 2 小時。然後逐滴添加 1.3 毫莫耳的異氰酸 2-氯基-4,5-二氟-苄基酯溶液，並且該混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。在揮發部份在真空中、40°C 下被汽提之後，殘餘物與 1 當量濃度的氫氯酸攪拌 15 小時，並且所形成之沉澱被以吸濾過濾掉，並且在真空中乾燥。

產率 0.61 克，Fp.: 123.5°C。

另外的實例類似地被製備。

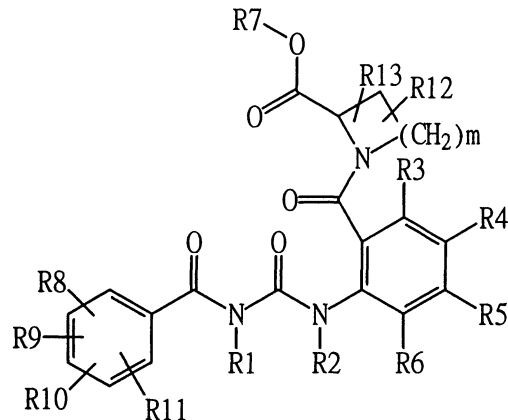
【圖式簡單說明】

【主要元件符號說明】

五、中文發明摘要：

本發明係關於經取代之苄醯基脲基-鄰-苄醯基醯胺、及其生理可忍受之鹽類和生理功能性衍生物。

本發明係關於式 I 化合物：

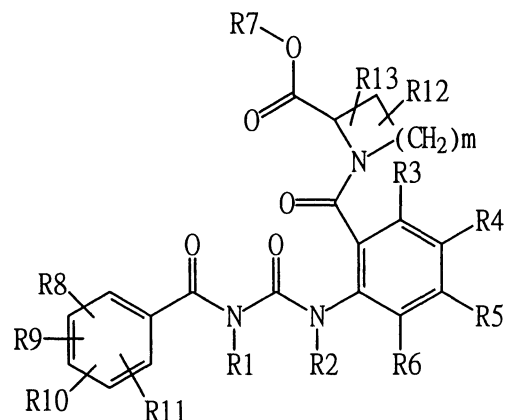


其中該基團具有所述之意義；及其生理可忍受之鹽類。該化合物例如適於作為醫藥品，來預防及治療第 2 型之糖尿病。

六、英文發明摘要：

The invention relates to substituted benzoylureido-o-benzoylamides and to their physiologically tolerated salts and physiologically functional derivatives.

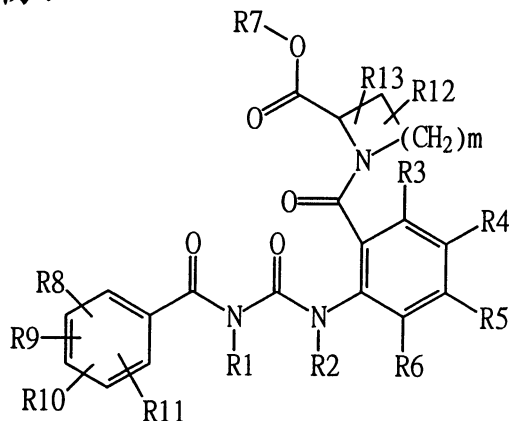
The invention relates to compounds of the formula I:



in which the radicals have the stated meanings, and to the physiologically tolerated salts thereof. The compounds are suitable for example as medicaments for the prevention and treatment of type 2 diabetes.

十、申請專利範圍：

1. 式 I 化合物：



其中的意義為：

R1、R2 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基，其中烷基可以 OH、O-(C₁-C₄)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₄)-烷基、N[(C₁-C₄)-烷基]₂、或 O-(C₁-C₆)-烷基、CO-(C₁-C₆)-烷基、COO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-伸烷基-COOH 或 (C₁-C₆)-伸烷基-COO-(C₁-C₆)-烷基取代；

R3、R4、R5、R6 互相獨立為 H、F、Cl、Br、NO₂、CN、O-R14、O-苯基、S-R14、COOR14、N(R15)(R16)、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-伸烷基或 O-(C₁-C₅)-伸烷基-COOR14，其中烷基、環烷基、烯基及炔基可以 F、Cl、Br、OR14、COOR14、或 N(R15)(R16)取代一或多次；

R7 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基或(C₁-C₆)-伸烷基-OOC-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基、伸烷基及烯基可以 F、Cl 或 OR14 取代一或多次；

R8、R9、R10、R11 互相獨立為 H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CN、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₂-C₆)-烯基、O-(C₂-C₆)-炔基、O-SO₂-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基或(C₂-C₆)-炔基，其中烷基、烯基及炔基可以 F、Cl 或 Br 取代一或多次；

R12、R13 互相獨立為 H、OH、氧代基、F、(C₁-C₆)-烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、(C₁-C₆)-伸烷基-(C₆-C₁₀)-芳基、O-(C₁-C₆)-伸烷基、O-(C₂-C₆)-烯基、O-(C₂-C₆)-炔基，其中烷基、芳基、烯基及炔基基團可以 F、Cl 或 Br 取代一或多次；或

R12 及 R13 與鍵結其上之碳原子一起形成 3-7 員、飽和或不飽和環，其可包含高至 2 個另外來自 N、O 或 S 族群的雜原子，其中此環可以 F、Cl、Br、OH、氧代基、N(R17)(R18)或(C₁-C₄)-烷基取代高至三次；

R14 為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₈)-烯基或 (C₂-C₈)-炔基，其中烷基、烯基及炔基可以 F、Cl、Br、OH 或 O-(C₁-C₄)-烷基取代一或多次；

R15、R16 互相獨立為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-伸烷基、COO-(C₁-C₄)-烷基、COO-(C₂-C₄)-烯基、苯基或 SO₂-苯基，其中苯基環可以 F、Cl、CN、OH、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基或 CONH₂ 取代高至兩次；或

R15 及 R16 與鍵結其上之氮原子一起形成 3-7 員飽和雜環，其可包含高至 2 個另外來自 N、O 或 S 族群的雜原子，其中該雜環可以 F、Cl、Br、OH、氧代基、N(R17)(R18)或 (C₁-C₄)-烷基取代高至三次；

R17、R18 互相獨立為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-伸烷基、COO-(C₁-C₄)-烷基、COO-(C₂-C₄)-烯基、苯基或 SO₂-苯基，其中苯基環可以 F、Cl、CN、OH、(C₁-C₆)-

烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、
COO-(C₁-C₆)-烷基或 CONH₂ 取代高至兩
次；

m 1、2、3、4；

在該處排除其中 m 等於 2 及 R₈ 及 R₉ 基團皆為氫的式
I 化合物，

及其生理可忍受之鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中的意義
為：

R₁、R₂ H；

R₃、R₄、R₅、R₆ 互相獨立為 H、F、Cl、Br、NO₂、
CN、O-R₁₄、O-苯基、S-R₁₄、COOR₁₄、
N(R₁₅)(R₁₆)、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、
(C₂-C₆)-炔基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環
烷基-(C₁-C₄)-伸烷基或 O-(C₁-C₅)-伸烷基
-COOR₁₄，其中烷基、環烷基、烯基及炔
基可以 F、Cl、Br、OR₁₄、COOR₁₄、或
N(R₁₅)(R₁₆)取代一或多次；

R₇ H、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基或 (C₁-C₆)-
伸烷基-OOC-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基、伸
烷基及烯基可以 F、Cl 或 OR₁₄ 取代一或多
次；

R8、R9、R10、R11 互相獨立為 H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CN、O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基可以 F、Cl 或 Br 取代一或多次；

R12、R13 互相獨立為 H、OH、氧代基、F、(C₁-C₆)-烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、(C₁-C₆)-伸烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、O-(C₁-C₆)-伸烷基、O-(C₂-C₆)-烯基、O-(C₂-C₆)-炔基，其中烷基、芳基、烯基及炔基基團可以 F、Cl 或 Br 取代一或多次；或

R12 及 R13 與鍵結其上之碳原子一起形成 3-7 員、飽和或不飽和環，其可包含高至 2 個另外來自 N、O 或 S 族群的雜原子，其中此環可以 F、Cl、Br、OH、氧代基、N(R17)(R18)或(C₁-C₄)-烷基取代高至三次；

R14 為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₈)-烯基或(C₂-C₈)-炔基，其中烷基、烯基及炔基可以 F、Cl、Br、OH 或 O-(C₁-C₄)-烷基取代一或多次；

R15、R16 互相獨立為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-伸烷基、COO-(C₁-C₄)-烷基、COO-(C₂-C₄)-烯基、苯基或 SO₂-苯基，

其中苯基環可以 F、Cl、CN、OH、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基或 CONH₂ 取代高至兩次；或

R15 及 R16 與鍵結其上之氮原子一起形成 3-7 員飽和雜環，其可包含高至 2 個另外來自 N、O 或 S 族群的雜原子，其中該雜環可以 F、Cl、Br、OH、氧代基、N(R17)(R18)或 (C₁-C₄)-烷基取代高至三次；

R17、R18 互相獨立為 H、(C₁-C₈)-烷基；

m 1、2、3、4；

在該處排除其中 m 等於 2 及 R8 及 R9 基團皆為氫的式 I 化合物，

及其生理可忍受之鹽類。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，其中的意義為：

R1、R2 H；

R3、R4、R5、R6H、F、Cl、CF₃、COOR14；

R7 H 或 (C₁-C₆)-烷基；

R8、R9 互相獨立為 F 或、Cl；

R10、R11 互相獨立為 H、F 或、Cl；

R12、R13 互相獨立為 H 或 F；或

R12 及 R13 與鍵結其上之碳原子一起形成 5-6 員飽和環；

R14 H 或 (C₁-C₄)-烷基；

m 1、2、3；

及其生理可忍受之鹽類。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項之一或多項的式 I 化合物，其中的意義為：

R1、R2 H；

R3、R4、R5、R6H；

R7 H 或 (C₁-C₆)-烷基；

R8、R9 互相獨立為 F 或、Cl；

R10、R11 互相獨立為 H、F 或、Cl；

R12、R13 互相獨立為 H 或 F；或

R12 及 R13 與鍵結其上之碳原子一起形成 5-6 員飽和環；

m 1、2、3；

及其生理可忍受之鹽類。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項之一或多項的化合物，用做醫藥品。

6. 一種醫藥品，包含一或多種如申請專利範圍第 1 至 4 項之一或多項的化合物。

7. 一種醫藥品，包含一或多種如申請專利範圍第 1 至

4 項之一或多項的化合物、及至少一種活性原料。

8. 如申請專利範圍第 7 項之醫藥品，其中另一個活性原料包含一或多個抗糖尿病劑、血糖過低活性原料、HMGCoA 還原酶抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、PPAR γ 促動劑、PPAR α 促動劑、PPAR α/γ 促動劑、纖維酸酯、MTP 抑制劑、膽酸吸收抑制劑、CEPT 抑制劑、聚合膽酸吸附劑、LDL 受體引發劑、ACAT 抑制劑、抗氧化劑、脂蛋白解脂酶抑制劑、ATP-檸檬酸酯分解酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、脂蛋白拮抗劑、解脂酶抑制劑、胰島素、磺醯基尿素類、雙胍類、美格替耐、與噻唑烷二酮類、 α -葡糖酶抑制劑、在 β 細胞之依賴 ATP 鉀隧道上的活性原料、CART 促動劑、NPY 拮抗劑、MC4 促動劑、阿立新拮抗劑、H3 促動劑、TNF 促動劑、CRF 拮抗劑、CRF BP 拮抗劑、尾加壓素促動劑、 $\beta 3$ 促動劑、MSH(黑素細胞刺激荷爾蒙)促動劑、CCK 促動劑、血清素再吸收抑制劑、混合血清素及正腎上腺素的化合物、5HT 促動劑、鈣蟾肽促動劑、甘丙肽拮抗劑、生長荷爾蒙、釋出生長荷爾蒙的化合物、TRH 促動劑、未偶合之蛋白質 2 或 3 調節劑、瘦體素促動劑、DA 促動劑(溴隱亭、多普辛)、解脂酶/澱粉酵素抑制劑、PPAR 調節劑、RXR 調節劑或 TR- β 促動劑或安非他命。

9. 如申請專利範圍第 1 至 4 項之一或多項中化合物的用途，用來產生降低血糖的醫藥品。
10. 如申請專利範圍第 1 至 4 項之一或多項中化合物的用途，用來產生治療第 II 型糖尿病的醫藥品。
11. 如申請專利範圍第 1 至 4 項之一或多項中化合物的用途，用來產生治療脂質及碳水化合物代謝干擾的醫藥品。
12. 如申請專利範圍第 1 至 4 項之一或多項中化合物的用途，用來產生治療動脈硬化表現的醫藥品。
13. 如申請專利範圍第 1 至 4 項之一或多項中化合物的用途，用來產生治療抗胰島素的醫藥品。
14. 一種產生醫藥品的方法，該醫藥品包含如申請專利範圍第 1 至 4 項之一或多項中的化合物，該方法包含混合活性原料與藥理適當載劑，並且轉化此混合物成為適於投藥的形式。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：