



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I522109 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：099102151

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 26 日

(51)Int. Cl. : A61K36/11 (2006.01)

A61K31/216 (2006.01)

A61K31/695 (2006.01)

A61K31/12 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2009/01/26 美國

61/147,382

(71)申請人：臺北醫學大學(中華民國) TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY (TW)

臺北市信義區吳興街 250 號

國立台灣大學(中華民國) NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY (TW)

臺北市大安區羅斯福路 4 段 1 號

國立清華大學(中華民國) NATIONAL TSING HUA UNIVERSITY (TW)

新竹市光復路 2 段 101 號

(72)發明人：徐鳳麟 HSU, FENG LIN (TW)；劉興華 LIU, SHING HWA (TW)；汪炳鈞 UANG, BIING JIUN (TW)

(74)代理人：江謝令涵

(56)參考文獻：

US 20050075338A1

US 2003/0134879A1

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：12 共 47 頁

(54)名稱

蕨素化合物用於治療糖尿病及肥胖之用途

USE OF PTEROSIN COMPOUNDS FOR TREATING DIABETES AND OBESITY

(57)摘要

本發明係關於式 I 之蕨素化合物於治療包括第 I 型和第 II 型糖尿病的用途。本發明亦揭示該蕨素化合物於治療肥胖的用途。

This invention relates to the use of pterodin compounds of formula I for treating diabetes including type I and type II. Also disclosed is the use of the pterodin compounds for treating obesity.

指定代表圖：

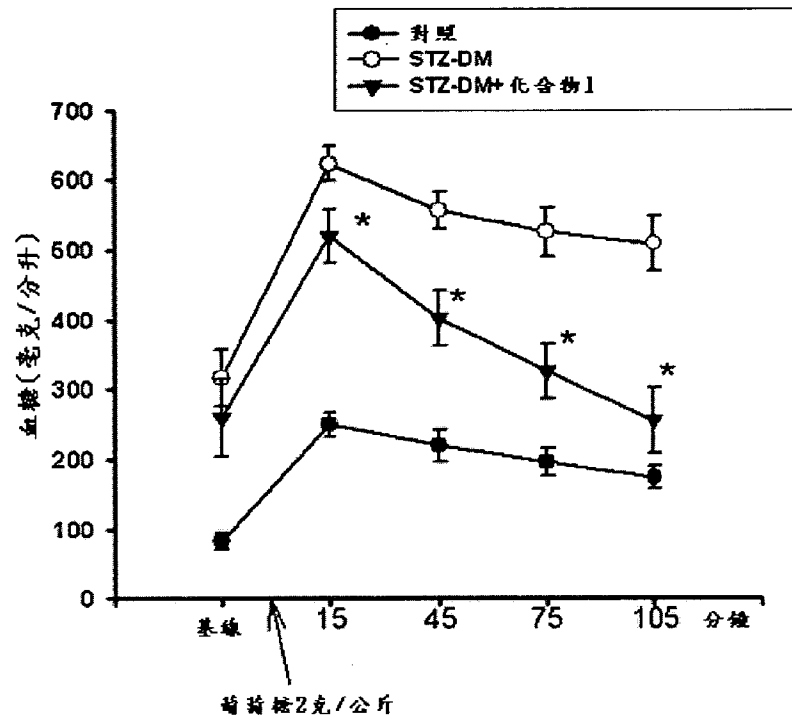


圖 1

發明專利說明書



(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 99102157

※ 申請日： 99.1.26

※IPC 分類：

A61k 36/11 (2006.01)

A61k 31/216 (2006.01)

A61k 31/695 (2006.01)

A61k 31/12 (2006.01)

A61p 3/04 (2006.01)

A61p 3/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

蕨素化合物用於治療糖尿病及肥胖之用途

Use of Pterosin Compounds for Treating Diabetes and Obesity

二、中文發明摘要：

本發明係關於式 I 之蕨素化合物於治療包括第 I 型和第 II 型糖尿病的用途。本發明亦揭示該蕨素化合物於治療肥胖的用途。

三、英文發明摘要：

This invention relates to the use of pterosin compounds of formula I for treating diabetes including type I and type II. Also disclosed is the use of the pterosin compounds for treating obesity.

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式 I 之萜素化合物於治療包括第 I 型和第 II 型糖尿病的用途。本發明亦揭示該萜素化合物於治療肥胖的用途。

【先前技術】

萜素化合物為存在於萜類植物 (Bracken) 內的倍半萜類 (sesquiterpenoids)。已發現此家族的一些成員如先前所述具有抗腫瘤活性，例如，描述於日本專利案第 63146839A2 號, *Chem. Pharm. Bull.* 1978, 26: 2346, *Molecules* 2008, 13: 255。

糖尿病為具有異常高血糖濃度之特徵的一種糖代謝性疾病。有兩種不同類型的糖尿病，亦即非胰島素依賴或成人型，亦稱為第 II 型糖尿病；以及胰島素依賴或幼兒型，亦稱為第 I 型糖尿病。

第 II 型糖尿病通常發生於成人且與肥胖具有高度關聯性。第 II 型糖尿病人必需控制其飲食及鼓勵減重和運動。病患服用可增加胰島素敏感性或刺激胰臟分泌胰島素的藥物。目前用於第 II 型糖尿病的藥物包括磺醯尿素類、美格耐德類 (meglitinides)、雙胍類、噻唑烷二酮類，以及 α -糖苷酶抑制劑，然而其具有許多限制，例如，副作用和高比例的繼發性藥物失效 (secondary failure)。對照之下，第 I 型糖尿病患者相對其年齡和身高並無過重，且在幼年即快速發作。第 I 型糖尿病患者終其一生必須藉由注射投與胰島素。雖然已有很多有關口服投藥胰島素的研究，但是目前仍無有效的胰島素口服劑型。

因此，仍亟需一種用於治療糖尿病 (第 I 型和第 II 型) 以及肥胖的另類藥物，較佳為較低副作用及可被口服投藥。

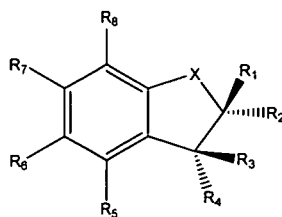
【發明內容】

本發明係根據許多萜素化合物具有抗糖尿病和抗肥胖活性的非可預期的發現。

102.9.5

年 月 日

因此，在一方面，本發明提供一種用於治療糖尿病（第 I 型或第 II 型）的方法，其包括將有效量的式 I 蕨素化合物投與至需治療的個體：



I.

在式 I 中， R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各獨立為 H、 OR_a 、胺基、鹵素、烷氧羰基、烷硫基、烷胺基、烷基、烯基、炔基、 $-(G)_x$ 、 $-O-(G)_x$ 或 $R_b-O-(G)_x$ ， R_a 為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基， R_b 為亞烷基、亞烯基、亞炔基、亞環烷基、雜環亞烷基、亞芳基或雜亞芳基， G 為單糖殘基，以及 x 為 1-4 的整數； R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 各獨立為 H、 OR_c 、胺基、硝基、氰基、鹵素、烷氧羰基、烷硫基、烷胺基、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、 $-(G)_x$ 、 $-O-(G)_x$ 或 $R_d-O-(G)_x$ ， R_c 為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基， R_d 為亞烷基、亞烯基、亞炔基、亞環烷基、雜環亞烷基、亞芳基或雜亞芳基；或 R_5 、 R_6 和其連接的兩個碳原子共同形成選擇性地含 1、2 或 3 個雜原子的 3-8 員環；或 R_6 、 R_7 和其連接的兩個碳原子共同形成選擇性地含 1、2 或 3 個雜原子的 3-8 員環；或 R_7 、 R_8 和其連接的兩個碳原子共同形成選擇性地含 1、2 或 3 個雜原子的 3-8 員環；以及 X 為 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、 $S(O)$ 、 $CH(OH)$ 、 $C(R_eR_{e'})$ 或 $C(NR_f)$ ， R_e 和 $R_{e'}$ 各獨立為 H、烷基或氰基以及 R_f 為 H、 OR_a 、胺基、鹵素、烷氧羰基、烷硫基、烷胺基、烷基、烯基或炔基。

本發明的範圍亦包括任何上述蕨素化合物於治療糖尿病以及用於製造治療糖尿病之藥物的用途。

在另一方面，本發明提供一種用於治療肥胖的方法，其包括將有效量之上述式 I 蕨素化合物投與至有需要此治療的個體。

本發明的範圍亦包括任何上述蕨素化合物於治療肥胖以及用

於製造治療肥胖之藥物的用途。

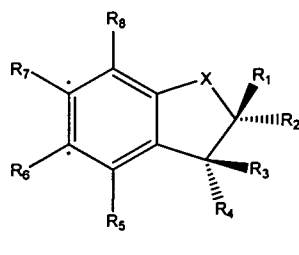
在下列的描述中詳細說明本發明的一或多項具體實施例。從下列數種具體實施例的詳細說明，以及從申請專利範圍附件將可更彰顯本發明的其他特色或優點。

【實施方式】

除非另有說明，否則此處使用之全部技術和科學名詞與熟習本領域之技術者通常所瞭解者的意義相同。藉由引述併入本文內提及的全部專利說明其目的為揭示和描述專利說明內所述及可能和本發明有關的方法和/或材料。

除非本文中另有明述否則用於此處的單數型"a"、"an"和"the"皆包括複數的涵意。因此，例如，提及「一鹽類」時包括熟知本領域技術者所習知的複數種該鹽類和相等物。

在一方面，本發明係有關一種用於治療糖尿病的方法，其包括將有效量的式 I 蕨素化合物投與至有需要的個體：



在式 I 中， R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各獨立為 H、 OR_a 、胺基、鹵素、烷氧羰基、烷硫基、烷胺基、烷基、烯基、炔基、 $-(G)_x$ 、 $-O-(G)_x$ 或 $R_b-O-(G)_x$ ， R_a 為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基， R_b 為亞烷基、亞烯基、亞炔基、亞環烷基、雜環亞烷基、亞芳基或雜亞芳基， G 為單糖殘基，以及 x 為 1-4 的整數； R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 各獨立為 H、 OR_c 、胺基、硝基、氰基、鹵素、烷氧羰基、烷硫基、烷胺基、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、 $-(G)_x$ 、 $-O-(G)_x$ 或 $R_d-O-(G)_x$ ， R_c 為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基， R_d 為亞烷基、亞烯基、亞炔基、亞環烷基、雜環亞烷基、亞芳基

或雜亞芳基；或 R_5 、 R_6 和其連接的兩個碳原子共同形成選擇性地含 1、2 或 3 個雜原子的 3-8 員環；或 R_6 、 R_7 和其連接的兩個碳原子共同形成選擇性地含 1、2 或 3 個雜原子的 3-8 員環；或 R_7 、 R_8 和其連接的兩個碳原子共同形成選擇性地含 1、2 或 3 個雜原子的 3-8 員環；以及 X 為 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、 $S(O)$ 、 $CH(OH)$ 、 $C(R_e R_e')$ 或 $C(NR_f)$ ， R_e 和 R_e' 各獨立為 H、烷基或氰基以及 R_f 為 H、 OR_a 、胺基、鹵素、烷氧羰基、烷硫基、烷胺基、烷基、烯基或炔基。

除非另有說明否則名詞「烷基」指含 1-20 個碳原子（例如 $C_1 \sim C_8$ ）的直鏈或支鏈單價烴。烷基的實施例包括，但不侷限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基，和第三丁基。名詞「亞烷基」指含 1-20 個碳原子（例如 $C_1 \sim C_8$ ）的直鏈或支鏈雙價烴。亞烷基的實施例包括，但不侷限於亞甲基及亞乙基。名詞「烯基」指含 2~20 個碳原子（例如 $C_2 \sim C_{10}$ ）及一或多個雙鍵的直鏈或支鏈單價或雙價烴。烯基的實施例包括，但不侷限於乙烯基、丙烯基、亞丙烯基、烯丙基和 1,4-丁二烯基。名詞「炔基」指含 2~20 個碳原子（例如 $C_2 \sim C_{10}$ ）及一或多個三鍵的直鏈或支鏈單價或雙價烴。炔基的實施例包括，但不侷限於乙炔基、亞乙炔基、1-丙炔基、1-和 2-丁炔基，及 1-甲基-2-丁炔基。名詞「烷氧羰基」指 $-O-C(O)-R$ 基團，其 R 可為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基或雜芳基。名詞「胺基」指 NH_2 、烷胺基或芳胺基。名詞「烷胺基」和「烷硫基」分別指 $-N(R)-$ 烷基和 $-S(R)-$ 烷基基團，其 R 可為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基或雜芳基。名詞「醯胺基」指 $-NRC(O)R'$ 基團，其 R 和 R' 各獨立為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基或雜芳基。

名詞「環烷基」指具有 3 至 30 個碳原子（例如 $C_3 \sim C_{12}$ ）的單價或雙價飽和烴環系統。環烷基的實施例包括，但不侷限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、1,4-環亞己基、環庚基、環辛基和金剛烷。名詞「雜環烷基」指具有一或多個雜原子（例如，O、N、S

或 Se) 的單價或雙價非芳香族 5~8 員單環、8~12 員雙環，或 11~14 員三環環狀系統。雜環烷基的實例包括，但不侷限於哌嗪基、吡咯烷基、二惡烷基、嗎啉基和四氫呋喃基。

名詞「芳基」指單價 6-碳單環、10-碳雙環、14-碳三環芳香環系統。芳基的實例包括，但不侷限於苯基、萘基和蒽基。名詞「雜芳基」指具有一或多個雜原子（例如，O、N、S 或 Se）的單價芳香族 5-8 員單環、8-12 員雙環，或 11-14 員三環環狀系統。雜芳基的實例包括吡啶基、呋喃基、咪唑基、苯并咪唑基、嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吲哚基和噻唑基。名詞「單糖殘基」於此處意指經由糖苷（醚）鍵相互連接及代表一構造上不同類生物分子的糖。這些化合物的構造上多樣性起因於許多不同的糖以及糖衍生物，例如，發現於多糖的醛糖酸，非侷限於葡萄糖殘基和阿拉伯糖，且各個糖可經由糖環上的許多不同位置被共價鍵地連接至其他糖。此外，該糖苷鍵由於糖的立體化學而可具有 α 或 β 構型，以及相同分子內可同時存在該兩種類型的鍵結。

除非特別指出，否則此處所述烷基、烯基、炔基、烷氧羰基、胺基、烷胺基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基包括經取代和未經取代分子部位。名詞「經取代」指分別取代一氫原子的一或多個取代基（其可為相同或不同）。取代基的實例包括，但不侷限於鹵素（例如，F、Cl、Br 和 I）、羥基、胺基、氰基、硝基、巰基、烷氧羰基、醯胺基、羧基、烷磺醯基、烷羰基、脲基、胺羰基、羧基、硫脲基、硫氰酸基、磺醯胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基和雜環烷基，其烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、雜芳基、雜芳氧基、烷胺基、芳胺基、氧基（O=）、硫代基（S=）、硫基、矽烷基、烷硫基、芳硫基、烷磺醯基、芳磺醯基、醯胺基、胺醯基、胺硫醯基、脒基、硫脲基、硫氰酸基、磺醯胺基、胍基、脲基、醯基、硫醯基、胺羰基（-C(O)NH₂）、羧基（-COOH），以及羧酸酯其烷基、烯基、炔基、

烷氧羰基、芳基、雜芳基、環基和雜環基可被進一步取代。環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基和雜芳基亦可被相互融合。取代基在合成過程中亦可為保護基。名詞「保護基」於此處指在製程步驟中用於保護或遮蔽官能性以避免產生非預期反應的基團或分子部位。步驟中避免產生反應之保護基可被移除而展現其原始官能性。保護基的實例包括，但不侷限於三乙矽烷基 (TES)、第三丁氧羰基 (tBoc)、羧苄氧基 (CBZ) 和芴甲氧羰基 (Fmoc)。

此處所述蕨素化合物包括該化合物本身，以及其可能存在的鹽、前藥和溶劑合物。蕨素化合物上的陽電荷基（例如胺基）與陰離子間可形成例如鹽。適當陰離子包括氯化物、溴化物、碘化物、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽、甲硫酸鹽、三氟乙酸鹽、醋酸鹽、蘋果酸鹽、甲苯磺酸鹽、酒石酸鹽、富馬酸鹽、麩胺酸鹽、醛糖酸鹽、乳酸鹽、戊二酸鹽和馬來酸鹽。同樣地，蕨素化合物上的負電荷基（例如，甲酸鹽）與陽離子間亦可形成鹽。適當陽離子包括鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子，以及銨陽離子，例如，四甲銨離子。該蕨素化合物亦包括含有四級氮原子的鹽。前藥的實例包括酯及其他醫藥上可接受化合物，其在被投與至個體時能產生活化的蕨素化合物。溶劑合物指形成於活性蕨素化合物與醫藥上可接受溶劑之間的複合物。醫藥上可接受溶劑的實例包括水、乙醇、異丙醇、醋酸乙酯、醋酸和乙醇胺。

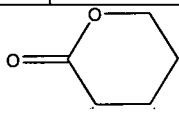
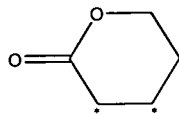
在一具體實施例中，X 係 C(O) 或 CH₂，以及特別是 C(O)。

在另一具體實施例中，R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 各獨立為 H、OR_a、-(G)_x、-O-(G)_x、R_b-O-(G)_x 或烷基，其選擇性地被鹵素、COOR_g、OR_g，R_g 為 H、烷基、環烷基、雜環烷基或保護基取代。

在又另一具體實施例中，R₅、R₆、R₇ 和 R₈ 各獨立為 H、OR_c、-(G)_x、-O-(G)_x、R_d-O-(G)_x 或烷基，其選擇性地被鹵素、COOR_g、OR_g，R_g 為 H、烷基、環烷基、雜環烷基或保護基取代。

特定而言，表 1 為本發明式 I 的範例蕨素化合物。

表 1									
化合物	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
1	C=O	CH ₃	CH ₂ OH	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
2	C=O	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
3	C=O	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
4	C=O	H	CH ₃	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
5	C=O	CH ₃	H	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
6	C=O	CH ₃	H	OH	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
7	C=O	CH ₃	CH ₃	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
8	C=O	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	C ₂ H ₄ COOH	CH ₃
9	C=O	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃
10	C=O	H	CH ₂ OH	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
11	C=O	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃
12	C=O	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃
13	C=O	CH ₃	H	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃
14	C=O	CH ₃	CH ₂ OH	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃
15	C=O	CH ₃	CH ₂ OH	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
16	C=O	CH ₃	CH ₂ OH	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
17	C=O	CH ₃	OH	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
18	C=O	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃
19	C=O	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃
20	C=O	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
21	C=O	CH ₃	H	H	OH	H	CH ₃	CH(OH)CH ₂ OH	CH ₃
22	C=O	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃
23	C=O	CH ₃	H	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ OH
24	C=O	CH ₃	H	H	OH	H	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ OH
25	C=O	CH ₃	H	H	OH	H	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ OH
26	C=O	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃
27	C=O	CH ₃	CH ₃	OH	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ OH
28	C=O	CH ₃	CH ₃	H	OH	H	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
29	C=O	CH ₂ OH	CH ₃	H	OH	H	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
30	C=O	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
31	C=O	CH ₃	CH ₂ OH	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Oglu	CH ₃
32	C=O	CH ₃	CH ₂ OH	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Oglu	CH ₃
33	C=O	CH ₃	CH ₂ Oglu	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
34	C=O	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Oglu	CH ₃
35	C=O	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Oglu	CH ₃
36	C=O	H	CH ₃	OH	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Oglu	CH ₃

37	C=O	CH ₃	H	OH	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Oglu	CH ₃
38	C=O	CH ₃	H	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Oglu	CH ₃
39	C=O	CH ₃	H	H	Oglu	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
40	C=O	CH ₃	H	Oglu	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Oglu	CH ₃
41	C=O	CH ₃	CH ₃	OH	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	H
42	C=O	CH ₃	CH ₃	H	Oglu	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
43	C=O	CH ₃	CH ₃	H	Oara	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃
44	C=O	CH ₃	CH ₂ Oglu	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Oglu	CH ₃
45	C=O	CH ₃	CH ₂ OH	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Oglu	CH ₃
46	C=O	CH ₂ OH	CH ₃	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
47	C=O	CH ₃	CH ₂ OH	H	Oara	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Oglu	H
48	C=O	H	CH ₃	H	Oglu	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Oglu	CH ₃
49	C=O	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃
50	C=O	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ Oglu	CH ₃
51	C=O	CH ₃	H	H	H	OH	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Oglu	CH ₃
52	C=O	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Oglu	CH ₃
53	C=O	CH ₃	CH ₃	H	Oara	H	CH ₃	CHOHCH ₂ OH	CH ₃
54	C=O	CH ₃	CH ₃	H	H	Oglu	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
55	C=O	CH ₃	CH ₃	H	OH	H			H
56	C=O	CH ₃	H	CH ₃	Oglu	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
57	C=O	CH ₃	H	H	H	OH	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
58	C=O	CH ₃	CH ₂ OH	H	H	OH	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
59	C=O	CH ₃	CH ₂ OH	H	OH	H			CH ₃
60	C=O	CH ₃	CH ₃	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
61	C=O	CH ₂ OH	H	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	H
62	C=O	CH ₂ OH	H	H	OH	H	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
63	C=O	OH	CH ₃	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
64	C=O	OH	CH ₃	H	OH	H	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
65	C=O	CH ₃	CH ₃	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃
66	C=O	CH ₃	CH ₂ OH	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ OH
67	CH ₂	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H
68	C=O	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H
69	C=O	CH ₃	CH ₃	H	OH	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
70	C=O	CH ₃	OH	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
71	C=O	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Oglu	CH ₃
72	C=O	CH ₃	CH ₃	H	4cou-glu	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃

73	C=O	CH ₃	CH ₃	3glu	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
74	C=O	CH ₃	CH ₃	6cou-glu	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
75	C=O	OH	CH ₃	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
76	C=O	H	H	H	H	H	CH ₃	Br	CH ₃
77	C=O	COOEt	H	H	H	H	CH ₃	Br	CH ₃
78	C=O	COOEt	CH ₃	H	H	H	CH ₃	Br	CH ₃
79	C=O	COOEt	CH ₃	H	H	H	CH ₃	C=C	CH ₃
80	COH	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H	CH ₃	C=C	CH ₃
81	COH	CH ₂ OTES	CH ₃	H	H	H	CH ₃	C=C	CH ₃
82	COH	CH ₂ OTES	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
83	COH	CH ₂ OTES	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ TIPSO	CH ₃
84	C=O	CH ₂ OTES	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ TIPSO	CH ₃

化合物 76~84 指分別述於下列實例 1 中的合成化合物 3~11

glu: 葡萄糖; ara: 阿拉伯糖

4cou-glu: 4-O-對香豆酸基-D-葡萄糖

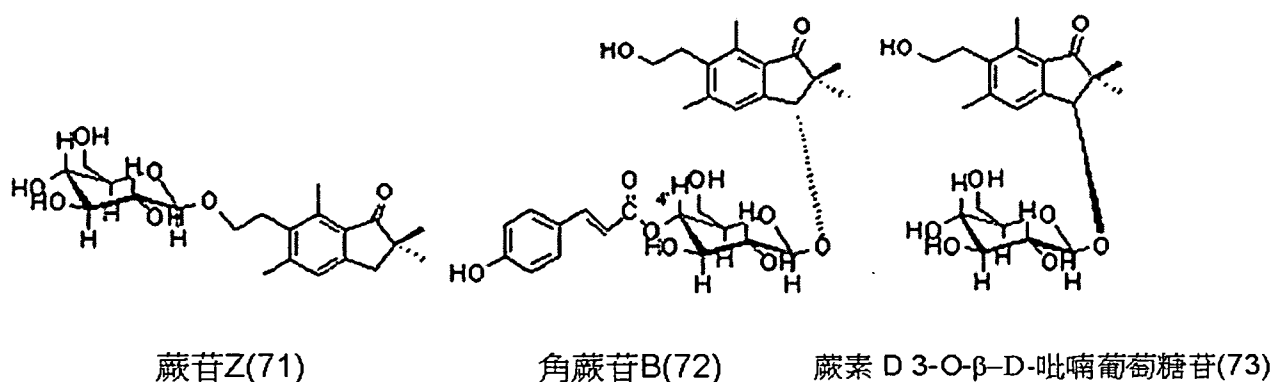
3glu: 3-O-β-D-葡萄糖苷

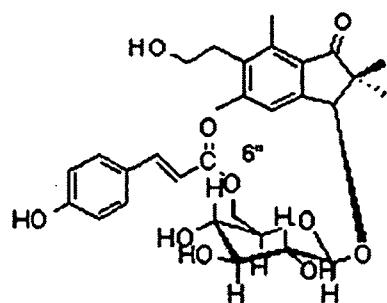
6cou-glu: 6-O-對香豆酸基-D-葡萄糖

* 碳原子與式中所示相同

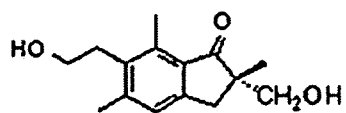
更特定而言，本發明式 I 的蕨素化合物為化合物 1、4、5、7、10、12、15、17、28、63 和 71-75。

又更特定而言，下列所示為本發明的某些蕨素化合物及其構造：

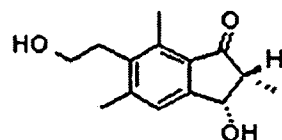




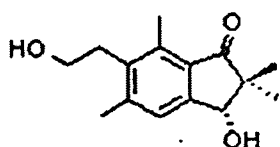
角蕨苷C(74)



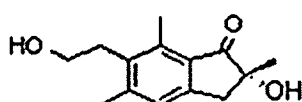
蕨素A(1)



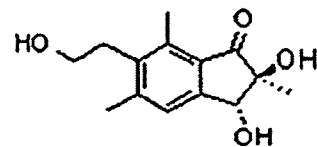
(2R,3S)-蕨苷C(4)



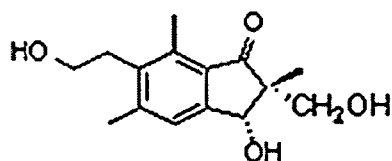
蕨素D(7)



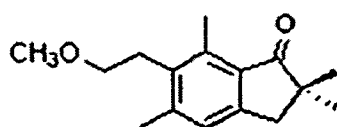
蕨素N(17)



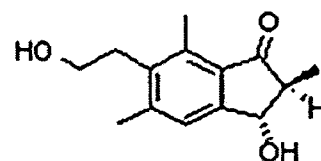
2-羟基蕨素C(75)



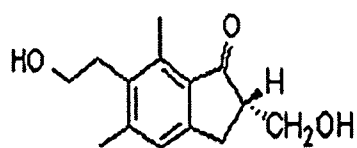
蕨素L(15)



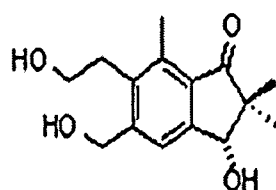
蕨素I(12)



(2S, 3S)蕨素C(5)



蕨素G(10)



蕨素X(28)

用於本發明的蕨素化合物可為分離型，即由合成法製備或富集自天然來源，例如，蕨類植物 (Bracken)，如碗蕨科 (*Dennstaedtiaceae*) 和鳳尾蕨科 (*Pteridaceae*)。這些植物的某些實例包括，但不侷限於刺柄碗蕨 (*Dennstaedtia scandens*)、栗蕨 (*Histiopteris incisa*)、熱帶鱗蓋蕨 (*Microlepia speluncae*)、蕨菜 (*Pteridium aquilinum* var. *latiusculum*)、巒大蕨 (*Pteridium revolutum*)、姬蕨 (*Hypolepis punctata*)、水蕨 (*Ceratopteris thalictroides*)、金釵鳳尾蕨 (*Pteris fauriei*)、半邊羽裂鳳尾蕨 (*Pteris dimidiata*) 和箭葉鳳尾蕨 (*Pteris ensiformis*)。這些植物可被發現於台北縣烏來鄉和台北市大屯山。例如，此處所述的一些蕨素化合物 (例如化合物 1、7、28 和 71) 為天然產物，可分離自天然來源。經分離的蕨素化合物係指含有至少 40% 化合物的製備物 (以乾重計)。經分離化合物的純度可予以測定，例如，藉由管柱層析法、質譜法、高效液態層析法 (HPLC)、核磁共振法 (NMR)，或任何其他適當的方法。

用於分離這些化合物的方法已為技術中所習知。參見例如 Takahashi 等人, *Phytother. Res.* 2004, 18: 573; Sheridan 等人, *Planta Med.* 1999, 65: 271; Nagao 等人, *Mutation Res.* 1989, 215: 173; Murakami 等人, *Chem. Pharm. Bull.* 1976, 24: 2241; 以及 Kuraishi 等人, *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 33: 2305。亦可藉由化學合成製造這些化合物。非天然蕨素化合物可由天然物質轉換 (參見例如 Banerji 等人, *Tetrah. Letters*, 1974, 15: 1369; Hayashi 等人, *Tetrah. Letters*, 1991, 33: 2509; 以及 McMorris 等人, *J. Org. Chem.* 1992, 57: 6876) 或藉由技術中習知方法合成自原始物質。

有助於合成該所欲蕨素化合物的合成化學轉化及保護基方法學 (保護和去保護) 已為技術中所習知，例如描述於 R. Larock, *Compreh. Org. Transf.*, VCH 出版社 (1989); T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, *Prot. Gr. in Org. Syn.*, 第三版, John Wiley and Sons (1999);

L. Fieser 和 M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reag. for Org. Syn.*, John Wiley and Sons (1994); 以及 L. Paquette 編輯, *Encyclo. of Reag. for Org. Syn.*, John Wiley and Sons (1995) 及其後版。

所合成的蕨素化合物可由適當溶劑從反應混合物中予以分離，並選擇性地藉由快速管柱層析法、高效液態層析法、結晶法或任何其他適當方法予以進一步純化。

此處所述的蕨素化合物可含有非芳香族雙鍵及一或多個不對稱中心。因此，可為消旋物和消旋混合物、單鏡像異構物、個別非鏡像異構物、非鏡像異構混合物，以及順式-或反式異構型。本發明涉及全部此類的異構型。

本發明之蕨素化合物亦可存在於製備自蕨類植物如碗蕨科和鳳尾蕨科的蕨類產品內。這些植物的某些實例包括，但不侷限於刺柄碗蕨 (*Dennstaedtia scandens*)、栗蕨 (*Histiopteris incisa*)、熱帶鱗蓋蕨 (*Microlepia speluncae*)、蕨菜 (*Pteridium aquilinum* var. *latiusculum*)、巒大蕨 (*Pteridium revolutum*)、姬蕨 (*Hypolepis punctata*)、水蕨 (*Ceratopteris thalictroides*)、金釵鳳尾蕨 (*Pteris fauriei*)、半邊羽裂鳳尾蕨 (*Pteris dimidiata*) 和箭葉鳳尾蕨 (*Pteris ensiformi*)。此處所述蕨類產品指任何產自至少一種上述品種本身、其部分如葉、花、根、籽、梗和果實的植物，或其任何改良型例如汁液、粉末、顆粒、萃取物、切片、濃縮物和沈澱物。特定而言，該蕨類產品係來自新鮮的全顆植物。

可藉由技術領域中習知的任何標準方法或技術製備此處所述蕨類植物的蕨類產品。下列為根據本發明蕨類萃取物之製劑的實例。

蕨類萃取物的製備

可利用 Diaion HP 20 (100~200 網孔，三菱化學工業公司)、MCI-凝膠 CHP 20P (75~150 微米，三菱化學工業公司)、Cosmosil C18-OPN (75 微米，Nacalai Tesque 公司)、矽膠板 (60F-250, Merk

公司) 上 TLC (薄膜層析法), 以及用作為遇熱顯色劑的 10% 硫酸溶液進行管柱層析法。以甲醇 (x3, 每次兩天) 在室溫下萃取新鮮全顆植物。在 45°C 真空內蒸發溶劑之後可獲得殘留物。此殘留物被溶解於蒸餾水內然後以正己烷和醋酸乙酯成功地萃取出正己烷可溶部分、醋酸乙酯可溶部分以及水可溶部分。以水-甲醇、乙醇之葡聚糖凝膠法 (Sephadex LH-20)、高多孔性聚苯乙烯凝膠法 (Diaion HP-20, MCI CHP-20P) 凝膠管柱層析法 (CC) 進行該有機可溶部分的洗提或以正己烷、苯、二氯甲烷和甲醇溶劑系統的矽膠 CC 進行純化。藉由核磁共振 (NMR) 和質譜 (MS) 光譜分析以及實體數據確認經純化化合物的構造。

根據本發明, 式 I 之蕨素化合物可有效治療包括第 I 型和第 II 型的糖尿病。

此處「第 I 型糖尿病」、「幼兒型糖尿病」或「胰島素依賴型糖尿病」等名詞指胰臟製造極少或無胰島素為特徵的疾病。罹患第 I 型糖尿病的病人需依賴胰島素維生; 亦即在無胰島素之下該病人將造成嚴重的代謝性併發症, 例如酮酸血症和昏迷。

此處「第 II 型糖尿病」、「成人型糖尿病」或「非胰島素依賴型糖尿病」等名詞指不論是否有可利用胰島素仍產生過量葡萄糖以及由於不良的葡萄糖廓清而造成循環葡萄糖含量過高為特徵的疾病。

「個體」特別指需此處所述治療的哺乳動物, 例如, 人類, 但亦可為寵物 (如犬、貓等)、農畜動物 (如牛、羊、豬、馬等) 或實驗動物 (如大鼠、小白鼠、天竺鼠等)。在一具體實施例中, 該個體呈現肥胖。

名詞「治療」包括預防該特定疾病或病症, 或減輕伴隨特定疾病或病症的症狀及/或預防或消除該症狀。例如, 此處「治療糖尿病」乙詞通常指降低葡萄糖濃度、改善胰島素敏感度, 或增加葡萄糖的消耗。

此處「有效量」一詞指對個體可產生治療效應之單獨或結合一或多種其他活性劑的所需各活性劑數量。如熟習本領域技術者所知有效量視投藥途徑、所使用賦形劑及其他共用活性劑而不同。在本發明的具體實施例中，該蕨素化合物的口服劑量為從 10 至 250 mg/kg，較佳為 25 至 200 mg/kg，更佳為 50 至 150 mg/kg，以及最佳為約 100 mg/kg。在本發明的另一具體實施例中，該蕨素化合物經由皮下注射、腹腔注射、肌肉注射或靜脈注射的投藥劑量為從 5 至 150 mg/kg，較佳為 10 至 100 mg/kg，更佳為 20 至 80 mg/kg，以及最佳為約 30 mg/kg。

為進行上述的治療，可將一或多種此處所述的蕨素化合物混合醫藥上可接受載劑以形成醫藥組合物。「可接受」意指該載劑必需與組合物之活性成分相容（較佳為能穩定化該活性成分）且對被治療個體無害。可利用助溶劑如環糊精（其可與一或多種萃取的活性化合物形成特殊、更易溶複合物）作為用於傳遞活性化合物的醫藥上賦形劑。其他載劑的實例包括二氧化矽膠體、硬脂酸鎂、纖維素、月桂基硫酸鈉，及 D&C 黃色 10 號。

該醫藥組合物可經由口服、腸道外、吸入性噴霧法或植入式膠囊被投藥。此處「腸道外」一詞包括皮下、皮內、靜脈內、肌肉內、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、椎管內、病灶內以及顱內注射或輸注技術。

根據本領域已知技術利用適當分散或濕潤劑（例如 Tween 80）和懸浮劑配製滅菌可注射組合物（例如，水性或油性懸浮液）。滅菌可注射製劑亦可為於無毒性腸道外可接受稀釋劑或溶劑內的滅菌可注射溶液或懸浮液，例如於 1,3-丁二醇內的溶液。在可接受載劑和溶劑之中可被運用者為甘露糖醇、水、林格氏液和等張氯化鈉溶液。此外，傳統上使用滅菌、固定油作為溶劑或懸浮介質（例如合成單-或雙甘油脂）。如同天然醫藥上可接受油例如特別指聚氧乙基化型的橄欖油或蓖麻油，如油酸的脂肪酸及其甘油脂衍生物

可被用於製備注射劑。這些油溶液或懸浮液亦可含長鏈醇稀釋劑或分散劑，或羧甲基纖維素或類似分散劑。

口服組合物可為任何口服可接受劑型包括，但不侷限於錠劑、膠囊、乳劑和水性懸浮劑、分散劑和溶劑。用於錠劑的常用載劑包括乳糖和玉米澱粉。錠劑內一般亦添加潤滑劑如硬脂酸鎂。用於口服膠囊內的有用稀釋劑包括乳糖和乾燥玉米澱粉。當口服投與水性懸浮劑或乳劑時，該活性成分可被懸浮或溶解於結合乳化劑或懸浮劑的油相內。需要時，可加入某些甜味劑、香料或著色劑。

可根據醫藥配製物的習知技術製備吸入性組合物以及可利用苧醇或其他適當防腐劑、促進生物利用率的助吸收劑、氟化碳及/或技術中習知的其他助溶劑或分散劑被製成食鹽水溶液。

本發明亦有關於所述式 I 之蕨素化合物具有抗肥胖活性的非可預期的發現。

因此，本發明進一步提供一種用於治療肥胖的方法，其包括將有效量的根據本發明式 I 之蕨素化合物投與至需其的個體。

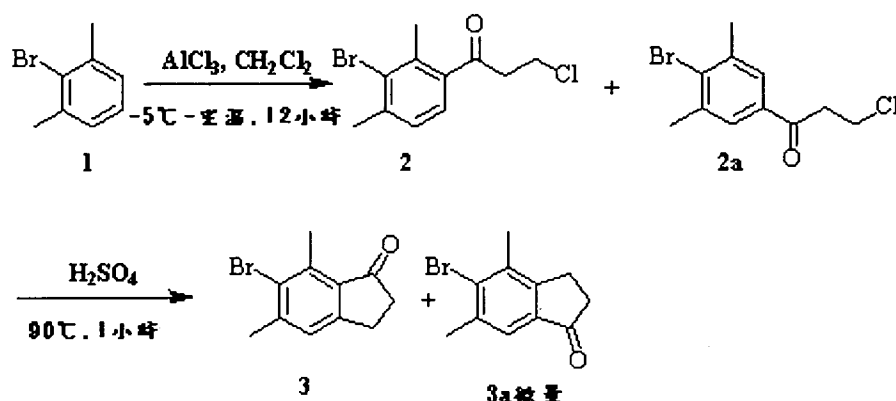
特定而言，本發明的方法可降低個體的血清脂（例如，三酸甘油脂）或膽固醇濃度。

可利用適當的體外試驗初步判定蕨素化合物於治療糖尿病和肥胖的藥效。可進一步於體內檢測該化合物於治療糖尿病和肥胖的藥效。例如，可將該化合物投與至患有糖尿病或肥胖的動物（例如，藉由化學、基因突變或高脂食物誘發糖尿病或肥胖的動物模式）以獲得其治療效應。根據結果，可測定出適當的劑量範圍及投藥途徑。

在不需進一步闡述之下已認為上述描述已足夠說明本發明。因此，下列特定實例僅作為說明之用途，並且在任何情況下對其餘的揭示無特殊的限制。藉由引述將全部的刊物包括此處所引證的專利案完整併入於此。

實例 1：化合物 1 的合成

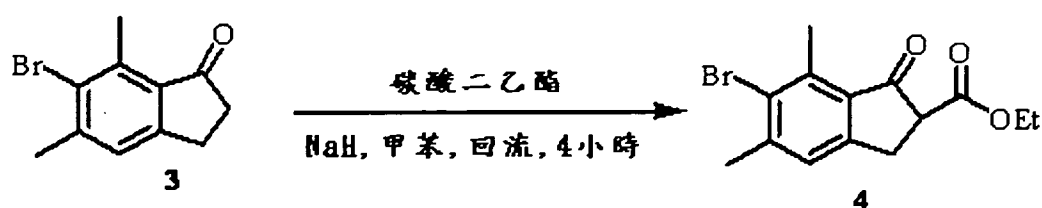
1.1 6-溴-5,7-二甲基-1-茚酮 (3)



在 CH_2Cl_2 (80 毫升) 中的 AlCl_3 (20.2 克, 151.3 毫莫耳) 和 3-丙醯氯 (16.5 克, 129.7 毫莫耳) 之攪拌溶液中, 於 0°C 以滴液漏斗逐滴加入 40 毫升 CH_2Cl_2 之溴二甲苯 (20.0 克, 108.1 毫莫耳)。將反應混合物加熱至室溫然後再攪拌 12 小時。以冰 (200 克) 及 50 毫升鹽酸 (純) 冷卻該反應混合物然後再攪拌 15 分鐘。以醋酸乙酯 (300 毫升 x2 毫升) 萃取粗反應混合物, 以水 (400 毫升)、食鹽水 (500 毫升) 清洗, 乾燥 (Na_2SO_4) 及在真空內濃縮。

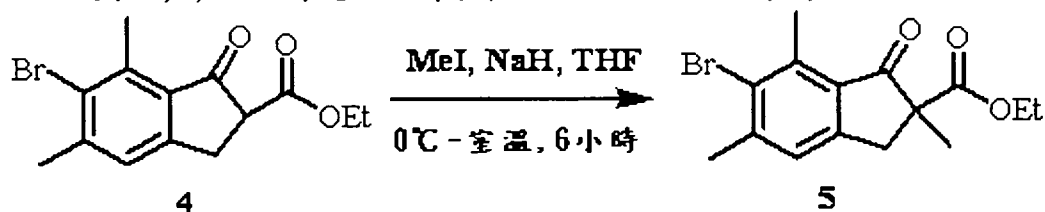
將純 H_2SO_4 (165 毫升) 加入該粗化合物然後在 90°C 攪拌 1 小時。反應混合物恢復至室溫之後, 以水 (400 克) 冷卻。粗反應混合物以醋酸乙酯 (400 毫升 x2 毫升) 萃取, 以水 (500 毫升)、食鹽水 (500 毫升) 清洗, 乾燥 (NaSO_4) 及在真空內濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (己烷/醋酸乙酯, 12:1 體積/體積) 純化該粗產物而獲得固體的純化合物 3 (10.1 克, 39.1%)。

1.2 6-溴-5,7-二甲基-1-氧茚-2-羧酸乙酯 (4)



將加入碳酸二乙酯 (30.5 毫升, 251.04 毫莫耳) 之甲苯 (100 毫升) 內的 60% 氫化鈉分散液 (3.01 克, 125.5 毫莫耳) 加入所產生的溶液中, 並予以機械性地攪拌及回流。將甲苯 (50 毫升) 中的 1-茚滿酮 (10.0 克, 41.8 毫莫耳) 於 3 小時期間緩慢加入回流溶液。以苯 (20 毫升) 清洗滴液漏斗及將反應混合物再回流 0.5 小時。將該反應混合物緩慢加入飽和含水 NH_4Cl 內。以醋酸乙酯將含水層萃取三次並以水清洗該混合醋酸乙酯萃取物, 乾燥 (Na_2SO_4), 然後在真空中移除溶劑。藉由矽膠管柱層析法 (己烷/醋酸乙酯, 15:1 體積/體積) 純化該粗產物而獲得固體的純化合物 4 (11.5 克, 88.4%)。

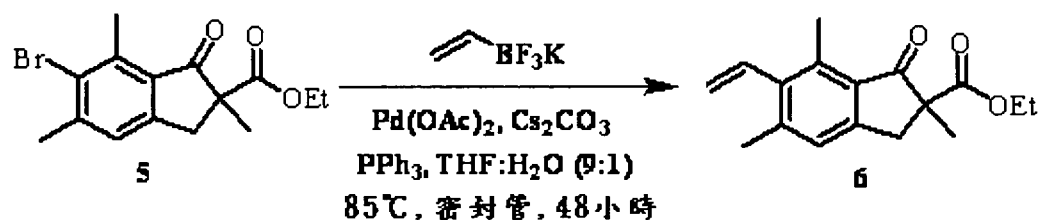
1.3 6-溴-2,5,7-三甲基-1-氧茚-2-羧酸乙酯 (5)



將滴液漏斗內固體氫化鈉 (0.85 克, 35.4 毫莫耳) 的 60% 分散液於 0°C 下分成數部分加入乾燥 THF (50 毫升) 內的化合物 4 (5.0 克, 16.1 毫莫耳) 攪拌溶液。將反應混合物加熱至室溫然後再攪拌 1 小時。在氫氣下於 0°C 逐滴加入 MeI (2.0 毫升, 32.15 毫莫耳)。將反應混合物加熱至室溫然後攪拌 5 小時。於 0°C 下以飽和含水 NH_4Cl 溶液冷卻該反應混合物然後攪拌 15 分鐘。以醋酸乙酯 (100 毫升 x 2 毫升) 萃取該粗反應混合物, 及以水 (100 毫升)、食鹽水 (100 毫升) 清洗, 乾燥 (Na_2SO_4) 然後在真空內濃縮。藉

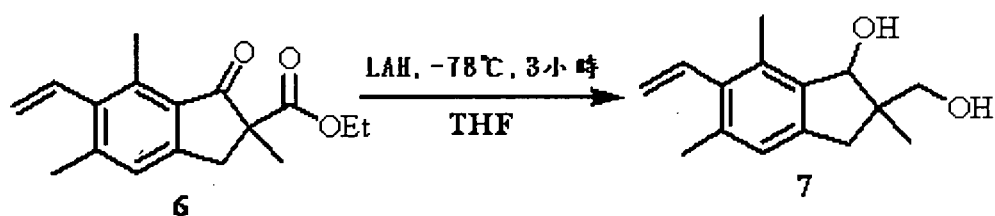
由矽膠管柱層析法（己烷/醋酸乙酯，15：1 體積/體積）進行純化而獲得純化合物 5（4.5 克，86.5%）。

1.4 2,5,7-三甲基-1-氧-6-乙基茚-2-羧酸乙酯 (6)



在密封管內於 85°C 的氬氣下加熱 THF/H₂O (9：1) (3 毫升) 內的乙基三氟硼酸鉀 (0.186 克，1.38 毫莫耳)、PdCl₂ (0.033 克，0.18 毫莫耳)、PPh₃ (0.073 克，0.27 毫莫耳)、Cs₂CO₃ (1.2 克，3.69 毫莫耳) 及化合物 5 (0.3 克，0.92 毫莫耳)。在 85°C 將該反應混合物攪拌 48 小時，然後冷卻至室溫及以 H₂O (6 毫升) 稀釋接著以醋酸乙酯 (30 毫升) 萃取，乾燥 (Na₂SO₄) 然後在真空內濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (SiO₂，石油醚洗提液內 2 至 4% EtOAc) 進行純化而獲得純化合物 6 (0.23 克，92%)。

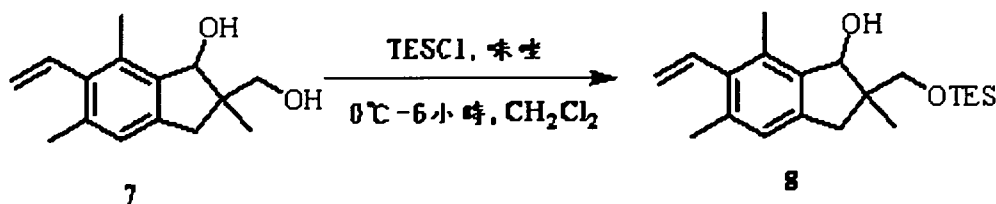
1.5 2-羥甲基-2,5,7-三甲基-6-乙基茚-1-醇 (7)



於 -78°C 的氬氣下將 LAH (0.212 克，5.73 毫莫耳) 加入乾燥 THF (10 毫升) 內化合物 6 (1.3 克，4.77 毫莫耳) 的攪拌溶液及將該反應混合物攪拌 3 小時然後將反應混合物加熱至 0°C 及在 0°C 以醋酸乙酯 (30 毫升) 冷卻。當該反應混合物恢復至室溫之後，以 2 克分子酒石酸鉀鈉溶液萃取，以食鹽水 (20 毫升) 清洗，乾燥 (Na₂SO₄) 然後在真空內濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (SiO₂，石油醚洗提液內 15 至 20% EtOAc) 進行純化而獲得膠黏漿液狀的

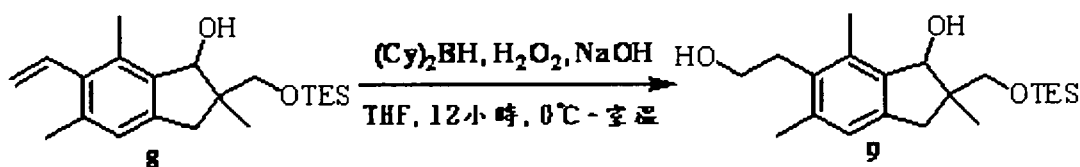
純化合物 7 (0.88 克, 80%)。

1.6 2,5,7-三甲基-2-三乙基矽烷氧甲基-6-乙烯基茚-1-醇 (8)



於 0°C 的氬氣下依續地將咪唑 (0.5 克, 7.32 毫莫耳) 和 TIPSCI (0.6 毫升, 3.66 毫莫耳) 加入乾燥 CH₂Cl₂ 內起始材料 7 (0.85 克, 3.66 毫莫耳) 的攪拌溶液然後在相同溫度下將反應混合物攪拌 6 小時。以 H₂O (10 毫升) 稀釋該反應混合物接著以 CH₂Cl₂ (50 毫升)、食鹽水 (25 毫升) 萃取, 乾燥 (Na₂SO₄) 然後在真空內濃縮。藉由管柱層析法 (SiO₂, 石油醚洗提液內 5 至 10% EtOAc) 進行純化而獲得漿液狀的純化合物 8 (0.85 克, 88%)。

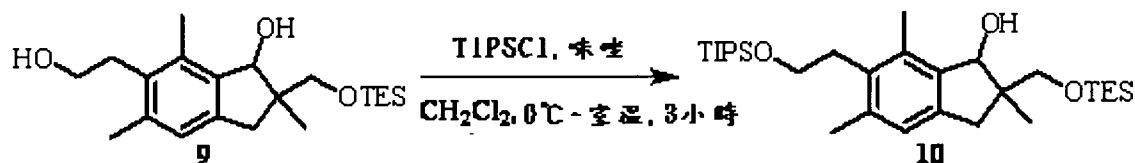
1.7 6-(2-羥乙基)-2,5,7-三甲基-2-三乙基矽烷氧甲基-茚-1-醇 (9)



於 0°C 的氬氣下緩慢地將 (Cy)₂BH (0.87 克, 4.91 毫莫耳) 加入乾燥 THF 內化合物 8 (0.85 克, 2.45 毫莫耳) 的攪拌溶液。將反應混合物加熱至室溫然後攪拌 12 小時。於 0°C 下以 2 當量 NaOH (6 毫升) 和 H₂O₂ (3 毫升) 冷卻該反應混合物然後攪拌 4 小時。以醋酸乙酯 (40 毫升) 萃取粗反應混合物, 以水 (10 毫升)、食鹽水 (10 毫升) 清洗, 乾燥 (Na₂SO₄) 然後在真空內濃縮。藉由管柱層析法 (SiO₂, 石油醚洗提液內 8 至 10% EtOAc) 進行純化而獲得膠黏漿液狀的純化合物 9 (0.72 克, 81%)。

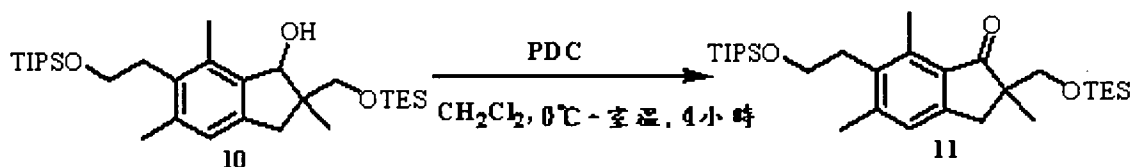
1.8 2,5,7-三甲基-2-三乙基矽烷氧甲基-6-(2-三異丙基矽烷氧乙

基)-節-1-醇 (10)



於 0°C 的氬氣下依續地將咪唑 (0.262 克, 3.84 毫莫耳) 和 TIPSCI (0.45 毫升, 2.11 毫莫耳) 加入乾燥 CH_2Cl_2 內起始材料 9 (0.7 克, 1.92 毫莫耳) 的攪拌溶液。將反應混合物加熱至室溫然後在室溫下攪拌 3 小時。以 H_2O (10 毫升) 稀釋該反應混合物接著以 CH_2Cl_2 (30 毫升)、食鹽水 (10 毫升) 萃取, 乾燥 (Na_2SO_4) 然後在真空內濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 石油醚洗提液內 2 至 4% EtOAc) 進行純化而獲得純化合物 10 (0.82 克, 82%)。

1.9 2,5,7-三甲基-2-三乙基矽烷氧甲基-6-(2-三異丙基矽烷氧乙基)-節-1-酮 (11)



於 0°C 的氬氣下將 PDC (1.15 克, 3.07 毫莫耳) 加入乾燥 CH_2Cl_2 內化合物 10 (0.8 克, 1.54 毫莫耳) 的攪拌溶液。將反應混合物加熱至室溫然後在室溫下攪拌 4 小時。於真空內濃縮該反應混合物。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 石油醚洗提液內 1 至 3% EtOAc) 進行純化而獲得無色漿狀的純化合物 9 (0.64 克, 81%)。

1.10 6-(2-羥乙基)-2-羥甲基-2,5,7-三甲基-節-1-酮 (12)



將 THF (0.65 克, 2.47 毫莫耳) 內四正丁基氟化銨加入乾燥

THF 內化合物 11 (0.64 克, 1.23 毫莫耳) 的攪拌溶液然後在室溫攪拌 3 小時。以 H_2O (10 毫升)、食鹽水 (10 毫升) 稀釋反應混合物, 乾燥 (Na_2SO_4) 然後在真空內濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 石油醚洗提液內 15 至 20% EtOAc) 進行純化而獲得純化合物 12 (0.26 克, 85%)。

實例 2：植物的萃取

2.1 姬蕨 (*Hypolepis punctata* (Thunb.) Mett)

姬蕨係採集自台北縣的烏來鄉。於室溫下以 MeOH (20 升) 將姬蕨萃取三次而產生分層於正己烷- H_2O (1:1) (1.5 升 x3) 之間的 MeOH 萃取物, 提供正己烷可溶部分及 H_2O 可溶部分。 H_2O 可溶部分被分層於 EtOAc - H_2O (1:1) (1.5 升 x3) 之間而形成 EtOAc 可溶部分和 H_2O 可溶部分。將 EtOAc 可溶部分以 Diaion HP-20 凝膠管柱層析 (CC) 處理, 以 H_2O 洗提, 逐漸增加 MeOH , 以產生 1-4 區份。將區分 2 置入 Sephadex LH-20 CC, 以 95% EtOH 洗提, 而形成 2-1~2-2 區份。藉由 Sephadex LH-20 CC ($\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{MeOH}$) 純化 2-1 區份, 而獲得 2-1-1~2-1-3 區份。藉由 MCI 凝膠 CHP-20P CC ($\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{MeOH}$) 純化 2-1-2 部分獲得蕨素 A (128 毫克)。將區份 3 置入矽膠 CC, 以 CH_2Cl_2 和 MeOH 逐漸洗提, 而獲得 3-1~3-5 區份。將 3-2 區份置入矽膠 CC, 以 CH_2Cl_2 - MeOH (9:1) 展開, 而獲得蕨素 Z (790 毫克)。將區份 3~4 置入矽膠 CC, 以 EtOAc -正己烷 (4:1) 洗提, 而獲得蕨素 I (24 毫克)。將區分 4 置入 Sephadex LH-20 凝膠 CC, 以 MeOH 洗提, 而產生兩區分。藉由 MIC CHP-20P 凝膠 CC ($\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{MeOH}$) 與以 EtOAc -正己烷 (7:3) 展開的矽膠 CC 純化區分 4-1, 而獲得蕨素 D (20 毫克)。

2.2 巒大蕨 (*Pteridium revolutum* (Bl.) Nakai)

巒大蕨係收集自台北市大屯山。在室溫下以 MeOH (20 升 x3) 萃取新鮮全顆巒大蕨 (20 公斤), 而產生 MeOH 萃取物, 將有機溶劑蒸發後, 對該萃取物進行 Celite 層析, 接著以正己烷、 CH_2Cl_2

和 MeOH 洗提，而獲得三個區分。將 CH_2Cl_2 可溶部分置入 MCI CHP-20P 凝膠 CC，以 H_2O 和 MeOH (1:1→0:1) 洗提，而獲得三個區分。以矽膠 CC 純化區分 1，以 CH_2Cl_2 和 MeOH (14:1) 洗提，而獲得 1-1~1-3 部分。將區分 1-1 置入矽膠 CC (正己烷-EtOAc=1:2) 和 ODS 凝膠 CC (CH_3CN - H_2O =20:80→30:70)，而獲得(2S)-蕨素 A (238 毫克)、(3R)-蕨素 D (38 毫克)、(2R)-蕨素 N (21 毫克)、(2R,3R)-蕨素 L (179 毫克) 和(2R)-蕨素 G (73 毫克)。以矽膠 CC 純化區分 1-2，以正己烷-EtOAc (1:2) 洗提，並以 ODS 凝膠 CC 純化，以 CH_3CN 洗提，而產生(3R)-蕨素 X (2.2 毫克) 和(2)-羥基蕨素 C (4.3 毫克)。將區分 2 置入矽膠 CC (正己烷-EtOAc=1:2) 和 HPLC-矽層析 (10 微米，正己烷-EtOAc=2:1→1:2)，而獲得(2S,3S)-蕨素 C (162 毫克) 和(2R,3S)-蕨素 C (13 毫克)。

2.3 其他品種

上述萃取其他品種蕨菜包括刺柄碗蕨 (*Dennstaedtia scandens*)、栗蕨 (*Histiopteris incisa*)、熱帶鱗蓋蕨 (*Microlepia speluncae*)、鷹蕨 (*Pteridium aquilinum* var. *latiusculum*)、水蕨 (*Ceratopteris thalictroides*)、金釵鳳尾蕨 (*Pteris fauriei*)、半邊羽裂鳳尾蕨 (*Pteris dimidiata*) 和叉羽鳳尾蕨 (*Pteris ensiformis*) 的全顆植物並且確認其至少含有蕨素 A、蕨素 I 和蕨素 Z (數據未顯示)。

實例 3：第 I 型糖尿病小鼠的葡萄糖耐受性試驗

將化合物 1 (50 mg/kg) 以口服投與經鏈脲菌素 (STZ) 誘發的糖尿病小鼠。STZ-誘發糖尿病小鼠為習知的第 I 型糖尿病 (胰島素依賴) 小鼠模式。參見，例如，Liu IM 等人，*Neuroscience Letters* 2001；307：81~84。

兩小時之後，進行正常小鼠、STZ-誘發糖尿病小鼠和經化合物 1 治療 STZ-小鼠的葡萄糖耐受性試驗。簡言之，全部小鼠接受

1 克/公斤葡萄糖口服投與，在第 30、60、90、120 和 150 分鐘之後測定這些小鼠的血中葡萄糖濃度。正常小鼠和 STZ-糖尿病小鼠在攝取葡萄糖 30 分鐘之後，血中葡萄糖濃度上升。非可預期地，於經化合物 1 治療 STZ-小鼠中，在攝取葡萄糖 30 分鐘之後，血中葡萄糖濃度僅些微上升，且在攝取葡萄糖 60 分鐘之後則完全被抑制。

另外，將化合物 1 口服投與 STZ-誘發糖尿病小鼠 (100mg/kg) 14 天。然後將 2 克/公斤劑量葡萄糖口服投與小鼠。於投與葡萄糖的第 15、45、75 和 105 分鐘後，檢查血中葡萄糖濃度。圖 1 顯示其結果。

獲得的結果證明投與葡萄糖 15 分鐘之後，健康對照小鼠、STZ-誘發糖尿病小鼠和經化合物 1 治療 STZ-誘發糖尿病小鼠的血中葡萄糖濃度均上升。在檢查期間，STZ-誘發糖尿病小鼠仍維持高血中葡萄糖濃度，反之經化合物 1 治療 STZ-誘發糖尿病小鼠在投與葡萄糖 45 分鐘之後，則明顯地降低。這些經治療小鼠的血中葡萄糖濃度接近健康對照小鼠的濃度。因此，所述的結果證明化合物 1 可明顯地降低 STZ-誘發糖尿病小鼠的血中葡萄糖濃度。列舉於表 1 的本發明其他蕨素化合物包括化合物 7、72、73、74，於此檢測中亦被證明具有相同的效果。

更特別地，投與化合物的小鼠，在血液檢查和病理評估中未發現有任何例如異常結果的不良效應（數據未顯示）。

實例 4：胰島素敏感性試驗

根據 *Exp. And Mol. Med.* 第 39 卷第 2 號第 222~229 頁 2007 中所述的方法利用分化 C2C12 肌細胞（美國標準菌種中心；ATCC）進行胰島素敏感性試驗。簡言之，存在 100 nM 胰島素之下，以不同化合物 1 濃度與細胞共同培養，然後測定葡萄糖的攝取量。使用 AMPK 活化劑 AICAR（5-胺基-4-甲醯胺咪唑核苷 5'-磷酸鹽，1 微克分子）作為陽性對照。圖 2 顯示其結果。

因此，此處所述結果證明化合物 1 可明顯地增強 C2C12 肌細胞的胰島素敏感性。列舉於表 1 的本發明其他蕨素化合物包括化合物 7、72、73、74，於此檢測中亦被證明具有相同的效果。

實例 5：葡萄糖消耗/攝取試驗

根據 *Exp. And Mol. Med.* 第 39 卷第 2 號第 222~229 頁 2007 中所述的方法利用分化 C2C12 肌細胞（美國標準菌種中心；ATCC）進行葡萄糖消耗/攝取試驗。簡言之，以 0.5 μCi [^{14}C]2-DG 將 C2C12 細胞預處理 20 分鐘，然後與化合物培養 1 小時，俾藉由放射活性測定葡萄糖的攝取量。以三項試驗的平均 $\pm$ 標準偏差表示全部的值。圖 3 顯示其結果。

因此，此處所述結果證明化合物 1 可明顯地增強 C2C12 肌細胞的葡萄糖消耗/攝取量。因此，此處所述結果顯示化合物 1 可明顯地增強 C2C12 肌細胞的胰島素敏感性。列舉於表 1 的本發明其他蕨素化合物包括化合物 5、7、17、63、72、73、74，於此檢測中亦被證明具有相同的效果。

實例 6：第四型葡萄糖運輸蛋白（Glut4）表現分析試驗

Glut4 在胰島素誘發葡萄糖攝取以維持正常血糖濃度上，扮演重要角色。在此試驗中，將化合物 1（100mg/kg）口服投與 STZ-誘發糖尿病小鼠 14 天，然後根據 *Biochem. J.* 1996，313（Pt 1）：133~140 中所述方法，分析正常小鼠、STZ-誘發糖尿病小鼠及經化合物 1 治療 STZ-小鼠之 Glut4 於比目魚肌的表現情形。簡言之，試驗結束時，在二乙醚麻醉之下以驅血法殺死該動物。從各動物切下比目魚肌並稱重。以細胞裂解液均質化該比目魚肌及離心，然後藉由西方墨點分析法測定 Glut4 蛋白的表現。圖 4 顯示其結果。

因此，此處所述結果證明化合物 1 可於 STZ-誘發糖尿病小鼠內顯著地使 Glut4（葡萄糖轉運蛋白 4，胰島素調節葡萄糖轉運體）進入比目魚肌細胞膜的再分配情形予以復原。列舉於表 1 的本發明其他蕨素化合物包括化合物 5、7、72、73、74 亦被證明具有相

同的效果。結果認為本發明的蕨素化合物可藉由活化 Glut4 以降低糖尿病小鼠的血糖。

實例 7：磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (PEPCK) 試驗

已知 PEPCK 係一種控制肝臟內糖質新生的關鍵酶。在此試驗中，將化合物 1 (100mg/kg) 口服投與至 STZ-誘發糖尿病小鼠 14 天，然後根據 *Bull. of Exp. Bio. And Med.* 1979, 87: 568~571 中所述方法分析正常小鼠、STZ-誘發糖尿病小鼠及經化合物 1 治療 STZ-小鼠之 PEPCK mRNA 於肝內的表現情形。簡言之，試驗結束時，在二乙醚麻醉之下以驅血法殺死該動物。從各動物切下肝臟並稱重。製備均質化的肝臟，藉由 RT-PCR 分析法測定 PEPCK mRNA 的表達。圖 5 顯示其結果。

據此，此處所述結果證明化合物 1 可於 STZ-誘發糖尿病小鼠內明顯抑制肝臟 PEPCK mRNA 的過度表現。列舉於表 1 的本發明其他蕨素化合物包括化合物 7 和 73 亦被證明具有相同的效果。

實例 8：第 II 型糖尿病小鼠的葡萄糖耐受性試驗

糖尿病(胰島素抗性 C57BL/6J-Lepr^{db}/Lepr^{db}; 此處稱為 db/db) 小鼠為第 II 型糖尿病的習知小鼠模式 (參見例如 *Metcbolism* 2000, 49: 22~31)。此試驗中，將化合物 1 (100mg/kg/天) 口服投與至 db/db 小鼠 (Jackson 實驗室) 達 28 天，或經由腹腔內 (i.p.) 注射投與化合物 1 達 21 或 28 天 (30mg/kg/天)。兩小時之後，如實例 1 所述，進行正常小鼠、db/db 小鼠及經化合物 1 治療 db/db 小鼠的葡萄糖耐受性試驗。圖 6 至 8 顯示其結果。

獲得的結果證明化合物 1 明顯可改善 db/db 小鼠的葡萄糖耐受性。

實例 9：第 II 型糖尿病小鼠的糖化血紅素 (HbA1c) 試驗

在血流中，葡萄糖附著至血紅素而形成被稱為血紅素 A1c 或 HbA1c 的「糖基化血紅素」分子。血中的葡萄糖越多，則血中存在越多的血紅素 A1c 或 HbA1c。HbA1c 試驗為在可控糖尿病之下

目前最常用的一種檢查法。參見例如 *Diabetes Care* 2001, 24 : 465~471。

此試驗中，將化合物 1 (100mg/kg/天) 口服投與至 db/db 小鼠 (Jackson 實驗室) 達 28 天。接著，根據 *Life Sci.* 2005, 77:1391~403 中所述的方法進行正常小鼠、db/db 小鼠及經化合物 1 治療 db/db 小鼠的 HbA1c 試驗。簡言之，試驗結束時，在二乙醚麻醉之下以驅血法殺死該動物。藉由離心從血液分離出血漿。藉由標準方法測量血液中的 HbA1c。圖 9 顯示其結果。

獲得的結果證明化合物 1 可明顯地降低 db/db 小鼠的 HbA1c 濃度。

實例 10：第 II 型糖尿病小鼠的 HOMA-IR (穩態模型評估法-胰島素抗性) 試驗

根據作為體內胰島素敏感性替代指標的空腹血糖和空腹血漿胰島素濃度，藉由實驗數學公式表示 HOMA-IR；胰島素抗性 HOMA 值： $(\text{HOMA-IR}) = \text{空腹胰島素 (微單位/毫升)} \times \text{空腹血糖 (毫莫耳/升)} / 22.5$ 。參見例如 *Biol. Pharm. Bull.* 2007, 30 : 2196~2200。

此試驗中，將化合物 1 (100mg/kg/天) 口服投與至 db/db 小鼠 (Jackson 實驗室) 達 28 天。接著，根據 *Biol. Pharm. Bull.* 2007, 30 : 2196~2200 中所述的方法進行正常小鼠、db/db 小鼠及經化合物 1 治療 db/db 小鼠的 HOMA-IR 試驗。簡言之，利用小鼠胰島素酶免疫 ELISA 套組測定血漿胰島素濃度。藉由穩態模型評估法 (HOMA) 測量胰島素抗性。圖 10 顯示其結果。

獲得的結果證明化合物 1 可明顯地降低 db/db 小鼠的 HOMA-IR 濃度。列舉於表 1 的本發明其他蕨素化合物包括化合物 7 和 73 於此檢測中亦被證明具有相同的效果。

實例 11：AMPK 磷酸化試驗

AMP-活化蛋白激酶 (AMPK) 為能量代謝的一種重要指標，

其可藉由低 AMP/ATP 比、運動、缺氧和營養缺乏而被活化。Thr¹⁷² 的磷酸化可導致 AMPK 的活化，其因而活化下游效應子包括乙醯基 CoA 羧化酶、HMG CoA 還原酶、Glut4、葡萄糖-6-磷酸酶和 PEPCK 以及分別調節脂肪酸 β -氧化、膽固醇合成、葡萄糖運輸和糖合成。因此，AMPK 可被視為是一種用於代謝症候群和第 II 型糖尿病的分子標誌。

在此試驗中，根據 *Exp. And Mol. Med.* 第 39 卷第 2 號第 222~229 頁 2007 中所述的方法利用分化 C2C12 肌細胞（美國標準菌種中心；ATCC）進行 AMPK 磷酸化試驗。簡言之，如實例 1，將細胞與不同化合物 1 濃度（0、1、3、10 和 30 微克分子）在 37°C 下共同培養 1 小時，然後裂解細胞。以磷-AMPK 特異抗體免疫偵測該細胞溶解物。各條帶的等同負載量證明其具有類似的 AMPK 強度。使用 AMPK 活化劑 AICAR（5-胺基-4-甲醯胺咪唑核苷 5'-磷酸鹽，1 微克分子）作為陽性對照。圖 11A 顯示其結果。

因此，此處所述結果證明 C2C12 肌細胞與化合物 1 的培養可增加 AMPK α -亞單位以劑量依賴方式在 Thr¹⁷² 的磷酸化。列舉於表 1 的本發明其他蕨素化合物包括化合物 1、4、7、52、72、73 和 74 於此檢測中亦被證明具有相同的效果。

藉由化合物 1 活化 AMPK 伴隨著增加其下游受質、乙醯基 CoA 羧酸酶在 Ser⁷⁹ 的磷酸化（參見圖 11B）。乙醯基 CoA 羧酸酶的磷酸化和不活化將導致脂肪酸 β -氧化作用的增加。

總之，這些初步結果認為本發明化合物可活化 AMPK 而調節碳水化合物（參見實例 4 所述的葡萄糖消耗/攝取試驗）和脂肪酸代謝（參見下列的實例 12）的胰島素，以及可被視為是一種強效的抗糖尿病和抗肥胖劑。

實例 12：血脂/膽固醇試驗

根據先前述於 *Diabetes* 53（補充 3）：S215~S219, 2004 中的方法準備作為第 II 型糖尿病模式的高脂飲食飼料（HFD）小鼠。此

試驗中，小鼠以高脂飲食（TestDiet，美國印第安那州 Richmond 市；含 60% 仟卡脂肪）餵飼 8 週使誘發出第 II 型糖尿病。HFD 小鼠以化合物 1（100mg/kg）口服治療 28 天；然後藉由 ELISA 套組分析正常小鼠、HFD 小鼠及經化合物 1 治療 HFD 小鼠的血脂肪，包括總膽固醇、三酸甘油脂、高密度脂蛋白（HDL）-膽固醇和低密度脂蛋白（LDL）-膽固醇的含量。圖 12A 顯示其結果。圖 12B 顯示 HDL-膽固醇/總膽固醇以及 LDL-膽固醇/總膽固醇的比例。獲得的結果證明化合物 1 可明顯地降低 HFD 小鼠的血脂及具有抗肥胖效應。

其他具體實施例

此專利說明書中的所揭露的全部特徵可以任何方式予以組合。揭露於此專利說明書中的每一種特性可被作為相同、等效或類似目的之另一特徵所取代。因此，除非另有說明，否則所揭露的每一種特徵僅為具有等效或類似特性的上位系列的一個實例。

從上述的描述，熟習該技術者可輕易地確認本發明的主要特徵，以及在不偏離本發明的精神和範圍之下可作出各種的改變和修飾以適應各種的用途和狀況。因此，其他具體實例亦在該申請專利範圍之內。

【圖式簡單說明】

為達說明本發明之目的示於附圖中者代表本發明較佳的具體實施例。然而，應瞭解本發明並非僅侷限於該所示的較佳具體實施例。

附圖中：

圖 1 為葡萄糖耐受性試驗中鏈脲菌素（STZ）誘發糖尿病小鼠以化合物 1（100mg/kg/天）口服治療 14 天（實例 3）的結果。 $* p < 0.05$ 表示與對照組比較具有統計顯著性。

圖 2 為胰島素敏感性試驗中以不同化合物 1 濃度處理 C2C12 肌細胞（實例 4）的結果。 $* p < 0.05$ 表示與對照組比較具有統計顯

著性。

圖 3 為葡萄糖消耗/攝取試驗中以不同化合物 1 濃度處理 C2C12 肌細胞（實例 5）的結果。 $* p<0.05$ 表示與對照組比較具有統計顯著性。

圖 4 為葡萄糖運輸蛋白（Glut4）表現分析試驗中 STZ-誘發糖尿病小鼠以化合物 1（100mg/kg/天）口服治療 14 天（實例 6）的結果。 $* p<0.05$ 表示與對照組比較具有統計顯著性；以及[#] $p<0.05$ 表示與 STZ-誘發糖尿病小鼠比較具有統計顯著性。

圖 5 為磷酸烯醇丙酮酸羧激酶（PEPCK）試驗中 STZ-誘發糖尿病小鼠以化合物 1（100mg/kg/天）口服治療 14 天（實例 7）的結果。 $* p<0.05$ 表示與對照組比較具有統計顯著性。

圖 6 為葡萄糖耐受性試驗中 db/db 小鼠以化合物 1（100mg/kg/天）口服治療 28 天（實例 8）的結果。

圖 7 為葡萄糖耐受性試驗中 db/db 小鼠以化合物 1（30mg/kg/天）注射治療 21 天（實例 8）的結果。

圖 8 為葡萄糖耐受性試驗中 db/db 小鼠以化合物 1（30mg/kg/天）注射治療 28 天（實例 8）的結果。

圖 9 為 HbA1c（血紅素 A1c）試驗中 STZ-誘發糖尿病小鼠以化合物 1（100mg/kg/天）口服治療 28 天（實例 9）的結果。 $* p<0.05$ 表示與對照組比較具有統計顯著性；以及[#] $p<0.05$ 表示與 STZ-誘發糖尿病小鼠比較具有統計顯著性。

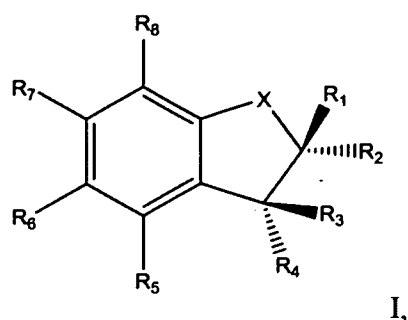
圖 10 為 HOMA-IR（穩態模型胰島素抗性指數）試驗中 STZ-誘發糖尿病小鼠以化合物 1（100 mg/kg/天）口服治療 28 天（實例 10）的結果。 $* p<0.05$ 表示與對照組比較具有統計顯著性；以及[#] $p<0.05$ 表示與 STZ-誘發糖尿病小鼠比較具有統計顯著性。

圖 11 為（A）AMP-活化蛋白激酶（AMPK）磷酸化試驗，以及（B）乙醯基 CoA 羧酸酶（ACC）磷酸化試驗中以不同化合物 1 濃度處理 C2C12 肌細胞（實例 11）的結果。

圖 12 為 (A) 高脂飲食飼料 (HFD) 小鼠之血脂/膽固醇試驗，以及 (B) 高密度脂蛋白 (HDL) - 膽固醇/總膽固醇和低密度脂蛋白 (LDL) - 膽固醇/總膽固醇之比例的結果。* $p < 0.05$ 表示與對照組比較具有統計顯著性；以及[#] $p < 0.05$ 表示與 HFD 小鼠比較具有統計顯著性。

七、申請專利範圍：

1. 一種式 I 萜素化合物用於製備治療個體之第 I 型糖尿病之藥物的用途：



其中

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各獨立為 H、 OR_a 、胺基、鹵素、 C_{1-20} 烷氧羰基、 C_{1-20} 烷硫基、 C_{1-20} 烷胺基、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 $-(G)_x$ 、 $-O-(G)_x$ 或 $R_b-O-(G)_x$ ， R_a 為 H、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-30} 環烷基、含 O、N、S 或 Se 之 5 至 14 員雜環烷基、 C_{6-14} 芳基或含 O、N、S 或 Se 之 5 至 14 員雜芳基， R_b 為亞烷基、亞烯基、亞炔基、亞環烷基、雜環烷烴基、亞芳基或雜亞芳基， G 為單糖殘基，以及 x 為 1-4 的整數；

R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 各獨立為 H、 OR_c 、胺基、硝基、氰基、鹵素、 C_{1-20} 烷氧羰基、 C_{1-20} 烷硫基、 C_{1-20} 烷胺基、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{6-14} 芳基、含 O、N、S 或 Se 之 5 至 14 員雜芳基、 C_{3-30} 環烷基、含 O、N、S 或 Se 之 5 至 14 員雜環烷基、 $-(G)_x$ 、 $-O-(G)_x$ 或 $R_d-O-(G)_x$ ， R_c 為 H、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-30} 環烷基、含 O、N、S 或 Se 之 5 至 14 員雜環烷基、 C_{6-14} 芳基或含 O、N、S 或 Se 之 5 至 14 員雜芳基， R_d 為亞烷基、亞烯基、亞炔基、亞環烷基、雜環烷烴基、亞芳基或雜亞芳基；或 R_5 、 R_6 和其連接的兩個碳原子共同形成選擇性地含 1、2 或 3 個雜原子的 3-8 員環；或 R_6 、 R_7 和其連接的兩個碳原子共同形成選擇性地

含 1、2 或 3 個雜原子的 3-8 員環；或 R7、R8 和其連接的兩個碳原子共同形成選擇性地含 1、2 或 3 個雜原子的 3-8 員環；以及

X 為 C(O)、C(S)、S(O)、CH(OH)、C(R_eR_e') 或 C(NR_f)，R_e 和 R_e' 各獨立為 H、烷基或氰基以及 R_f 為 H、OR_a、胺基、鹵素、C₁₋₂₀ 烷氧羰基、C₁₋₂₀ 烷硫基、C₁₋₂₀ 烷胺基、C₁₋₂₀ 烷基、C₂₋₂₀ 烯基或 C₂₋₁₀ 炔基，

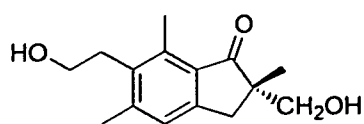
其中當 X 為 C(O) 時，R₁、R₂、R₃ 及 R₄ 不同時為氫。

2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 X 係 C(O)。

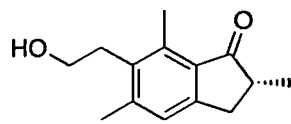
3. 如申請專利範圍第 2 項之用途，其中 R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 各獨立為 H、OR_a、-(G)_x、-O-(G)_x、R_b-O-(G)_x 或 C₁₋₂₀ 烷基，其選擇性地被鹵素、COOR_g、OR_g，R_g 為 H、C₁₋₂₀ 烷基、C₃₋₃₀ 環烷基或含 O、N、S 或 Se 之 5 至 14 員雜環烷基取代。

4. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 R₅、R₆、R₇ 和 R₈ 各獨立為 H、OR_c、-(G)_x、-O-(G)_x、R_d-O-(G)_x 或烷基，其選擇性地被鹵素、COOR_g、OR_g，R_g 為 H、C₁₋₂₀ 烷基、C₃₋₃₀ 環烷基或含 O、N、S 或 Se 之 5 至 14 員雜環烷基取代。

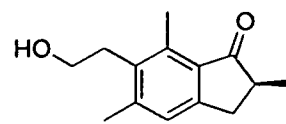
5. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該蕨素化合物為化合物 1-84 其中之一者如下：



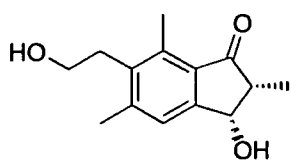
1



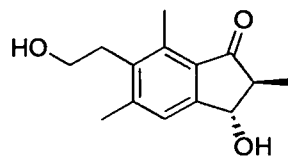
2



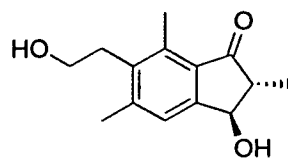
3



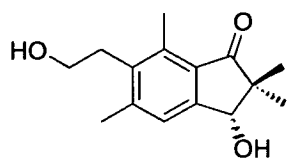
4



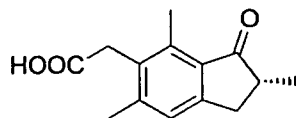
5



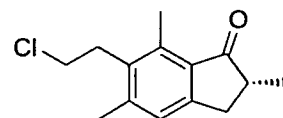
6



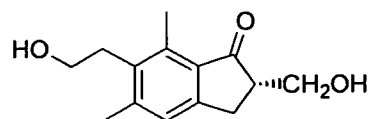
7



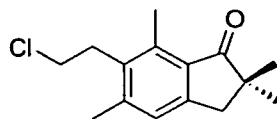
8



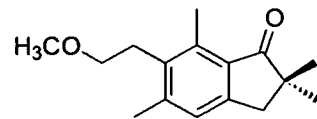
9



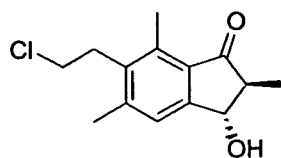
10



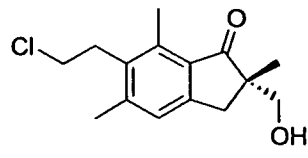
11



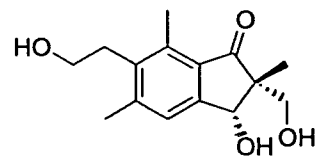
12



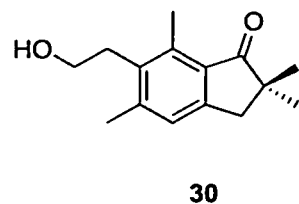
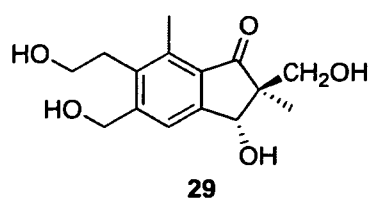
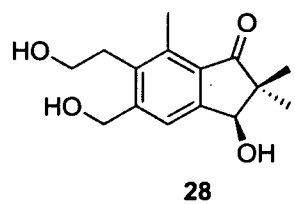
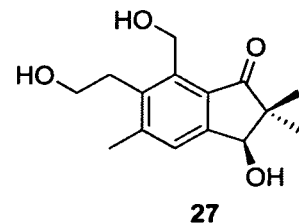
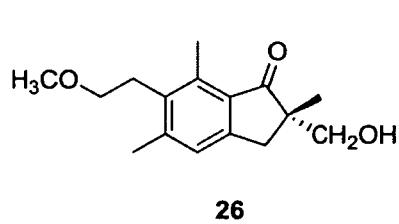
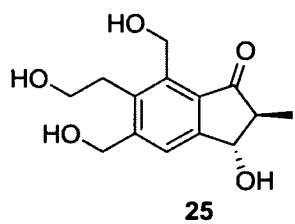
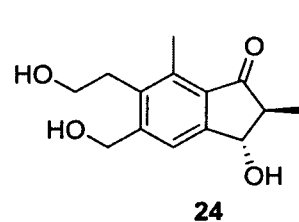
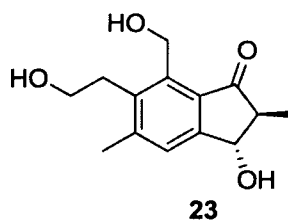
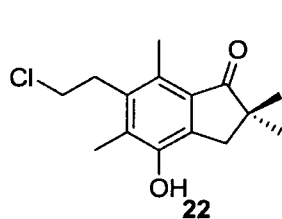
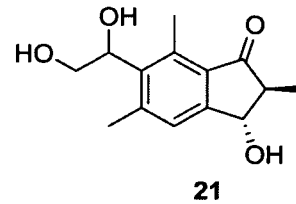
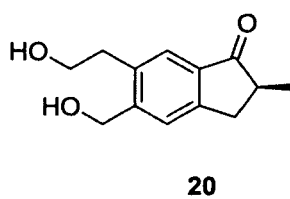
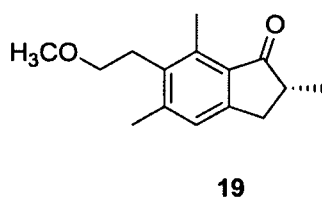
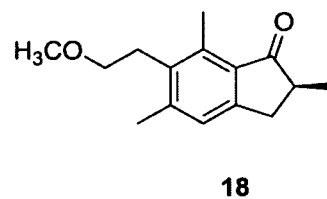
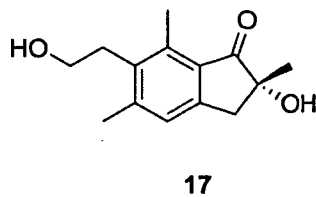
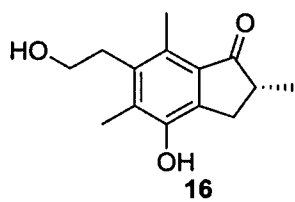
13

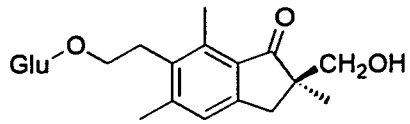


14

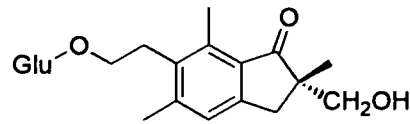


15

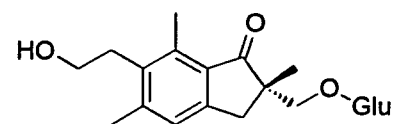




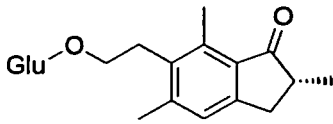
31



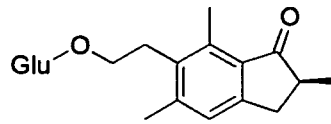
32



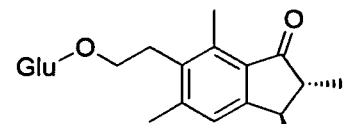
33



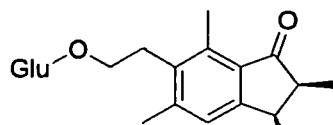
34



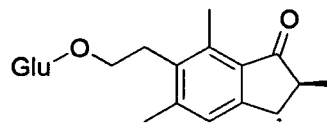
35



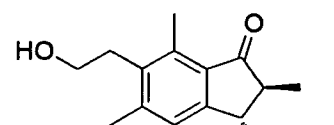
36



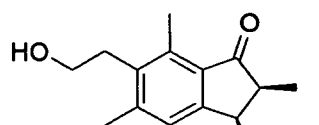
37



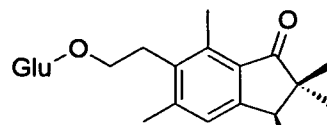
38



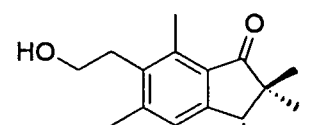
39



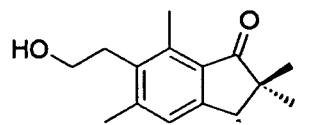
40



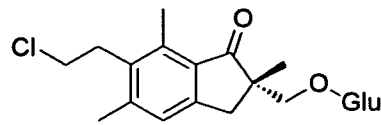
41



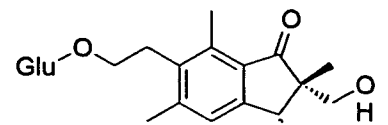
42



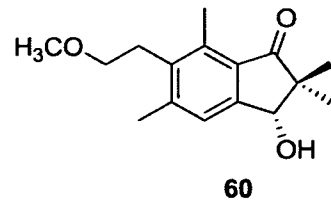
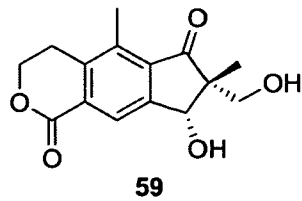
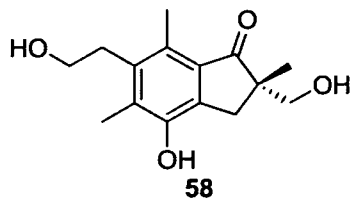
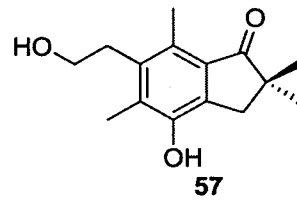
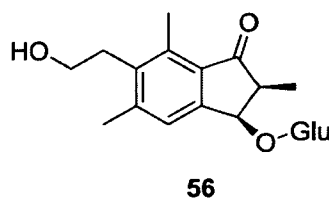
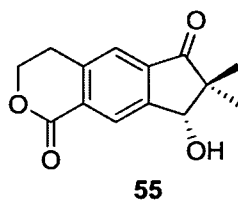
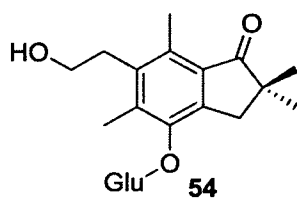
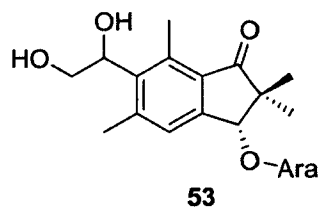
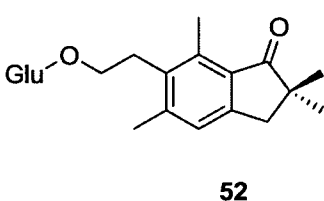
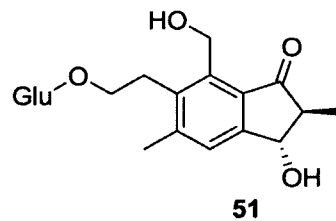
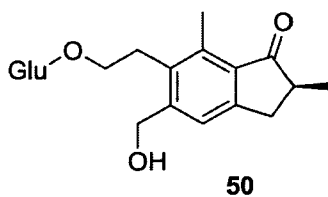
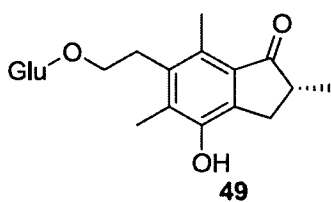
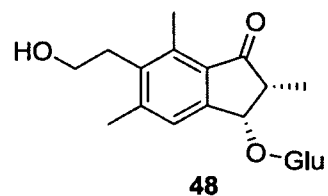
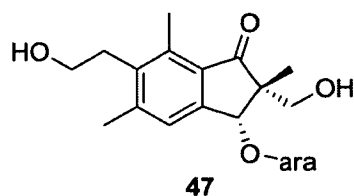
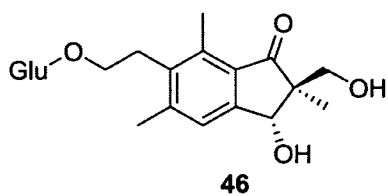
43

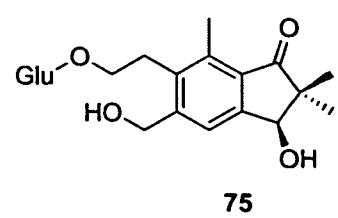
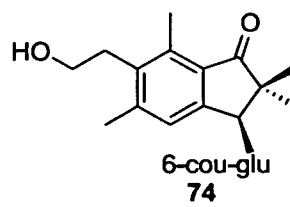
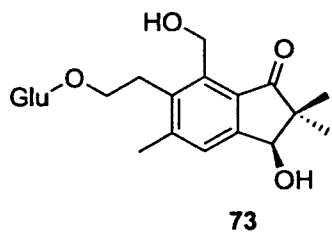
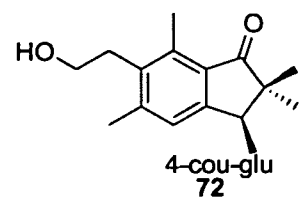
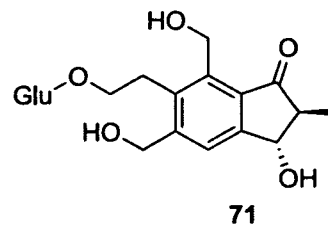
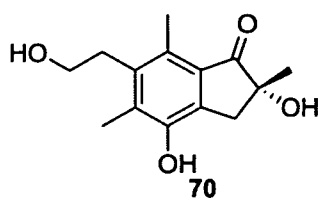
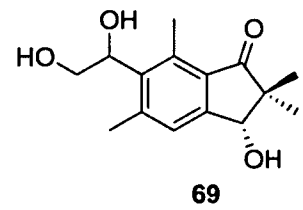
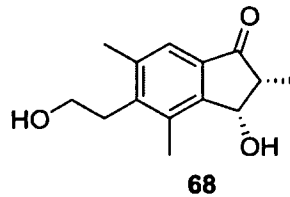
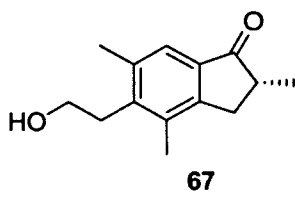
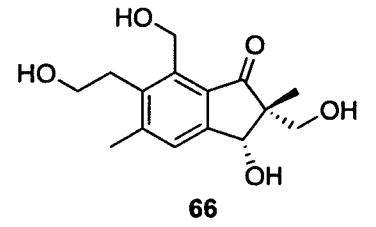
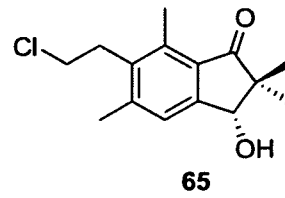
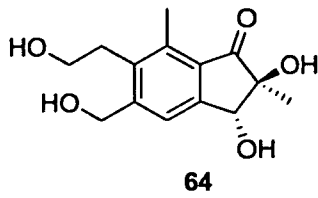
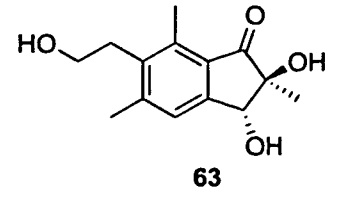
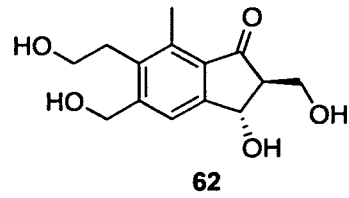
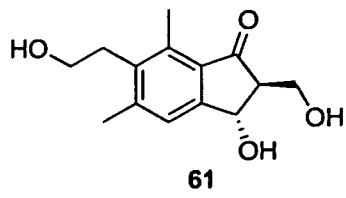


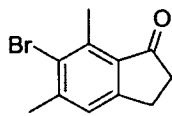
44



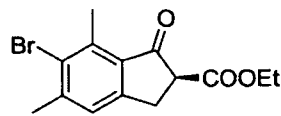
45



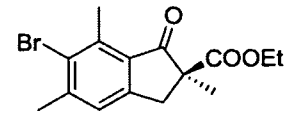




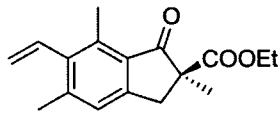
76



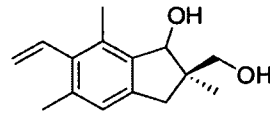
77



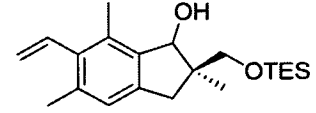
78



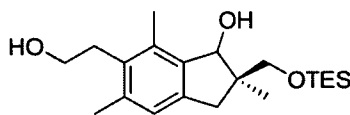
79



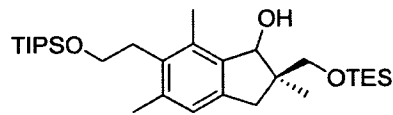
80



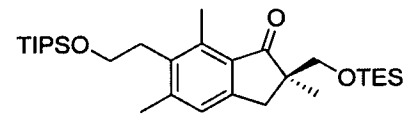
81



82

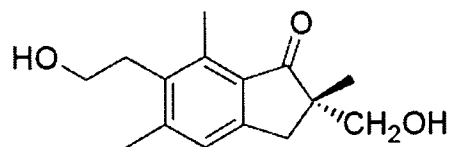


83

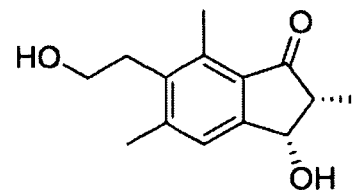


84

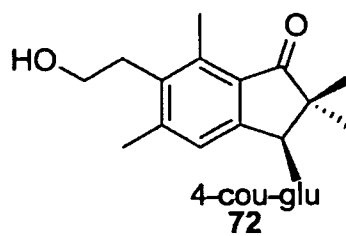
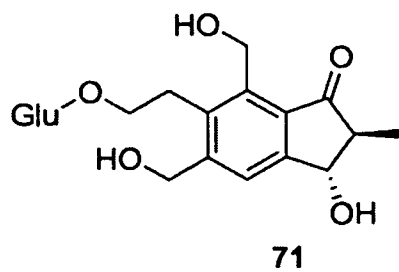
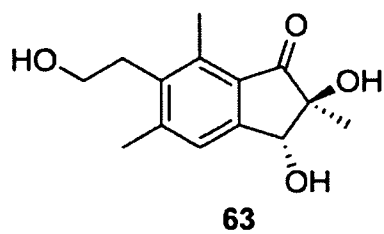
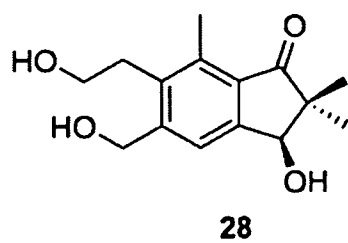
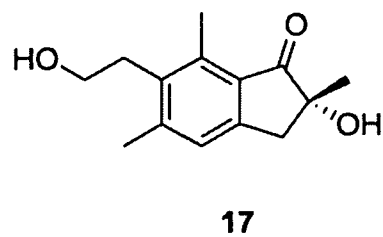
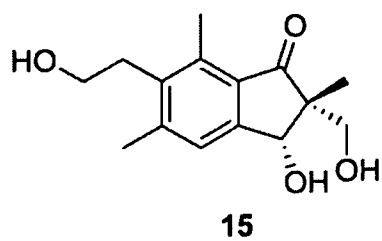
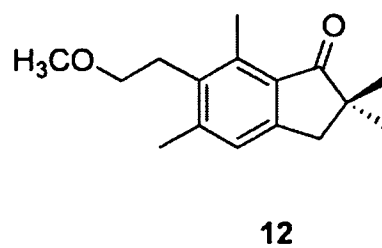
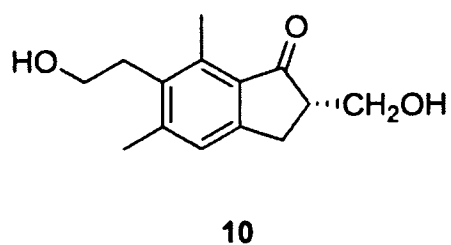
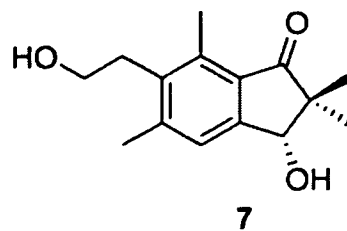
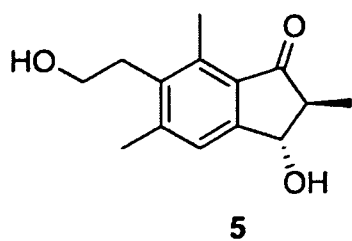
6. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該蕨素化合物為化合物 1、4、5、7、10、12、15、17、28、63 和 71-75 其中之一者如下：

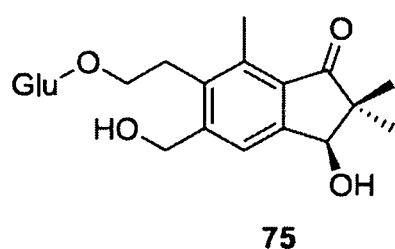
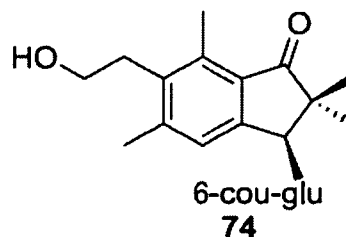
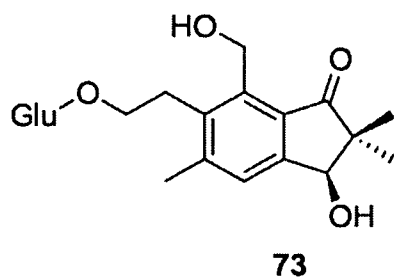


1



4





7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中該藥物係經由口服或注射予以投藥。

8. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中該個體係肥胖。

9. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中該蕨素化合物係一種經分離的蕨素化合物。

10. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中該蕨素化合物係存在於製備自碗蕨科 (*Dennstaedtiaceae*) 或鳳尾蕨科 (*Pteridaceae*) 蕨類植物的蕨類產品內。

11. 如申請專利範圍第 10 項之用途，其中該蕨類植物係選自以下構成的群組：刺柄碗蕨 (*Dennstaedtia scandens*)、栗蕨 (*Histiopteris*

incisa)、熱帶鱗蓋蕨 (*Microlepia speluncae*)、蕨菜 (*Pteridium aquilinum* var. *latiusculum*)、巒大蕨 (*Pteridium revolutum*)、姬蕨 (*Hypolepis punctata*)、水蕨 (*Ceratopteris thalictroides*)、金釵鳳尾蕨 (*Pteris fauriei*)、半邊羽裂鳳尾蕨 (*Pteris dimidiata*) 和箭葉鳳尾蕨 (*Pteris ensiformi*)。

12. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中該藥物足以降低個體之血脂或膽固醇的含量。

八、圖式：

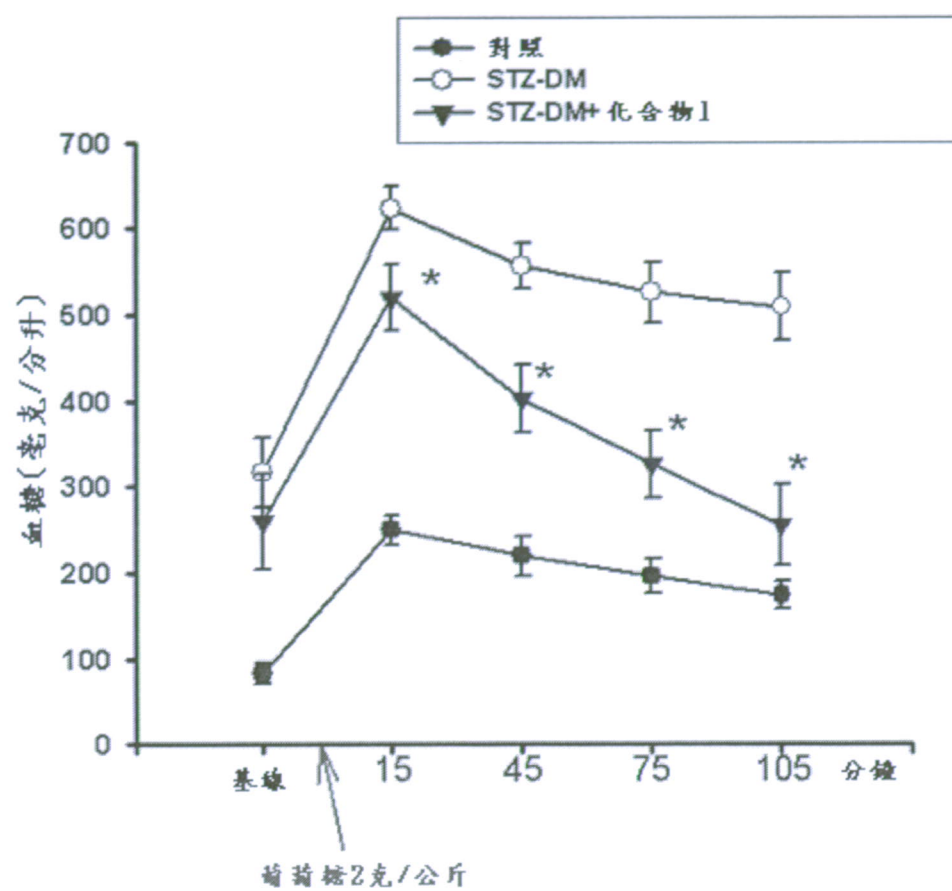


圖 1

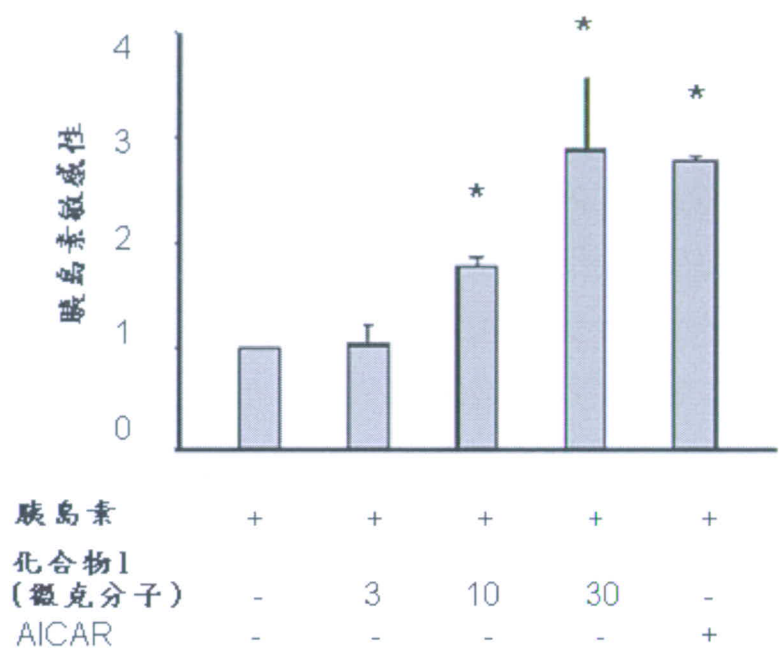


圖 2

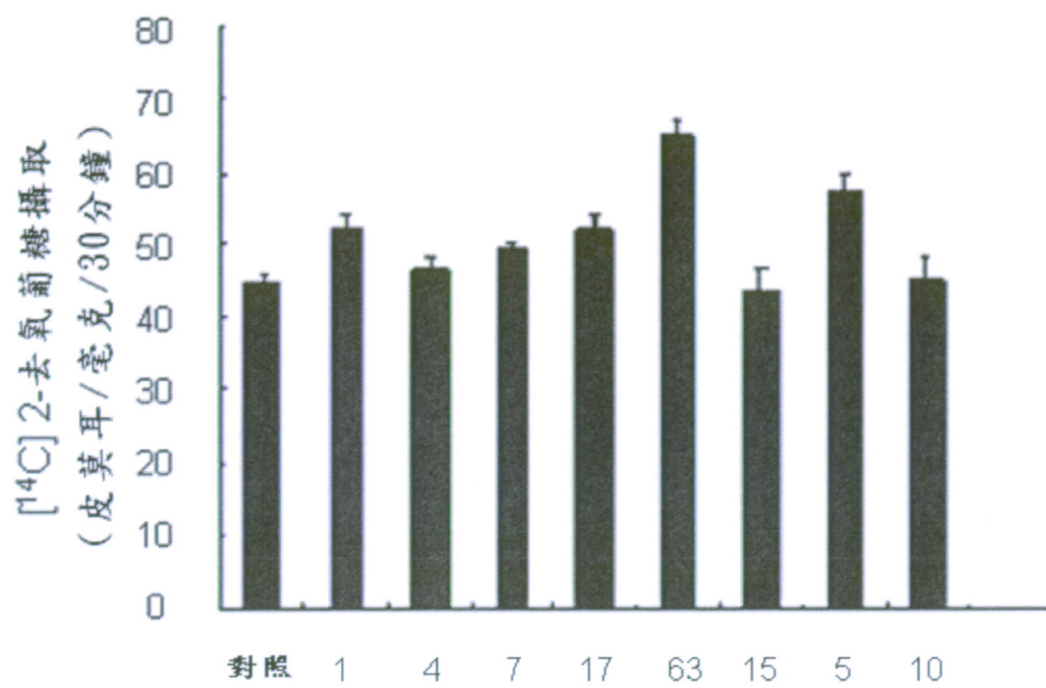


圖 3

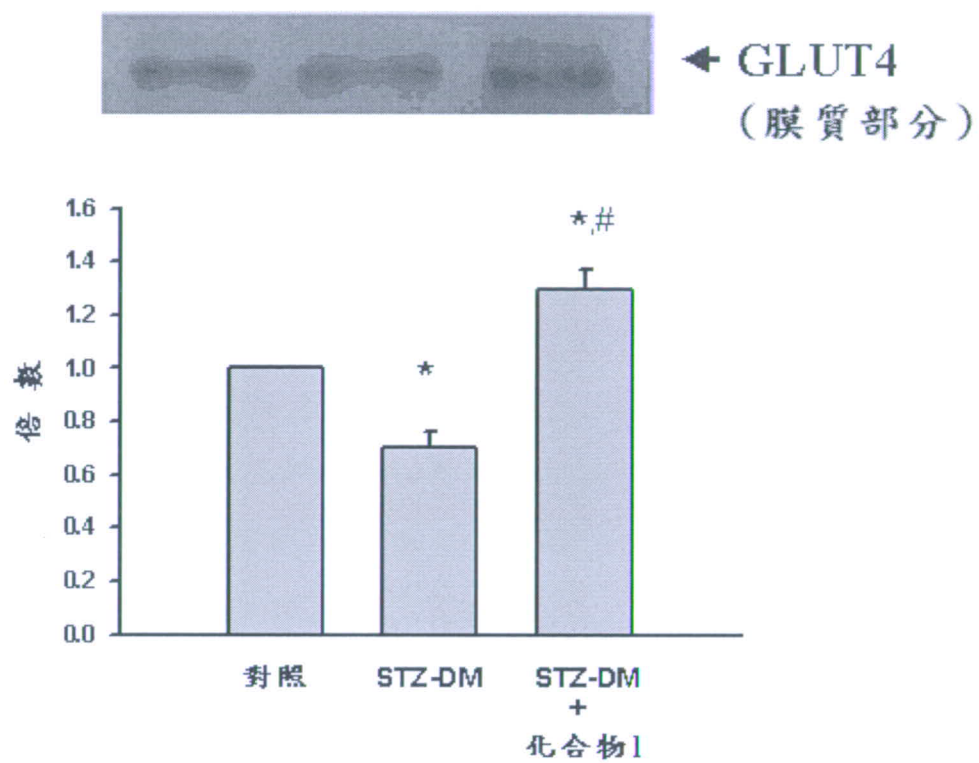


圖 4

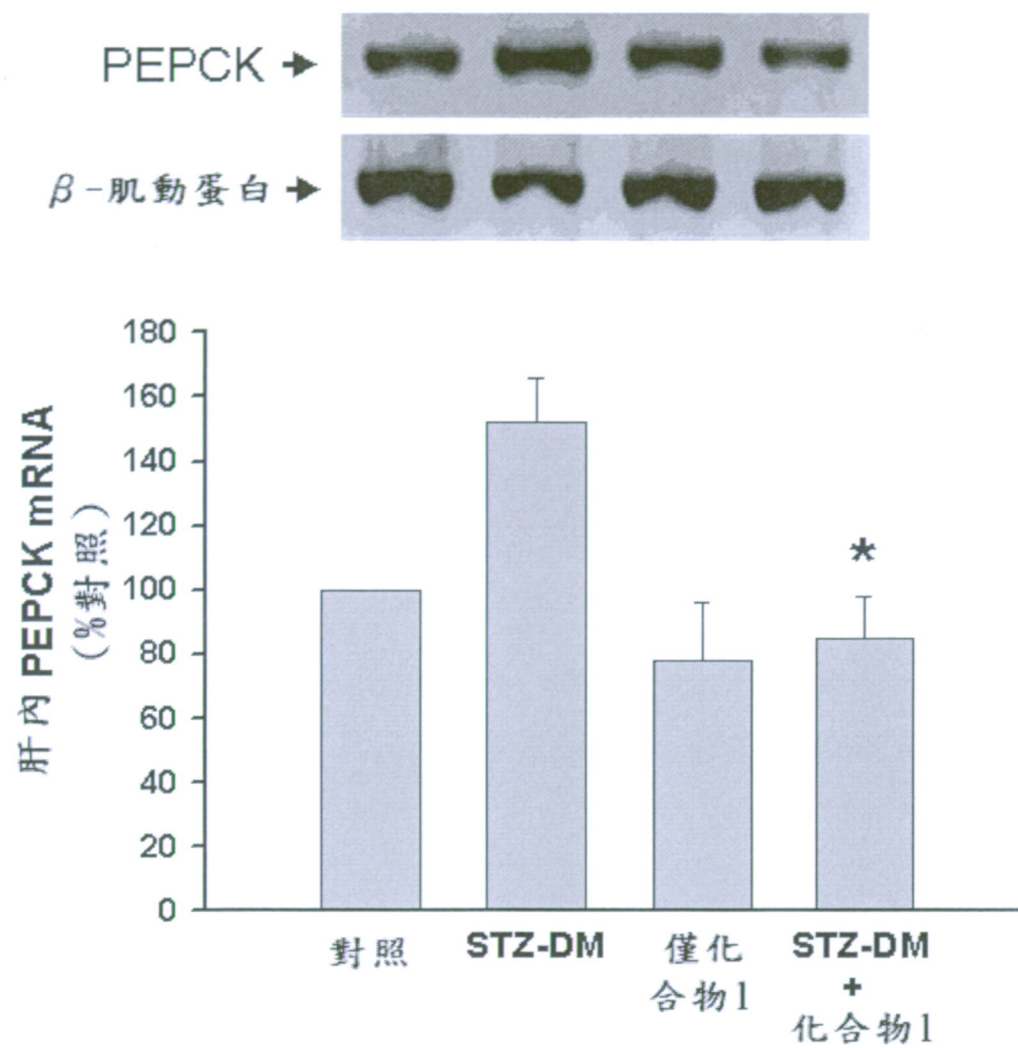


圖 5

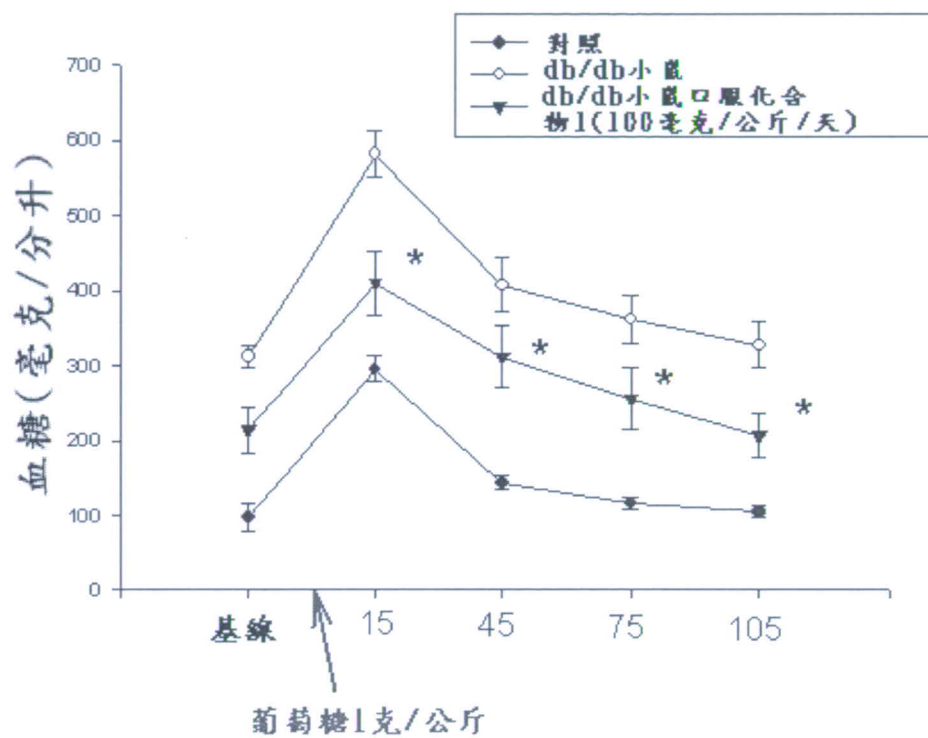


圖 6

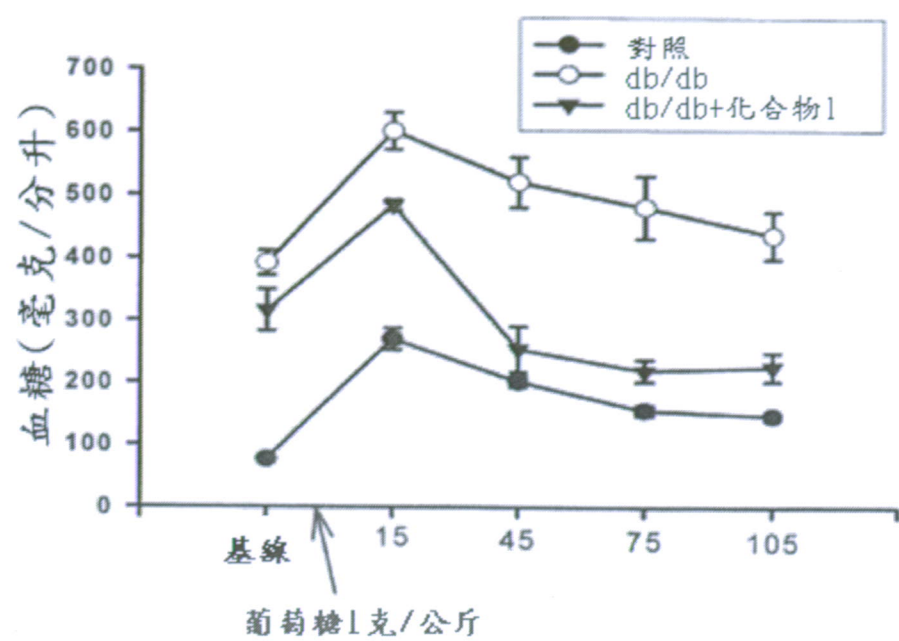


圖 7

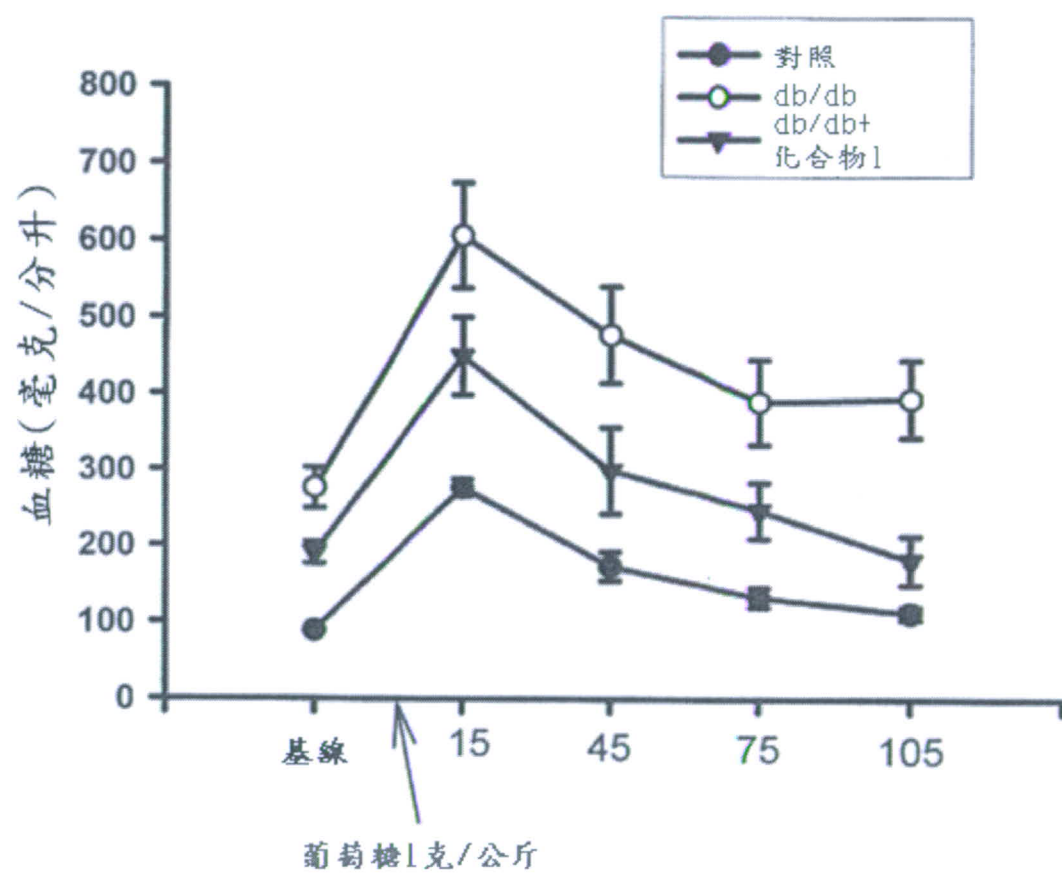


圖 8

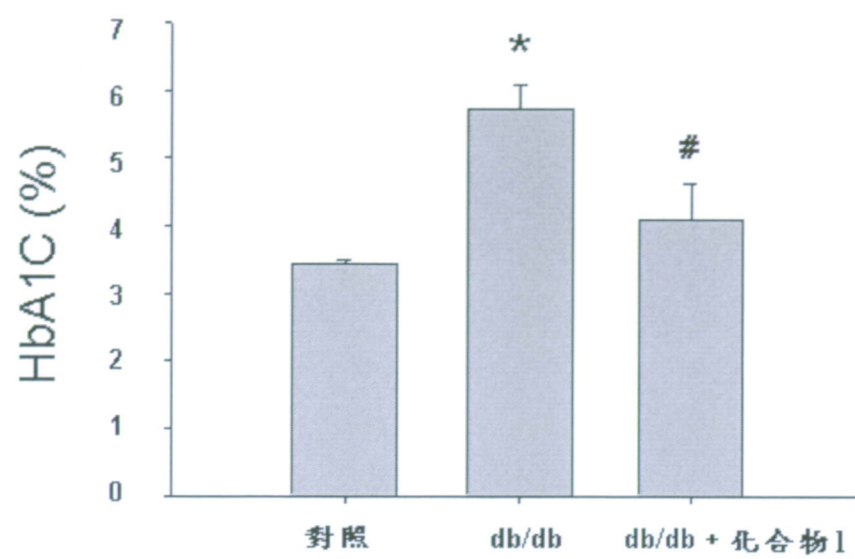


圖 9

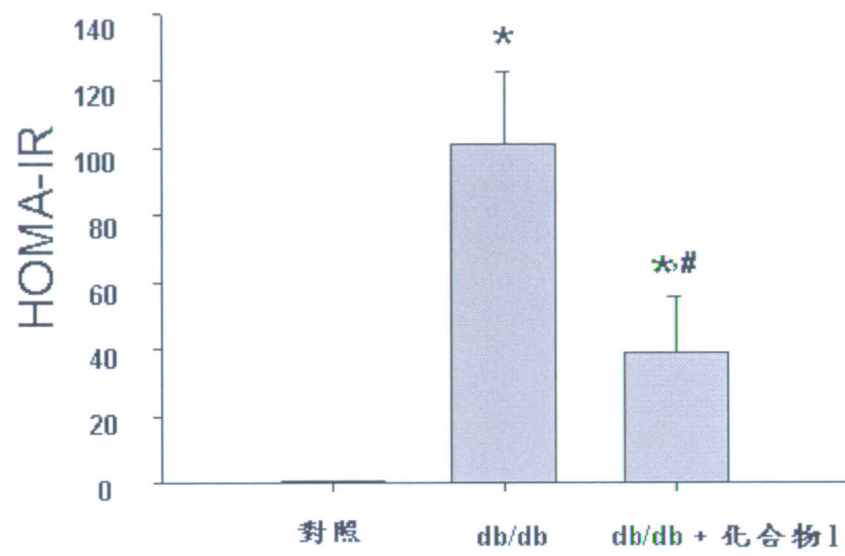
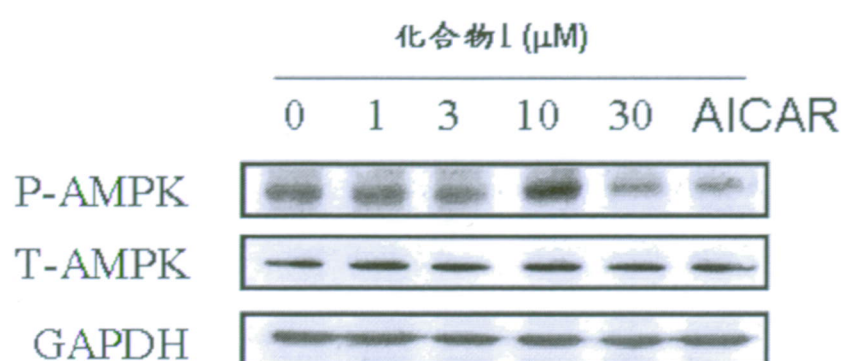


圖 10

A.



B.

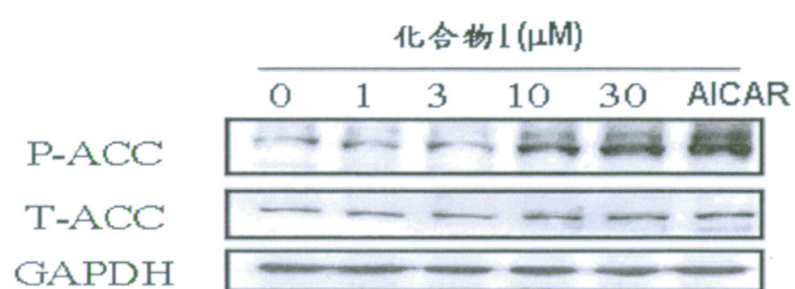
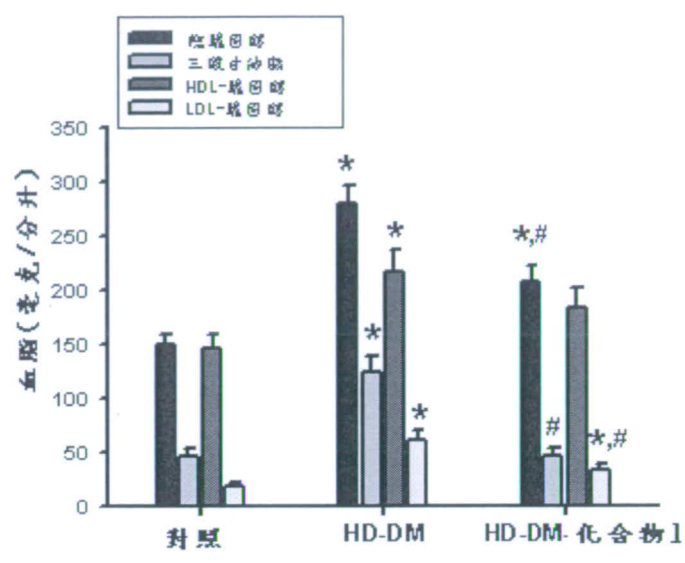


圖 11

A.



B.

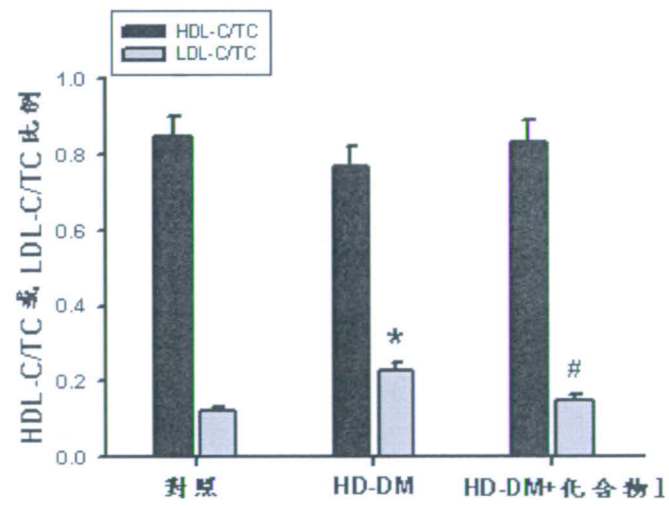


圖 12