

公告本

申請日期	P0.6.1
案 號	P0113322
類 別	C07C ²³⁷ / ₄₂ ²³⁷ / ₄₀ ²³³ / ₈₁ ³⁵ / ₅₆ ²⁰⁹ / ₆₁ A61K ³¹ / ₁₉₆ ³¹ / ₅₄

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

579373

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	作為葡萄糖攝取增強劑之經取代芪
	英 文	SUBSTITUTED STILBENES AS GLUCOSE UPTAKE ENHANCERS
二、發明 創作人	姓 名	(1)約翰.帕特森 (3)羅伯特 T. 魯姆 (2)蘇菲亞.帕克 (4)韋恩 R. 史普瓦克
	國 籍	(1)美 國 (3)美 國 (2)韓 國 (4)美 國
	住、居所	(1)美國加州 94040 山景市蒙塔拉路 1619 號 (2)美國加州 94608 艾姆里維勒雪爾蒙德街 6401 號 6212 棟 (3)美國加州 94306 保羅阿托市巴倫大道 781 號 (4)美國加州 94706 阿爾巴尼市皮爾斯街 555 號 1533 棟
三、申請人	姓 名 (名稱)	特立克公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國加州 94080 南舊金山通路大道 750 號
	代 表 人 名 姓	麥可 M. 魏克

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地 區) 申請專利，申請日期：2000.06.02 案號：60/208,591 ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (|)

發明背景

(a) 發明領域

本發明是有關於化學化合物；包括該等化合物之藥學組成物；將這些化合物給藥至哺乳動物宿主之治療方法；以及其製備方法。特別地，本發明是有關於增強胰島素依賴性的葡萄糖攝取之方法。更特別地，本發明是有關於可活化胰島素受體激酶之化合物及藥學組成物，該胰島素受體激酶可對胰島素產生增加的敏感性，並增加胰島素的攝取，以及，本發明也有關於製備這些化合物的方法。本發明也特別有關於治療患有血糖過高症的人類之方法，特別是第 II 型糖尿病之治療。

(b) 先前技藝之說明

胜肽及蛋白質荷爾蒙（例如，胰島素）是高度專一性地與受體交互作用。胰島素受體是實質上地出現在所有的細胞上，並且是高濃度地出現在肝臟、骨骼肌及脂肪組織的細胞上。在碳水化合物的代謝及儲存中，以胰島素刺激胰島素受體是不可或缺的元素。

糖尿病是缺少足夠的內源性胰島素荷爾蒙之分泌（第 I 型），或是具有對抗內源性或外源性胰島素之胰島素受體調節的訊息傳遞途徑（第 II 型，或非胰島素依賴性的糖尿病（NIDDM））。第 II 型糖尿病是最常見的糖尿病形式，在工業化國家中，影響大約 5% 的個體。在第 II 型糖尿病中，主要的胰島素反應組織，例如，肝臟、骨骼肌及脂肪，是具有胰島素的抗性（Haring 及 Mehnert，

五、發明說明()
Diabetologia 36 : 176-182 (1993) ; Haring 等人 ,
Diabetologia 37 增刊 2 : S149-154 (1994)) 。在第 II 型
糖尿病中 , 對胰島素的抗性是複雜的並且可能是多種因素
的 , 但似乎是由從胰島素受體之受損的訊息傳遞到葡萄糖
運送系統及肝糖合成酶而引起。胰島素受體激酶的損傷已
被暗示是與這個訊息傳遞的缺陷之發病有關。胰島素抗性
也在許多的非糖尿病患者中被發現 , 並且可能是疾病發展
的潛在病因 (Reaven , *Diabetes* 37 : 1595-1607 (1988))
。

有相當多的資訊已知是有關於胰島素受體本身。該受
體是由四個獨立的次單元 (包含兩個相同的 α 鏈及兩個相
同的 β 鏈) 所組成。 β 次單元包含酪胺酸激酶活性以及
ATP 結合部位。胰島素受體是由在其細胞質的酪胺酸激酶
功能部位中之關鍵酪胺酸殘基的自體磷酸化作用而活化。
這個自體磷酸化作用對於後續胰島素受體的活化是必要的
。這個自體磷酸化作用可穩定活化的受體激酶 , 產生牽涉
到細胞間訊息傳遞的蛋白質之磷酸化系列反應。

目前 , 僅有有限的藥理方法可用以治療第 II 型糖尿病
。胰島素是現在一般使用的治療 , 但由於胰島素必須注射
 , 因此具有缺點。雖然已有說明數種胰島素的胜肽類似物
 , 但沒有一種分子量低於 5000 道耳吞的類似物可保持活性
。一些與胰島素受體的 β 次單元上的部位交互作用之胜肽
 , 已顯示對其受體上之胰島素的活性具有增強的作用 (Krole 等人 , *J. Biol. Chem.* 271 : 31619-31626 (1996) ;

五、發明說明 (71)

Kasuya 等人, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 200 : 777-783 (1994)) 。 Kohanski 及其他人已報導, 有許多聚陽離子物種可產生一基礎的效果, 但幾乎不會增強胰島素的作用 (Kohanski, *J. Biol. Chem.* 264 : 20984-20991 (1989)) ; Xu 等人, *Biochemistry* 30 : 11811-11819 (1991)) 。這些胜肽明顯地是作用於胰島素受體的細胞質之激酶功能部位。

此外, 已發現特定的非胜肽成份可增強胰島素的效果, 但沒有一種成份顯示直接是作用於胰島素受體激酶。例如, 噻唑烷二酮 (例如, 皮歐格里唑酮 (pioglitazone)) 增強脂肪細胞之分化 (Kletzien, R.F. 等人, *Mol. Pharmacol.* 41 : 393 (1992)) 。這些噻唑烷二酮代表一類有潛力的抗糖尿病化合物, 其增強標的組織對胰島素之反應 (Kobayashi, *Diabetes* 41 : 476 (1992)) 。噻唑烷二酮開啓過氧化物酶體增殖子活化的受體 γ (PPAR γ) 其為涉及脂肪細胞分化之細胞核轉錄因子 (Kliewer, S. 等人, *J. Biol. Chem.* 270 : 12953 (1995)) , 以及, 噻唑烷二酮對於胰島素受體激酶並不具有直接的效果。其他目前使用的抗糖尿病作用劑, 包括抑制肝糖產出之胰島素促分泌素 (例如, 磺醯尿) 及雙縮胍 (例如, 甲基甘油甲酸酯) 。

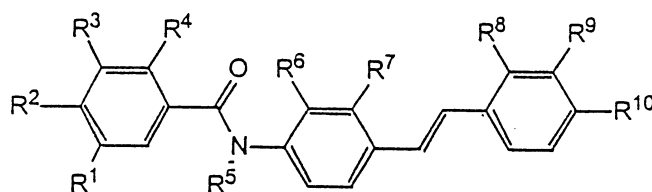
芪及其衍生物是普遍地以大量官能化的芪而說明於化學文獻中。三-或四芳基芪是已知的, 但具有相當少的實例。經取代的芪具有生物活性, 並且報導指出可作為發炎性及增生性皮膚疾病之治療 (Nusbaumer, P., WO 96/28430

五、發明說明 (Ⅺ)

)、作為抑制細胞凋亡之方法 (Babior, B. 等人, WO 96/34604) 以及作為抗病毒劑 (Haugwitz, R. 等人, WO 96/25399) 。四取代的芪 (例如, 譚莫西芬 (Tamoxifen)) 是用於治療乳癌 (Furr 等人, *Pharmacol. Ther.* 25 : 127-205 (1984)) 。有非常多的文獻說明將芪用於有興趣的聚合物之製備。

發明概述

本發明是有關於式 I 之化合物：



式 I

其中，

R^1 、 R^3 及 R^4 各自獨立，是氫、低碳烷基、取代的低碳烷基、鹵素、羥基、可視需要地取代的低碳烷氧基、 $-C(O)OR^{13}$ (其中 R^{13} 是氫或低碳烷基)、 $-NR^{11}R^{12}$ 或 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ (其中 R^{11} 及 R^{12} 各自獨立，是氫、低碳烷基、取代的低碳烷基、芳基、取代的芳基、芳基(低碳)烷基、取代的芳基(低碳)烷基、雜芳基(低碳)烷基、取代的雜芳基(低碳)烷基、雜環基、取代的雜環基、雜芳基或取代的雜芳基) ；

五、發明說明 (4)

R^2 是氫、低碳烷基、取代的低碳烷基、鹵素、羥基、低碳烷氧基、取代的低碳烷氧基、羧基、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{12}$ 或 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ (其中 R^{11} 及 R^{12} 具有上述之意義) ; 或是

R^2 及 R^3 與它們連接的碳原子一起形成一雜環 ;

R^5 是氫、低碳烷基、取代的低碳烷基或芳基 ;

R^6 及 R^7 各自獨立，是氫、低碳烷基或 $-C(O)OR^{13}$ (其中 R^{13} 具有上述之意義) ;

R^8 及 R^9 各自獨立，是氫、低碳烷基、取代的低碳烷基、鹵素、羥基、低碳烷氧基、羧基、 $-NR^{11}R^{12}$ 或 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ (其中 R^{11} 及 R^{12} 具有上述之意義) ;

R^{10} 是氫、低碳烷基、取代的低碳烷基、鹵素、羥基、低碳烷氧基、 $-C(O)OR^{13}$ (其中 R^{13} 是氫或低碳烷基)、 $-SO_3H$ 或 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ (其中 R^{11} 及 R^{12} 具有上述之意義) ;

或其藥學上可接受的鹽類 ; 或其單一立體異構物或立體異構物之混合物。

在第一具體實施例中，本發明提供式 I 化合物或其鹽類，更特別地，是其藥學上可接受的鹽類。這些化合物或其藥學上可接受的鹽類是有效於作為藥劑。更特別地，這些化合物是有效於作為葡萄糖攝取增強劑，以及有效於血糖過高症及糖尿病之治療。

在第二具體實施例中，本發明提供藥學組成物，其包括 (a) 至少一種藥學上可接受的載體，以及 (b) 式 I 化

五、發明說明 (b)

合物或其藥學上可接受的鹽類作為活性成份。

在第三具體實施例中，本發明提供藥學組成物，用以刺激及/或增強葡萄糖攝取到哺乳動物的細胞內，或用以治療選擇自血糖過高症、第 I 型糖尿病及第 II 型糖尿病所組成的族群中之哺乳動物的疾病狀況，該組成物包括 (a) 至少一種藥學上可接受的載體，以及 (b) 式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類作為活性成份。

在第四具體實施例中，本發明提供治療之方法，係將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類給藥至哺乳動物宿主。特別地，本發明提供一種刺激胰島素受體的激酶活性之方法，包括將胰島素受體或其激酶部份，與式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類接觸。

在第五具體實施例中，本發明提供一種活化胰島素受體之方法。這個方法包括將胰島素受體或其激酶部份，與足以產生胰島素受體活化的量之式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類接觸。

在第六具體實施例中，本發明提供一種刺激葡萄糖攝取到具有胰島素受體的細胞內之方法。這個方法涉及在胰島素的存在下，將細胞與足以刺激葡萄糖攝取到細胞的量之式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類接觸。在哺乳動物中，葡萄糖攝取到細胞內，可藉由將本發明之化合物給藥該哺乳動物而達成。

在第七具體實施例中，本發明提供製備式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類之方法。

五、發明說明 (1)

在另一具體實施例中，本發明之化合物、其藥學上可接受的鹽類或本發明之藥學組成物，可用於在哺乳動物中（例如，人類）治療血糖過高症、第 I 型糖尿病或第 II 型糖尿病。這些治療方法都包括將一治療有效量之式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類，給藥至該哺乳動物之步驟。

特定的式 I 化合物是用於作為中間產物，以製備其他具有較高活性的式 I 化合物。

發明詳述

(a) 定義及一般參數

名詞“烷基”是指 C_1 - C_{20} 單價之碳氫化合物分子部份，其可以是直鏈、支鏈或環狀的。

如同在“低碳烷基”、“鹵代低碳烷基”、“芳基(低碳)烷基”、或“雜芳基(低碳)烷基”中，名詞“低碳烷基”是指 C_1 - C_{10} 烷基。名詞“低碳烷基”包括，例如，甲基、乙基、異丙基、丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基、正癸基、環丙基、環戊基、環丙基甲基、環己基或環己基甲基之分子部份。較佳是 C_1 - C_6 低碳烷基。

名詞“低碳烷氧基”是以通式“ $-O-R^a$ ”表示，其中 R^a 是定義如上之低碳烷基。

名詞“取代的烷基”或“取代的低碳烷基”指烷基或低碳烷基典型地是以一分子部份而單-、二-或三-取代，分子部份例如，芳基、 R' -取代的芳基、雜芳基、硝基、氰基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (§)

、鹵素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-SO_2OR$ 、 $-SO_2NR_2$ 、 $-NRSO_2R$ 、 $-C(O)NR_2$ 或 $NRC(O)R$ ，其中每個 R 各自獨立，是氫、低碳烷基、 R' -取代的低碳烷基、芳基、 R' -取代的芳基、雜芳基、雜芳基(低碳)烷基、 R' -取代的芳基(低碳)烷基或芳基(低碳)烷基，以及每個 R' 各自獨立，是、羥基、鹵素、低碳烷氧基、 $-C(O)OR^b$ (其中 R^b 是氫或烷基)、氰基、硫代、硝基、低碳烷基、鹵代低碳烷基或胺基。特別較佳的是以一個到三個取代基所取代之取代的烷基或取代的低碳烷基，而取代基是選擇自氰基、鹵素、低碳烷氧基、硫代、硝基、胺基或羥基所組成的族群中。名詞“取代的烷氧基”或“取代的低碳烷氧基”是以通式“ $-O-R^c$ ”表示，其中 R^c 是定義如上之取代的烷基或取代的低碳烷基。

名詞“鹵代低碳烷基”是指以一個到三個鹵素取代之低碳烷基，以及是以，例如， $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 及 CH_2CCl_3 之基團而進一步作為範例。

如同在“芳基”、“芳氧基”及“芳基(低碳)烷基”中，名詞“芳基”是指衍生自包含 6 到 20 個環碳原子的芳香族碳氫化合物之基團，具有單一環（例如，苯基）或二環或更多環，較佳是稠環，更佳是 2 到 3 個稠環（例如，萘基）或 2 個或多個芳香族環，較佳是 2 或 3 個芳香族環，其藉由單鍵而連接（例如，二苯基）。芳基較佳是 C_6-C_{16} 以及更佳是 C_6-C_{14} 。

“取代的芳基”是一芳基基團，其典型地是以一分子

五、發明說明 (9)

部份而獨立地單-、二-或三取代，分子部份例如，低碳烷基、 R^d 取代的低碳烷基、硝基、氰基、鹵素、 $-OR^e$ 、 $-SR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-NR^e_2$ 、 $-OSO_2R^e$ 、 $-SO_2OR^e$ 、 $-SO_2NR^e_2$ 、 $-NRSO_2R^e$ 、 $-C(O)NR^e_2$ 或 $-NRC(O)R^e$ ，其中每個 R^e 各自獨立，是氫、低碳烷基、 R^d 取代的低碳烷基、芳基、 R^d 取代的芳基、雜芳基、雜芳基(低碳)烷基、 R^d 取代的芳基(低碳)烷基或芳基(低碳)烷基，以及每個 R^d 各自獨立，是羥基、鹵素、低碳烷氧基、氰基、硫代、硝基、低碳烷基、鹵代低碳烷基或胺基。在取代的芳基上之特別較佳的取代基是低碳烷基、鹵代低碳烷基、鹵素、氰基、硫代、硝基、胺基、低碳烷氧基或羥基。基團 $-SO_2OR^f$ 、 $-SO_2NR^f_2$ 、 $-C(O)OR^f$ 及 $-C(O)NR^f_2$ (其中 R^f 是氫或低碳烷基)，也是在本發明的化合物上，取代的芳基之特別較佳的取代基。

如同在“雜芳基”及“雜(低碳)烷基”中，名詞“雜芳基”是指衍生自包含 5 到 14 個環原子的芳香族碳氫化合物之基團，其中 1 到 5 個環原子是獨立地選擇自 N、O 或 S，以及，“雜芳基”包括單環、稠雜環以及稠碳環及雜環芳香族環 (例如，噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、異噻唑基、噻唑基、吡啶基、異苯並呋喃基、嘌呤基、異喹啉基、蝶啶基、咪唑基、吡啶基、吡唑基、吡嗪基、喹啉基等等)。

“取代的雜芳基”可具有從 1 到 3 個的取代基，例如，低碳烷基、 R^d 取代的低碳烷基、硝基、氰基、鹵素、 $-OR^g$ 、-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

SR^g 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^g$ 、 $-OC(O)R^g$ 、 $-NR^g_2$ 、 $-OSO_2R^g$ 、 $-SO_2OR^g$ 、 $-SO_2NR^g_2$ 、 $-NRSO_2R^g$ 、 $-C(O)NR^g_2$ 或 $-NRC(O)R^g$ ，其中每個 R^g 各自獨立，是氫、低碳烷基、 R^d 取代的低碳烷基、芳基、 R^d 取代的芳基、雜芳基、雜芳基(低碳)烷基、 R^d 取代的芳基(低碳)烷基或芳基(低碳)烷基，以及每個 R^d 各自獨立，是羥基、鹵素、低碳烷氧基、氰基、硫代、硝基、低碳烷基、鹵代低碳烷基或胺基。此外，在雜芳基上的任何兩個相鄰的取代基，可視需要地一起形成一低碳亞烴基二氧。在雜芳基上之特別較佳的取代基包括羥基、鹵素、低碳烷氧基、氰基、硫代、硝基、低碳烷基、鹵代低碳烷基或胺基。

名詞“雜環”是指包含 5 到 14 個環原子的環狀化合物，並且在其核中具有至少一個不同於碳的原子。較佳地，1 到 5 個雜原子可獨立地選擇自 N、O 或 S。單環是例如，四氫呋喃基、四吡喃基、哌啶基等等。

“取代的雜環”可具有從 1 到 3 個取代基，例如，低碳烷基、 R^d 取代的低碳烷基、硝基、氰基、鹵素、 $-OR^g$ 、 $-SR^g$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^g$ 、 $-OC(O)R^g$ 、 $-NR^g_2$ 、 $-OSO_2R^g$ 、 $-SO_2OR^g$ 、 $-SO_2NR^g_2$ 、 $-NRSO_2R^g$ 、 $-C(O)NR^g_2$ 或 $-NRC(O)R^g$ ，其中每個 R^g 各自獨立，是氫、低碳烷基、 R^d 取代的低碳烷基、芳基、 R^d 取代的芳基、雜芳基、雜芳基(低碳)烷基、 R^d 取代的芳基(低碳)烷基或芳基(低碳)烷基，以及每個 R^d 各自獨立，是羥基、鹵素、低碳烷氧基、氰基、硫代、硝基、低碳烷基、鹵代低碳烷基或胺基。在取代的雜環上

五、發明說明 (\ \)

的較佳取代基，包括低碳烷基、鹵代低碳烷基、氰基、硫代、胺基、低碳烷氧基或羥基。

名詞“芳基(低碳)烷基”是指以先前所定義的芳基取代之低碳烷基。“取代的芳基(低碳)烷基”是指在基團的芳基部份或烷基部份或兩者上，具有 1 個到 3 個取代基之芳基(低碳)烷基。

名詞“雜芳基(低碳)烷基”是指以先前所定義的雜芳基取代之低碳烷基。“取代的雜芳基(低碳)烷基”是指在基團的雜芳基部份或烷基部份或兩者上，具有 1 個到 3 個取代基之雜芳基(低碳)烷基。

名詞“鹵素”是指溴、碘、氟或氯。

“藥學上可接受的鹽類”可以是任何衍生自無機或有機酸或無機或有機鹼的鹽類。名詞“藥學上可接受的陰離子”是指這樣的酸加成鹽類之陰離子。名詞“藥學上可接受的陽離子”是指由鹼的加成所形成之陽離子。

“治療有效量”是指當給藥至哺乳動物以治療一疾病時，足以達到這樣的疾病之治療的量。

在哺乳動物中，疾病的“治療”包括：

- (1) 在哺乳動物中預防疾病的發生，其可能易受該疾病感染，但尚未經歷或表現該疾病的症狀；
- (2) 抑制疾病，也就是阻止其發展；或
- (3) 減緩疾病，也就是使該疾病復原。

關於胰島素受體，“其激酶部份”是指胰島素受體之細胞質的酪胺酸激酶功能部位。

五、發明說明 (17)

名詞“立體異構物”是指具有相同共價鍵順序，但在空間中，其原子的相對排列不同之化合物。

“內鹽”或“兩性離子”可藉由將質子從羧基轉移至胺基的氮原子之孤電子對上而形成。

在本發明的全文中，名詞“疾病”是包括血糖過高症及糖尿病。

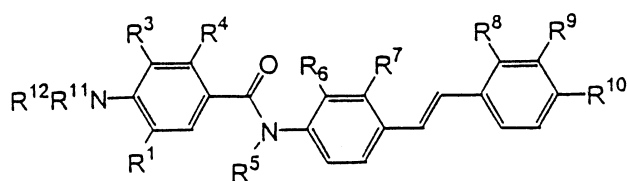
(b) 化合物及其藥學組成物

在一種形態中，本發明之化合物包括如上定義之式 I 化合物。

在本發明之具體實施例中，式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類是包括在藥學組成物中。本發明的另一具體實施例中是有關於式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類之用途。這些用途包括將式 I 化合物用於藥劑的製備，以治療一疾病，更特別地，是血糖過高症或糖尿病。

在本發明之較佳具體實施例中，式 I 化合物中之 R^6 是 $-C(O)OR^{13}$ ，其中 R^{13} 是氫或低碳烷基，以及 R^1-R^5 及 R^7-R^{12} 是定義如上。更佳地， R^1-R^4 各自獨立，是氫、羥基、低碳烷氧基或取代的低碳烷氧基，例如， $OCH_2CO_2R^{13}$ 或 $OCH_2PhCO_2R^{13}$ ，其中 R^{13} 是氫或低碳烷基，以及 R^5 及 R^7-R^{13} 是定義如上。這個較佳具體實施例的特定化合物是有效於作為中間產物，以製備其他具有更高活性之式 I 化合物。

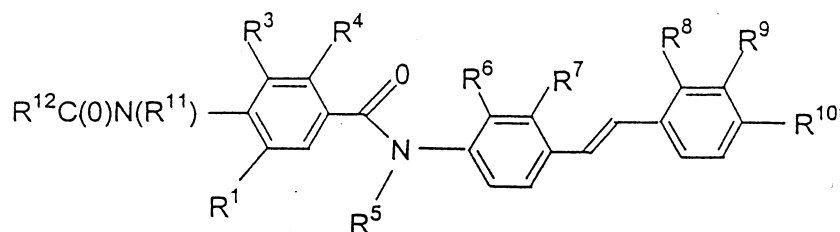
在本發明的另一較佳具體實施例中，式 I 化合物是：



五、發明說明（\7）

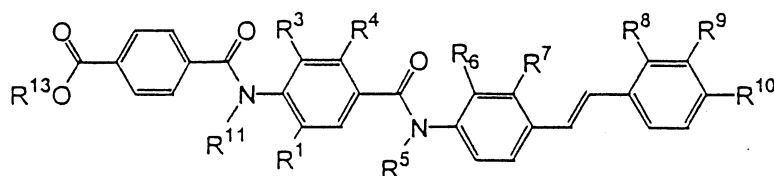
其中， R^1 及 R^3 - R^{10} 及 R^{13} 是定義如上，以及 R^{11} 及 R^{12} 各自獨立，是氫、低碳烷基、取代的低碳烷基、芳基或取代的芳基，或其藥學上可接受的鹽類。這個較佳具體實施例的特定化合物是有效於作為中間產物，以製備其他具有更高活性之式 I 化合物。

在本發明的另一較佳具體實施例中，式 I 化合物是：



其中， R^1 、 R^3 - R^{13} 具有上述之意義，或其藥學上可接受的鹽類。這個較佳具體實施例的特定化合物是有效於作為中間產物，以製備其他具有更高活性之式 I 化合物。

在本發明的另一較佳具體實施例中，式 I 化合物是：



五、發明說明 (\(\backslash\))

其中， R^1 及 R^3-R^{10} 具有上述之意義，以及 R^{11} 及 R^{13} 各自獨立，是氫或低碳烷基，或其藥學上可接受的鹽類。更佳地， R^6 是 $-C(O)OR^{13}$ ，其中 R^{13} 是氫或烷基。這些較佳化合物之藥學上可接受的鹽類是包括在此具體實施例中。這些較佳具體實施例的特定化合物是有效於作為中間產物，以製備其他具有更高活性之式 I 化合物。

在本發明的另一較佳具體實施例中， R^1-R^3 各自獨立，是氫或低碳烷基； R^4 是 $-C(O)OR^{13}$ ， R^5 是定義如上， R^6-R^9 各自獨立，是氫或低碳烷基； R^{10} 是低碳烷基或取代的低碳烷基，以及 R^{13} 是氫或低碳烷基。這些較佳化合物之藥學上可接受的鹽類是包括在此具體實施例中。這個較佳具體實施例的特定化合物是有效於作為中間產物，以製備其他具有更高活性之式 I 化合物。

在本發明的另一較佳具體實施例中， R^1-R^6 各自獨立，是氫或低碳烷基， R^7 是 $-C(O)OR^{13}$ ， R^8-R^{10} 各自獨立，是氫或低碳烷基；以及 R^{13} 是氫或低碳烷基。這些較佳化合物之藥學上可接受的鹽類是包括在此具體實施例中。這個較佳具體實施例的特定化合物是有效於作為中間產物，以製備其他具有更高活性之式 I 化合物。

在本發明的另一較佳具體實施例中， R^2 及 R^3 與它們連接的碳原子一起形成一雜環， R^1 、 R^4-R^9 各自獨立，是氫或低碳烷基；以及 R^{10} 是羥基或烷氧基，以及 $R^{11}-R^{13}$ 具有上述之意義。這些較佳化合物之藥學上可接受的鹽類是包

五、發明說明(\\)

括在此具體實施例中。這個較佳具體實施例的特定化合物是有效於作為中間產物，以製備其他具有更高活性之式 I 化合物。

在本發明的又一較佳具體實施例中， R^2 是 $-N(Me)C(O)(4\text{-羧基苯基})$ ； R^1 、 R^3 及 R^4 是氫； R^5 是甲基； R^6 是 $-CO_2H$ ； R^7 是氫； R^8 及 R^9 是氫；以及 R^{10} 是 $-CH_2CO_2H$ 。這些較佳化合物之藥學上可接受的鹽類是包括在此具體實施例中。這個較佳具體實施例的特定化合物是有效於作為中間產物，以製備其他具有更高活性之式 I 化合物。

在另一較佳具體實施例中， R^2 是 $-NHMe$ ； R^1 、 R^3 、 R^4 及 R^5 是氫； R^6 是 $-CO_2H$ ； R^7 、 R^8 及 R^9 是氫；以及 R^{10} - R^{13} 具有上述之意義。這些較佳化合物之藥學上可接受的鹽類是包括在此具體實施例中。

有效於所揭露的方法及藥學組成物之本發明的化合物包括，但並不限於，下列化合物：

5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-({4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}-N-甲基羰基胺基)苯甲酸；

4-((1E)-2-{4-[(4-{[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)-羰基胺基]苯基}乙烯基)苯甲酸；

5-[(1E)-2-(4-羧基苯基)乙烯基]-2-{[4-(甲基胺基)苯基]羰基胺基}苯甲酸；

2-[N-(4-{(1E)-2-[4-(羧基甲基)苯基]乙烯基}苯基)胺基

五、發明說明（\b）

甲醯]苯甲酸；

5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-(N-甲基苯基羰基胺基)苯甲酸；

5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)羰基胺基]苯甲酸；

5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-(苯基羰基胺基)苯甲酸甲基酯；

5-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-2-(N-甲基苯基羰基胺基)苯甲酸；

4-{N-[4-(N-{4-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-2-(甲氧基羰基)苯基}胺基甲醯)苯基]-N-甲基胺基甲醯}苯甲酸甲基酯；

5-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-2-[(4-{4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)羰基胺基]苯甲酸；

5-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-2-({4-[(4-羰基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基)苯甲酸；

4-{N-[4-(N-{4-[(1E)-2-(2-氟苯基)乙烯基]-2-(甲氧基羰基)苯基}胺基甲醯)苯基]-N-甲基胺基甲醯}苯甲酸甲基酯；

5-[(1E)-2-(2-氟苯基)乙烯基]-2-({4-[(4-羰基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基)苯甲酸；

4-{N-[4-(N-{4-[(1E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-2-(甲氧基羰基)苯基}胺基甲醯)苯基]-N-甲基胺基甲醯}苯甲酸甲基酯；

5-[(1E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-2-({4-[(4-羰基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基)苯甲酸；

五、發明說明 (\ 1)

4-((1E)-2-{3-(甲氧基羰基)-4-[(4-{[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)羰基胺基]苯基}乙烯基)苯磺酸；

4-{N-[4-(N-{4-[(1E)-2-(3-氟苯基)乙烯基]-2-(甲氧基羰基)苯基}胺基甲醯)苯基]-N-甲基胺基甲醯}苯甲酸甲基酯；

2-((1E)-2-苯基乙烯基)-5-(苯基羰基胺基)苯甲酸；

2-((1E)-2-苯基乙烯基)-5-[(4-{[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)羰基胺基]苯甲酸；

4-[N-(4-{N-[4-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-(甲氧基羰基)苯基]胺基甲醯}苯基)-N-甲基胺基甲醯]苯甲酸甲基酯；

5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,5-二羥基苯基)羰基胺基]苯甲酸；

5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3-甲氧基苯基)羰基胺基]苯甲酸；

5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-({4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基)苯甲酸；

4-(N-{4-[N-(4-{(1E)-2-[4-(甲氧基羰基)苯基]乙烯基}苯基)胺基甲醯]苯基}-N-甲基胺基甲醯)苯甲酸甲基酯；

2-[3-((1E)-2-{4-[(4-{[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}乙烯基)苯基]醋酸；

2-[3-((1E)-2-{4-[(4-{[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)羰基胺基]苯基}乙烯基)苯基]醋酸；

4-((1E)-2-{4-[(4-{[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}乙烯基)苯甲酸；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (8)

4-(N-{4-[N-(4-((1E)-2-[4-(甲氧基羰基)苯基]乙烯基)苯基)-N-甲基胺基甲醯]苯基}-N-甲基胺基甲醯)苯甲酸甲基酯；

5-(((1E)-2-{4-[(4-{[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}乙烯基)-2-(第三丁氧基)苯甲酸；

5-((1E)-2-[4-((4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基)-N-甲基羰基胺基)苯基]乙烯基)-2-(第三丁氧基)苯甲酸；

5-((1E)-2-[4-((4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基)-N-甲基羰基胺基)苯基]乙烯基)-2-羥基苯甲酸；

5-(((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,4-二甲氧基苯基)羰基胺基]苯甲酸甲基酯；

5-(((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,4-二甲氧基苯基)羰基胺基]苯甲酸；

5-(((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基胺基]苯甲酸；

2-{5-(((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3-甲氧基苯基)羰基胺基]苯基}醋酸；

N-{4-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]苯基}-2H-苯並[d]1,3-二噁茂烯-5-基羧醯胺；

5-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-2-(N-[(4-羧基苯基)甲基]{4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基]苯甲酸；

2-(((1E)-2-苯基乙烯基)-5-((4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰

五、發明說明 (9)

基胺基]苯基}羰基胺基)苯甲酸；

5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-([3,5-雙(羧基甲氧基)苯基]羰基胺基)苯甲酸；

5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-({3,5-雙[(4-羧基苯基)甲氧基]苯基}羰基胺基)苯甲酸；以及

5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-({3,5-雙[(3-羧基苯基)甲氧基]苯基}羰基胺基)苯甲酸；

以及其藥學上可接受的鹽類。一種製備這些化合物的方法是在以下說明，以及，這些化合物的說明同樣是概述於以下的實施例 1-3。

本發明之特定化合物可包含一種或多種的非對稱 (chiral) 中心。在這樣的例子中，所有的立體異構物都是在本發明的範疇之內。本發明之化合物包括個別分離的立體異構物，以及這樣的立體異構物之混合物。

本發明之化合物更包括此處所揭露的化合物之藥學上可接受的鹽類。這些藥學上可接受的鹽類是適合用於本發明的所有方法及藥學組成物中。

藥學上可接受的鹽類包括當酸性的質子存在可與無機或有機鹼反應時所形成的鹽類。典型地，母體化合物是以過量的包含一適當陽離子之鹼性試劑處理，例如，氫氧化物、碳酸鹽或醇鹽。陽離子例如， Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 及 NH_4^+ ，是存在於藥學上可接受的鹽類之陽離子的實例。 Na^+ 鹽類是特別有助益的。因此，可接受的無機鹼，包括氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、氫氧化鈉以及碳酸鈉。鹽類也可

五、發明說明 (7)

利用有機鹼而製備，例如，乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡氨酸胺 (N-methylglucamine) 以及卓甲基胺 (tromethamine)。

如果本發明之化合物包含一鹼性基團的話，則可製備一酸性加成鹽類。化合物的酸性加成鹽類是在一適當的溶劑中，以標準的方法，而從母體化合物及一過量的酸中製備，酸可例如，氫氯酸、氫溴酸、硫酸（得到硫酸鹽及硫酸氫鹽）、硝酸、磷酸以及類似物，以及有機酸，例如，醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乙二酸、蘋果酸、丙二酸、丁二酸、順式丁烯二酸、反式丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、水楊酸、對-甲苯磺酸、己酸、庚酸、環戊基丙酸、乳酸、鄰-(4-羥基苯甲醯)苯甲酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、對-氯苯磺酸、2-萘磺酸、樟腦磺酸、4-甲基-二環-[2,2,2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、4,4'-甲撐雙(3-羥基-2-萘)酸、3-苯基丙酸、三甲基醋酸、第三-丁基醋酸、月桂基硫酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、3-羥基-2-萘酸、硬脂酸、己二烯二酸以及類似物。

本發明之特定化合物形成內鹽或兩性離子。

在本發明中，所有化合物之藥學組成物都包括在本發明的範疇之內。這些藥學組成物包括 (i) 本發明的化合物作為活性成份；以及 (ii) 至少一種藥學上可接受的載體。

本發明的化合物之藥學組成物或其衍生物，可賦形為

五、發明說明 (A)

溶液或冷凍乾燥的粉末，以用於非腸胃道的給藥。粉末可藉由在使用之前，加入適合的稀釋劑或其他藥學上可接受的載體而再溶解。液體配方一般是緩衝的、等張的水溶液。適合的稀釋劑之實例是標準的等張鹽溶液、5%葡萄糖溶於水或緩衝的醋酸鈉或緩衝的醋酸銨溶液。這樣的配方是特別適合於非腸胃道的給藥，但也可用於口服給藥。可能較佳的是添加賦形劑，例如，聚乙烷基吡咯烷酮、明膠、羥基纖維素、阿拉伯膠、聚乙二醇、甘露糖醇、氯化鈉或檸檬酸鈉。可選擇地，這些化合物也可在乳液或糖漿中包覆、打錠或製備，以用於口服給藥。可添加藥學上可接受的固體或液體載體，以增強或穩定組成份，或促進組成物之製備。液體載體包括糖漿、花生油、橄欖油、甘油、鹽溶液、醇類及水。固體載體包括澱粉、乳糖、硫酸鈣二水合物、石膏粉、硬脂酸鎂或硬脂酸、滑石、果膠、阿拉伯膠、瓊脂或明膠。載體也可包括一持續釋放的材料，例如，單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，單獨地或與蠟混合。可改變固體載體的量，但較佳地是在大約 20 毫克/劑量單位到大約 1 克/劑量單位之間。藥學製劑是根據傳統的製藥技術而製造，對於片劑的形式，牽涉到研磨、混合、粒化及壓縮，如果需要的話；或是對於硬質明膠膠囊的形式，牽涉到研磨、混合及充填。當使用液體載體時，此製劑將是糖漿、萬能藥、乳液或液體或非液體懸浮液的形式。這樣的液體配方可直接經口給藥，或充填到軟質明膠膠囊中。

五、發明說明（~~77~~）

在組成物中，式 I 化合物的量可根據組成物的種類、單位劑量的大小、賦形劑的種類，以及熟悉於藥學科學技藝中之人士所熟知的其他因素而廣泛地改變。一般而言，最終的組成物將包括從 1%（重量/重量）到 99%（重量/重量），更佳地，10%（重量/重量）到 90%（重量/重量），最佳地，25%（重量/重量）到 75%（重量/重量）的化合物，剩餘的部份是賦形劑。

較佳的組成物將包括所鑑定之較佳化合物。

適合的藥學組成物之一些特定的實例，是說明於以下的實施例 7-9。

典型地，本發明之藥學組成物將包裝於一容器中，其具有指示該藥學組成物用於治療血糖過高症、第 I 型糖尿病及第 II 型糖尿病，或任何這些疾病症狀的組合之標籤。

（c）使用本發明之化合物的較佳方法

本發明的另一形態是有關於將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類給藥至哺乳動物宿主之治療方法。較佳的方法包括給藥所鑑定之較佳化合物。

本發明之化合物已發現可刺激胰島素受體的自體磷酸化作用（以下實施例 5）。此外，這些化合物已顯示可增強胰島素將葡萄糖運送到培養的纖維母細胞的能力（以下實施例 6）。

本發明之化合物刺激胰島素受體的自體磷酸化作用，以及刺激葡萄糖攝取到細胞中的能力，在以下特定的實施例中證實（實施例 5 及 6），顯示它們在治療及處理患有

五、發明說明 (7)

糖尿病的患者之有效性。無須以任何理論限制，可相信的是，本發明之化合物是直接作用在胰島素受體的激酶功能上，並且不需要在胰島素結合部位上與胰島素競爭結合，它們也不會藉由類似胰島素所顯示的機轉而將受體活化。因此，它們可直接活化激酶，以自體磷酸化作用、使胰島素的作用變成可能、在磷酸化的外源性基質中活化受體的激酶功能、藉由一般的脂肪細胞及帶有胰島素受體的細胞而達成增加的胰島素之攝取、以及在糖尿病患者中減少血糖。因此，由於本發明的化合物之活性，它們可用於刺激胰島素受體的激酶活性、藉由胰島素而增強胰島素受體的活性、增強細胞葡萄糖攝取之胰島素刺激、以及在糖尿病患者中刺激葡萄糖之攝取。因此，本發明之化合物是有效於在哺乳動物中治療血糖過高症及糖尿病。

本發明的一種形態是有關於刺激胰島素受體的激酶活性之方法。這個方法包括將胰島素受體或其激酶部份，與足以刺激胰島素受體激酶活性的量之本發明的化合物接觸。藉由刺激胰島素受體的激酶活性，可增強外源性基質的自體磷酸化作用及磷酸化作用。胰島素受體的激酶活性之刺激，可在活體內或活體外發生。刺激胰島素受體的激酶活性之方法，可視需要地，更包括將胰島素受體與胰島素接觸。

在本發明的另一具體實施例中，胰島素受體是藉由將胰島素受體或其激酶部份，與足以活化胰島素受體的量之本發明的化合物接觸而活化。標的之胰島素受體可視需要

五、發明說明 (7X)

地是在哺乳動物的細胞表面上。在這樣的例子中，該接觸是藉由將化合物或其藥學組成物給藥至該哺乳動物而達成。可視需要地，此方法更包括將胰島素受體與胰島素接觸。

在另一具體實施例中，本發明之化合物是用於刺激葡萄糖攝取到具有胰島素受體的細胞。這個方法包括將細胞在活體內或活體外，可視需要地，在胰島素的存在下，與足以刺激葡萄糖攝取到細胞內的量之本發明的化合物接觸。標的之細胞可視需要地是在哺乳動物中，以及將受體與化合物接觸的步驟，可接著藉由將化合物或其藥學組成物給藥至該哺乳動物而達成。在刺激葡萄糖攝取到具有胰島素受體的細胞之具體實施例中，細胞也與外源性胰島素接觸。

在哺乳動物中（較佳是人類），治療血糖過高症的方法也是在本發明的範疇之內。這個方法包括將一治療有效量之本發明的化合物或其藥學組成物給藥至一哺乳動物。可視需要地，這個方法更包括以一種或多種額外形式的血糖過高症之療法或治療，而治療該哺乳動物。例如，除了本發明的化合物之外，一種方法可包括將外源性胰島素給藥至該哺乳動物。可選擇地，本發明的化合物可結合非胰島素藥物或其他可選擇之血糖過高症的治療，而給藥至該哺乳動物。雖然個別藥物的量，其本身對於治療目的可能是次佳的，但給藥至該哺乳動物的藥物組合之總量，必需是一治療的有效量。

五、發明說明 (7)

在本發明的具體實施例中，化合物是用於治療哺乳動物的第 I 型糖尿病。這個方法包括將一治療有效量之本發明的化合物或其藥學組成物給藥至該哺乳動物。在一較佳具體實施例中，該哺乳動物是人類。可視需要地，治療第 I 型糖尿病的方法更包括以一種或多種額外的第 I 型糖尿病之療法或治療，而治療該哺乳動物。例如，在治療第 I 型糖尿病的方法之具體實施例中，本發明的化合物以及胰島素可同時給藥至該哺乳動物。可選擇地，與給藥本發明的化合物結合之其他形式的第 I 型糖尿病之治療，可以是除了胰島素以外之抗糖尿病作用劑，或其他可選擇的第 I 型糖尿病之治療形式。此外，雖然個別藥物的量，其本身對於治療目的可能是次佳的，但如果這些藥物是要單獨地傳遞至患有第 I 型糖尿病的哺乳動物的話，則給藥至該哺乳動物的抗糖尿病作用劑組合之總量，必需是一治療的有效量。

在本發明的另一具體實施例中，化合物是用於治療哺乳動物的第 II 型糖尿病。這個方法包括將一治療有效量之本發明的化合物或其藥學組成物給藥至該哺乳動物。此外，較佳的患者是人類。

此外，類似本發明的其他治療方法，這個方法更包括以一種或多種額外的第 II 型糖尿病之療法或治療的形式，而治療該哺乳動物，例如，將胰島素給藥至該哺乳動物。胰島素是以當用於結合本發明的化合物時之治療有效量，而傳遞至該哺乳動物。當用於結合本發明的化合物時，這

五、發明說明 (26)

個胰島素的治療有效量，可少於如果單獨傳遞至該哺乳動物時之胰島素的治療有效量。應了解的是，在本發明的任何治療中所給藥的胰島素，可以是分離自天然的來源或是重組的胰島素。此外，胰島素的類似物也可在本發明的任何治療中取代胰島素。

組合使用本發明的化合物以治療第 II 型糖尿病，也可包括將本發明的化合物給藥至哺乳動物，結合非胰島素、抗糖尿病的作用劑或其他第 II 型糖尿病的治療。例如，結合本發明的化合物以給藥至哺乳動物之抗糖尿病作用劑，可選擇地是噻唑烷二酮，例如，卓格里唑酮 (troglitazone) 或磺醯尿。雖然用於組合治療中之個別藥物的量，對於治療目的可能是次佳的，但如果這些藥物是要單獨地傳遞至患有第 II 型糖尿病的哺乳動物的話，給藥至哺乳動物以治療第 II 型糖尿病之藥物組合 (本發明的化合物加上胰島素及/或其他抗糖尿病作用劑) 的總量，必需是一治療的有效量。

因此，本發明的化合物是在需要這樣治療的患者中，用於增強葡萄糖的攝取。治療的方法包括將治療有效量之本發明所選擇的化合物，較佳是分散在一藥學載體中，非腸胃道或口服地給藥。活性成份的劑量單位一般是選擇自 0.01 到 1000 毫克/公斤之範圍，較佳是 0.01 到 100 毫克/公斤，更佳是 0.1 到 50 毫克/公斤，但這個劑量單位將根據給藥的途徑、患者的年齡及狀況，而可由熟悉於此技藝者易於決定。本發明的化合物最佳地是以 1 到 10 毫克/公斤

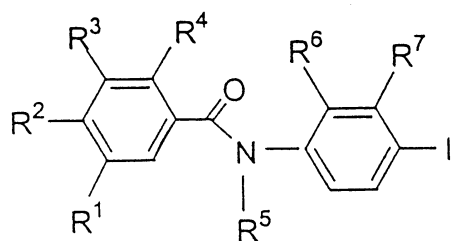
五、發明說明 (ㄣ)

的劑量單位而給藥。對於急性或慢性疾病，這些劑量單位可每日給藥 1 次到 10 次。當本發明的化合物根據本發明而給藥時，預期不會有不可接受的毒性作用。

本發明的化合物可藉由適合於要治療的患者以及患者症狀的特質之任何途徑而給藥。給藥的途徑包括，但並不限於，注射給藥（包括靜脈內、腹膜內、肌肉內以及皮下注射）；經黏膜或經皮傳遞，經由局部塗抹、經鼻噴灑、栓劑及類似物而給藥；或可口服給藥。可視需要地，配方可以是脂質體配方、乳劑、設計成將藥物穿過黏膜而給藥的配方、或是經皮配方。對於這些給藥方法的每一種，適合的配方可參見，例如，Remington's 藥學科學，最新版，Mack 出版社，伊斯頓，賓州。

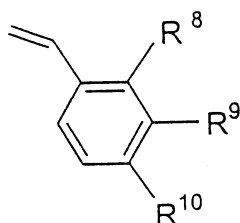
製備式 I 化合物的方法包括本發明的另一形態。較佳的方法產生所鑑定之較佳化合物。在本發明的具體實施例中，式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類，可根據以下的方法而製備，包括：

(a) 將下式之碘雙醯胺化合物：



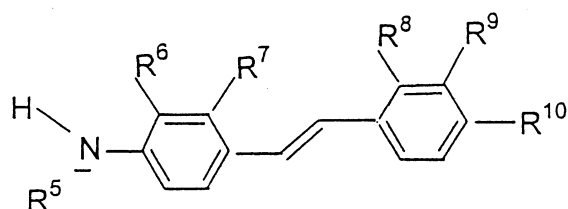
其中， R^1 - R^7 是定義如上，與下式之苯乙烯或取代的苯乙烯反應：

五、發明說明 (7)

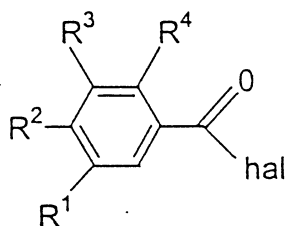


其中， $\text{R}^8\text{-R}^{10}$ 是定義如上；或

(b) 將下式之化合物：



其中， $\text{R}^5\text{-R}^{13}$ 是定義如上，以下式之化合物進行醯化反應：



其中， hal 是氯或溴，以及 $\text{R}^1\text{-R}^4$ 及 $\text{R}^{11}\text{-R}^{13}$ 是定義如上；或

(c) 化學合成一個或多個取代基 $\text{R}^1\text{-R}^{10}$ ，其中該取代基是可轉換成另外的取代基 $\text{R}^1\text{-R}^{10}$ ；或

(d) 將取代基 $\text{R}^1\text{-R}^{10}$ 導入至一個、兩個或所有的三

五、發明說明 (7)

個苯環中；或

(e) 將保護基團去保護；或

(f) 鹽類形成或互換；或

(g) 酯或醯胺水解；或

(h) 釋放式 I 化合物的自由酸或鹼，其中， R^1-R^{12} 是定義如上；或

(i) 立體異構物之分離或合成。

在上述 (a) 中所示之碘雙醯胺化合物與苯乙烯或取代的苯乙烯之反應，可在這樣的溶劑（例如，二甲基甲醯胺 (DMF)、甲苯、二氯甲烷或類似物）的存在下，在 40°C 至 120°C 之間進行。

經由將一個取代基轉換成另一個取代基，而化學合成一個或多個取代基 R^1-R^{10} ，可藉由水解、鹽形成、酸化、烷基化、酯化、氧化或還原反應而完成。

在水解反應中，酯或醯胺化合物是藉由與水反應而分離。水解反應是藉由酸或鹼而催化，以及醯胺的水解反應一般是需要較酯的水解反應更劇烈的條件（例如，較高的硫酸濃度，在 1 到 100°C 反應 1 到 5 小時）。水解反應也可與氫氨酸水溶液在 100 到 150°C 反應而進行，並且可能需要長達 18 小時的反應時間。

在鹽形成反應中，藉由鹼性試劑（例如，氫氧化鈉水溶液或三乙醇胺）的加成，其以一個或多個鹼的陽離子置換酸的全部或部份氫離子，而將自由酸轉換成鹽類。將化合物轉換成其對應的酸加成鹽類，是藉由以一計量的適當

五、發明說明（ n° ）

酸（例如，氫氯酸）處理而完成。典型地，自由鹼是溶解在一極性的有機溶劑中（例如，甲醇或乙醇），並將酸加到甲醇或乙醇中。溫度是維持在 0 到 50°C。對應的鹽類會自然地沈澱，或者可以一較不極性的溶劑而從溶液中取出。在酸化反應中，是將化學化合物轉換成酸。

在烷基化反應中，是將烷基加到化合物中或在化合物中取代。烷基化是在一適當的溶劑中（例如，乙腈、二甲基甲醯胺或四氫呋喃），在 0 到 160°C 進行，典型地是在大約 25°C 至迴流，並且需要大約 1 到 18 小時。

酯化反應導致至少一種酯類產物的形成。簡言之，化合物是與 1.0 到 5.0 莫耳當量（較佳是 2.0 莫耳當量）的烷醇、硫醇或氨、單烷基或二烷基胺、或雜環胺基烷醇，可視需要地在 1.0 到 1.5 莫耳當量（較佳是 1.25 莫耳當量）的三級有機鹼（例如，4-二甲基胺基吡啶，或較佳地，三乙基胺）的存在下，在有機溶劑（例如，二氧雜環己烷、四氫呋喃，或較佳地，二氯甲烷）中反應。反應是在 -10 到 50°C，較佳是在周圍溫度下，進行 1 到 24 小時，較佳是 4 小時。

（d）實施例

以下的實施例是用於說明本發明。實施例並非以任何的方式限定本發明之範疇，但提供這些實施例以顯示如何製造及使用本發明之化合物。

本發明之化合物是藉由標準的有機化學方法而製備。在一些例子中，可導入保護基團，並在最終時移除。對於

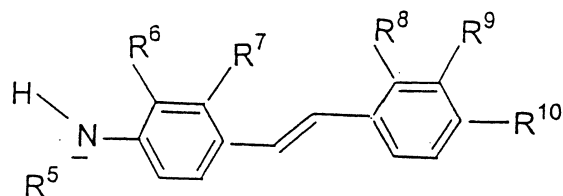
五、發明說明 (λ\)

胺基、羥基及羧基之適合的保護基團，是說明在 Greene 等人之“有機合成中的保護基團”，第三版，John Wiley 及 Sons，紐約，1999。羧酸的活化可可利用許多不同的試劑而達成，這些試劑是說明在 Larock 之“綜合有機轉換”，VCH 出版社，紐約，1989。

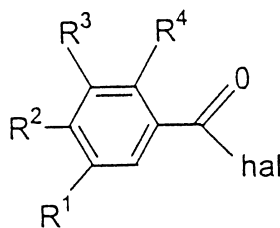
本發明的化合物之合成，包含具有未保護的羧酸之特定羧基苯醯替苯胺 **1a**、**1b**，以及胺基 **3** 之製備，然後將其結合在一起。例如，當會聚反應是醯胺化作用時，羧基苯醯替苯胺被轉換成對應的醯基氯 **2a** 或 **2b**，然後以胺基 **3** 縮合，如圖解 1 中之說明。

圖解 1：

一般而言，化合物：



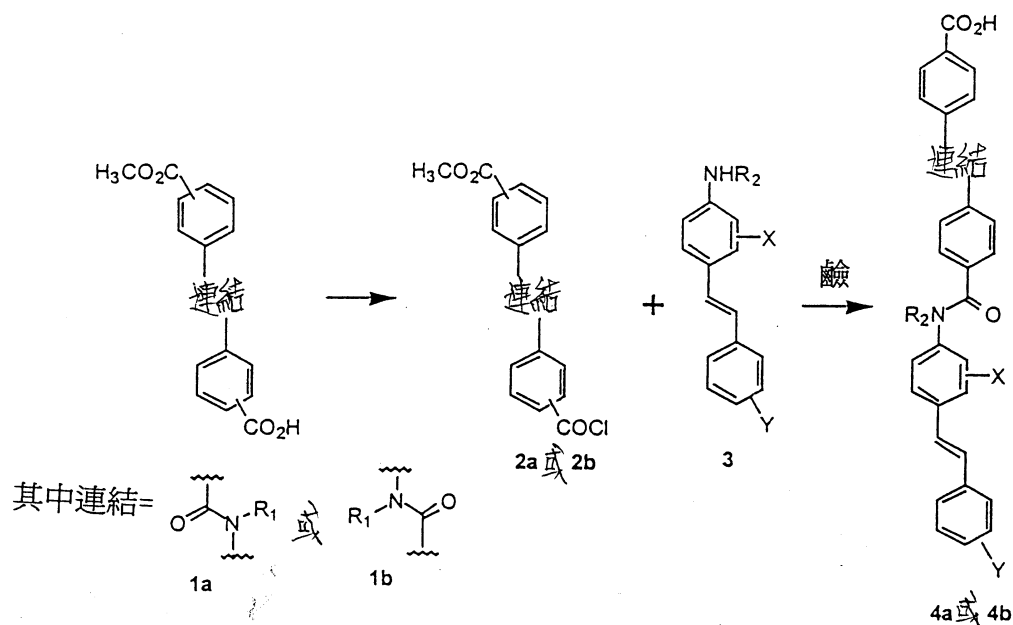
其中， R^5 - R^{13} 定義如上，是以下式之化合物醯化：



五、發明說明 (7)

其中，hal 是氯或溴，以及 R^1 - R^4 及 R^{11} - R^{13} 是定義如上；或當 R^2 是 $-NR^{11}C(O)R^{12}$ 或 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 時，進行醯化反應以合成 R^2 基團。

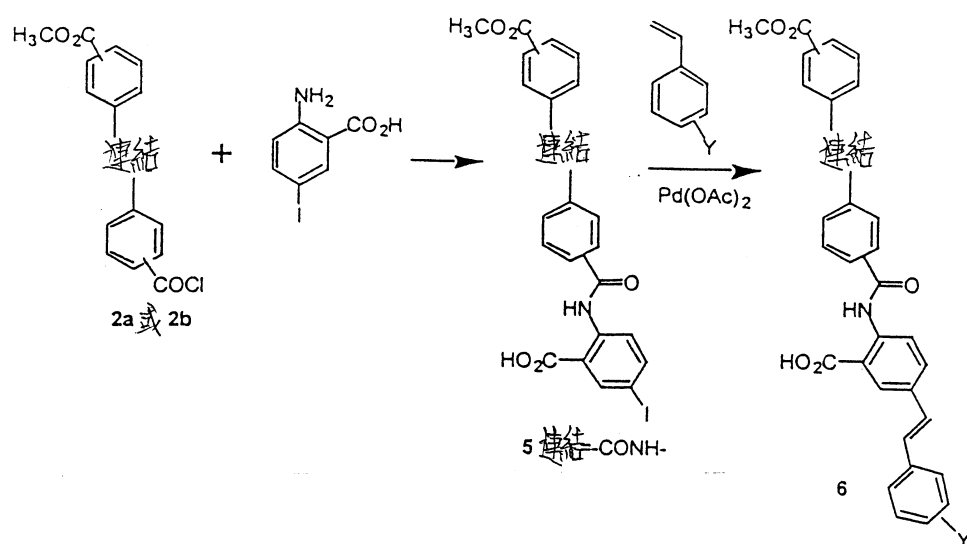
更特別地，



R_2 對應到 R^5 ； R_1 對應到 R^{11} ； X 可以是 R^6 或 R^7 或兩個獨立的取代基 R^6 及 R^7 ； Y 可以是 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或三個獨立的取代基 R^8 、 R^9 及 R^{10} 。對於標題化合物的組成之可選擇的順序，涉及到將醯基氯 **2a**、**2b** 以 2-胺基-5-碘苯甲酸縮合，得到碘雙醯胺 **5**。然後藉由鈀催化的乙烯化反應，利用苯乙烯或取代的苯乙烯，而將最終的環附加，如圖解 2 所示。

五、發明說明 (11)

圖解 2：

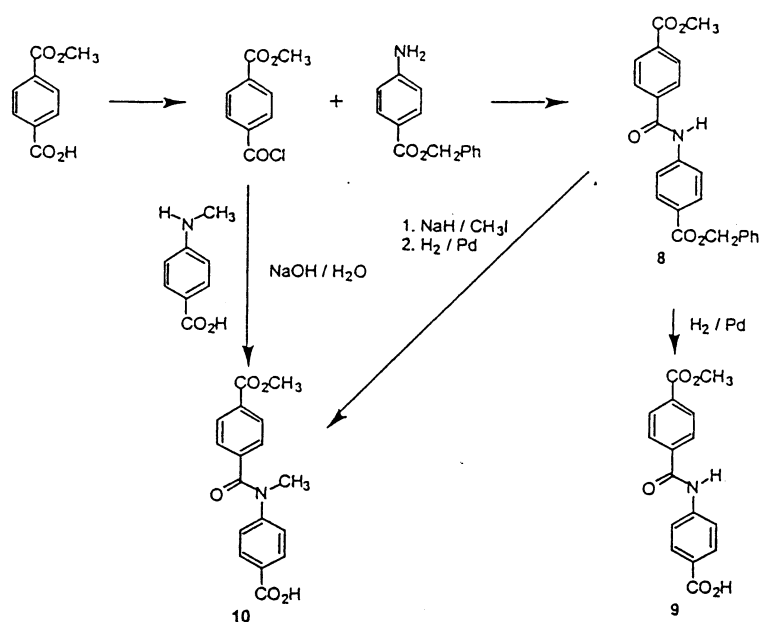


羧基苯醯替苯胺 (2a、2b) 之合成

具有 1 個自由羧酸之羧基苯醯替苯胺，是用於標題化合物的組成之成份中的一種，以及，這些中間產物之合成是顯示在圖解 3 及 4。藉由與草醯氯反應，而將對酞酸單甲基酯轉換成對應的醯基氯。將醯基氯與 4-胺基苯甲酸苄基酯反應，得到苯醯替苯胺 8，其進行氫化反應得到對應的自由羧酸 9。N-甲基醯胺是在氫化鈉的存在下，藉由以甲基碘而烷基化，然後氫化反應而製備，以得到 10。10 之較短的合成涉及到將 4-甲基胺基苯甲酸，以衍生自對酞酸單甲基酯的醯基氯而醯化。

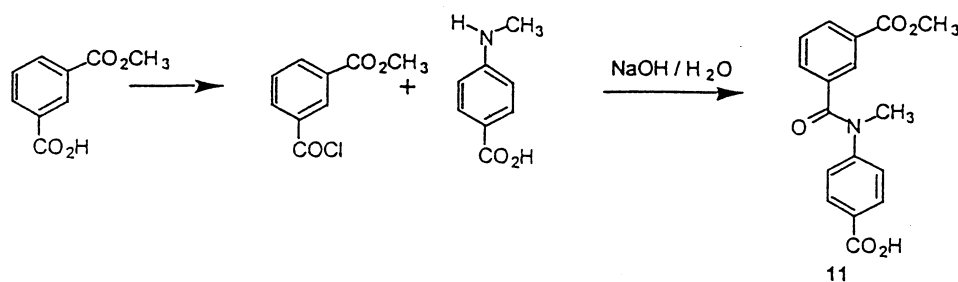
五、發明說明(續)

圖解 3：



異構物羧基苯醯替苯胺 11，是藉由相似的順序，利用異酞酸單甲基酯作為起始原料而獲得，如圖解 4 所示。

圖解 4：

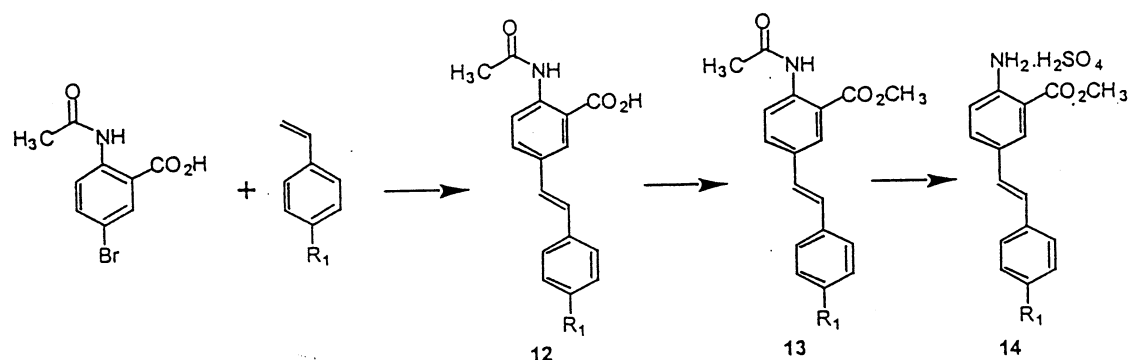


五、發明說明 (3)

胺基芪 (3) 之合成

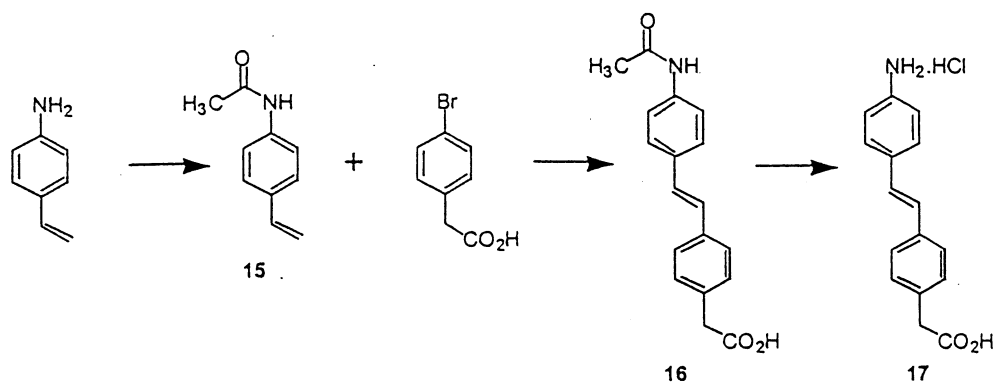
用於標題化合物的製備之第二類型的成份是胺基芪。這些中間產物是藉由鈀 (0) 催化之溴乙醯替苯胺 (例如，2-乙醯胺基-5-溴苯甲酸) 的乙烯化反應而製備，以得到 12，如圖解 5 所示。將羧酸保護成甲基酯 (13)，並移除乙醯基以得到苯胺 14。

圖解 5：



具有醋酸側鏈的胺基芪是藉由圖解 6 所示之順序而合成，其中 4-乙烯基乙醯替苯胺是以 4-溴苯基醋酸而芳基化，以得到 16，其以氫氯酸水溶液水解成對應的苯胺 17。

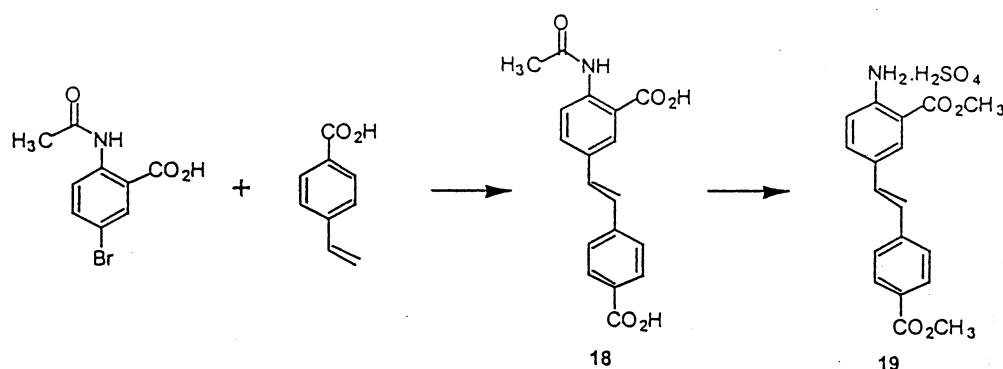
圖解 6：



五、發明說明 (7)

具有 2 個羧酸基團的胺基芪是藉由將 2-乙醯胺基-5-溴苯甲酸以例如，4-乙烯苯甲酸的乙烯化反應而製備，以得到 **18**。然後將這個化合物酯化及去乙醯化，得到苯胺 **19**（圖解 7）。

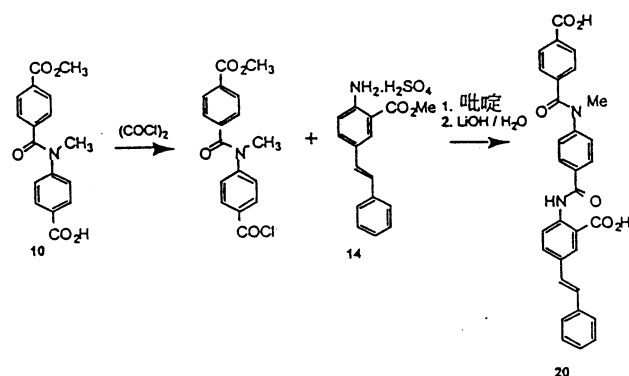
圖解 7：



胺基芪之醯胺化作用

標題化合物之合成涉及到將胺基芪以羧基苯醯替苯胺而醯胺化，然後在一些例子中，移除甲基酯保護基團。例如，圖解 8 顯示將羧基醯替苯胺 **10** 轉換成對應的醯基氯，其與胺基芪 **14** 縮合，得到後續酯官能的水解，醯胺 **20**。

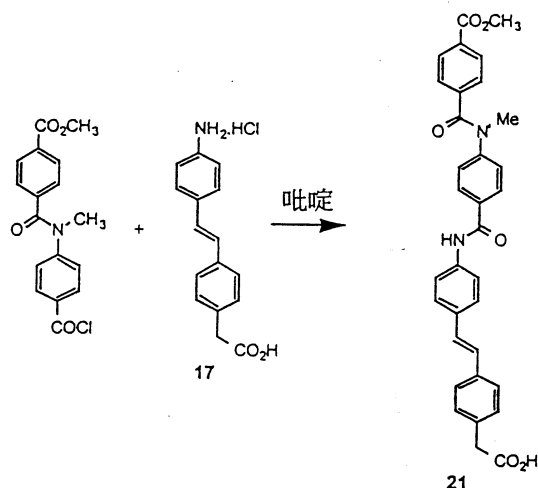
圖解 8：



五、發明說明 (27)

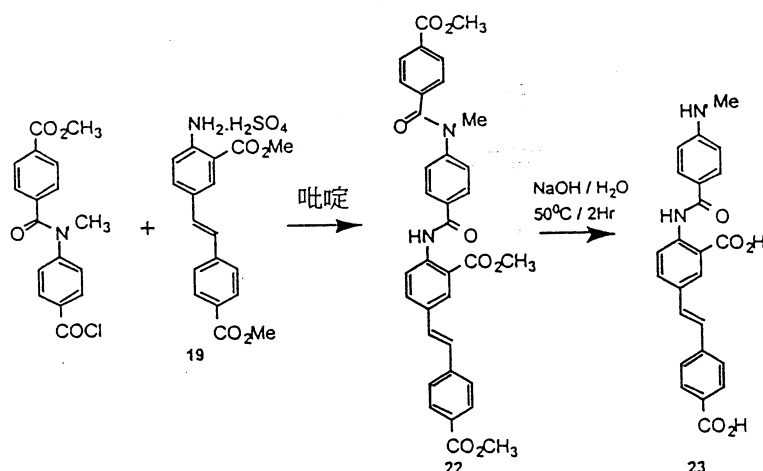
在圖解 9 的第二實施例是相同的鹽基氯與胺基芪 17 之縮合反應，得到鹽胺 21。

圖解 9：



在圖解 10 中，相同的鹽基氯是與胺基芪 19 縮合反應，得到鹽胺 22。在以過量的氫氧化鈉水溶液處理之下，將這個中間產物轉換成二羧酸 23，其已移除對酞鹽基團。

圖解 10：



本發明之化合物可如以下實施例所示而合成。

五、發明說明 (78)

實施例 1：化合物 20 之合成

4- {[4-(甲氧基羰基)苯基]羰基胺基}苯甲酸苯基甲基酯
(化合物 8) 之製備

將乙酸乙酯 (25 毫升) 及 DMF (0.1 毫升) 中之對酞酸單甲基酯 (4.00 克, 22 毫莫耳) 溶液在冰浴中冷卻, 並以草醯氯 (11 毫升, 2N 溶於二氯甲烷, 22 毫莫耳) 處理 30 分鐘。在室溫攪拌 2 小時之後, 在旋轉蒸發器中移除溶劑, 將殘留物溶解在二氯甲烷 (20 毫升), 並在 -60°C 加到在二氯甲烷 (25 毫升) 及三乙基胺 (4.3 毫升, 31 毫莫耳) 的 4-胺基苯甲酸苄基酯溶液中。將反應混合物回溫至室溫 1 小時, 然後在水及乙酸乙酯中分配。將乙酸乙酯層在硫酸鈉上乾燥、過濾並蒸發。將殘留物從第三丁基甲基醚中再結晶, 得到 5.85 克的化合物 8。

4- {[4-(甲氧基羰基)苯基]羰基胺基}苯甲酸 (化合物 9)
) 之製備

將 1-丙醇 (30 毫升) 中之化合物 8 (0.50 克, 1.30 毫莫耳) 的溶液以 10% Pd/C (0.30 克) 處理, 並且在 40 磅/平方英吋的壓力下氫化 5 小時。催化劑藉由過濾而移除, 並將溶劑蒸發, 得到 0.30 克的羧酸 9。

4- {[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯甲酸 (化合物 10) 之製備

如上所述, 將對酞酸單甲基酯 (18.00 克, 0.10 毫莫耳) 轉換成對應的醯基氯, 然後溶解在二氧雜環己烷 (35 毫升)。將氫氧化鈉 (4.00 克, 0.10 毫莫耳)、水 (500 毫升)

(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）

）及 4-(甲基胺基)苯甲酸（15.1 克，0.10 莫耳）的溶液冷卻至 0°C，並同時加入鹽基氯溶液及氫氧化鈉水溶液（4.00 克，0.10 莫耳，溶於 50 毫升的水）處理 45 分鐘。使反應混合物回溫至室溫 2 小時，並以 HCl（100 毫升，1N）處理。將產物以乙酸乙酯萃取並從相同的溶劑中再結晶，得到 19.41 克的化合物 10。

5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-(乙醯胺基)苯甲酸（化合物 12）之製備

將 2-乙醯胺基-5-溴苯甲酸（2.05 克，7.94 毫莫耳）、苯乙烯（1.02 毫升，8.9 毫莫耳）、乙腈（20 毫升）及三乙基胺（10 毫升）的溶液，以三甲苯基膦（0.365 克，1.2 毫莫耳）及 Pd(OAc)₂（0.055 克，0.25 毫莫耳）處理。將反應混合物在 80°C 加熱 17 小時然後冷卻，以水（30 毫升）稀釋並過濾。將濾液以乙醚清洗兩次，在冰上冷卻，然後以 HCl（2 毫升，12N）酸化。藉由過濾收集固體產物並乾燥，得到 2.34 克的化合物 12。

5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-(乙醯胺基)苯甲酸甲基酯（化合物 13）之製備

將化合物 12（1.80 克，6.40 毫莫耳）、二甲基甲醯胺（8 毫升）、碳酸鉀（1.104 克，8 毫莫耳）及甲基碘（0.62 毫升，10 毫莫耳）的混合物，在室溫攪拌 16 小時，然後倒入冰水中。以二氯甲烷萃取，然後從乙酸乙酯中再結晶，得到 1.37 克的化合物 13。

5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-胺基苯甲酸甲基酯（化合物

五、發明說明 (X^o)

14) 之製備

將甲醇 (10 毫升) 中之酯 13 (1.00 克, 3.39 毫莫耳) 以硫酸 (0.27 毫升, 濃縮) 處理, 並在 60°C 加熱 4 小時。將反應混合物在冰上冷卻, 並藉由過濾而收集產物 (0.958 克)。這個產物包含一些起始原料, 其藉由矽膠管柱層析, 以乙酸乙酯/己烷沖提而移除, 得到 0.61 克的化合物 14。

2-((1E)-2-苯基乙烯基)-5-[(4-{[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)羰基胺基]苯甲酸 (化合物 39) 之製備

如上所述, 將單酸 10 (0.200 克, 0.64 毫莫耳) 轉換成對應的鹽基氯。在二氧雜環己烷 (5 毫升) 中的胺基芪 14 (0.185 克, 0.64 毫莫耳) 及三乙基胺 (0.18 毫升, 1.28 毫莫耳) 之混合物加熱至 110°C, 並加入鹽基氯。30 分鐘後, 將反應混合物冷卻並以水稀釋。將產物以乙酸乙酯萃取, 並藉由矽膠管柱層析, 以二氯甲烷/甲醇混合物沖提, 得到 0.17 克的二甲基酯化合物 39。

5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-({4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}-N-甲基羰基胺基)苯甲酸 (化合物 20) 之製備

將 0.17 克的化合物 39 溶解在甲醇 (5 毫升), 並以氫氧化鋰 (39 毫克溶於 1 毫升的水) 處理。將反應混合物在室溫攪拌 16 小時, 然後在 50°C 加熱 2 小時。在冰上冷卻之後, 將反應混合物以水稀釋, 並以 HCl 酸化。以乙酸

五、發明說明（ μ ）

乙酯萃取得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析，以二氯甲烷/甲醇混合物沖提而純化，得到 0.062 克的化合物 **20**。

實施例 2：化合物 **21** 之合成

N-(4-乙烯基苯基)乙醯胺（化合物 **15**）之製備

將 4-乙烯基苯胺（3.5 毫升，30 毫莫耳）溶液製備於 HCl 水溶液中（30 毫升，2N）。加入醋酸鈉溶液（35 克溶於 110 毫升的水），將所得的懸浮液在冰上冷卻，並以醋酸酐（35 毫升）處理。攪拌 45 分鐘之後，藉由過濾收集沈澱物，並從水中再結晶，得到 3.78 克的化合物 **15**。

2-(4-{(1E)-2-[4-(乙醯胺基)苯基]乙烯基}苯基)醋酸（化合物 **16**）之製備

將 4-溴苯基醋酸（1.72 克，8.0 毫莫耳）、化合物 **15**（1.43 克，8.8 毫莫耳）、乙腈（23 毫升）及三乙基胺（10 毫升）的溶液，以三甲苯基膦（0.365 克，1.2 毫莫耳）及 Pd(OAc)₂（0.055 克，0.25 毫莫耳）處理。將反應混合物在 80°C 加熱 18 小時。將反應混合物冷卻，以水（30 毫升）處理並過濾。將濾液以乙醚清洗兩次，在冰上冷卻，然後以 HCl（2 毫升，12N）酸化。藉由過濾收集固體產物並乾燥，得到 2.50 克的化合物 **16**。

2-{4-[(1E)-2-(4-胺基苯基)乙烯基]苯基}醋酸（化合物 **17**）之製備

將水中（24 毫升）的化合物 **16**（2.183 克，7.4 毫莫耳）、HCl（6 毫升，12N）及二氧雜環己烷（45 毫升）之

五、發明說明（ χ ）

懸浮液在 95°C 加熱 1 小時。將反應混合物在冰上冷卻，收集所得的沈澱物並乾燥，得到 1.17 克的化合物 17。

4-((1E)-2-{4-[(4-{[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)羰基胺基]苯基}乙烯基)苯甲酸（化合物 21）之製備

如上所述，將單酸 10（0.200 克，0.64 毫莫耳）轉換成對應的鹽基氯。將吡啶（5 毫升）中的胺基 17（0.185 克，0.64 毫莫耳）之混合物，在冰浴上冷卻，並加入在二氯甲烷（4 毫升）中的鹽基氯。10 分鐘後，使反應混合物回溫至室溫 90 分鐘。將反應混合物以水稀釋，並將產物以乙酸乙酯萃取，然後藉由矽膠管柱層析，以二氯甲烷/乙酸乙酯/醋酸混合物沖提，得到 43 毫克的化合物 21。

實施例 3：化合物 23 之合成

5-[(1E)-2-(4-羰基苯基)乙烯基]-2-(乙醯胺基)苯甲酸（化合物 18）之製備

將 2-乙醯胺基-5-溴苯甲酸（2.06 克，8 毫莫耳）、4-乙烯基苯甲酸（1.31 克，8.8 毫莫耳）、乙腈（25 毫升）及三乙基胺（10 毫升）的溶液，以三甲苯基膦（0.365 克，1.2 毫莫耳）及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （0.055 克，0.25 毫莫耳）處理。將反應混合物在 75°C 加熱 16 小時。將反應混合物冷卻，以水（20 毫升）稀釋並過濾。將濾液以乙醚清洗兩次，在冰上冷卻，然後以 HCl （3 毫升，12N）酸化。藉由過濾收集固體產物並乾燥，得到 2.20 克的化合物 18。

五、發明說明（ㄨㄗ）

4-[(1E)-2-[4-胺基-3-(甲氧基羰基)苯基]乙烯基]苯甲酸
甲基酯（化合物 19）之製備

在甲醇（25 毫升）中的化合物 18（2.71 克，6.8 毫莫耳）懸浮液以硫酸（2 毫升，濃縮）處理，並在 70℃ 加熱 4 小時。將反應混合物蒸發並將殘留物從乙酸乙酯中再結晶，得到甲基酯（2.05 克）。將這個單酯懸浮在甲醇（20 毫升）及硫酸（1.0 毫升），迴流 48 小時，然後冷卻並藉由過濾收集沈澱物。將這個固體藉由矽膠管柱層析，以二氯甲烷/甲醇混合物沖提，得到 0.49 克的化合物 19。

5-[(1E)-2-(4-羧基苯基)乙烯基]-2-{[4-(甲基胺基)苯基]羰基胺基}苯甲酸（化合物 23）之製備

如上所述，將單酸 10（0.200 克，0.64 毫莫耳）轉換成對應的醯基氯。將二氧雜環己烷（5 毫升）中的胺基芪 19（0.262 克，0.64 毫莫耳）及三乙基胺（0.1 毫升，1.28 毫莫耳）之混合物，加熱至 100℃，並加入醯基氯。20 分鐘後，將反應混合物冷卻並以水稀釋。將產物以乙酸乙酯萃取，並藉由矽膠管柱層析，以二氯甲烷/甲醇混合物沖提，得到 0.30 克的二甲基酯 22。將二甲基酯溶解在甲醇（10 毫升），並以氫氧化鈉水溶液（0.112 克溶於 2 毫升的水）處理。將反應混合物在室溫攪拌 16 小時，然後在 50℃ 加熱 2 小時。在冰上冷卻之後，將反應混合物以水稀釋，並以 HCl 酸化。以乙酸乙酯萃取得到粗產物，其藉由逆相高效能色層分析（HPLC），以溶於乙腈水溶液之醋酸銨緩衝液沖提而純化，得到 25 毫克的化合物 23。

五、發明說明 (x x)

實施例 4：製備其他化合物

表 1 所示之化合物已利用圖解 1-10 所概述之方法，或藉由在此技藝中之人士所熟知的這些方法之修飾而製備。

表 1

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
20	H	N(Me)CO ₄ -(CO ₂ H)Ph	H	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
21	H	N(Me)CO ₄ -(CO ₂ CH ₃)Ph	H	H	H	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ H
23	H	N(Me)H	H	H	H	CO ₂ H	H	H	H	CO ₂ H
24	H	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ H
25	H	H	H	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
26	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
27	H	H	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H
28	H	H	H	H	CH ₃	CO ₂ H	H	H	H	OCH ₃
29	H	N(Me)CO ₄ -(CO ₂ CH ₃)Ph	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	OCH ₃
30	H	N(Me)CO ₄ -(CO ₂ CH ₃)Ph	H	H	H	CO ₂ H	H	H	H	OCH ₃
31	H	N(Me)CO ₄ -(CO ₂ H)Ph	H	H	H	CO ₂ H	H	H	H	OCH ₃
32	H	N(Me)CO ₄ -(CO ₂ CH ₃)Ph	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	F	H	H
33	H	N(Me)CO ₄ -(CO ₂ H)Ph	H	H	H	CO ₂ H	H	F	H	H
34	H	N(Me)CO ₄ -(CO ₂ CH ₃)Ph	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	F
35	H	N(Me)CO ₄ -(CO ₂ H)Ph	H	H	H	CO ₂ H	H	H	H	F
36	H	N(Me)CO ₄	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	SO ₃ H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (ㄨ)

		(CO ₂ Me)Ph								
37	H	N(Me)CO ₄ (CO ₂ CH ₃)Ph	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	F	H
38	H	H	H	H	H	H	CO ₂ H	H	H	H
39	H	N(Me)CO ₄ (CO ₂ CH ₃)Ph	H	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H
40	H	N(Me)CO ₄ (CO ₂ CH ₃)Ph	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H
41	OH	H	OH	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
42	H	H	OCH ₃	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
43	H	N(Me)CO ₃ (CO ₂ H)Ph	H	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
44	H	N(Me)CO ₄ (CO ₂ CH ₃)Ph	H	H	H	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃
45	H	N(Me)CO ₄ (CO ₂ CH ₃)Ph	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₂ CO ₂ H	H
46	H	N(Me)CO ₄ (CO ₂ CH ₃)Ph	H	H	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ H	H
47	H	N(Me)CO ₄ (CO ₂ CH ₃)Ph	H	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ H
48	H	N(Me)CO ₄ (CO ₂ CH ₃)Ph	H	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃
49	H	N(Me)CO ₄ (CO ₂ CH ₃)Ph	H	H	CH ₃	H	H	H	CO ₂ H	OtBu
50	H	N(Me)CO ₄ (CO ₂ H)Ph	H	H	CH ₃	H	H	H	CO ₂ H	OtBu
51	H	N(Me)CO ₄ (CO ₂ H)Ph	H	H	CH ₃	H	H	H	CO ₂ H	OH
52	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H
53	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
54	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
55	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₂ CO ₂ H	H	H	H	H
56	H	OCH ₂ -	-O-	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
57	H	N(Me)CO ₄ (CO ₂ H)Ph	H	H	CH ₂ - (CO ₂ H)Ph	CO ₂ H	H	H	H	OCH ₃
58	H	N(Me)CO ₄ (CO ₂ H)Ph	H	H	H	H	CO ₂ H	H	H	H
59	OCH ₂ CO ₂ H	H	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
60	OCH ₂ - (CO ₂ H)Ph	H	OCH ₂ - (CO ₂ H)Ph	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
61	OCH ₂ - (CO ₂ H)Ph	H	OCH ₂ - (CO ₂ H)Ph	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (46)

上述表 1 中所示的化合物之 IUPAC (理論及應用化學國際協會) 名稱, 是列在表 2 中。這些名稱是利用 ChemInnovation 軟體公司之化學 4D Draw™ 而產生。

表 2

編號	IUPAC 名稱
20	5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-({4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}-N-甲基羰基胺基)苯甲酸
21	4-((1E)-2-{4-[(4-{4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)羰基胺基]苯基}乙烯基)苯甲酸
23	5-[(1E)-2-(4-羧基苯基)乙烯基]-2-{[4-(甲基胺基)苯基]羰基胺基}苯甲酸
24	2-[N-(4-{(1E)-2-[4-(羧基甲基)苯基]乙烯基}苯基)胺基甲醯]苯甲酸
25	5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-(N-甲基苯基羰基胺基)苯甲酸
26	5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)羰基胺基]苯甲酸
27	5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-(苯基羰基胺基)苯甲酸甲基酯
28	5-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-2-(N-甲基苯基羰基胺基)苯甲酸
29	4-{N-[4-(N-{4-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-2-(甲氧基羰基)苯基}胺基甲醯]苯基]-N-甲基胺基甲醯}苯甲酸甲基酯
30	5-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-2-[(4-{[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)羰基胺基]苯甲酸
31	5-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-2-({4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基)苯甲酸
32	4-{N-[4-(N-{4-[(1E)-2-(2-氟苯基)乙烯基]-2-(甲氧基羰基)苯基}胺基甲醯]苯基]-N-甲基胺基甲醯}苯甲酸甲基酯
33	5-[(1E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-2-({4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基)苯甲酸
34	4-{N-[4-(N-{4-[(1E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-2-(甲氧基羰基)苯基}胺基甲醯]苯基]-N-甲基胺基甲醯}苯甲酸甲基酯
35	5-[(1E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-2-({4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基)苯甲酸
36	4-((1E)-2-{3-(甲氧基羰基)-4-[(4-{[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)羰基胺基]苯基}乙烯基)苯磺酸
37	4-{N-[4-(N-{4-[(1E)-2-(3-氟苯基)乙烯基]-2-(甲氧基羰基)苯基}胺基甲醯]苯基]-N-甲基胺基甲醯}苯甲酸甲基酯
38	2-((1E)-2-苯基乙烯基)-5-(苯基羰基胺基)苯甲酸
39	2-((1E)-2-苯基乙烯基)-5-[(4-{[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)]

五、發明說明(α1)

	羰基胺基]苯甲酸
40	4-[N-(4-{N-[4-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-(甲氧基羰基)苯基]胺基甲醯}苯基)-N-甲基胺基甲醯]苯甲酸甲基酯
41	5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,5-二羥基苯基)羰基胺基]苯甲酸
42	5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3-甲氧基苯基)羰基胺基]苯甲酸
43	5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-({4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基)苯甲酸
44	4-(N-{4-[N-(4-{(1E)-2-[4-(甲氧基羰基)苯基]乙烯基}苯基)胺基甲醯}苯基)-N-甲基胺基甲醯]苯甲酸甲基酯
45	2-[3-((1E)-2-{4-[(4-{(4-甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}乙烯基)苯基]醋酸
46	2-[3-((1E)-2-{4-[(4-{(4-甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)羰基胺基]苯基}乙烯基)苯基]醋酸
47	4-((1E)-2-{4-[(4-{(4-甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}乙烯基)苯甲酸
48	4-(N-{4-[N-(4-{(1E)-2-[4-(甲氧基羰基)苯基]乙烯基}苯基)-N-甲基胺基甲醯]苯基}-N-甲基胺基甲醯]苯甲酸甲基酯
49	5-((1E)-2-{4-[(4-{(4-甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}乙烯基)-2-(第三丁氧基)苯甲酸
50	5-((1E)-2-[4-({4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}-N-甲基羰基胺基)苯基]乙烯基)-2-(第三丁氧基)苯甲酸
51	5-((1E)-2-[4-({4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}-N-甲基羰基胺基)苯基]乙烯基)-2-羥基苯甲酸
52	5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,4-二甲氧基苯基)羰基胺基]苯甲酸甲基酯
53	5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,4-二甲氧基苯基)羰基胺基]苯甲酸
54	5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基胺基]苯甲酸
55	2-{5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3-甲氧基苯基)羰基胺基]苯基}醋酸
56	N-{4-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]苯基}-2H-苯並[d]1,3-二噁茂烯-5-基羧醯胺
57	5-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-2-(N-[(4-羧基苯基)甲基]{4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基)苯甲酸
58	2-((1E)-2-苯基乙烯基)-5-({4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基)苯甲酸
59	5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,5-雙(羧基甲氧基)苯基)羰基胺基]苯甲酸
60	5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,5-雙[(4-羧基苯基)甲氧基]苯基)羰基胺基]苯甲酸
61	5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,5-雙[(3-羧基苯基)甲氧基]苯基)羰基胺基]苯甲酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (48)

20 : MS (ES(-)) m/z 519 (M-H) .

21 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.34 (1H, br s) , 10.25 (1H, s) , 7.84 (2H, d, J= 8.4 Hz) , 7.83 (2H, d, J= 8.1 Hz) , 7.75 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.57 (2H, d, J= 8.8 Hz) , 7.53 (2H, d, J= 8.1 Hz) , 7.44 (2H, d, J= 8.3 Hz) , 7.34 (2H, d, J= 8.4 Hz) , 7.25 (2H, d, J= 8.3 Hz) , 7.17 (2H, s) , 3.81 (3H, s) , 3.57 (2H, s) , 3.44 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 547 (M-H) .

23 : MS (ES(-)) m/z 415 (M-H) .

24 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.43 (1H, s) , 7.87 (1H, d, J= 7.5 H) , 7.71 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.65 (1H, d, J= 7.8 Hz) , 7.55 (6H, m) , 7.26 (2H, d, J= 8.2) , 7.17 (2H, m) , 3.57 (2H, s) ; MS (ES(-)) m/z 400 (M-H) .

25 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.30 (1H, br s) , 8.74 (1H, d, J= 8.7 Hz) , 8.25 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.94-7.99 (3H, m) , 7.58-7.68 (5H, m) , 7.39 (2H, app t, J= 7.4 Hz) , 7.24-7.31 (3H, m) ; MS (ES(-)) m/z 342 (M-H) .

26 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.73 (1H, d, J= 8.8 Hz) , 8.25 (1H, d, J= 2.1 Hz) , 7.94 (1H, d, J= 8.7 Hz) , 7.63 (2H, d, J= 7.4 Hz) , 7.39 (2H, app t, J= 7.8 Hz) , 7.30 (5H, m) , 3.89 (6H, s) , 3.76 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 432 (M-H) .

27 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.65 (1H, s) , 8.61 (1H, d, J= 8.7 Hz) , 8.21 (1H, d, J= 2.1 Hz) , 7.98 (3H, m) , 7.61-7.65 (5H, m) , 7.37-7.42 (2H, m) , 7.29-7.33 (3H, m) , 3.94 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 356 (M-H) .

28 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.10 (1H, br s) , 7.82 (1H, s) , 7.68 (1H, d, J= 8.2 Hz) , 7.52 (2H, d, J= 8.7 Hz) , 7.35 (1H, d, J= 8.30 Hz) , 7.04-7.24 (7H, m) , 6.94 (2H, d, J= 8.7 Hz) , 3.77 (3H, s) , 3.29 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 386 (M-H) .

29 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.47 (1H, s) , 8.47 (1H, d, J= 8.8 Hz) , 8.12 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.90 (1H, dd, J= 2.0 Hz, J= 8.7 Hz) , 7.83 (4H, d, J= 8.4 Hz) , 7.57 (2H, d, J= 8.7 Hz) , 7.45 (2H, d, J= 8.4 Hz) , 7.41 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.23 (1H, d, J= 16.5 Hz) , 7.15 (1H, d, J= 16.5 Hz) , 6.96 (2H, d, J= 8.7 Hz) , 3.89 (3H, s) , 3.80 (3H, s) , 3.78 (3H, s) , 3.45 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 577 (

五、發明說明 (49)

M-H) .

30 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.07 (1H, s) , 8.63 (1H, d, J= 8.7 Hz) , 8.17 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.88 (1H, dd, J= 2.1 Hz, J= 9.0 Hz) , 7.83 (2H, d, J= 8.2 Hz) , 7.82 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.56 (2H, d, J= 8.7 Hz) , 7.44 (2H, d, J= 8.3 Hz) , 7.40 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.20 (1H, d, J= 16.2 Hz) , 7.13 (1H, d, J= 16.2 Hz) , 6.95 (2H, d, J= 8.7 Hz) , 3.80 (3H, s) , 3.78 (3H, s) , 3.44 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 563 (M-H) .

31 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.15 (1H, s) , 8.63 (1H, d, J= 8.6 Hz) , 8.17 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.88 (1H, dd, J= 2.0 Hz, J= 9.0 Hz) , 7.82 (2H, d, J= 8.3 Hz) , 7.81 (2H, d, J= 8.4 Hz) , 7.55 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.42 (2H, d, J= 7.9 Hz) , 7.40 (2H, d, J= 8.2 Hz) , 7.21 (1H, d, J= 16.4 Hz) , 7.13 (1H, d, J= 16.5 Hz) , 6.95 (2H, d, J= 8.7 Hz) , 3.78 (3H, s) , 3.45 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 549 (M-H) .

32 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.51 (1H, s) , 8.51 (1H, d, J= 8.8 Hz) , 8.17 (1H, d, J= 1.8 Hz) , 7.99 (1H, dd, J= 1.8 Hz, J= 9.0 Hz) , 7.83 (6H, d, J= 8.2 Hz) , 7.21-7.46 (8H, m) , 3.90 (3H, s) , 3.80 (3H, s) , 3.45 (3H, s) ; MS (ES (+)) m/z 589 (M + Na) .

33 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.12 (1H, br s) , 12.32 (1H, br s) , 8.66 (1H, d, J= 8.7 Hz) , 8.21 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.95 (1H, dd, J= 1.8 Hz, J= 8.8 Hz) , 7.84 (2H, d, J= 8.7 Hz) , 7.81 (2H, d, J= 8.5 Hz) , 7.42 (2H, d, J= 8.1 Hz) , 7.40 (2H, d, J= 8.5 Hz) , 7.20-7.36 (6H, m) , 3.44 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 538 (M) .

34 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.48 (1H, s) , 8.49 (1H, d, J= 8.7 Hz) , 8.15 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.93 (1H, dd, J= 2.0 Hz, J= 8.8 Hz) , 7.83 (4H, d, J= 7.7 Hz) , 7.68 (1H, d, J= 8.7 Hz) , 7.66 (1H, d, J= 8.7 Hz) , 7.45 (2H, d, J= 8.3 Hz) , 7.41 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.27 (2H, m) , 7.24 (1H, d, J= 16.1 Hz) , 7.21 (1H, d, J= 17.6 Hz) , 3.80 (3H, s) , 3.90 (3H, s) , 3.45 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 565 (M) .

35 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.21 (1H, s) , 8.64 (1H, d, J= 8.8 Hz) , 8.20 (1H, d, J= 1.9 Hz) , 7.89 (1H, dd, J= 1.8 Hz, J= 8.8 Hz) , 7.83 (2H, d, J= 7.3 Hz) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

7.81 (2H, d, J= 8.1 Hz) , 7.68 (1H, d, J= 8.7 Hz) , 7.66 (1H, d, J= 8.7 Hz) , 7.42 (2H, d, J= 8.1 Hz) , 7.40 (2H, d, J= 8.3 Hz) , 7.18-7.18 (4H, m) , 3.45 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 537 (M) .

36 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.50 (1H, s) , 8.62 (1H, d, J= 8.6 Hz) , 8.23 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.87 (2H, d, J= 8.5 Hz) , 7.82 (2H, d, J= 8.3 Hz) , 7.69 (1H, dd, J= 2.0 Hz, J= 8.8 Hz) , 7.56 (4H, m) , 7.43 (2H, d, J= 8.2 Hz) , 7.36 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.26 (1H, d, J= 16.5 Hz) , 7.15 (1H, d, J= 16.5 Hz) , 3.89 (3H, s) , 3.80 (3H, s) , 3.45 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 627 (M) .

37 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.50 (1H, s) , 8.50 (1H, d, J= 8.8 Hz) , 8.17 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.94 (1H, dd, J= 2.2 Hz, J= 8.7 Hz) , 7.83 (4H, d, J= 8.1 Hz) , 7.37-7.50 (9H, m) , 7.27 (1H, d, J= 16.6 Hz) , 3.89 (3H, s) , 3.80 (3H, s) , 3.45 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 565 (M) .

38 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.12 (1H, s) , 10.48 (1H, s) , 8.37 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 8.04 (1H, dd, J= 1.8 Hz, J= 8.8 Hz) , 8.00 (1H, d, J= 8.8 Hz) , 7.96 (2H, d, J= 9.0 Hz) , 7.86 (2H, d, J= 9.1 Hz) , 7.53-7.62 (4H, m) , 7.41 (1H, t, J= 7.8 Hz) , 7.42 (1H, d, J= 16.2 Hz) , 7.29 (1H, t, J= 7.6 Hz) , 7.16 (1H, d, J= 16.2 Hz) ; MS (ES(-)) m/z 342 (M) .

39 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.99 (1H, br s) , 10.42 (1H, s) , 8.31 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.99 (1H, dd, J= 1.8 Hz, J= 8.8 Hz) , 7.77-7.89 (6H, m) , 7.55 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.44 (2H, d, J= 8.3 Hz) , 7.41 (2H, d, J= 8.4 Hz) , 7.35 (2H, d, J= 8.5 Hz) , 7.28 (1H, t, J= 7.6 Hz) , 7.16 (1H, d, J= 16.4 Hz) , 3.91 (3H, s) , 3.81 (3H, s) , 3.44 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 547 (M) .

40 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.02 (1H, s) , 8.90 (1H, d, J= 8.8 Hz) , 8.22 (1H, d, J= 1.8 Hz) , 8.07 (1H, s) , 7.96 (1H, dd, J= 1.8 Hz, J= 8.8 Hz) , 7.94 (2H, d, J= 9.0 Hz) , 7.77 (1H, dd, J= 2.0 Hz, J= 8.8 Hz) , 7.53 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.47 (1H, d, J= 8.4 Hz) , 7.37 (2H, t, J= 8.3 Hz) , 7.28 (2H, appt t, J= 8.2 Hz) , 7.20 (2H, d, J= 8.5 Hz) , 7.13 (1H, d, J= 16.3 Hz) , 7.06 (1H, d, J= 16.4 Hz) , 4.02 (3H, s) , 3.91 (3H, s) , 3.55 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 547 (M) .

41 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.10 (1H, s) , 9.72 (2H, s) , 8.72 (1H, d, J= 8.8 Hz) , 8.22 (1H, d, J= 1.8 Hz) , 7.92 (1H, dd, J= 1.8 Hz, J= 8.8 Hz) , 7.62 (2H, d,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

J= 8.6 Hz), 7.37 (2H, t, J= 7.8Hz), 7.31 (1H, d, J= 16.2 Hz), 7.25 (1H, d, J= 16.2 Hz), 6.81 (2H, d, J= 2.0 Hz), 6.45 (1H, s); MS (ES(-)) m/z 374 (M).

42: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.08 (1H, br s), 10.32 (1H, s), 8.31 (1H, d, J= 2.1 Hz), 7.87 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.67 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.38-7.42 (5H, m), 7.32 (1H, m), 7.22 (2H, m), 6.62-6.69 (1H, m), 3.75 (3H, s); MS (ES(-)) m/z 372 (M-H).

43: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.03 (1H, br s), 12.24 (1H, br s), 8.64 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.21 (1H, d, J= 2.0 Hz), 7.91 (3H, m), 7.84 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.62 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.51 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.36-7.43 (5H, m), 7.24-7.29 (3H, m), 3.43 (3H, s); MS (ES(-)) m/z 519 (M-H).

44: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.21 (1H, s), 7.81-7.86 (4H, m), 7.75 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.57 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.53 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.34 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.18 (2H, app s), 3.81 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.42 (3H, s); MS (ES(-)) m/z 562 (M-H).

45: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.91 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.19-7.26 (6H, m), 7.07 (2H, d, J= 8.4 Hz), 6.91 (2H, d, J= 8.7 Hz), 6.84 (2H, d, J= 8.7 Hz), 3.85 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.47 (3H, s), 3.44 (3H, s); MS (ES(-)) m/z 561 (M-H).

46: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.36 (1H, s), 10.23 (1H, s), 7.83 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.81 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.78 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.59 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.43 (4H, m), 7.26 (3H, m), 7.09 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.42 (3H, s); MS (ES(-)) m/z 547 (M-H).

47: ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.50 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.51 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.34 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.20 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.11 (1H, d, J= 16.4 Hz), 7.02 (1H, d, J= 16.4 Hz), 6.92 (2H, d, J= 8.4 Hz), 6.84 (2H, d, J= 8.7 Hz), 3.85 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.45 (3H, s), 3.42 (3H, s); MS (ES(-)) m/z 561 (M-H).

48: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.82 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.50 (2H, d, J= 8.6 Hz),

五、發明說明 (47)

7.34 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.29 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.25 (2 H, d, J= 8.4 Hz) , 7.20 (2H, d, J= 8.7 Hz) , 7.10 (1H, d, J= 16.3 Hz) , 7.02 (1H, d, J= 16.3 Hz) , 6.92 (2H, d, J= 8.4 Hz) , 6.85 (2H, d, J= 9.6 Hz) , 3.88 (3H, s) , 3.71 (3H, s) , 3.63 (2H, s) , 3.48 (3H, s) , 3.43 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 575 (M-H) .

49 : ^1H NMR (CDCl_3) δ 11.10 (1H, s) , 7.87 (1H, d, J= 2.1 Hz) , 7.82 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.68 (1H, dd, J= 2.1 Hz, J= 8.7 Hz) , 7.33 (2H, d, J= 8.5 Hz) , 7.24 (2H, d, J= 8.7 Hz) , 7.20 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.05 (1H, d, J= 16.3 Hz) , 6.97 (1H, d, J= 8.6 Hz) , 6.92 (2H, d, J= 8.5 Hz) , 6.91 (1H, d, J= 16.3 Hz) , 6.84 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 3.86 (3H, s) , 3.48 (3H, s) , 3.43 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 619 (M-H) .

50 : ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.90 (2H, br s) , 7.82-7.60 (3H, m) , 7.64 (1H, dd, J= 2.0 Hz, J= 8.5 Hz) , 7.31 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.25 (2H, d, J= 8.5 Hz) , 7.20 (2H, d, J= 8.5 Hz) , 7.02 (1H, d, J= 16.3 Hz) , 6.94 (1H, d, J= 8.7 Hz) , 6.89 (2H, d, J= 8.5 Hz) , 6.88 (1H, d, J= 16.3 Hz) , 6.84 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 3.48 (3H, s) , 3.43 (3H, s) , 1.62 (9H, s) ; MS (ES(-)) m/z 605 (M-H) .

51 : MS (ES(-)) m/z 549 (M-H) .

52 : MS (ES(-)) m/z 416 (M-H) .

53 : ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.95 (1H, br s) , 12.24 (1H, s) , 8.75 (1H, d, J= 8.7 Hz) , 8.24 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.94 (1H, dd, J= 2.0 Hz, J= 9.0 Hz) , 7.63 (1H, d, J= 7.2 Hz) , 7.62 (1H, s) , 7.58 (1H, dd, J= 2.0 Hz, J= 8.4 Hz) , 7.53 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.38 (2H, t, J= 7.5 Hz) , 7.15-7.30 (3H, m) , 7.20 (1H, d, J= 15.0 Hz) , 3.86 (6H, s) ; MS (ES(-)) m/z 402 (M-H) .

54 : ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.97 (1H, br s) , 12.24 (1H, s) , 8.72 (1H, d, J= 8.8 Hz) , 8.24 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.95 (1H, dd, J= 2.1 Hz, J= 8.8 Hz) , 7.63 (2H, d, J= 7.4 Hz) , 7.39 (2H, t, J= 7.6 Hz) , 7.24-7.31 (3H, m) , 7.10 (2H, d, J= 2.2 Hz) , 6.77 (1H, app t, J= 2.1 Hz) , 3.84 (6H, s) ; MS (ES(-)) m/z 403 (M-H) .

57 : ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.10 (2H, br s) , 8.04 (1H, s) , 7.86 (1H, d, J= 9.0 Hz) , 7.86 (2H, d, J= 8.8 Hz) , 7.71 (2H, d, J= 8.7 Hz) , 7.55 (2H, d, J=

五、發明說明 (53)

8.6 Hz) , 7.51 (1H, dd, J= 2.0 Hz, J= 9.0 Hz) , 7.42 (2H, d, J= 8.7 Hz) , 7.25 (1H, d, J= 16.3 Hz) , 7.16 (1H, d, J= 16.4 Hz) , 7.16 (2H, d, J= 8.4 Hz) , 6.91-7.03 (6H, m) , 3.89 (3H, s) , 3.45 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 683 (M-H) .

58 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.65 (2H, br s) , 10.40 (1H, s) , 8.30 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.98 (1H, dd, J= 1.8 Hz, J= 8.8 Hz) , 7.79-7.93 (6H, m) , 7.54 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.25-7.44 (7H, m) , 7.14 (1H, d, J= 16.4 Hz) , 3.50 (3H, s) ; MS (ES(-)) m/z 519 (M-H) .

59 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.67 (1H, d, J= 8.6 Hz) , 8.23 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.93 (1H, d, J= 8.4 Hz) , 7.63 (2H, d, J= 7.6 Hz) , 7.38 (2H, app t, J= 7.3 Hz) , 7.27-7.30 (3H, m) , 7.09 (2H, d, J= 2.1 Hz) , 6.76 (1H, t, J= 2.1 Hz) , 4.77 (4H, s) ; MS (ES(-)) m/z 490 (M-H) .

60 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.68 (1H, d, J= 8.7 Hz) , 8.23 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.97-8.00 (5H, m) , 7.58-7.64 (6H, m) , 7.38 (2H, app t, J= 7.4 Hz) , 7.22-7.30 (5H, m) , 6.99 (1H, s) , 5.29 (4H, s) ; MS (ES(-)) m/z 642 (M-H) .

61 : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.42 (3H, br s) , 8.70 (1H, d, J= 9.0 Hz) , 8.23 (1H, d, J= 2.0 Hz) , 7.92 (2H, d, J= 8.8 Hz) , 7.91 (1H, d, J= 8.7 Hz) , 7.73 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.62 (2H, d, J= 8.6 Hz) , 7.55 (2H, t, J= 7.8 Hz) , 7.38 (2H, t, J= 7.6 Hz) , 7.23-7.29 (5H, m) , 7.01 (1H, s) , 5.29 (4H, s) ; MS (ES(-)) m/z 642 (M-H) .

實施例 5 : ^{32}P -CKD 自體磷酸化作用分析

將人類胰島素受體的完整 β -激酶功能部位 (CKD) 在桿狀病毒中表現並純化。在 26 mM HEPES (pH 7.6) 、 0.05% Triton X-100 、 10 mM MgCl_2 、 2 mM MnCl_2 的溶液中 (最終體積 50 微升) , 將 CKD (4.0 微克/毫升) 與 50 μM ATP 及 5 微居禮 ^{32}P -ATP (3000 居禮/毫莫耳) 結合。加入測試化合物或載體 (二甲基亞砷 (DMSO)) 至 1% 的最終 DMSO 濃度。將混合物在室溫培養 10 分鐘。藉由加入

五、發明說明 (44)

10 微升的 200 mM 乙二胺四乙酸 (EDTA) 而終止反應。移出 30 微升的體積、與 5 微升 6X 的 Laemmli 硫酸十二酯鈉 (SDS) 處理緩衝液混合並在 94℃ 加熱 5 分鐘。然後取 20 微升的分裝物進行硫酸十二酯鈉-聚丙烯醯胺膠體電泳 (SDS-PAGE)。併入到 CKD 條帶的放射活性，是藉由膠體的磷光顯影或切下的條帶之閃爍計數而定量。對於增加磷酸化作用的化合物 (10 μM 濃度) 之效價，是表示成載體程度的百分比。這個分析的結果顯示於表 3。

表 3

化合物編號	相對於對照組之活性%
20	112
21	92
23	112
24	126
25	59
26	107
27	73
28	75
29	61
30	93
31	121
32	81
33	78
34	88
35	177
36	171
37	93
38	105
39	64
41	80
42	123
44	97

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (44)

46	91
49	81
50	105
52	54
53	105
55	117
56	51
57	107
59	94
60	80

實施例 6：葡萄糖運送活性

使 3T3 L1 纖維母細胞 (ATCC) 在添加 10% 胎牛血清 (FBS) 的 Dulbecco's 改質的 Eagle's 培養液 (DMEM) 中生長。將細胞以 3×10^4 細胞/槽孔的密度接種在 24 孔培養盤中。細胞長滿後的兩天，將細胞以 0.5 mM 異丁基甲基黃嘌呤素 (IBMX)、 $1 \mu\text{M}$ 9- α -氟-16-甲基脫氫皮質醇以及 $1.7 \mu\text{M}$ 胰島素處理 3 天。然後將細胞轉移至含有 $1.7 \mu\text{M}$ 胰島素的 DMEM 培養 2 天以上。將細胞在添加 10% 胎牛血清的 DMEM 中維持 4 天。最後，使細胞在含有 0.1% 牛血清白蛋白 (BSA) 的 DMEM 中，缺少血清 (serum-starved) 隔夜。

隔天，以 150 mM NaCl、1.7 mM KCl、0.9 mM CaCl_2 、 K_2HPO_4 (pH 7.4)，其添加實驗化合物或其載體 (DMSO)，用以置換培養液。胰島素其載體 (0.01% 牛血清白蛋白)，在分析緩衝液 (分別含有測試化合物或其載體) 中稀釋至 5.6 nM 的最終濃度。在 37°C 培養 30 分鐘之後

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

，加入 5 微居禮/毫升之 ¹⁴C-2-去氧-D-葡萄糖，並在 37°C 繼續培養 30 分鐘。然後將細胞以冰冷的 PBS/20 mM 葡萄糖清洗 3 次，並且在室溫下，在 250 微升之溶解緩衝液（50 mM HEPES pH 7.6，1% Triton X-100）中，將細胞溶解 30 分鐘。溶胞產物的放射活性是藉由閃爍計數而定量。

一旦 ¹⁴C-2-去氧-D-葡萄糖運送到細胞中，它將不會被釋放出來。因此，葡萄糖的運送是與溶胞產物中之放射活性的量成正比。將化合物以 1 μM 到 56 μM 的濃度進行測試。需要對 100 nM 胰島素（利用 5.6 nM 胰島素作為下限）的反應產生 50% 葡萄糖運送的增加之化合物濃度，是表示成 EC50（有效濃度）。結果顯示於表 4。

表 4

化合物編號	EC50 (μM)
20	109
21	23
23	98
24	414

實施例 7：口服藥學組成物製劑-固體劑量配方

用於口服給藥的藥學組成物，可藉由結合下列成份而製備：

	% (重量/重量)
本發明之化合物	10%
硬脂酸鎂	0.5%
澱粉	2.0%
HPM 纖維素	1.0%
微晶體纖維素	86.5%

混合物可壓縮成錠劑或充填至硬質明膠膠囊。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

錠劑可藉由噴塗薄膜形成劑（例如，HPM 纖維塑）、色素（例如，二氧化鈦）及塑化劑（例如，酞酸二乙基酯）的懸浮液，並經由蒸發溶劑將薄膜乾燥而包覆。薄膜包覆層可包括 2% 到 6% 的錠劑重量，較佳是 3%。

實施例 8：口服藥學組成物製劑-膠囊

適合於口服給藥之本發明化合物的藥學組成物，也可藉由結合下列成份而製備：

	% (重量/重量)
本發明之化合物	20%
聚乙二醇 400	80%

醫藥化合物是分散在液體載體中，如果需要的話，可添加增稠劑。然後可藉由適當的技術，而將配方封入軟質明膠膠囊中。

實施例 9：非腸胃道給藥之藥學組成物

用於非腸胃道給藥之藥學組成物，可藉由結合下列成份而製備：

較佳濃度

本發明之化合物	1.0%
鹽溶液	99.0%

將此溶液滅菌並密封在無菌容器中。

對於熟悉於此技藝者而言，在不脫離本發明的範疇及精神之外，本發明之各種潤飾及更動將是顯而易見的。雖然本發明已以特定較佳具體實施例說明如上，但應了解的

五、發明說明(58)

是，本發明之申請專利範圍不應過度地局限於這樣的特定具體實施例。事實上，對於熟悉於此技藝者是顯而易見之用於實施本發明所述的模式之各種潤飾，都是在以下申請專利範圍的範疇之內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：)

作為葡萄糖攝取增強劑之經取代芪

本發明是有關於化學化合物；包括該等化合物之藥學組成物；將這些化合物給藥至哺乳動物宿主之治療方法；以及其製備方法。特別地，本發明是有關於增強胰島素依賴性的葡萄糖攝取之方法。更特別地，本發明是有關於可活化胰島素受體激酶之化合物及藥學組成物，該胰島素受體激酶可對胰島素產生增加的敏感性，並增加胰島素的攝取，以及，本發明也有關於製備這些化合物的方法。本發明也特別有關於治療患有血糖過高症的人類之方法，特別是第 II 型糖尿病之治療。

英文發明摘要（發明之名稱：)

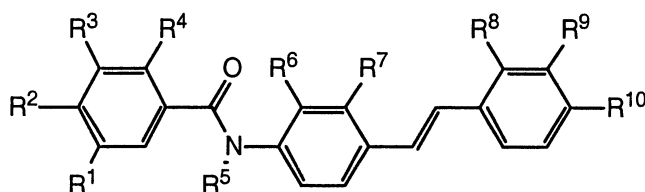
SUBSTITUTED STILBENES AS GLUCOSE UPTAKE ENHANCERS

The present invention relates to chemical compounds, pharmaceutical compositions comprising said compounds, methods of treatment administering these compounds to mammalian hosts, and processes for their preparation. Specifically, the invention relates to a means to enhance insulin-dependent glucose uptake. More specifically, the invention concerns compounds and pharmaceutical compositions that activate the insulin receptor kinase, which leads to increased sensitivity to insulin and an increase in glucose uptake, as well as processes for the preparation of the compounds. The invention also specifically concerns methods for treating humans with hyperglycemia, especially for the treatment of Type II diabetes.

六、申請專利範圍

1. 一種具有下式之化合物：

07年9月(✓)日 修正 補充



其中，

R^1 、 R^3 及 R^4 各自獨立，是氫、羥基、 C_{1-6} 烷氧基（可視需要經羧基或羧基苯基取代）或 $-C(O)OR^{13}$ ，其中 R^{13} 是氫或 C_{1-6} 烷基；

R^2 是氫、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NHR^{11}$ ，其中 R^{11} 是氫或 C_{1-6} 烷基，或是 $-NR^{11}C(O)R^{12}$ ，其中 R^{11} 具有上述之意義， R^{12} 是經 $-C(O)OR^{13}$ 取代的苯基，而 R^{13} 具有上述之意義；或者

R^2 及 R^3 一起為 $-OCH_2O-$ ；

R^5 是氫或 C_{1-6} 烷基；

R^6 及 R^7 各自獨立，是氫或 $-C(O)OR^{13}$ ，其中 R^{13} 具有上述之意義；

R^8 及 R^9 各自獨立，是氫、鹵素、羧基或羧基(C_{1-6} 烷基)；以及

R^{10} 是氫、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)OR^{13}$ 或 $-(C_{1-6} \text{ 烷基})-CO(O)R^{13}$ ，其中 R^{13} 是氫或 C_{1-6} 烷基，或是 $-SO_3H$ ；

或其藥學上可接受的鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^6 是-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

六、申請專利範圍

$C(O)OR^{13}$ ，或其藥學上可接受的鹽類。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^1 、 R^3 及 R^4 各自獨立，是氫、羥基或 C_{1-6} 烷氧基（可視需要經羧基或羧基苯基取代）；以及 R^2 是氫、羥基或 C_{1-6} 烷氧基，或其藥學上可接受的鹽類。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 是 $-NHR^{11}$ ，或其藥學上可接受的鹽類。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 是 $-NR^{11}C(O)R^{12}$ ，或其藥學上可接受的鹽類。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R^6 是 $-C(O)OR^{13}$ ，或其藥學上可接受的鹽類。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 - R^3 及 R^6 - R^{10} 是氫；以及 R^4 是 $-C(O)OR^{13}$ ，或其藥學上可接受的鹽類。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 - R^6 及 R^8 - R^{10} 是氫；以及 R^7 是 $-C(O)OR^{13}$ ，或其藥學上可接受的鹽類。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 及 R^4 - R^9 是氫； R^2 及 R^3 一起為 $-OCH_2O-$ ；以及 R^{10} 是羥基或 C_{1-6} 烷氧基，或其藥學上可接受的鹽類。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 、 R^3 - R^5 及 R^7 - R^9 是氫； R^2 是 $-NHMe$ ；以及 R^6 是 $-CO_2H$ ，或其藥學上可接受的鹽類。

11. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中該化合物

六、申請專利範圍

是：5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-(N-甲基苯基羰基胺基)苯甲酸、5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)羰基胺基]苯甲酸、5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-(苯基羰基胺基)苯甲酸甲酯、5-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-2-(N-甲基苯基羰基胺基)苯甲酸、5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,5-二羥基苯基)羰基胺基]苯甲酸、5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3-甲氧基苯基)羰基胺基]苯甲酸、5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,4-二甲氧基苯基)羰基胺基]苯甲酸甲酯、5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,4-二甲氧基苯基)羰基胺基]苯甲酸、5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基胺基]苯甲酸、2-{5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-[(3-甲氧基苯基)羰基胺基]苯基}醋酸、5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-{[3,5-雙(羧基甲氧基)苯基]羰基胺基}苯甲酸、5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-({3,5-雙[(4-羧基苯基)甲氧基]苯基}羰基胺基)苯甲酸或 5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-({3,5-雙[(3-羧基苯基)甲氧基]苯基}羰基胺基)苯甲酸，或其藥學上可接受的鹽類。

12. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中該化合物是：4-((1E)-2-{4-[(4-{[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)-羰基胺基]苯基}乙烯基)苯甲酸、2-((1E)-2-苯基乙烯基)-5-{[4-[(4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)羰基胺基]苯甲酸、4-(N-{4-[N-(4-{(1E)-2-[4-(甲氧基羰基)苯基]乙烯基}苯基)胺基甲醯]苯基}-N-甲基胺基甲醯)苯甲酸甲酯、2-[3-((1E)-2-{4-[(4-{[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}乙烯基)苯基]醋

六、申請專利範圍

酸、2-[3-((1E)-2-{4-[(4-{4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)羰基胺基]苯基}乙烯基)苯基]醋酸、4-((1E)-2-{4-[(4-{4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}乙烯基)苯甲酸、4-(N-{4-[N-(4-{(1E)-2-[4-(甲氧基羰基)苯基]乙烯基}苯基)-N-甲基胺基甲醯]苯基}-N-甲基胺基甲醯)苯甲酸甲酯、5-((1E)-2-{4-[(4-{4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}乙烯基)-2-(第三丁氧基)苯甲酸、5-((1E)-2-[4-((4-{4-(4-羰基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}-N-甲基羰基胺基)苯基]乙烯基)-2-(第三丁氧基)苯甲酸、5-((1E)-2-[4-((4-{4-(4-羰基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}-N-甲基羰基胺基)苯基]乙烯基)-2-羥基苯甲酸或 2-((1E)-2-苯基乙烯基)-5-((4-{4-(4-羰基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基)苯甲酸，或其藥學上可接受的鹽類。

13. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中該化合物是：5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-((4-{4-(4-羰基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}-N-甲基羰基胺基)苯甲酸、5-[(1E)-2-(4-羰基苯基)乙烯基]-2-[(4-(甲氧基胺基)苯基]羰基胺基}苯甲酸、4-{N-[4-(N-{4-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-2-(甲氧基羰基)苯基}胺基甲醯)苯基]-N-甲基胺基甲醯}苯甲酸甲酯、5-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-2-[(4-{4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)羰基胺基]苯甲酸、5-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-2-((4-{4-(4-羰基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基)苯甲酸、4-{N-[4-(N-{4-[(1E)-2-(2-氟苯基)乙

六、申請專利範圍

烯基]-2-(甲氧基羰基)苯基}胺基甲醯)苯基]-N-甲基胺基甲醯}苯甲酸甲酯、5-[(1E)-2-(2-氟苯基)乙烯基]-2-({4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基]苯甲酸、4-{N-[4-(N-{4-[(1E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-2-(甲氧基羰基)苯基}胺基甲醯)苯基]-N-甲基胺基甲醯}苯甲酸甲酯、5-[(1E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-2-({4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基]苯甲酸、4-((1E)-2-{3-(甲氧基羰基)-4-[(4-{[4-(甲氧基羰基)苯基]-N-甲基羰基胺基}苯基)羰基胺基]苯基}乙烯基)苯磺酸、4-{N-[4-(N-{4-[(1E)-2-(3-氟苯基)乙烯基]-2-(甲氧基羰基)苯基}胺基甲醯)苯基]-N-甲基胺基甲醯}苯甲酸甲酯、4-[N-(4-{N-[4-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-(甲氧基羰基)苯基]胺基甲醯}苯基)-N-甲基胺基甲醯]苯甲酸甲酯、5-((1E)-2-苯基乙烯基)-2-({4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基)苯甲酸或 5-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-2-(N-[(4-羧基苯基)甲基]{4-[(4-羧基苯基)-N-甲基羰基胺基]苯基}羰基胺基]苯甲酸，或其藥學上可接受的鹽類。

14. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中該化合物是 2-[N-(4-{(1E)-2-[4-(羧基甲基)苯基]乙烯基}苯基)胺基甲醯]苯甲酸，或其藥學上可接受的鹽類。

15. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中該化合物是 2-((1E)-2-苯基乙烯基)-5-(苯基羰基胺基)苯甲酸，或其藥學上可接受的鹽類。

16. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中該化合物是 N-{4-[(1E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]苯基}-2H-苯並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

[d]1,3-二噁茂烯-5-基羧醯胺，或其藥學上可接受的鹽類。

17. 一種用於增強葡萄糖攝取之組成物，其包含申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物。

18. 一種用於治療血糖過高症、第 I 型糖尿病或第 II 型糖尿病之組成物，其包含申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物。

19. 一種用於治療血糖過高症、第 I 型糖尿病及第 II 型糖尿病之組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物，並聯合一有潛力的次治療劑量之胰島素以達成治療活性。

20. 一種用於治療第 II 型糖尿病之組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物，並聯合一有潛力的次治療劑量之非胰島素、抗糖尿病作用劑或其他第 II 型糖尿病之治療。

21. 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物，其係作為葡萄糖攝取增強劑。

22. 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項的化合物，其係用於製備一種用於治療血糖過高症、第 I 型糖尿病或第 II 型糖尿病的藥劑。

23. 如申請專利範圍第 17 項之組合物，其係用於製備一種用於增強葡萄糖攝取的藥劑。

24. 如申請專利範圍第 18 項至第 20 項中任一項之組合物，其係用於製備一種治療血糖過高症、第 I 型糖尿病或第 II 型糖尿病的藥劑。

六、申請專利範圍

25. 如申請專利範圍第 20 項之組合物，其係用於製備一種用於治療第 II 型糖尿病的藥劑。

26. 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物，其係係用作獲得及/或開發具有刺激胰島素受體激酶活性、活化胰島素受體及/或刺激葡萄糖攝取功能之化合物的模型。

27. 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物，其係用於確效、最適化或標準化生物分析。

28. 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物，其係經放射性標示者。

29. 如申請專利範圍第 28 項之化合物，係用作鑑定及/或獲得具有刺激胰島素受體激酶活性、活化胰島素受體及刺激葡萄糖攝取功能之化合物的診斷試劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線