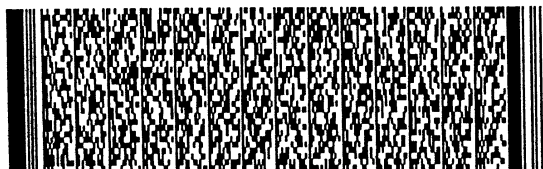


申請日期：92-6-5	IPC分類 C07C275/54; A61K31/17
申請案號：9211515P	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200404763

一、 發明名稱	中 文	N-苄醯基脲基肉桂酸衍生物，製備其之方法及其用途
	英 文	N-benzoylureidocinnamic acid derivatives, processes for preparing them and their use
二、 發明人 (共8人)	姓 名 (中文)	1. 史卡爾 2. 戴麗莎 3. 卡迪特
	姓 名 (英文)	1. Karl Schoenafinger 2. Elisabeth Defossa 3. Dieter Kadereit
	國 籍 (中英文)	1. 2. 3.
	住居所 (中 文)	1. 德國亞芝魯市后德街8號 2. 德國伊德市史雪格街10號 3. 德國凱克漢市強納街18a號
	住居所 (英 文)	1. Holunderweg 8, 63755 Alzenau, Germany 2. Scheidgraben 10, 65510 Idstein, Germany 3. Johann Strauß-Straße 18a, 65779 Kelkheim, Germany
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	1. 德國阿凡提斯藥品德意志有限公司
	名稱或 姓 名 (英文)	1. Aventis Pharma Deutschland GmbH
	國 籍 (中英文)	1. 德國 DE
	住居所 (營業所) (中 文)	1. 德國法蘭克福城伯洛格街50號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英 文)	1. Bruningstraße 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany
	代表人 (中文)	1. 吉瑪斯、費漢根
	代表人 (英文)	1. Dr. Markus Jacobi、Dr. Hans-Jurgen Fischer

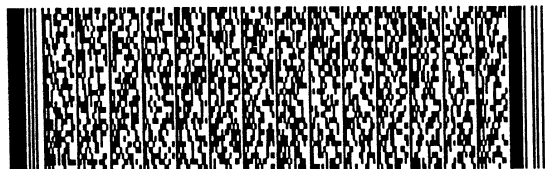


申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共8人)	姓 名 (中文)	4. 羅 艾 瑞 5. 柯 瑪 斯 6. 魯 漢 斯
	姓 名 (英文)	4. Erich Von Roedern 5. Thomas Klabunde 6. Hans-Joerg Burger
	國 籍 (中英文)	4. 5. 6.
	住居所 (中 文)	4. 德國哈特漢市林登街40號 5. 德國法蘭克福城里德街1號 6. 美國新澤西州莫利市勞達街8號
	住居所 (英 文)	4. Lindenstraße 40, 65795 Hattersheim, Germany 5. Liederbacher Str. 1, 65929 Frankfurt, Germany 6. 8 Lawndale Avenue, Morristown NJ 07960, U.S.A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



92207(9AVENGH).ptd

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共8人)	姓 名 (中文)	7. 赫安德 8. 溫卡爾
	姓 名 (英文)	7. Andreas Herling 8. Karl-Ulrich Wendt
	國 籍 (中英文)	7. 8.
	住居所 (中 文)	7. 德國貝德坎市安瓦克街5號 8. 德國法蘭克福城沃夫街21號
	住居所 (英 文)	7. Am Walberstuck 5, 65520 Bad Camberg, Germany 8. Wolfsgangstr. 21, 60433 Frankfurt, Germany
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利

申請日期

案號

主張專利法第二十四條第一項優先權

德國 DE

2002/06/07

10225635.7

有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

日期：

四、☐有

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

五、發明說明(1)

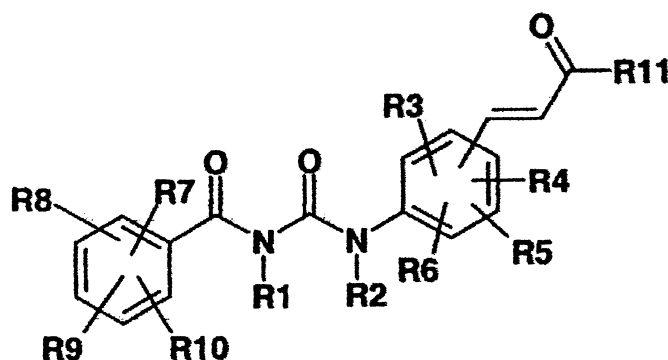
說 明

本發明係關於一種 N-苄醯基脲基肉桂酸衍生物及其生理學上可忍受鹽類和生理學上功能性衍生物。

EP 0 193 249(Duphar)提及一種具抗腫瘤活性的醯基羧基苯脲(acylcarboxyphenylurea)衍生物。

本發明根據該標的化合物用於預防及治療第二型糖尿病。此用途之化合物具有明顯降血糖的效果。

因此，本發明係關於式 I 之化合物，



其中

相互無關之 R7、R8、R9 及 R10 為 H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CN、O-(C₁~C₆)-烷基、O-(C₂~C₆)-烯基、O-(C₂~C₆)-炔基、O-SO₂-(C₁~C₄)-烷基、(C₁~C₆)-烷基、(C₂~C₆)-烯基

五、發明說明 (2)

或 $(C_2 \sim C_6)$ -炔基，其中烷基、烯基及炔基可被 F、Cl 或 Br 取代一次以上；

相互無關之 R1 及 R2 為 H、 $(C_1 \sim C_6)$ -烷基，其中烷基可被 OH、O- $(C_1 \sim C_4)$ -烷基、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4)$ -烷基或 $N[(C_1 \sim C_6)$ -烷基] $_2$ 、O- $(C_1 \sim C_6)$ -烷基、CO- $(C_1 \sim C_6)$ -烷基、COO- $(C_1 \sim C_6)$ -烷基、 $(C_1 \sim C_6)$ -伸烷基-COOH 或 $(C_1 \sim C_6)$ -伸烷基-COO- $(C_1 \sim C_6)$ -烷基所取代；

相互無關之 R3、R4、R5 及 R6 為 H、F、Cl、Br、 NO_2 、CN、O-R12、S-R12、COOR12、 $N(R13)(R14)$ 、 $N(R13)COR15$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ -烷基、 $(C_2 \sim C_6)$ -烯基、 $(C_2 \sim C_6)$ -炔基、 $(C_3 \sim C_7)$ -環烷基或 $(C_3 \sim C_7)$ -環烷基- $(C_1 \sim C_4)$ -伸烷基，其中烷基、環烷基、伸烷基、烯基及炔基可被 F、Cl、Br、OR12、COOR12 或 $N(R16)(R17)$ 取代一次以上；

R11 為 OR12 或 $N(R18)(R19)$ ；

R12 為 H、 $(C_1 \sim C_8)$ -烷基、 $(C_2 \sim C_8)$ -烯基、 $(C_2 \sim C_8)$ -炔基，其中烷基、烯基及炔基可被 F、Cl、Br、OH 或 O- $(C_1 \sim C_4)$ -烷基取代一次以上；

相互無關之 R13 及 R14 為 H、 $(C_1 \sim C_8)$ -烷基、

五、發明說明(3)

(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或SO₂-苯基，其中苯環可被F、Cl、CN、OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或CONH₂取代至多兩次；

或 R13 及 R14 之基和氮原子鍵結所形成的 3~7-員、飽和雜環可含多至 2 個取自 N、O 或 S 之基的另外雜原子，其中雜環可被 F、Cl、Br、OH、酮基、N(R20)(R21)或(C₁~C₄)-烷基取代至多三次；

相互無關之 R16 及 R17 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或SO₂-苯基，其中苯環可被F、Cl、CN、OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或CONH₂取代至多兩次；

或 R16 及 R17 之基和氮原子鍵結所形成的 3~7-員、飽和雜環可含多至 2 個取自 N、O 或 S

五、發明說明 (4)

之基的另外雜原子，其中雜環可被 F、Cl、Br、OH、酮基、N(R20)(R21)或(C₁~C₄)-烷基取代至多三次；

相互無關之 R18 及 R19 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或CONH₂取代至多兩次；

或 R18 及 R19 之基共同和氮原子鍵結所形成的 3~7-員、飽和雜環可含多至 2 個取自 N、O 或 S 之基的另外雜原子，其中雜環可被 F、Cl、Br、OH、酮基、N(R20)(R21)或(C₁~C₄)-烷基取代至多三次；

相互無關之 R22 及 R23 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、

五、發明說明 (5)

CF_3 、 OCF_3 、 COOH 、 $\text{COO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -烷基或
 CONH_2 取代至多兩次；

或 R_{22} 及 R_{23} 之基共同和氮原子鍵結所形成的
 3~7-員、飽和雜環可含多至 2 個取自 N、O
 或 S 之基的另外雜原子，其中雜環可被 F、
 Cl 、 Br 、 OH 、酮基、 $\text{N}(\text{R}_{20})(\text{R}_{21})$ 或
 $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ -烷基取代至多三次；

R_{15} 為 $(\text{C}_1\sim\text{C}_8)$ -烷基、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_8)$ -烯基、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_8)$ -炔
 基、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ -環烷基、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ -環烷基-
 $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ -伸烷基，其中烷基、環烷基、伸烷
 基、烯基及炔基可被 F、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ -
 烷基、 $\text{N}[(\text{C}_1\sim\text{C}_4)\text{-烷基}]_2$ 、 OH 、 $\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ -
 烷基、 $\text{O}-(\text{C}_2\sim\text{C}_4)$ -烯基或 $\text{O-CO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ -
 烷基、 COOR_{12} 、 $\text{CON}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})$ 、雜芳基、
 $(\text{C}_6\sim\text{C}_{10})$ -芳基或 $(\text{C}_6\sim\text{C}_{10})$ -芳基- $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ -伸烷
 基取代一次以上，其中雜芳基及芳基可被
 $\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ -烷基所取代，其中烷基可被 F 取
 代一次以上，或為 F 或 Cl ；

相互無關之 R_{20} 及 R_{21} 為 H、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_8)$ -烷基、
 $(\text{C}_2\sim\text{C}_8)$ -烯基、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_8)$ -炔基、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ -環烷
 基、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ -環烷基- $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ -伸烷基、 COO -
 $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ -烷基、 $\text{COO}-(\text{C}_2\sim\text{C}_4)$ -烯基、苯基或

五、發明說明 (6)

SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或 CONH₂ 取代至多兩次；

以及其生理學上可忍受之鹽類。

較佳的式 I 化合物為具有下列一種或多種之基：

相互無關之 R₇、R₈、R₉ 及 R₁₀ 為 H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CN、O-(C₁~C₆)-烷基、O-(C₂~C₆)-烯基、O-(C₂~C₆)-炔基、O-SO₂-(C₁~C₄)-烷基、(C₁~C₆)-烷基、(C₂~C₆)-烯基或 (C₂~C₆)-炔基，其中烷基、烯基及炔基可被 F、Cl 或 Br 取代一次以上；

R₁ 及 R₂ 為 H；

相互無關之 R₃、R₄、R₅ 及 R₆ 為 H、F、Cl、Br、NO₂、CN、O-R₁₂、S-R₁₂、COOR₁₂、N(R₁₃)(R₁₄)、N(R₁₃)COR₁₅、(C₁~C₆)-烷基、(C₂~C₆)-烯基、(C₂~C₆)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基或 (C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基，其中烷基、環烷基、伸烷基、烯基及炔基可被 F、Cl、Br、OR₁₂、COOR₁₂ 或 N(R₁₆)(R₁₇)取代一次以上；

R₁₁ 為 OR₁₂ 或 N(R₁₈)(R₁₉)；

五、發明說明(7)

R12 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基，其中烷基、烯基及炔基可被 F、Cl、Br、OH 或 O-(C₁~C₄)-烷基取代一次以上；

相互無關之 R13 及 R14 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或 SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或 CONH₂ 取代至多兩次；

或 R13 及 R14 之基和氮原子鍵結所形成的 3~7-員、飽和雜環可含多至 2 個取自 N、O 或 S 之基的另外雜原子，其中雜環可被 F、Cl、Br、OH、酮基、N(R20)(R21)或 (C₁~C₄)-烷基取代至多三次；

相互無關之 R16 及 R17 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或 SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、

五、發明說明(8)

OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、
CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或
CONH₂取代至多兩次；

或 R16 及 R17 之基和氮原子鍵結所形成的 3~7-
員、飽和雜環可含多至 2 個取自 N、O 或 S
之基的另外雜原子，其中雜環可被 F、Cl、
Br、OH、酮基、N(R20)(R21)或(C₁~C₄)-烷
基取代至多三次；

相互無關之 R18 及 R19 為 H、(C₁~C₈)-烷基、
(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷
基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-
(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或
SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、
OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、
CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或
CONH₂取代至多兩次；

或 R18 及 R19 之基共同和氮原子鍵結所形成的
3~7-員、飽和雜環可含多至 2 個取自 N、O
或 S 之基的另外雜原子，其中雜環可被 F、
Cl、Br、OH、酮基、N(R20)(R21)或
(C₁~C₄)-烷基取代至多三次；

相互無關之 R22 及 R23 為 H、(C₁~C₈)-烷基、

五、發明說明 (9)

(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或SO₂-苯基，其中苯環可被F、Cl、CN、OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或CONH₂取代至多兩次；

或 R22 及 R23 之基共同和氮原子鍵結所形成的3~7-員、飽和雜環可含多至2個取自N、O或S之基的另外雜原子，其中雜環可被F、Cl、Br、OH、酮基、N(R20)(R21)或(C₁~C₄)-烷基取代至多三次；

R15 為(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基，其中烷基、環烷基、伸烷基、烯基及炔基可被F、NH₂、NH(C₁~C₄)-烷基、N[(C₁~C₄)-烷基]₂、OH、O-(C₁~C₄)-烷基、O-(C₂~C₄)-烯基或O-CO-(C₁~C₄)-烷基、COOR12、CON(R13)(R14)、雜芳基、(C₆~C₁₀)-芳基或(C₆~C₁₀)-芳基-(C₁~C₄)-伸烷基取代一次以上，其中雜芳基及芳基可被O-(C₁~C₄)-烷基所取代，其中烷基可被F取

五、發明說明 (10)

代一次以上，或為 F 或 Cl；

相互無關之 R20 及 R21 為 H、(C₁~C₈)-烷基、
(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷
基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₁~C₄)-伸烷基、COO-
(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或
SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、
OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、
CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或
CONH₂ 取代至多兩次；

以及其生理學上可忍受之鹽類。

最佳的式 I 化合物為具有下列一種或多種之基：

相互無關之 R7、R8、R9 及 R10 為 H、F 或 Cl；

R1、R2 及 R6 為 H；

相互無關之 R3、R4、R5 及 R6 為 H、Cl、

COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或 NHCOR15；

R11 為 OR12、N(R18)(R19)；

R12 為 H 或 (C₁~C₄)-烷基；

R18、R19 為 H 或 (C₁~C₄)-烷基；

R15 為 (C₁~C₄)-烷基，其中烷基可被 COOH 所取
代，或為 COOH；

相互無關之 R20 及 R21 為 H、(C₁~C₈)-烷基、
(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷

五、發明說明 (11)

基、 $(C_3 \sim C_7)$ -環烷基- $(C_1 \sim C_4)$ -伸烷基、 $COO-$ $(C_1 \sim C_4)$ -烷基、 $COO-(C_2 \sim C_4)$ -烯基、苯基或 SO_2 -苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、OH、 $(C_1 \sim C_6)$ -烷基、 $O-(C_1 \sim C_6)$ -烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 $COOH$ 、 $COO-(C_1 \sim C_6)$ -烷基或 $CONH_2$ 取代至多兩次；

以及其生理學上可忍受之鹽類。

取代物 R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17、R18、R19、R20、R21、R22 或 R23 內之烷基可為直鏈或支鏈。

若基或取代物於式 I 化合物內出現一次以上，例如 O-R12，則其相互無關並且可和所述之定義全部相同或不同。

本發明係有關式 I 之化合物，其消旋物、消旋混合物及純鏡像異構物之型態，以及其非鏡像異構物和其之混合物。

由於醫藥上可忍受鹽類和起始化合物或基礎化合物比較於水中有較高的溶解度，故其特別適合做為醫藥上的用途。該鹽類必需擁有一種醫藥上可忍受之陰離子或陽離子。根據本發明化合物適合之醫藥上可忍受酸加成鹽類為無機酸，例

五、發明說明 (12)

如，鹽酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸；以及有機酸，例如，醋酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖庚酸、羥乙酸、2-羥乙磺酸、乳酸、乳糖醛酸、順丁烯二酸、羥丁二酸、甲磺酸、琥珀酸、對-甲苯磺酸和酒石酸等之鹽類。適合之醫藥上可忍受鹼式鹽為銨鹽、鹼金屬鹽(例如鈉鹽和鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鎂鹽和鈣鹽)、胺丁三醇(2-胺基-羥甲基-1,3-丙二醇)、二乙醇胺、離胺酸或仲乙二胺。

例如三氟醋酸鹽之含陰離子的醫藥上不可忍受鹽類，由於為製備或純化醫藥上可忍受鹽類之有用中間物和/或做為例如活體外的非治療用途，故亦屬於本發明的範圍內。

以”生理學上功能性衍生物”一詞表示此根據本發明式 I 化合物的生理學上可忍受衍生物，例如，可投與例如人類之哺乳動物而形成(直接或間接)式 I 或其活性代謝物的化合物。

生理學上功能性衍生物亦包括根據本發明化合物之前驅藥(prodrugs)，其說明於例如 H. Okada 等人，*Chem. Pharm. Bull.*，1994，42，57~61 中。該前驅藥可於活體內被代謝成本發明

五、發明說明 (13)

之化合物。該前驅藥本身可能具活性或不具活性。

本發明化合物亦可存在多種不同型態，例如，非結晶及結晶的多種形態。本發明化合物的全部不同形態亦屬於本發明之範圍內，並且為本發明之另一種態樣。

因此，"根據式 I 之化合物"指上述式 I 之化合物及其鹽類、溶劑合物及此處所述之生理學上功能性衍生物。

式 I 化合物亦可與其他活性化合物共同投與。

欲達到生物學上效果所需的式 I 化合物劑量決定於許多因素，例如，所選擇之特定化合物、使用之目的、投藥方法及病人的臨床狀況。一般而言，每日劑量之範圍為每公斤體重從 0.3 毫克至 100 毫克(典型為從 3 毫克至 50 毫克)，例如，3~10 毫克/公斤/天。靜脈投與的劑量可，例如，從 0.3 毫克至 1.0 毫克/公斤，經由每分鐘每公斤體重 10 納克至 100 納克速度的靜脈注入法投與。適合該用途的注入液每毫升內可含，例如，0.1 納克至 10 毫克，典型為從 1 納克至 10 毫克。單獨劑量內可含例如 1 毫克至 10 公克的

五、發明說明 (14)

活性化合物。因此，注射針劑內可含例如 1 毫克至 100 毫克，以及例如錠劑或膠囊之口服個別劑型內可含例如 1.0 至 1,000 毫克，典型為從 10 至 600 毫克。式 I 化合物可依上述進行投與，或較佳為配合可忍受賦形劑之醫藥組成物共同投與。賦形劑必需與組成物內之其他成分相容，並且對病人的健康無害。賦形劑可為固態或液態或二者兼之，並且以和化合物製成單獨劑量較佳，例如，以活性化合物重量計製成含 0.05% 至 95% 的錠劑。亦可加入其他醫藥上活性物質，包括根據式 I 的其他化合物。可利用已知製藥學方法製備根據本發明之醫藥組成物，其大致上為使有效成分混合醫藥上可忍受之賦形劑和/或其他輔助物質。

本發明之醫藥組成物適合的投藥方式為口服、直腸內、局部、經口(例如，舌下)及非經口(例如，皮下、肌肉內、皮內或靜脈內)，但最適合的投藥方式得視個體的狀況、治療的性質和嚴重程度及式 I 化合物的性質而定。包覆和包覆緩釋配方亦屬於本發明的範圍內。較佳之配方為具有抗酸及抗胃酸的特性。適合的抗胃酸包覆膜包括纖維素醋酸酐酸鹽、聚醋酸乙烯酐酸鹽、羥丙

五、發明說明 (15)

基甲基纖維素酞酸鹽及甲基丙烯酸和甲基甲基丙烯酸鹽之陰離子聚合物。

適合口服投與的醫藥化合物有各種不同的形式，例如，含有特定劑量之式 I 化合物的膠囊、藥片、口含片(sucking tablets)或錠劑；可為粉末或顆粒；可為溶於水性或非水性液體的溶液或懸浮液；或可為油溶於水或水溶於油之乳劑。如所述，可利用任何適合的製藥方法製備上述組成物，其包括使活性成分和賦形劑(其可由一種或多種另外成分所組成)相接觸的步驟。一般而言，組成物之製備為藉活性化合物和液態和/或細分開固體賦形劑均勻和均質化的混合，其後需要時將該產品壓鑄成形。因此，適當添加一種或多種另外成分的化合物粉末或顆粒經擠壓或模鑄而製成例如錠劑。例如粉末或顆粒之暢流型化合物可於適合之機器內擠壓成壓製錠劑，並適當地混合結合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑和/或一種(數種)表面活性/分散劑。粉狀化合物可於適合之機器內在加入惰性液態稀釋劑之後以鑄模製成模鑄錠劑。

適合經口(舌下)投與的醫藥組成物包括口含片，其含式 I 化合物及通常為蔗糖和阿拉伯膠或

五、發明說明 (16)

黃耆膠之調味劑；以及化合物中混合例如明膠和甘油或蔗糖和阿拉伯膠之惰性基底的菱形糖。

較佳之非經口投與的適合醫藥組成物包括式 I 化合物的滅菌溶液製劑，其和受贈者之血液呈等張狀態較佳。上述製劑較佳為以靜脈注射投與，但亦可經由皮下、肌肉內或皮內注入。此製劑之化合物以混合水較佳，並將溶液滅菌後使其與血液呈等張狀態。一般而言，根據本發明之可注射組成物含以重量計 0.1 至 5% 的活性化合物。

直腸投與之適合醫藥組成物以單獨劑量之塞劑較佳。製備時可將式 I 之化合物混合一種或多種習知的固態賦形劑，例如，可可脂，然後再模鑄該混合物。

較佳之局部皮膚塗敷用的適合醫藥組成物為軟膏、乳霜、藥水、糊劑、噴劑、霧劑或油劑。可運用的賦形劑為凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、酒精及混合兩種或多種上述之物質。其活性成分的濃度通常為以化合物重量計 0.1 至 15%，例如，從 0.5 至 2%。

亦可經皮投與。適合經皮投與的醫藥組成物為可長期和表皮緊密接觸的硬膏劑。此類硬膏劑

五、發明說明 (17)

為使活性化合物溶於水溶液內，需要時加以緩衝化並溶解和/或分散於黏合劑內，或分散於聚合物內。活性化合物適合的濃度為約從 1% 至 35%，較佳為從約 3% 至 15%。該活性化合物可藉由電子傳遞或電離透析而被釋出，其說明於例如 *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318(1986)。

下列適合做為混合製劑的另外活性化合物：

Rote Liste[紅色目錄]2001，第 12 章內所列舉的全部抗糖尿病劑。其可與本發明之式 I 化合物相結合而具有協同作用的效果。此種活性化合物之結合可藉由分開投與活性化合物的方式，或以混合數種活性化合物之組合製劑共同投與。下列大部分的活性化合物均揭示於美國藥典 USAN 和國際藥品名稱字典、美國藥典、Rockville 2001 內。

抗糖尿病劑包括胰島素及胰島素衍生物，例如 Lantus[®] (請看 www.lantus.com) 或 HMR 1964、速效胰島素(請看 US 6,221,633)、GLP-1 衍生物、揭示於丹麥諾華公司 WO 98/08871 的藥物，以及可有效口服之降血糖活性化合物。

較佳之有效口服降血糖活性化合物包括磺醯脲、雙胍類 (biguanidines)、咪喹尼

五、發明說明 (18)

(meglitinides)、 噁 二 唑 啉 二 酮 (oxadiazolidinediones)、 噻 唑 烷 二 酮 (thiazolidinediones)、 葡萄糖苷酶抑制劑、升血糖激素拮抗劑、GLP-1 激動劑、鈣管道開放劑、揭示於丹麥諾華公司 WO 97/26265 和 WO 99/03861 的藥物、胰島素增敏劑、和刺激葡萄糖新生和/或肝糖酵解相關的肝酵素抑制劑、例如抗高血脂活性化合物和抗脂質增高活性化合物之化合物、可改變脂肪代謝之化合物、可降低食物攝取量之化合物、PPAR 及 PXR 激動劑，以及作用於 ATP-相關之 beta 細胞鉀管道的活性化合物。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合膽固醇還原酶(HMGCoA reductase)抑制劑共同投與，例如，西馬他丁(smivastatin)、弗瓦他丁(fluvastatin)、波瓦他丁(pravastatin)、羅瓦他丁(lovastatin)、歐托瓦他丁(atorvastatin)、希瑞瓦他丁(cerivastatin)或洛斯維他丁(rosuvastatin)。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合膽固醇吸收抑制劑共同投與，例如，依辛嘜(ezetimibe)、頂奎塞(tiqueside)或帕瑪奎塞(pamaqueside)。

五、發明說明 (19)

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合 PPAR 伽瑪激動劑共同投與，例如，羅格列酮 (rosiglitazone)、毗格列酮 (pioglitazone)、JTT-501 或 GI 262570。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合 PPAR 阿爾發激動劑共同投與，例如，GW 9578 或 GW 7647。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合 PPAR 阿爾發/伽瑪激動劑之混合物共同投與，例如，GW 1536、AVE 8042、AVE 8134 或 AVE 0847，或如 PCT/US00/11833、PCT/US00/11490 或 DE 10142734.4 中所述。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合非貝特 (fibrate) 共同投與，例如，非諾貝特 (fenofibrate)、氯貝特 (clofibrate) 或苯紮貝特 (bezafibrate)。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合 MTP 抑制劑共同投與，例如，因塔派德 (implitapide)、BMS-201038 或 R-103757。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合膽汁酸抑制劑 (請看，例如 US6,245,744 或 US6,221,897) 共同投與，例如，HMR 1741。

五、發明說明 (20)

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合 CETP 抑制劑共同投與，例如，JTT-705。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合聚合膽汁酸吸附劑共同投與，例如，消膽胺 (cholestyramine) 或可列維拉 (colesevelam)。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合 LDL 受體誘導劑 (請看 US6,342,512) 共同投與，例如，HMR 1171 或 HMR 1586。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合 ACAT 抑制劑共同投與，例如，艾西密 (avasimibe)。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合抗氧化劑共同投與，例如，OPC-14117。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合脂蛋白脂肪酶抑制劑共同投與，例如，NO-1886。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合 ATP 檸檬酸鹽解離酶抑制劑共同投與，例如，SB-204990。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合鯊烯合成酶 (squalene synthetase) 抑制劑共同投與，例如，BMS-188494。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合脂

五、發明說明 (21)

蛋白(a)拮抗劑共同投與，例如，C1-1027 或菸鹼酸。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合脂肪酶抑制劑共同投與，例如，羅氏纖(orlistat)。

本發明之一具體例中，式 I 化合物為結合胰島素共同投與。

在一具體例中，式 I 化合物為結合磺醯脲共同投與，例如，甲苯磺丁脲(tolbutamide)、膠苯克嘜(glibenclamide)、膠皮辛(glipizide)或膠咪皮瑞(glimepiride)。

在一具體例中，式 I 化合物為結合雙胍類共同投與，例如，二甲雙胍(metformin)。

又另一具體例中，式 I 化合物為結合咪啉尼共同投與，例如，瑞巴膠尼(repaglinide)。

在一具體例中，式 I 化合物為結合噻唑烷二酮共同投與，例如，特格列酮(troglitazone)、西格列酮(ciglitazone)、毗格列酮、羅格列酮或 Reddy 博士研究基金會揭示於 WO 97/41097 的化合物，其特別指 5-[[4-[3,4-二氫-3-甲基-4-氧基-2-噻唑啉基甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮。

在一具體例中，式 I 化合物為結合 α -葡萄糖苷酶抑制劑共同投與，例如，嘜膠醇(miglitol)

五、發明說明 (22)

或安卡糖(acarbose)。

在一具體例中，式 I 化合物為結合作用於 ATP-相關之 beta 細胞鉀管道的活性化合物共同投與，例如，甲苯磺丁脲、膠苯克嗒、膠皮辛、膠咪皮瑞或瑞巴膠尼。

在一具體例中，式 I 化合物為結合上述一種以上的化合物共同投與，例如，結合磺醯脲和二甲雙胍、磺醯脲和安卡糖、瑞巴膠尼和二甲雙胍、胰島素和磺醯脲、胰島素和二甲雙胍、胰島素和羅瓦他丁，等等。

另一具體例中，式 I 化合物為結合 CART 調節劑[請看”古柯鹼-安非他命調節轉錄本(CART)對小白鼠之能量代謝、焦慮及嘔吐的影響”Asakawa, A 等人；M：激素和代謝之研究(2001)，33(9)，554~558]；NPY 拮抗劑(例如，茶-1-磺酸{4-[(4-胺喹唑啉-2-基胺)甲基]環己基甲基}醯胺鹽酸化物(CGP 71683A))；MC4 激動劑(例如，1-胺-1,2,3,4-四氫-茶-2-羧酸[2-(3a-苯甲基-2-甲基-3-氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡唑[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯苯)-2-氧乙基]醯胺(WO 01/91752))；阿立新(orexin)拮抗劑(例如，1-(2-甲基苯并呋唑-6-基)-3-[1,5]茶啉-4-基脲鹽酸化

五、發明說明 (23)

物 (SB-334867-A)) ; H3 激動劑 (3-環己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氫咪唑[4,5-c]吡啶-5-基)-丙烷-1-酮草酸鹽 (WO 00/63208)) ; TNF 激動劑 ; CRF 拮抗劑 (例如 , [2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三氮氣-4-基]二丙胺 (WO 00/66585)) ; CRF BP 拮抗劑 [例如 , 尿可素 (urocortin)] ; 尿可素激動劑 ; β 3-激動劑 (例如 , 1-(4-氯-3-甲磺醯基甲基-苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧)乙基胺]乙二醇鹽酸化物 (WO 01/83451)) ; MSH (色素細胞激素) 激動劑 ; CCK-A 激動劑 (例如 , {2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-環己基乙基)噻唑-2-基胺甲磺基]-5,7-二甲基吡啶-1-基}醋酸三氟醋酸鹽 (WO 99/15525)) ; 血清素重攝取抑制劑 [例如 , 左旋苯氟拉明 (dexfenfluramines)] ; 血清素和正腎上腺素之混合化合物 (例如 , WO 00/71549) ; 5HT 激動劑 , 例如 , 1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)六氫吡啶草酸鹽 (WO 01/09111) ; 旁貝素 (bombesin) 激動劑 ; 甘丙素 (galanin) 拮抗劑 ; 生長激素 (例如 , 人類生長激素) ; 生長激素釋放化合物 (第三丁基 6-苯甲氧基-1-(2-二異丙基-胺基乙基胺甲磺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸鹽 (WO 01/85695)) ; TRH 激動劑 (請看 , 例如 EP 0

五、發明說明 (24)

462 884)；去偶合蛋白 2-或 3-調節劑；纖瘦素 (leptin) 激動劑 [請看，例如 Lee, Daniel W. ; Leinung, Matthew C. ; Rozhavskaya-Arena, Marina ; Grasso, Patricia, 有效治療肥胖之纖瘦素激動劑。Drugs of the Future³(2001), 26(9),873~881] ； DA 激動劑 [溴隱亭 (bromocriptine)、多普辛 (doprexin)] ；脂肪酶/澱粉酶抑制劑 (例如，WO 00/40569) ；PPAR 調節劑 (例如，WO 00/78312) ；RXR 調節劑或 TR β -激動劑等共同投與。

本發明之一具體例中，其附加的活性化合物為纖瘦素；請看，例如”纖瘦素治療用途之展望”，Szlvador, Javier ; Gomez-Ambrosi, Javier ; Fruhbeck, Gema, 藥物治療的專家意見 (2001),2(10),1615~1622。

在一具體例中，其附加的活性化合物為右旋安非他命或安非他命。

在一具體例中，其附加的活性化合物為苯氟拉明 (fenfluramine) 或左旋苯氟拉明。

又另一具體例中，其附加的活性化合物為諾美婷 (sibutramine)。

在一具體例中，其附加的活性化合物為羅氏

五、發明說明 (25)

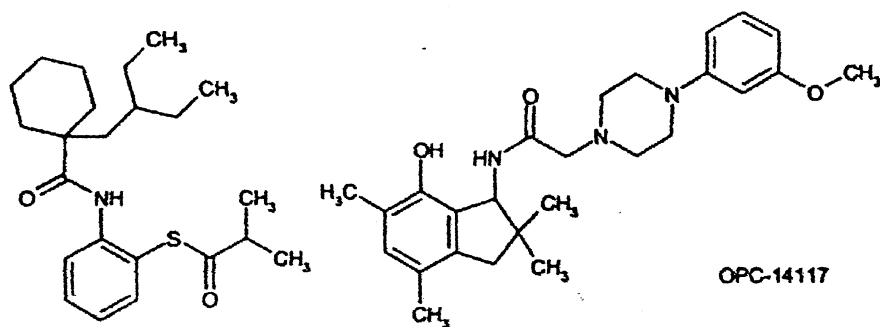
纖。

在一具體例中，其附加的活性化合物為氯苯
咪咧啉(mazindol)或苯丁胺(phentermine)。

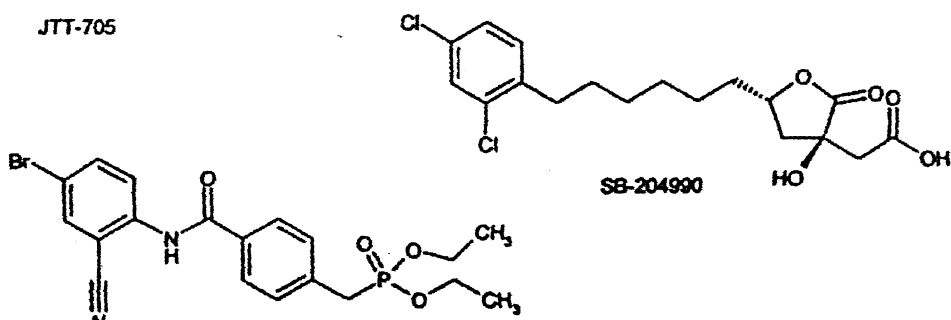
在一具體例中，式 I 化合物為結合粉粒體物
料共同投與，其以不可溶粉粒體物料較佳[請
看，例如刺槐/Caromax[®](Zunft H J.等人；治療
高膽固醇血症的刺槐漿製備物，高階治療法
(2001 年 9 月~10 月)，18(5)，230~6)，Caromax
為來自 Nutrinova 公司的含刺槐產品，營養專家
及食物配料 GmbH, Industriepark Höchst, 65926
Frankfurt/Main]。和 Caromax[®]結合的方式可混合
於同一製劑或式 I 化合物和 Caromax[®]分開投
與。依此，Caromax[®]亦可摻於食物內投與，例如
於烘烤製品或全穀片條內。

應瞭解適當地與上述一種或多種化合物結合，並
且視需要添加一種或多種其他醫藥活性物質的本
發明化合物仍屬於本發明之範圍內。

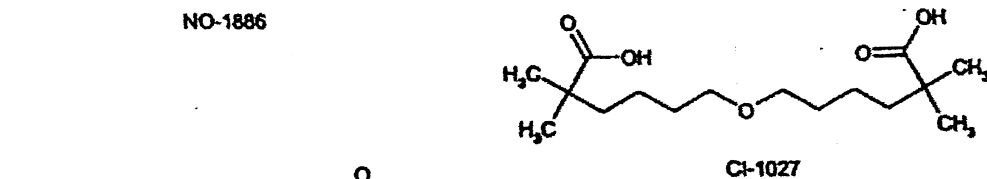
五、發明說明 (26)



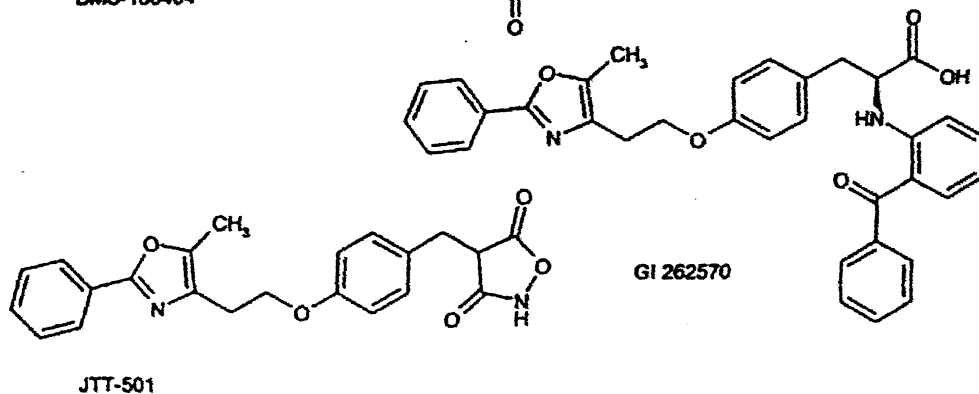
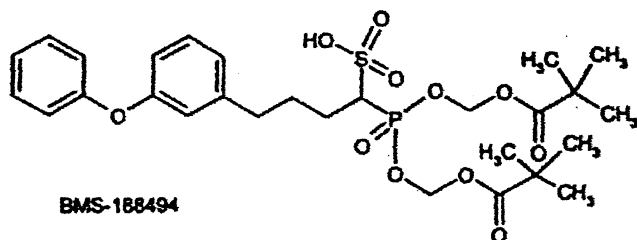
JTT-705



NO-1886



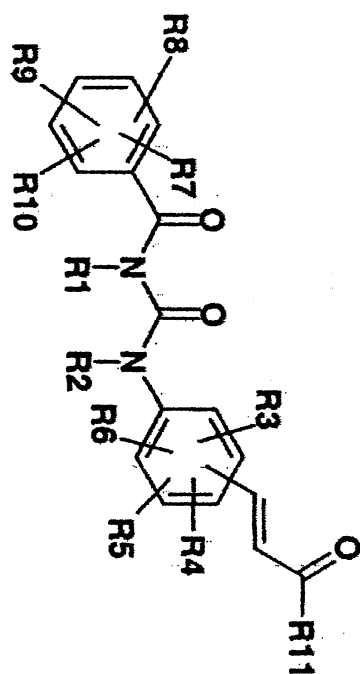
BMS-188494



JTT-501

下述引用之具體例為僅供說明的用途，而本發明並非侷限於該所述的具體例。

表 1：式 I 之具體例



實例	R7,R8,R9,R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	連結	R11	MS*
1	4-Cl,2-F,H,H	H	H	H	H	H	H	C-2	OH	ok
2	2-Cl,4-F,5-F,H	H	H	H	H	H	H	C-2	OH	ok
3	2-Cl,4-F,5-F,H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCH ₃	6-H	C-2	OH	ok
4	2-Cl,4-F,5-F,H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCOOH	6-H	C-2	OH	ok
5	2-Cl,4-F,5-F,H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCH ₂ COOH	6-H	C-2	OH	ok
6	2-Cl,4-F,5-F,H	H	H	3-H	4-H	5-NHCO(CH ₂) ₂ COOH	6-H	C-2	OH	ok
7	2-Cl,4-F,5-F,H	H	H	3-H	4-COOH	5-H	6-H	C-2	OH	ok
8	2-Cl,4-F,5-F,H	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	C-5	OH	ok

9	4-Cl,2-F,H,H	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	C-5	OH	ok
10	2-Cl,4-F,5-F,H	H	H	3-H	4-H	5-H	6-H	C-2	OCH ₃	ok
11	2-Cl,4-F,5-F,H	H	H	3-H	4-COOCH ₃	5-H	6-H	C-2	OCH ₃	ok
12	2-Cl,4-F,5-F,H	H	H	3-H	4-COOH	5-H	6-H	C-2	OCH ₃	ok
13	2-Cl,4-F,5-F,H	H	H	H	H	H	H	C-2	N(CH ₃) ₂	ok
14	2-Cl,4-F,5-F,H	H	H	H	H	H	H	C-2	NH ₂	ok

已知“MS 為 ok”意指以質譜儀或 HPLC/MS 測定，並於該光譜中測量其莫耳高峰(莫耳質量+H⁺)。

五、發明說明 (29)

式 I 化合物具有利於糖代謝的特性；特別是，其可降低血糖濃度而因此適合治療第二型糖尿病。此化合物可直接或結合其他降血糖活性化化合物(抗糖尿病劑)共同投與。

式 I 化合物更適合治療糖尿病末期的損傷，例如，腎病、視網膜病、神經變性病和心血管梗塞、心肌梗塞、末梢動脈血管阻塞性疾病、血栓症、動脈粥樣硬化症、X 症候群、肥胖、發炎、免疫性疾病、例如愛滋病之自體免疫性疾病、氣喘、骨質疏鬆症、癌症、乾癬、阿茲罕莫症、精神分裂症和感染性疾病。

以下述方法測定化合物的活性：

肝糖磷解酶 a 活性測定

藉觀察無機磷酸鹽之釋出反向控制葡萄糖 1-磷酸鹽合成肝糖以測定化合物對活性型肝糖磷解酶(Gpa)活動的影響。全部反應均進行於重覆判定之 96-孔微滴定盤(半區平盤，Costar No.3696)，在下列特定波長於複式掃描酵素免疫分析判讀儀(Lab Systems，芬蘭)內測定反應產物吸光率的變化。為測定 GPa 於反向的酵素活性，根據 Engers 等人所述一般的方法(Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem.

五、發明說明 (30)

1970, 7月; 48(7): 746~754)測定葡萄糖 1-磷酸鹽轉換成肝糖及無機磷鹽, 但經過下列的修飾: 人類肝糖磷解酶 a[例如含 0.76 毫克蛋白質/毫升 (Aventis Pharma Deutschland GmbH)]溶於緩衝溶液 E(25 毫莫耳 β -甘油磷酸, pH7.0, 1 毫莫耳 EDTA 及 1 毫莫耳 dithiothreitol), 以緩衝溶液 T 稀釋 (50 毫莫耳 Hepes, pH7.0; 100 毫莫耳 KCl; 2.5 毫莫耳 EDTA; 2.5 毫莫耳 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), 然後加入 5 毫克肝糖/毫升至濃度為 10 微克蛋白質/毫升。於 DMSO 內將測試物質製備成 10 毫莫耳溶液, 並以緩衝溶液 T 稀釋成 50 微莫耳。10 微升之 37.5 毫莫耳葡萄糖溶於緩衝溶液 T 及 5 毫克/毫升肝糖內, 並且在 10 毫升溶液內加入 10 微升人類肝糖磷解酶 a(10 微克蛋白質/毫升)及 20 微升之 2.5 毫莫耳葡萄糖 1-磷酸鹽。加入 10 微升緩衝溶液 T(0.1% DMSO)以測定無測試物質時的肝糖磷解酶 a 活動的基礎值。於室溫下培養混合物 40 分鐘, 然後利用 Drueckes 等人所述一般的方法 (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem. 1995, 9月1日; 230(1): 173~177)測定釋出的無機磷酸鹽, 但經過下列的修飾: 50 微升酵素混合物中加入

五、發明說明 (31)

7.3 毫莫耳鉬酸鉍的 50 微升反應終止液；10.9 毫莫耳醋酸鋅；3.6%維生素 C；0.9%的 SDS。於 45°C 培養 60 分鐘之後，於 820 納米下測其吸光度。為了測定背景吸光度，於另外測試中在加入葡萄糖 1-磷酸鹽溶液後立刻加入反應終止液。為了測定試管內測試物質對肝糖磷解酶 a 的各別抑制效果，此試驗為利用 10 微莫耳濃度之測試物質。

表 2 生物學活性

編號	10 微莫耳 下之抑制%
1	100
2	101
3	95
4	95
5	96
6	92
7	96

編號	10 微莫耳 下之抑制%
8	96
9	84
10	83
11	91
12	104
13	91
14	90

從表中可觀察出式 I 化合物可抑制肝糖磷解酶 a 的活動，因此適合做為降血糖的藥物。故其特別適合做為第二型糖尿病的預防和治療藥物。

製備方法之實例詳述如下；

以類似的方法可得到其餘的式 I 化合物：

實例 2：

3-{2-[3-(2-氯-4,5-二氟苄基)脲基]苯基}丙烯酸

五、發明說明 (32)

(a) 2-氯-4,5-二氯苄鹽基異氰酸酯

加入 1.5 克當量草鹽氣及回流加熱 16 小時之後，將 2-氯-4,5-二氯苄鹽胺溶於二氯甲烷。在真空下濃縮反應混合物，並且在不純化下用於步驟 b。

(b) 3-{2-[3-(2-氯-4,5-二氯苄鹽基)脲基]苯基}丙烯酸

將 0.41 克(2.5 毫莫耳)3-(2-胺基苯)丙烯酸加入溶於 6 毫升乙腈之來自步驟 a 的 0.76 克(3.5 毫莫耳) 2-氯-4,5-二氯苄鹽基異氰酸酯，並於 40 °C 下使混合物反應 2 小時。待混合物冷卻至室溫之後，過濾出沈澱物後以乙腈洗兩次並乾燥之。可得到 0.72 克(76%)的產物。

以相關的胺丙烯酸及相關的異氰酸酯根據類似實例 2 的方法製備實例 1、8、9 和 10。

實例 3：

3-{4-乙鹽胺-2-[3-(2-氯-4,5-二氯苄鹽基)脲基]苯基}丙烯酸

(a) 甲基 3-{2-[3-(2-氯-4,5-二氯苄鹽基)脲基]-4-硝苯基}丙烯酸酯

使 1.0 克(4.5 毫莫耳)甲基 3-(2-胺基-4-硝苯基)丙烯酸酯[以硝酸脲於濃硫酸中硝化甲基 3-(2-

五、發明說明 (33)

胺苯基)丙烯酸]於6毫升乙腈中和0.98克(4.5毫莫耳)2-氯-4,5-二氯苄鹽基異氰酸酯(實例2a)反應,其反應混合物於室溫下攪拌30分鐘。過濾出沈澱物後以二乙醚清洗並乾燥。可得到1.96克(96%)的產物。

(b) 甲基 3-{4-胺基-2-[3-(2-氯-4,5-二氯苄鹽基)脲基]苯基}-丙烯酸酯

1.9 克(4.3 毫莫耳)甲基 3-{2-[3-(2-氯-4,5-二氯苄鹽基)脲基]-4-硝苯基}丙烯酸酯於100毫升醋酸乙酯中加熱至沸點,然後加入4.86克(21.6毫莫耳)SnCl₂一水化物。一小時後,待混合物冷卻至室溫,以10%碳酸氫鈉溶液調整至pH8。過濾出沈澱物後以甲醇清洗。以水清洗其有機相兩次,然後真空乾燥及濃縮。所得到的產物在不進一步純化下用於步驟c。

(c) 甲基 3-{4-乙鹽胺-2-[3-(2-氯-4,5-二氯苄鹽基)脲基]苯基}-丙烯酸酯

0.70 克(1.7 毫莫耳)甲基 3-{4-胺基-2-[3-(2-氯-4,5-二氯苄鹽基)脲基]苯基}-丙烯酸酯中加入6毫升正-甲基吡咯啉酮、1.11 克(3.4 毫莫耳)碳

五、發明說明 (34)

酸鉍及 0.27 克 (3.4 毫莫耳) 乙醯氯，並將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。然後以水稀釋並以醋酸乙酯萃取。以水清洗其有機相，並乾燥和濃縮。可得到 0.65 克 (85%) 的產物。

(d) 3-{4-乙醯基-2-[3-(2-氯-4,5-二氟苄基)脲基]苯基}丙烯酸

將 0.65 克 (1.4 毫莫耳) 苯基 3-{4-乙醯基-2-[3-(2-氯-4,5-二氟苄基)脲基]苯基}丙烯酸酯溶解於 8 毫升的四氫呋喃，然後加入 8 毫升水和 0.17 克 (7.2 毫莫耳) 氫氧化鋰。於室溫 15 小時之後，以 2N 鹽酸使混合物呈酸性再以醋酸乙酯萃取。乾燥和濃縮其有機相，然後於二乙醚中攪拌。過濾其沈澱物，而得到 77 毫克 (13%) 的產物。

熔點：196°C，分解狀態

實例 7：

4-[3-(2-氯-4,5-二氟苄基)脲基]-3-(2-甲氧基羰基乙烯基)-苯甲酸

將 0.22 克 (0.5 毫莫耳) 甲基 4-[3-(2-氯-4,5-二氟卡基)脲基]-3-(2-甲氧基羰基乙烯基)苯甲酸酯 (實例 11c) 溶於 10 毫升 THF 內，然後加入 10 毫升水及 0.06 克 (2.4 毫莫耳) 氫氧化鋰。2 小

五、發明說明 (35)

時之後，以 2N 鹽酸使混合物呈酸性；然後以醋酸乙酯萃取和濃縮。在製備 HPLC(透析管柱：Waters Xterra™MS C₁₈，5 微米，30x100 毫米，流動相：A：水+0.2%三氟醋酸，B：乙腈，梯度：2.5 分 90%A/10% B 至 17.5 分 10% A/90% B) 之後可得到 0.02 克(10%)的產物。

熔點：99°C

實例 11：

甲基 4-[3-(2-氯-4,5-二氟苄基)胺基]-3-(2-甲氧基羰基乙烯基)-苯甲酸酯

(a) 甲基 4-胺基-3-碘苯甲酸酯

將 10.4 克(68.8 毫莫耳) 甲基 4-胺苯甲酸酯溶於 100 毫升醋酸內，然後加入 11.17 克(68.8 毫莫耳)溶於 100 毫升醋酸的一氯化碘。將溫度加熱至 30°C 以利反應之進行。在置於室溫下一小時之後，將混合物傾倒於 10%碳酸氫鈉溶液，然後以二氯甲烷進行萃取；乾燥和濃縮其有機相。可得到 14 克(73%)所欲之產物。

(b) 甲基 4-胺基-3-(2-甲氧基羰基乙烯基)- 苯甲酸酯

於 120°C 及 140 瓦之微波爐內在氫氣下將 0.5 克(1.8 毫莫耳)甲基 4-胺基-3-碘苯甲酸酯、

五、發明說明 (36)

1.1 克當量丙烯酸酯、2.5 克當量碳酸鉍、1 克當量 $(^n\text{Bu})_4\text{NH}\text{SO}_4$ 、0.1 克當量三苯膦、0.1 克當量醋酸鉍、2 毫升乙腈和 2 毫升水加熱 5 分鐘。將醋酸乙酯加入反應混合物中，然後全部以水清洗並乾燥和濃縮。所得到 0.3 克 (71%) 產物在不進一步純化下用於步驟 c 的反應。

(c) 甲基 4-[3-(2-氯-4,5-二氟苄基)胺基]-3-(2-甲氧基羰基乙烯基)-苯甲酸酯

從甲基 4-胺基-3-(2-甲氧基羰基乙烯基)-苯甲酸酯及 2-氯-4,5-二氟苄基異氰酸酯以類似實例 3a 的方法製備甲基 4-胺基-3-(2-甲氧基羰基乙烯基)-苯甲酸酯。

熔點：183°C

實例 12：

(a) 4-胺基-3-碘苯甲酸

溶於 100 毫升甲醇及 100 毫升水的 1.73 克 (43.4 毫莫耳) 氫氧化鈉中加入 6.0 克 (21.7 毫莫耳) 4-胺基-3-碘苯甲酸酯，然後於室溫下將混合物攪拌 16 小時。以 2N 鹽酸使其調節至 pH9，然後以醋酸乙酯萃取。乾燥和濃縮其有機相。可得到 5.1 克 (89%) 所欲之產物。

(b) 4-胺基-3-(2-甲氧基羰基乙烯基)苯甲酸

五、發明說明 (37)

於 120°C 及 140 瓦之微波爐內在氫氣下將 0.5 克 (1.9 毫莫耳) 4-胺基-3-碘苯甲酸、0.18 克 (2.1 毫莫耳) 甲基丙烯酸酯、1.54 克 (4.8 毫莫耳) 碳酸鉍、0.64 克 (1.9 毫莫耳) $(^n\text{Bu})_4\text{NHSO}_4$ 、0.05 克 (0.2 毫莫耳) 三苯膦和 0.04 克 (0.2 毫莫耳) 醋酸鉍、1.5 毫升乙腈和 1.5 毫升水加熱 5 分鐘。將醋酸乙酯加入反應混合物中，然後全部以水清洗並乾燥和濃縮。所得之粗產物在不進一步純化下用於步驟 c 的反應。

(c) 4-[3-(2-氯-4,5-二氟苄基)脲基]-3-(2-甲氧基羰基乙烯基)-苯甲酸

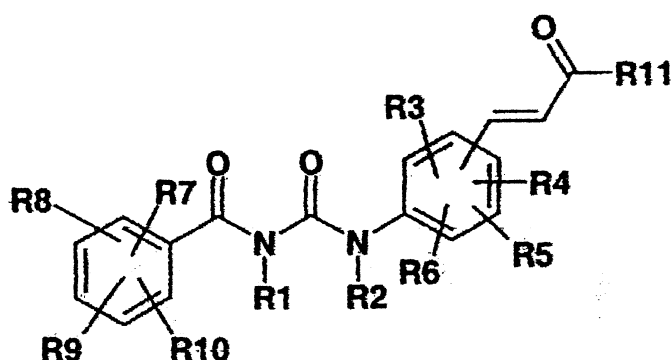
4-胺基-3-(2-甲氧基羰基乙烯基)-苯甲酸和 2-氯-4,5-二氟苄基異氰酸酯以類似實例 2b 的方法反應而得到所欲之產物。

熔點：216°C

四、中文發明摘要（發明之名稱：N-苄醯基脲基肉桂酸衍生物，
製備其之方法及其用途

本發明係關於一種 N-苄醯基脲基肉桂酸 (N-Benzoylureidocinnamic acid) 衍生物及其生理學上可忍受鹽類和生理學上功能性衍生物。

因此，本發明係關於式 I 之化合物，

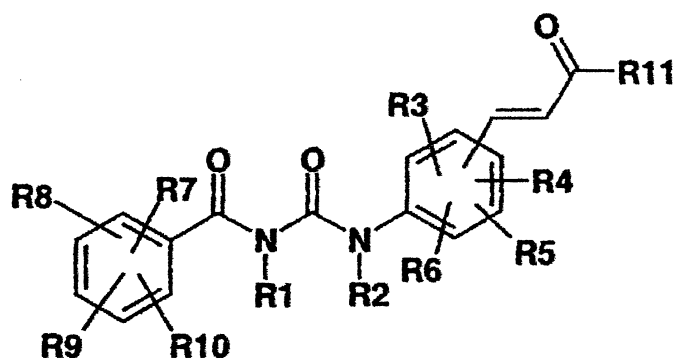


其中各基具有所述之定義，以及其生理學上可忍受鹽類和製備其之方法。此化合物適合例如做為抗糖尿病劑。

四、英文發明摘要（發明之名稱：N-Benzoylureidocinnamic acid derivatives, processes for preparing them and their use)

The invention relates to N-benzoylureidocinnamic acid derivatives and to their physiologically tolerated salts and physiologically functional derivatives.

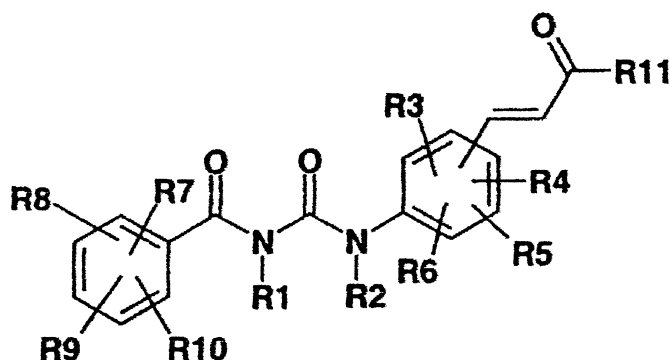
The invention thus relates to compounds formula I,



in which the radicals have the given meanings, and to their physiologically tolerated salts and processes for preparing them. The compounds are, for example, suitable for use antidiabetics.

六、申請專利範圍

I. 一種式 I 化合物，



其中

相互無關之 R7、R8、R9 及 R10 為 H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CN、O-(C₁~C₆)-烷基、O-(C₂~C₆)-烯基、O-(C₂~C₆)-炔基、O-SO₂-(C₁~C₄)-烷基、(C₁~C₆)-烷基、(C₂~C₆)-烯基或 (C₂~C₆)-炔基，其中烷基、烯基及炔基可被 F、Cl 或 Br 取代一次以上；

相互無關之 R1 及 R2 為 H、(C₁~C₆)-烷基，其中烷基可被 OH、O-(C₁~C₄)-烷基、NH₂、NH(C₁~C₄)-烷基或 N[(C₁~C₆)-烷基]₂、O-(C₁~C₆)-烷基、CO-(C₁~C₆)-烷基、COO-(C₁~C₆)-烷基、(C₁~C₆)-伸烷基-COOH 或 (C₁~C₆)-伸烷基-COO-(C₁~C₆)-烷基所取代；

相互無關之 R3、R4、R5 及 R6 為 H、F、Cl、

六、申請專利範圍

Br、NO₂、CN、O-R₁₂、S-R₁₂、COOR₁₂、
N(R₁₃)(R₁₄)、N(R₁₃)COR₁₅、(C₁~C₆)-烷基、
(C₂~C₆)-烯基、(C₂~C₆)-炔基、(C₃~C₇)-
環烷基或(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基，
其中烷基、環烷基、伸烷基、烯基及
炔基可被 F、Cl、Br、OR₁₂、COOR₁₂ 或
N(R₁₆)(R₁₇)取代一次以上；

R₁₁ 為 OR₁₂ 或 N(R₁₈)(R₁₉)；

R₁₂ 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、
(C₂~C₈)-炔基，其中烷基、烯基及炔基可被
F、Cl、Br、OH 或 O-(C₁~C₄)-烷基取代一
次以上；

相互無關之 R₁₃ 及 R₁₄ 為 H、(C₁~C₈)-烷基、
(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷
基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-
(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或
SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、
OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、
CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或
CONH₂ 取代至多兩次；

或 R₁₃ 及 R₁₄ 之基和氮原子鍵結所形成的 3~7-

六、申請專利範圍

員、飽和雜環可含多至 2 個取自 N、O 或 S 之基的另外雜原子，其中雜環可被 F、Cl、Br、OH、酮基、N(R20)(R21)或(C₁~C₄)-烷基取代至多三次；

相互無關之 R16 及 R17 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或 SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或 CONH₂ 取代至多兩次；

或 R16 及 R17 之基和氮原子鍵結所形成的 3~7-員、飽和雜環可含多至 2 個取自 N、O 或 S 之基的另外雜原子，其中雜環可被 F、Cl、Br、OH、酮基、N(R20)(R21)或(C₁~C₄)-烷基取代至多三次；

相互無關之 R18 及 R19 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或

六、申請專利範圍

SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或 CONH₂ 取代至多兩次；

或 R18 及 R19 之基共同和氮原子鍵結所形成的 3~7-員、飽和雜環可含多至 2 個取自 N、O 或 S 之基的另外雜原子，其中雜環可被 F、Cl、Br、OH、酮基、N(R20)(R21) 或 (C₁~C₄)-烷基取代至多三次；

相互無關之 R22 及 R23 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或 SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或 CONH₂ 取代至多兩次；

或 R22 及 R23 之基共同和氮原子鍵結所形成的 3~7-員、飽和雜環可含多至 2 個取自 N、O 或 S 之基的另外雜原子，其中雜環可被 F、Cl、Br、OH、酮基、N(R20)(R21) 或

六、申請專利範圍

(C₁~C₄)-烷基取代至多三次；

R15 為 (C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基，其中烷基、環烷基、伸烷基、烯基及炔基可被 F、NH₂、NH(C₁~C₄)-烷基、N[(C₁~C₄)-烷基]₂、OH、O-(C₁~C₄)-烷基、O-(C₂~C₄)-烯基或 O-CO-(C₁~C₄)-烷基、COOR₁₂、CON(R₁₃)(R₁₄)、雜芳基、(C₆~C₁₀)-芳基或 (C₆~C₁₀)-芳基-(C₁~C₄)-伸烷基取代一次以上，其中雜芳基及芳基可被 O-(C₁~C₄)-烷基所取代，其中烷基可被 F 取代一次以上，或為 F 或 Cl；

相互無關之 R20 及 R21 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或 SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或 CONH₂ 取代至多兩次；

以及其生理學上可忍受之鹽類。

六、申請專利範圍

2. 一種如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中

相互無關之 R7、R8、R9 及 R10 為 H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CN、O-(C₁~C₆)-烷基、O-(C₂~C₆)-烯基、O-(C₂~C₆)-炔基、O-SO₂-(C₁~C₄)-烷基、(C₁~C₆)-烷基、(C₂~C₆)-烯基或(C₂~C₆)-炔基，其中烷基、烯基及炔基可被 F、Cl 或 Br 取代一次以上；

R1 及 R2 為 H；

相互無關之 R3、R4、R5 及 R6 為 H、F、Cl、Br、NO₂、CN、O-R12、S-R12、COOR12、N(R13)(R14)、N(R13)COR15、(C₁~C₆)-烷基、(C₂~C₆)-烯基、(C₂~C₆)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基或(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基，其中烷基、環烷基、伸烷基、烯基及炔基可被 F、Cl、Br、OR12、COOR12 或 N(R16)(R17)取代一次以上；

R11 為 OR12 或 N(R18)(R19)；

R12 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基，其中烷基、烯基及炔基可被 F、Cl、Br、OH 或 O-(C₁~C₄)-烷基取代一

六、申請專利範圍

次以上；

相互無關之 R13 及 R14 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或 SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或 CONH₂ 取代至多兩次；

或 R13 及 R14 之基和氮原子鍵結所形成的 3~7-員、飽和雜環可含多至 2 個取自 N、O 或 S 之基的另外雜原子，其中雜環可被 F、Cl、Br、OH、酮基、N(R20)(R21)或 (C₁~C₄)-烷基取代至多三次；

相互無關之 R16 及 R17 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或 SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或

六、申請專利範圍

CONH₂ 取代至多兩次；

或 R16 及 R17 之基和氮原子鍵結所形成的 3~7-員、飽和雜環可含多至 2 個取自 N、O 或 S 之基的另外雜原子，其中雜環可被 F、Cl、Br、OH、酮基、N(R20)(R21) 或 (C₁~C₄)-烷基取代至多三次；

相互無關之 R18 及 R19 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₃~C₇)-環烷基-(C₁~C₄)-伸烷基、COO-(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或 SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或 CONH₂ 取代至多兩次；

或 R18 及 R19 之基共同和氮原子鍵結所形成的 3~7-員、飽和雜環可含多至 2 個取自 N、O 或 S 之基的另外雜原子，其中雜環可被 F、Cl、Br、OH、酮基、N(R20)(R21) 或 (C₁~C₄)-烷基取代至多三次；

相互無關之 R22 及 R23 為 H、(C₁~C₈)-烷基、(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷

六、申請專利範圍

基、 $(C_3\sim C_7)$ -環烷基、 $(C_1\sim C_4)$ -伸烷基、 $COO-$
 $(C_1\sim C_4)$ -烷基、 $COO-(C_2\sim C_4)$ -烯基、苯基或
 SO_2 -苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、
 OH、 $(C_1\sim C_6)$ -烷基、 $O-(C_1\sim C_6)$ -烷基、
 CF_3 、 OCF_3 、 $COOH$ 、 $COO-(C_1\sim C_6)$ -烷基或
 $CONH_2$ 取代至多兩次；

或 R22 及 R23 之基共同和氮原子鍵結所形成的
 3~7-員、飽和雜環可含多至 2 個取自 N、O
 或 S 之基的另外雜原子，其中雜環可被 F、
 Cl、Br、OH、酮基、 $N(R_{20})(R_{21})$ 或
 $(C_1\sim C_4)$ -烷基取代至多三次；

R15 為 $(C_1\sim C_8)$ -烷基、 $(C_2\sim C_8)$ -烯基、 $(C_2\sim C_8)$ -炔
 基、 $(C_3\sim C_7)$ -環烷基、 $(C_3\sim C_7)$ -環烷基-
 $(C_1\sim C_4)$ -伸烷基，其中烷基、環烷基、伸烷
 基、烯基及炔基可被 F、 NH_2 、 $NH(C_1\sim C_4)$ -
 烷基、 $N[(C_1\sim C_4)\text{-烷基}]_2$ 、OH、 $O-(C_1\sim C_4)$ -
 烷基、 $O-(C_2\sim C_4)$ -烯基或 $O-CO-(C_1\sim C_4)$ -
 烷基、 $COOR_{12}$ 、 $CON(R_{13})(R_{14})$ 、雜芳基、
 $(C_6\sim C_{10})$ -芳基或 $(C_6\sim C_{10})$ -芳基- $(C_1\sim C_4)$ -伸烷
 基取代一次以上，其中雜芳基及芳基可被
 $O-(C_1\sim C_4)$ -烷基所取代，其中烷基可被 F 取

六、申請專利範圍

代一次以上，或為 F 或 Cl；

相互無關之 R20 及 R21 為 H、(C₁~C₈)-烷基、
(C₂~C₈)-烯基、(C₂~C₈)-炔基、(C₃~C₇)-環烷
基、(C₃~C₇)-環烷基、(C₁~C₄)-伸烷基、COO-
(C₁~C₄)-烷基、COO-(C₂~C₄)-烯基、苯基或
SO₂-苯基，其中苯環可被 F、Cl、CN、
OH、(C₁~C₆)-烷基、O-(C₁~C₆)-烷基、
CF₃、OCF₃、COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或
CONH₂ 取代至多兩次；

以及其生理學上可忍受之鹽類。

3. 一種如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I
化合物，其中

相互無關之 R7、R8、R9 及 R10 為 H、F 或 Cl；

R1、R2 及 R6 為 H；

相互無關之 R3、R4、R5 及 R6 為 H、Cl、

COOH、COO-(C₁~C₆)-烷基或 NHCOR15；

R11 為 OR12、N(R18)(R19)；

R12 為 H 或 (C₁~C₄)-烷基；

R18、R19 為 H 或 (C₁~C₄)-烷基；

R15 為 (C₁~C₄)-烷基，其中烷基可被 COOH 所取

六、申請專利範圍

代，或為 COOH ；

以及其生理學上可忍受之鹽類。

4. 一種藥劑，其包含一種或多種如申請專利範圍第 1 至 3 項中之一種或多種的化合物。

5. 一種藥劑，其包含一種或多種如申請專利範圍第 1 至 3 項中之一種或多種的化合物以及一種或多種降血糖的活性化合物。

6. 一種第二型糖尿病的治療劑，其利用如申請專利範圍第 1 至 3 項中之一種或多種化合物而製備。

7. 一種降血糖的治療劑，其利用如申請專利範圍第 1 至 3 項中之一種或多種化合物而製備。

8. 一種第二型糖尿病的治療劑，其利用如申請專利範圍第 1 至 3 項中之一種或多種化合物結合至少一種降血糖活性化合物而製備。

9. 一種降血糖的治療劑，其利用如申請專利範圍第 1 至 3 項中之一種或多種化合物結合至少一種降血糖活性化合物而製備。

10. 一種含如申請專利範圍第 1 至 3 項中之

六、申請專利範圍

一種或多種化合物之藥劑的製造方法，其包括混合活性化合物和醫藥上適合的賦形劑以及將混合物製成適合投藥之劑型。

(一)、本案指定代表圖爲：第_____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

