

公 告 本

89年10月11日 修正
補充
(整本)

申請日期	1998. 1. 22
案 號	87100846
類 別	CC7D 27%, A61K 3/23

A4
C4

434234

9814424

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	醃胺衍生物及其醫藥組成物 (89年10月11日修正)
	英 文	AMIDE DERIVATIVES AND THE PHARMACENTICAL COMPOSITION THEREOF
二、發明 創作人	姓 名	1. 丸 山 龍 也 2. 恩 田 健 一 3. 早 川 昌 彦 4. 高 橋 工 5. 鈴 木 貴 之 6. 松 井 哲 夫
	國 籍	1.-6. 皆屬日本
三、申請人	住、居所	1. 茨城縣つくば市(筑波市)二の宮四丁目8番3號 7棟705號 2. 茨城縣つくば市(筑波市)二の宮四丁目8番3號 1棟502號 3. 茨城縣つくば市(筑波市)二の宮二丁目5番9-424 4. 茨城縣日立市みか町四丁目3番12號-304 5. 茨城縣つくば市(筑波市)吾妻四丁目12番1號 111-301 6. 茨城縣つくば市(筑波市)春日2-35-2-403
	姓 名 (名稱)	山之內製藥股份有限公司 (山之內製藥株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區道日本橋本町二丁目3番11號
	代 表 人 姓 名	小野田正愛

裝

訂

線

434234

(由本局填寫)

A6
B6

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ☒有 ☐無主張優先權
日本 1997年1月23日特願平9-010360(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

-2a-

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明(一)

技術領域

本發明為有關醫藥，尤其新穎之醯胺衍生物或其鹽及含該衍生物及製藥容許載體之醫藥組成物。

背景技術

糖尿病的伴隨持續性高血糖狀態之疾病，係由許多環境因子及遺傳因子作用之結果而發生。血糖之主要調整因子為胰島素，已知高血糖乃因胰島素缺乏或抑制其作用之諸因子(如遺傳因素，運動不足，肥胖，窘迫等)過多而起。

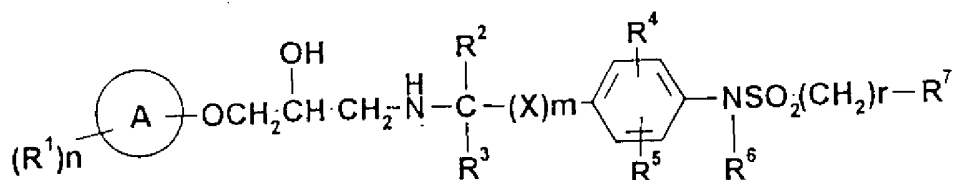
糖尿病主要分2種，即胰島素依賴性糖尿病(IDDM)及非依賴性糖尿病(NIDDM)。日本糖尿病患者之95%以上為NIDDM，隨生活樣式之變化而患者數增加成為問題。

糖尿病之治療在輕病以食療，運動及減肥等為主，若更進行則投與口服糖尿病藥(如磺醯脲劑等胰島素分泌促進劑，增強胰島素感受性之胰島素感受性增強劑等)，更重症時投與胰島素製劑。但上述胰島素分泌作用與感受性增強作用被視為完全不同機序，若創製兼具此兩作用之化合物，則可能成為具有新機序而極有用而可更高度管理血糖之糖尿病治療藥。兼具兩作用之化合物有BRL 35135 [甲基4-(2-((2-(3-氫苯基)-2-羥乙基)胺基)丙基)苯氧基]乙酸(例如Br. J. Chin. Pharmacol., 42, 291-300, 1996)，但其效果不充分而已停止當醫藥品開發。

另在EP611003號公報記載如下式取代苯磺醯衍生物，因在人呈現對 β_3 腎上腺素受體選擇劑刺激作用，故對

五、發明說明()

肥胖症，高血糖症等有用，但這些化合物對胰島素分泌促進作用及胰島素感受性增強作用則無任何記載。

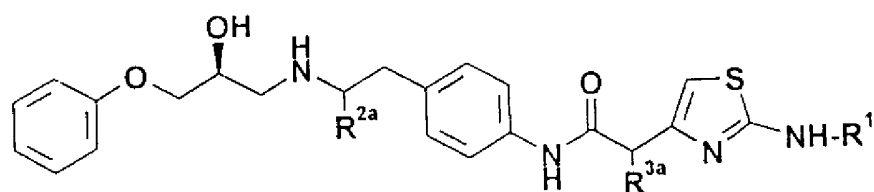


(式中記號參照上述公報)。

發明之揭示

本發明者們致力探索兼具胰島素分泌促進作用及感受性增強作用之化合物，結果發現新穎之醯胺衍生物兼具有良好之胰島素分泌促進作用及感受性增強作用而完成本發明。

即本發明有關兼具胰島素分泌促進作用及感受性增強作用而可用以治療糖尿病之如下式(1)醯胺衍生物或其鹽，及該醯胺衍生物或其鹽及製藥容許載體之糖尿病治療用醫藥組成物。



(式中 R^1 : H, 低伸烷芳基或可有鹵素取代之芳基,

R^{2a} : H 或低烷基,

R^{3a} : H 或 -OH)

本發明化合物(I)中特佳之化合物為(S)-2-(2-苯胺基

五、發明說明(3)

基嘧啶-4-基)-4'-{2-[(2-羥基-3-苯氧丙基)胺基]乙基}乙酸苯胺或其鹽。

以下詳述本發明化合物(I)

本文之通式定義中，「低」除另行規定者外，係指C₁₋₆直或分枝鏈。「低烷基」宜為甲基，乙基及丙基。「低伸烷基」宜為亞甲基。「芳基」乃指C₆₋₁₄芳族烴基，宜為苯基。「鹵素」為F，Cl，Br及I。

本發明化合物(I)至少有一個不對稱碳，故有(R)，(S)等光學異構物，消旋體，非對映體等之存在。本發明包括這些異構物之分離著或混合物。本發明也包括化合物(I)之水合物，乙醇等媒合物及多晶之物質。

本發明化合物(I)有時形成與酸之鹽。例如與鹽酸，氫溴酸，氫碘酸，硫酸，硝酸，磷酸等礦酸，及如甲酸，乙酸，丙酸，草酸，丙二酸，丁二酸，富馬酸，馬來酸，乳酸，蘋果酸，檸檬酸，酒石酸，碳酸，苦味酸，甲磺酸，乙磺酸，麩胺酸等有機酸之酸加成鹽。

(製法)

本發明化合物及其鹽可利用基於其基本骨格或取代基之種類之特徵，適用種種合成法來製造。茲說明其代表製法。

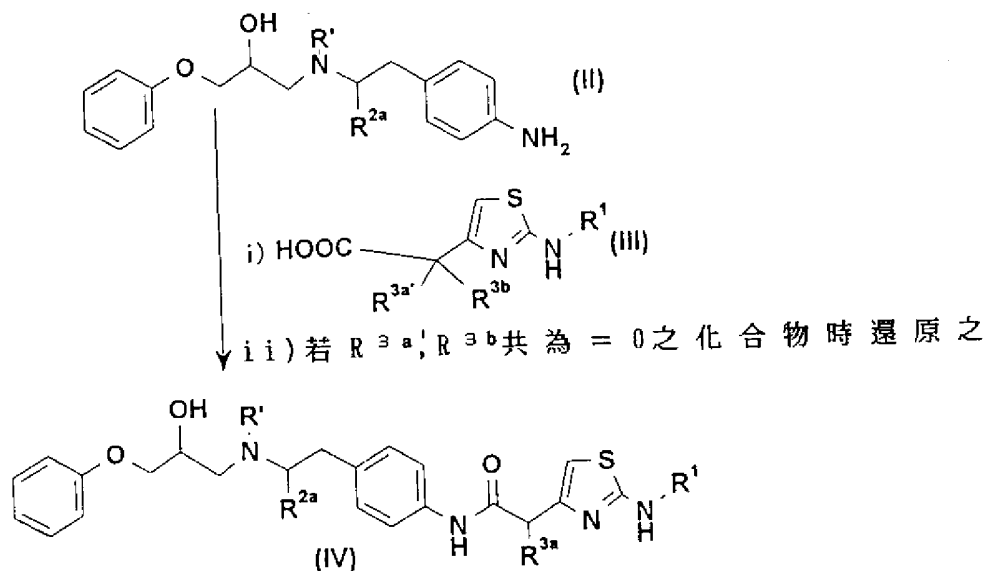
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

備

五、發明說明(4)

第一工程



(式中 R^{3a}, R^{3b} 各為 H, 或共為 $=O$, R' 為胺基保護基, 以下同此)。

本工程乃 i) 令化合物 (II) 與 (III) 反應而醯胺化來合成化合物 (IV) 之工程。又在 i) 之醯胺化後, ii) 若 R^{3a}, R^{3b} 共為 $=O$ 之化合物時, 予以還原反應來合成 $R^{3a}=OH$ 。

此醯胺化可依常法施行。例如令化合物 (II) 及 (III) 就此, 或在極性溶劑中, 在室溫 ~ 加熱下, 加熱 ~ 加熱回流下, 有縮合劑之存在下反應來進行。極性溶劑宜為四氫呋喃, 二甲基甲醯胺或二甲亞碸。縮合劑宜 N, N' -二環己基碳化二亞胺, 1-乙基-3-(3-(N, N' -二甲胺基)丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽, 羧基咪唑或二苯磷醯疊氮。

R' 之「胺基保護基」為業者常用之胺基保護基, 宜醯基 (乙醯基等), $-CO-O$ -低烷基 (第三丁氧羰基等), 苄氧

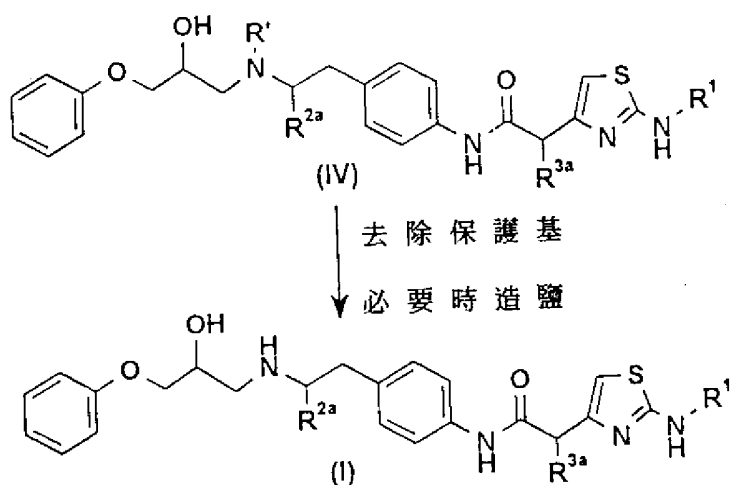
五、發明說明(5)

巰基，苄基及 Si(低烷基)₃。

$R^{3a'}$, R^{3b} 共為 $=O$ 之化合物時，可藉還原來合成 $R^{3a} = OH$ 之化合物。還原反應可在還原劑之存在下，於前述惰性溶劑中攪拌下進行。也可在鉀等之存在下，於常壓～加壓下行觸媒加氫。

還原劑宜為硼氫化鈉，氰基硼氫化鈉等。惰性溶劑宜為甲醇，乙醇，二甲基咪唑啉酮，乙酸等及其混液，可依種種反應條件來適當地選擇。

第二工程



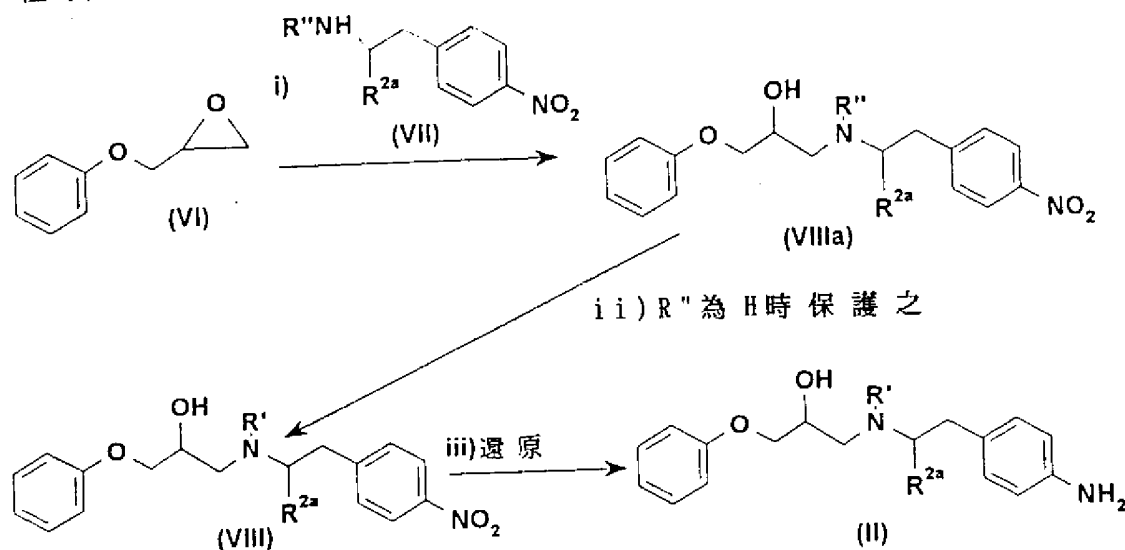
本工程乃藉去除化合物 (IV) 之保護基來合成本發明化合物 (I) 之工程。保護基之去除可依常法，胺基保護基之去除宜 i) 若為第三丁氧羰基，甲酯基時，以三氟乙酸，鹽酸-二噁烷混液等酸處理，ii) 若為苄基，苄氧羰基時，用 Pd-C 等觸媒還原，iii) 若為 Si(低烷基)₃ 時，用水處理，由氟化物陰離子(氟化四正丁銨)等即可去除。

上述製法中，可依再結晶，粉碎，分取薄層層析，W.

五、發明說明 (b)

C. Still 等在 J. Org. Chem. 43, 2923 (1978) 記載之矽膠
 驟層析，中壓液體層析及 HPLC 而去除非所望之副生成物
 來精製生成物。由 HPLC 所生成物可以對應鹽來單離。

以上製法所用原料可依業者習知之方法製造，其代表
 性製法如下：



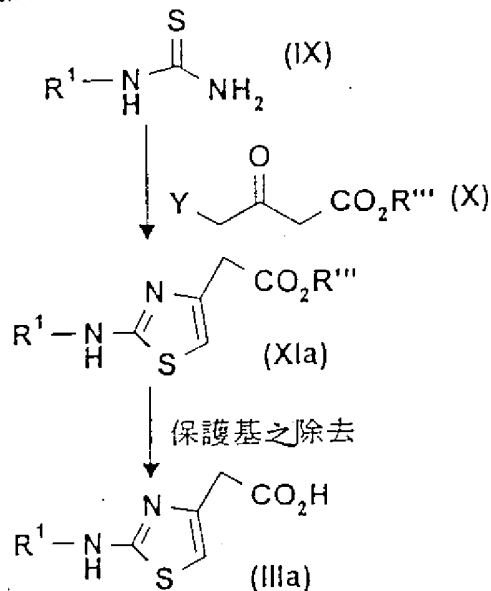
(式中 R'' 為 H 或芳烷基系保護基 (如可有低伸烷基取代之芳基) 以下同此)。

本製法 B i) 令化合物 (VI) 與 (VII) 反應來合成化合物 (VIIIa)，ii) 若 R'' 為 H 時予以保護，更 iii) 將化合物 (VIII) 還原來合成化合物 (II)。

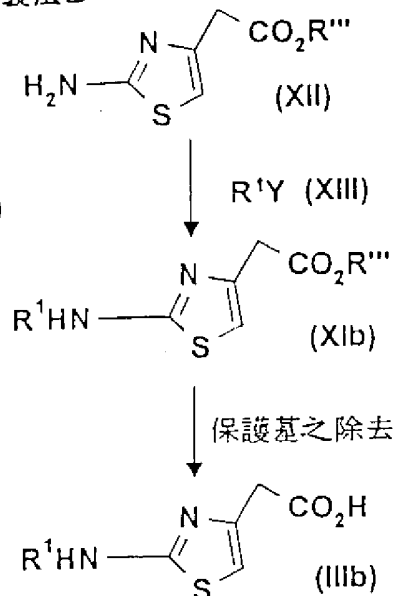
i) 之工程可仿第二製法，反應溫度，溶劑等反應條件也同。ii) 之保護反應可依常法之保護胺基，宜用二碳酸二第三丁酯等。iii) 之還原反應可依金屬還原或觸媒還原等。

五、發明說明(7)

製法A



製法B



(式中 Y 為鹵素，R''' 為低烷基，芳烷基系之保護基，以下同)

化合物(III)中，取代 17. 噻唑甲基羧酸衍生物可製造如下。

製法 A：化合物(IX)與反應對應量的化合物(X)於四氫呋喃(THF)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基亞砜(DMSO)、苯、甲苯、二甲苯、醋酸乙酯、丙酮、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、甲醇、乙醇等惰性溶劑中，在室溫~加熱回流下環化而得噻唑基化合物(XIa)。為促進反應最好添加氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、三乙胺等鹽基。之後去除化合物(XIa)的保護基 R''' 而得化合物(IIIa)。保護基 R'''

五、發明說明 (7a)

之去除可以使用酸或鹽基水溶液於室溫~加熱下攪拌進行。酸的使用以鹽酸、硫酸為佳。鹽基之使用以氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀為佳。另外，當 R''' 為苄基時，也可加觸媒氫進行去除。

製法 B：從習知之 2-胺基噻唑-4-基甲酸酯 (XII) 藉常法之 N-烷基化或醯基化反應經化合物 (XIb)，得化合物 (IIIb)。

本反應前段將化合物 (XII) 與反應對應量的化合物 (XIII) 於四氫呋喃 (THF)、N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基亞砜 (DMSO)、苯、甲苯、二甲苯、醋酸乙酯、丙酮、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、甲醇、乙醇等惰性溶劑中，在冷卻~加熱下攪拌。為促進反應最好添加氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、三乙胺等鹽基。

本反應後段為保護基 R''' 之去除，可以使用酸或鹽基水溶液於室溫~加熱下攪拌進行。酸的使用以鹽酸、硫酸為佳。鹽基之使用以氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀為佳。另外，當 R''' 為苄基時，也可加觸媒氫進行去除。

所得本發明化合物 (I) 可以自由態，依常法造鹽之鹽，水合物，乙醇等各種媒合物或多晶等來單離精製。此可藉萃取，濃縮，蒸除，結晶，過濾，再結晶，各種層

五、發明說明(8)

析等通常化學操作來施行。

各種異構物可利用異構物間之理化性質差異而依常法單離。例如消旋化合物一般由消旋分割法(例如誘導為與一般光學活性酸(酒石酸等)之非對映體鹽來光學分割之方法等)來誘導為立體化學上純粹之異構物。非對映體之混合物可依常法,如分步結晶或層析等來分離。光學活性之化合物可用適當之光學活性原料來製造。

產業上之利用可能性

本發明之醯胺衍生物(I)或其鹽兼具胰島素分泌促進作用及胰島素感受性增強作用而可用以治療糖尿病。

本發明化合物如後述耐糖試驗及在胰島素抵抗性動物之降血糖試驗所確認,兼具良好之胰島素分泌促進作用及感受性增強作用而可期待對糖尿病之有用性。

本發明化合物之效果乃由如下試驗來確認。

1. 在KK小白鼠(胰島素抵抗性模式:肥胖,高血糖)之降血糖試驗〔胰島素感受性增強作用〕

用雄性KK小白鼠(血糖值100mg/dl以上),在餵食下測定血糖值而逢機分群。被驗藥物每日一次強制口服4日。最後投與後15~18小時後之血糖值與投與前值比較($n=6$),求出血糖下降率(%)。血糖值乃從小白鼠尾靜脈用玻璃毛細管(經肝素處理)來採血而除蛋白後,將上清中之葡萄糖量(mg/dl)依葡萄糖氧化酶法來比色定量。

結果,本發明化合物不論口服或皮下投予與均比被驗藥物投與前顯著下降血糖值,在10mg/kg口服時之血糖

五、發明說明(9)

下降率在實施例 2-b 之化合物為 52% ($p < 0.01$)，實施例 3 之化合物為 56% ($p < 0.01$)。可見本發明化合物具有良好之胰島素感受性增強作用。

2. 在正常鼠之耐糖試驗〔胰島素分泌促進作用〕

用 7 週齡 SD 系雄鼠，斷食一晝夜後，逢機分群，施行口服葡萄糖耐糖試驗 (OGTT) ($n=4$)。被驗化合物乃在葡萄糖 2g/kg 口服之 30 分前口服。血糖值乃將老鼠在戊基巴比妥 (65mg/kg) 麻醉下用經肝素處理之玻璃注射筒從腹主靜脈採血而除蛋白後，將上清中之葡萄糖量 (mg/dl) 依葡萄糖氧化酶法比色定量。血中胰島素值乃將血漿中胰島素量 (ng/ml) 依放射免疫分析 (RIA) 法定量。結果，投與實施例 3 之化合物 10mg/kg 與無投與時之值相較，依 AUC 比其胰島素分泌上昇 3 倍，血糖值下降至 90%，可見本發明化合物確具良好之胰島素分泌促進作用。

本發明化合物也可當作抗肥胖劑或降脂質劑。

以本發明化合物或其鹽之一種或二種以上為有效成分之醫藥組成物可用一般製藥容許載體來製備成口服，或注射劑，座劑，經皮劑或注入膀胱等非經口投與之任何形態。

投與量乃考量症狀，投與對象之年齡，性別等而適當地決定，通常口服時，成人每日 0.01~100mg/kg 作一次或分 2~4 次投與，依症狀而靜脈投與時，通常成人每次 0.001~10mg/kg，1 日 1~數次投與。

製劑用載體可為固體或液體之非毒性醫藥用物質。

五、發明說明(10)

用於本發明之經口投予之固體組成物為錠劑，散劑，顆粒等。在這種固體組成物有一個或更多活性物質，與至少一個惰性稀釋劑，如乳糖，甘露醇，葡萄糖，羥丙基纖維素，微晶纖維素，澱粉，聚乙炔吡咯啉酮，洋菜，果膠，偏矽酸鋁酸鎂混合。組成物可依常法可含惰性稀釋劑以外之添加劑，如硬脂酸鎂等潤滑劑；如纖維素羥乙酸鈣等崩壞劑；如乳糖等安定化劑；如麩胺酸或天冬胺酸等可溶化～溶解輔助劑。錠劑或丸劑必要時可被覆以如蔗糖，明膠，羥丙基纖維素，羥丙基甲基纖維素酞酸酯等胃溶性或腸溶性物質膜。

供口服之液體組成物可包括藥劑容許之乳懸劑，溶液劑，懸浮劑，糖漿劑，酏劑等，含有常用惰性稀釋劑，如精製水，乙醇。這種組成物除惰性稀釋劑外，也可含有如可溶化～溶解輔助劑，潤濕劑，懸浮劑等輔助劑，甜味劑，風味劑，芳香劑，防腐劑。

非口服之注射劑含有無菌之水性或非水性之溶液劑，懸浮劑，乳懸劑。至於水性之溶液劑及懸浮劑之稀釋劑，可為注射劑用蒸餾水及生理食鹽水。非水溶性之溶液劑及懸浮劑之稀釋劑可為如丙二醇，聚乙二醇，橄欖油等植物油，如乙醇等醇，聚花楸酸酯80(商品名)等。這種組成物更可含有等張化劑，防腐劑，潤濕劑，乳化劑，分散劑，安定化劑(如乳糖)，可溶化～溶解輔助劑添加劑。此等可例如濾經細菌濾器，配合殺菌劑或照射來無菌化。這些又可製造無菌固體組成物而用前溶在無菌

五、發明說明(II)

水或無菌注射用溶劑。

實施發明之最佳形態

下面舉實施例詳述本發明，但本發明化合物不限於此，包括所有前式(I)化合物，其鹽，水合物，其幾何及光學異構物及多晶。所用原料之製法如參考例。

參照例 1

令 N-苄硫脲 1.87 克及 4-氯乙酰乙酸甲酯 1.82 克環化得 (2-苄胺基噻唑-4-基)乙酸甲酯 3.10 克。

參考例 2

令 (2-苄胺基噻唑-4-基)乙酸甲酯 3.05 克水解，得 (2-苄胺基噻唑-4-基)乙酸 1.12 克。

參考例 3

令 (S)-1-苯氧基-3-〔〔2-(4-硝苯基)乙基〕胺基〕-2-丙醇 6.85 克及二碳酸二第三丁酯 4 克予以乙醯化，得 (S)-N-(2-羥基-3-苯氧丙基)-N-〔2-(4-硝苯基)乙基〕胺甲酸第三丁酯 7.94 克。

參考例 4

令 (S)-N-(2-羥基-3-苯氧丙基)-N-〔2-(4-硝苯基)乙基〕胺甲酸第三丁酯 7.94 克還原，得 (S)-N-(2-羥基-3-苯氧丙基)-N-〔2-(4-胺苯基)乙基〕胺甲酸第三丁酯 5.15 克。

參考例 5

令 (S)-N-(2-羥基-3-苯氧丙基)-N-〔2-(4-胺苯基)乙基〕胺甲酸第三丁酯 621 mg 及 2-(2-甲基噻唑-4-基)乙酸 403 mg 醯胺化，得 (S)-N-(2-羥基-3-苯氧丙基)-N-〔2-〔4-〔〔

五、發明說明 (12)

2-(2-甲基噻唑-4-基)乙醯基〕胺基〕苯基〕乙基〕胺
甲酸第三丁酯 765mg。

參考例 6

今 (S)-N-(2-羥基-3-苯氧丙基)-N-[2-[4-[[2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-氧乙醯基〕胺基〕苯基〕乙基〕胺
甲酸第三丁酯 370mg，還原反應，得 (S)-N-(2-羥基-3-苯氧丙基)-N-[2-[4-[[2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-羥基乙醯基〕胺基〕苯基〕乙基〕胺甲酸第三丁酯 290mg。

仿參考例 1~5，得如下表 1~4 中參考例 1-a~5-d 之化合物。表中參考例 1-a 仿參考例 1，參考例 2-a 仿參考例 2，參考例 3-a 仿參考例 3，參考例 4-a 仿參考例 4，參考例 5-a~5-e 仿參考例 5 分別製造。

實施例 1

N-[4-(2-胺乙基)苯基]-2-(2-苄胺基噻唑-4-基)乙醯胺 670mg 及 (S)-2-[(苯氧基)甲基]噁烷 300mg 溶在 2-丙醇 20ml 而加熱回流 3 小時後，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析 (氯仿/甲醇 = 10/1)，所得固體從甲醇再結晶，得 (S)-2-(2-苄胺基-4-噻唑基)-4'-[2-[(2-羥基-3-苯氧丙基)胺基〕乙基〕乙酸苯胺 250mg。

實施例 2

(S)-N-(2-羥基-3-苯氧丙基)-N-[2-[4-[[2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-羥乙醯基〕胺基〕苯基〕乙基〕胺
甲酸第三丁酯 285mg 溶在甲醇 10ml，加 4N HCl-乙酸乙酯 10ml，在室溫攪拌 4 小時後，蒸除溶劑，在矽膠柱層析

五、發明說明(13)

(氯仿/甲醇 = 7/1)，得 (S)-4'-[2-[(2-羥基-3-苯氧丙基)胺基]乙基]-2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-羥基乙酸苯胺 2 鹽酸鹽 222mg。

實施例 3

於 (S)-N-[(2-羥基-3-苯氧基)乙基]-N-[2-[4-[2-(2-苯胺基噻唑-4-基)乙醯胺基]苯基]乙基]胺甲酸第三丁酯 470mg 加甲醇 20ml 及 4N HCl-乙酸乙酯 10ml，在室溫攪拌 4.5 小時後，減壓蒸除溶劑，從乙醇乙酸乙酯再結晶，得 (S)-2-(2-苯胺基噻唑-4-基)-4'-[2-[(2-羥基-3-苯氧乙基)胺基]乙基]乙醯苯胺 2 鹽酸鹽 150mg。

仿實施例 2，製得下表 5 所示實施例 2-a 及 2-b 之化合物。

表 1~4 中列示參考例 1~6 之化學構造式及理化性狀，表 5 中列示實施例 1~3 之化學構造式及理化性狀。

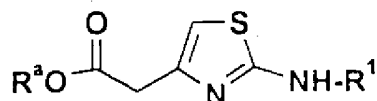
表中之符號如下。

Rf：參考例編號，Ex：實施例編號，sal：鹽，DATA：理化性狀，mp：融點，NMR：核磁共振譜〔以 TMS 為內部標準，溶劑若無特定，均為 DMSO-d₆〕，MS(m/z)：質量分析值 (m/z)，Me：甲基，Et：乙基，Boc：tert-丁氧羰基。

3P

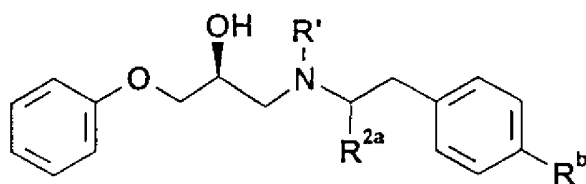
五、發明說明(14)

表1



Rf	-R ^a	-R ¹	sal	D A T A
1	-Me	-CH ₂ -Ph	·HCl	NMR δ: 3.55(2H,s), 3.61(3H,s), 4.42(2H,d,J=4.8Hz), 6.45(1H,s), 7.24-7.36(5H,m), 8.42(1H,brs)
1-a	-Et	-(3-F-Ph)	—	NMR (CDCl ₃) δ: 1.34(3H,t,J=7.2Hz), 3.77(2H,s), 4.28(2H,q,J=7.2Hz), 6.59(1H,s), 6.98-7.22(3H,m), 7.39-7.49(1H,m)
2	H	-CH ₂ -Ph	·HCl	NMR δ: 3.40(2H,s), 4.39(2H,d,J=6.0Hz), 6.35(1H,s), 7.23-7.35(5H,m), 8.00(1H,t,J=5.6Hz), 12.23(1H,brs)
2-a	H	-(3-F-Ph)	—	NMR δ: 3.58(2H,s), 6.72(1H,s), 6.73-6.79(1H,m), 7.22-7.37(2H,m), 7.64-7.71(1H,m), 10.59(1H,brs)

表2

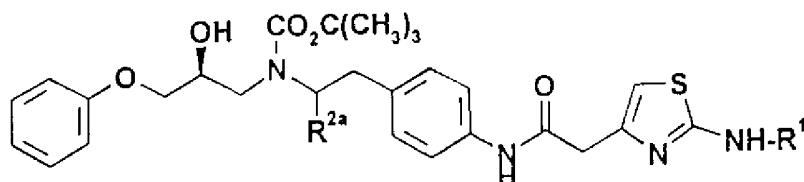


Rf	-R'	-R ^{2a}	-R ^b	D A T A
3	Boc	H	-NO ₂	NMR (CDCl ₃) δ: 1.44(9H,s), 2.91-3.05(2H,m), 3.40-3.60(4H,m), 3.85-4.00(2H,m), 4.10-4.20(1H,m), 6.90(2H,d,J=8.0Hz), 6.98(1H,t,J=7.0Hz), 7.09-7.32(4H,m), 8.15(2H,d,J=8.8Hz)
3-a	Boc	-Me	-NO ₂	NMR (CDCl ₃) δ: 1.24-1.30(3H,m), 1.35(9H,s), 2.75-3.50(4H,m), 3.80-3.90(1H,m), 3.95-4.30(3H,m), 6.89-7.00(3H,m), 7.23-7.35(4H,m), 8.15(2H,d,J=8.3Hz)
4	Boc	H	-NH ₂	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.67-2.80(2H,m), 3.30-3.48(4H,m), 3.57(2H,brs), 3.82-4.00(2H,m), 4.06-4.20(2H,m), 6.61(2H,d,J=8.0Hz), 6.87-7.00(5H,m), 7.25-7.32(2H,m)

五、發明說明 (15)

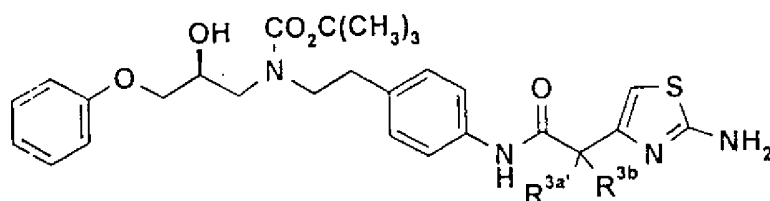
4-a	Boc	-Me	-NH ₂	NMR (CDCl ₃) δ: 1.18-1.25(3H,m), 1.38(9H,s), 2.50-2.75(2H,m), 3.30-3.60(4H,m), 3.80-4.20(4H,m), 6.57(2H,d,J=8.3Hz), 6.85-7.00(5H,m), 7.25-7.35(2H,m)
-----	-----	-----	------------------	--

表3



Rf.	-R ^{2a}	-R ¹	D A T A
5	-H	-Me	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.65-2.80(5H,m), 3.30-3.55(4H,m), 3.79(2H,s), 3.85-4.00(2H,m), 4.05-4.20(2H,m), 6.85-7.00(4H,m), 7.05-7.15(2H,m), 7.25-7.30(2H,m), 7.44(2H,d,J=8.4Hz), 9.07(1H,brs)
5-a	-H	-Boc	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 1.57(9H,s), 2.75-2.86(2H,m), 3.30-3.50(4H,m), 3.71(2H,s), 3.82-4.00(2H,m), 4.09(2H,brs), 6.73(1H,s), 6.89(2H,d,J=7.6Hz), 6.96(1H,t,J=8.0Hz), 7.03-7.15(2H,m), 7.29(2H,d,J=7.6Hz), 7.41(2H,d,J=7.6Hz), 8.64(1H,brs)
5-b	-H	-Ph	NMR (CDCl ₃) δ: 1.49(9H,s), 2.70-2.90(2H,m), 3.30-3.50(4H,m), 3.69(2H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.11(1H,brs), 6.44(2H,s), 6.89(2H,d,J=8.0Hz), 6.95(1H,t,J=7.2Hz), 7.02-7.14(3H,m), 7.24-7.32(2H,m), 7.37-7.44(6H,m), 9.13(1H,s)
5-c	-H	-(3-F-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.45(9H,s), 2.71-2.82(2H,m), 3.34-3.48(4H,m), 3.68(2H,s), 3.83-3.97(2H,m), 4.07-4.16(1H,m), 6.42(1H,s), 6.65-7.45(13H,m), 9.09-9.17(1H,s)
5-d	-Me	-Ph	NMR (CDCl ₃) δ: 1.13-1.25(3H,m), 1.39(9H,s), 2.55-2.80(2H,m), 3.30-3.40(1H,m), 3.60-4.20(5H,m), 3.69(2H,s), 6.44(1H,s), 6.80-7.31(8H,m), 7.36-7.43(6H,m), 9.11(1H,s)

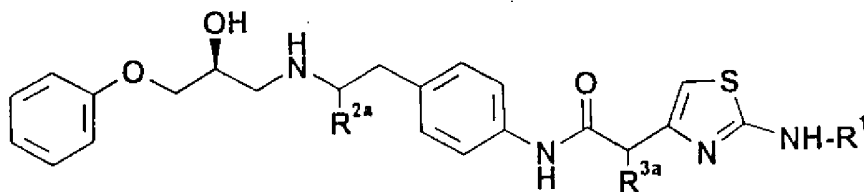
表4



Rf	-R ^{3a}	-R ^{3b}	D A T A
5-e	=O		NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.75-2.95(2H,m), 3.35-3.55(4H,m), 3.75-4.00(2H,m), 4.00-4.15(1H,m), 5.46(2H,s), 6.90(2H,d,J=8.4Hz), 6.96(1H,t,J=7.6Hz), 7.15-7.31(5H,m), 7.60(2H,d,J=8.4Hz), 8.80(1H,s), 9.11(1H,s)
6	-OH	-H	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.70-2.90(2H,m), 3.30-3.55(4H,m), 3.80-4.00(2H,m), 4.03-4.17(2H,m), 4.29(1H,brs), 4.99(2H,brs), 5.12(1H,d,J=1.2Hz), 6.66(1H,d,J=1.2Hz), 6.85-7.00(3H,m), 7.05-7.15(2H,m), 7.25-7.31(2H,m), 7.47(2H,d,J=8.4Hz), 9.11(1H,brs)

五、發明說明 (16)

表5



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

Ex	-R ^{2a}	-R ^{3a}	-R ¹	sal	D A T A
1	-H	-H	-CH ₂ -Ph	—	mp: 146-148°C NMR δ: 2.57-2.75(6H,m), 3.48(2H,s), 3.82-3.94(3H,m), 4.41(2H,d, J=5.6Hz), 4.94(1H,s), 6.36(1H,s), 6.98-6.93(3H,m), 7.12(2H,d, J=8.4Hz), 7.21-7.34(8H,m), 7.45(2H,d, J=8.0Hz), 8.06(1H,t, J=8.0Hz), 9.96(1H,s)
2	-H	-OH	-H	2HCl	NMR δ: 2.88-3.26(6H,m), 3.93-4.10(2H,m), 4.17-4.26(1H,m), 5.11(1H,s), 6.70(1H,s), 6.92-6.99(3H,m), 7.22(2H,d, J=8.8Hz), 7.31(2H,t, J=8.0Hz), 7.68(2H,d, J=8.8Hz), 8.91(1H,brs), 9.15(1H,brs), 10.08(1H,brs)
2-a	-H	-H	-H	2HCl	mp: 162-165°C NMR δ: 2.70-3.50(6H,m), 3.65(2H,s), 3.94-4.01(2H,m), 4.23-4.25(1H,m), 5.91(1H,brs), 6.56(1H,s), 6.94-6.97(3H,m), 7.20(2H,d, J=8.0Hz), 7.28-7.32(2H,m), 7.58(2H,d, J=8.0Hz), 8.35(1H,brs), 8.91(1H,brs), 9.16(1H,brs), 10.38(1H,s)
2-b	-H	-H	-(3-F-Ph)	2HCl	NMR δ: 2.96-3.30(6H,m), 3.65(2H,s), 3.92-4.01(2H,m), 4.12-4.23(1H,m), 5.84-5.92(1H,m), 6.72(1H,s), 6.91-6.98(4H,m), 7.19(2H,d, J=8.8Hz), 7.24-7.45(4H,m), 7.59(2H,d, J=8.3Hz), 7.90(1H,t, J=2.0Hz), 8.60-8.80(2H,m), 10.18(1H,s), 10.40(1H,s)
2-c	-Me	-H	-CH ₂ -Ph	2HCl	MS (m/z) : 517 [(M+H) ⁺] NMR δ: 1.11(3H,d, J=6.2Hz), 2.58-2.67(1H,m), 3.07-3.23(3H,m), 3.41-3.63(3H,m), 3.95-4.03(2H,m), 4.20-4.25(1H,m), 6.65(1H,s), 6.90-6.98(4H,m), 7.17-7.33(6H,m), 7.25-7.62(4H,m), 8.67(1H,s), 8.79(1H,s), 10.18(1H,s), 10.22(1H,s)
3	-H	-H	-Ph	2HCl	mp: 154-159°C NMR δ: 2.93-3.04(3H,m), 3.15-3.20(3H,m), 3.66(2H,s), 3.93-4.01(2H,m), 4.20-4.27(1H,m), 6.68(1H,s), 6.94-6.98(4H,m), 7.20(2H,d, J=8.8Hz), 7.26-7.61(4H,m), 8.87(1H,brs), 9.08(1H,brs), 10.25(1H,s), 10.45(1H,brs)

衣

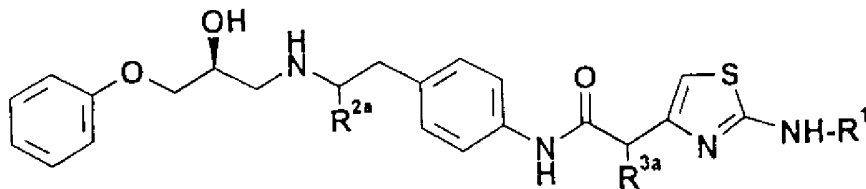
訂

像

四、中文發明摘要(發明之名稱：

醯胺衍生物及其醫藥組成物

如下式(I)醯胺衍生物或其鹽

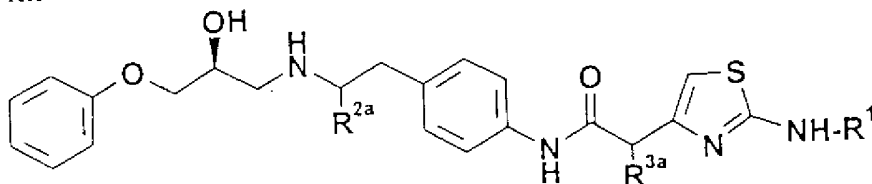
(式中 R^1 : H, C_{1-6} 伸烷苯基或可有鹵素取代之苯基, R^{2a} : H 或 C_{1-6} 烷基, R^{3a} : H 或 -OH)

及含該衍生物及製藥容許載體之糖尿病治療用醫藥組成物。

本發明化合物兼具胰島素分泌促進作用及胰島素感受性增強作用，可當作糖尿病治療劑。

英文發明摘要(發明之名稱：AMIDE DERIVATIVES AND THE PHARMACENTICAL COMPOSITION THEREOF)

An amide derivative of the formula (I)

(wherein R^1 : -H, $-C_{1-6}$ alkylene phenyl or -optionally

halogen substituted phenyl,

 R^{2a} : -H or C_{1-6} alkyl R^{3a} : -H or -OH)

or the salt, and the pharmaceutical composition for treating diabetes.

The compounds of the present invention have both of insulin secretion promoting action and insulin sensitivity strengthening action, and are useful as diabetes treating agent.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

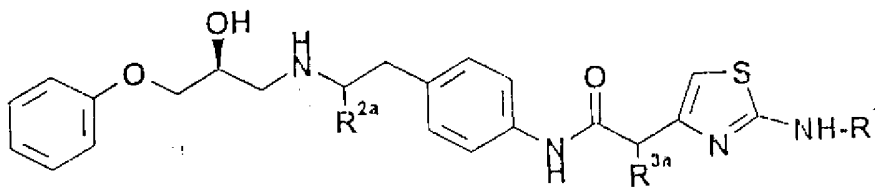
六、申請專利範圍

第 87100846 號「醯胺衍生物及其醫藥組成物」專利案

(89 年 10 月 11 日 修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種如下式 (I) 醯胺衍生物或其鹽

(式中 R^1 : H, C_{1-6} 伸烷苯基或可有鹵素取代之苯基, R^{2a} : H 或 C_{1-6} 烷基, R^{3a} : H 或 -OH)

2. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺衍生物或其鹽, 係 (S)

-2-(2-苯胺噻唑-4-基)-4'-{2-[(2-羥基-3-苯氧丙基)胺基]乙基}乙酸苯胺。

3. 一種糖尿病治療用醫藥組成物, 含有如申請專利範圍

第 1 項之醯胺衍生物及製藥容許載體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

公 告 本

89年10月11日 修正
補充
(整本)

申請日期	1998. 1. 22
案 號	87100846
類 別	CC7D 27%, A61K 3/23

A4
C4

434234

9814424

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	醃胺衍生物及其醫藥組成物 (89年10月11日修正)
	英 文	AMIDE DERIVATIVES AND THE PHARMACENTICAL COMPOSITION THEREOF
二、發明 創作人	姓 名	1. 丸 山 龍 也 2. 恩 田 健 一 3. 早 川 昌 彦 4. 高 橋 工 5. 鈴 木 貴 之 6. 松 井 哲 夫
	國 籍	1.-6. 皆屬日本
三、申請人	住、居所	1. 茨城縣つくば市(筑波市)二の宮四丁目8番3號 7棟705號 2. 茨城縣つくば市(筑波市)二の宮四丁目8番3號 1棟502號 3. 茨城縣つくば市(筑波市)二の宮二丁目5番9-424 4. 茨城縣日立市みか町四丁目3番12號-304 5. 茨城縣つくば市(筑波市)吾妻四丁目12番1號 111-301 6. 茨城縣つくば市(筑波市)春日2-35-2-403
	姓 名 (名稱)	山之內製藥股份有限公司 (山之內製藥株式會社)
三、申請人	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區道日本橋本町二丁目3番11號
三、申請人	代 表 人 姓 名	小野田正愛

裝

訂

線