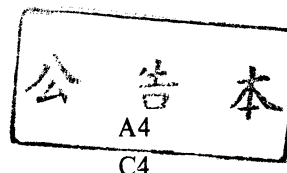


申請日期	85.7.5
案 號	85-108133
類 別	C07C 311/48, C07D 213/76, 233/66



(以上各欄由本局填註) A61K 31/18, 31/395

513398

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	新穎之苯磺酸衍生物
	英 文	NOVEL DERIVATIVES OF BENZENESULFONIC ACIDS
二、發明人	姓 名	(1)麥克·哈特曼 (5)哈爾德·費勒 (2)彼得·克瑞靡格 (6)喬治·伯格 (3)漢茲·布列斯區克 (7)湯瑪斯·克理斯多夫 (4)法蘭茲·羅芬斯凱 (8)達格瑪·史堤麥得 奧地利
	住、居所	(1)奧地利林茲·普爾佛慕爾街20號 (2)奧地利阿斯頓·瑪格瑞頓街10號 (3)奧地利林茲·史丹霍夫格7號 (4)奧地利林茲·萊赫街27號 (5)奧地利普琴紐·高爾夫帕特街12號 (6)奧地利林茲·亞珊葛維格8號 (7)奧地利林茲·豪思特街25號 (8)奧地利林茲·紐堡萊爾112號
三、申請人	姓 名 (名稱)	奧地利商·哈福斯朗德奈坎伐瑪股份有限公司
	國 籍	奧地利
	住、居所 (事務所)	奧地利林茲·聖彼得街25號
	代 表 人 姓 名	史泰納J.安吉爾森

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：

澳洲 國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐有 ☐無主張優先權
1995, 7, 21 PN 1242/95
1995, 7, 21 PM 1243/95

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係有關於具有抗發炎作用之苯磺酸新穎衍生物

前列腺在發炎過程中扮演著一重要的部分，且抑制前列腺的形成，特別是 PGG_2 、 PGH_2 與 PGE_2 的形成，是一般抗發炎化合物之特性。已知在發炎過程中可降低前列腺-誘發出的疼痛以及水腫作用之非類固醇型的抗發炎藥劑(NSAIDs)亦可以影響與發炎過程無關的前列腺-調節過程。因此，在相當高的劑量下，大多已知的NSAIDs會造成不想要的副作用，常為對生命造成威脅的潰瘍，特別是胃潰瘍、胃出血及其等類似疾病。因此之故，該等化合物之治療效力受到嚴厲的限制。

大多已知的NSAIDs係藉由抑制在人體之花生四烯酸代謝上之酵素，特別是抑制酵素環加氧酶(cyclooxygenase, COX)，而抑制前列腺的形成。近來唯一一種在人體花生四烯酸代謝上所發現的酵素係酵素環加氧酶 II (COX-2) (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 7384, 1992)。COX-2可為細胞激素或內毒素所誘發。此在發炎過程中為一重要部分之可誘發酵素的發現開啓了尋找出具選擇性的活性之具抗發炎活性的化合物，該化合物可更有效地抑制發炎過程而不會影響其它前列腺-調節的過程且同時具有顯著較低的副作用。

WO 94/13635揭露一種5-甲基磺醯撐基-1-萆滿酮，其可抑制環加氧酶 II，因此可應用於治療發炎過程。但此化合物的效力與副作用至今尚未完全清楚。者，此等已知化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

泉

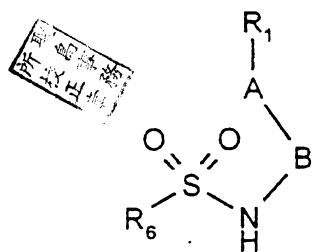
五、發明說明 (2)

合物溶解度低，因此十分不利於其製成配方與投藥。因此，一直有一新穎之環加氧酶 II - 選擇性化合物之需要，該化合物因其活性以及副作用的特徵，而可使其在使用於治療發炎過程中時是安全且有效的。

因此，本發明的目的係提供一種新穎的非類固醇型抗發炎劑 (NSAIDs)，其可選擇性地抑制環加氧酶 II，且具有具有顯著較低之不欲副作用。

過去根本無法預期藉由苯磺酸新穎性衍生物的提供而可達成上述目的。由於其對酵素環加氧酶 II 的選擇作，該新穎化合物具有優良的抗發炎、止痛、解熱與抗過敏的作，用但不會有已知抗發炎劑之嚴重的不欲副作用。

因此，本發明係有關於具有通式 I 的化合物：



I

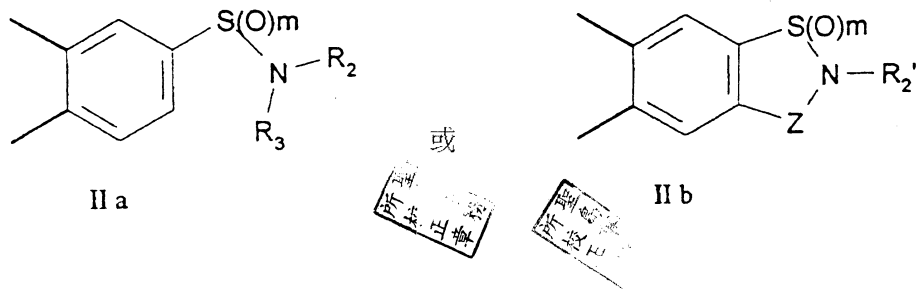
其中

A 為氧、硫或 NH，

R₁ 為一任擇地為鹵素、烷基、CF₃或烷氧基所單取代或多取代之環烷基、芳基或雜環基；

B 係為具有通式 II a 或 II b 的基團：

五、發明說明 (3)



R_2 與 R_3 彼此各自為氫、一任擇地經多氟化的烷基基團、芳烷基、芳基或雜芳基基團或 $(CH_2)_n-X$ 基團，或
 R_2 與 R_3 與N原子一起構成一3至7員之飽和、部分不飽和或完全不飽和的雜環，該雜環具有一至多個雜原子N或S，且可任擇地為氧、烷基、烷芳基或芳基或 $(CH_2)_n-X$ 基團所取代，

R_2' 為氫、一任擇地經多氟化的烷基基團、芳烷基、芳基或雜芳基基團或一 $(CH_2)_n-X$ 基團，

其中

X 為鹵素、 $-NO_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $-OCO_2R_4$ 、 $-CN$ 、 $-CONR_4OR_5$ 、 $-CONR_4R_5$ 、 $-SR_4$ 、 $-S(O)R_4$ 、 $-S(O)_2R_4$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-NHC(O)R_4$ 、 $-NHS(O)_2R_4$ ，

Z 為 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-NHCH-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $>N-R_3$ 、 $>C=O$ 、 $>S(O)_m$ ，

R_4 與 R_5 彼此各自為氫、烷基、芳烷基或芳基，

n 為0至6的整數，

R_6 為一任擇地為鹵素或烷氧基所單取代或多取代之具有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (4)

1-4個C原子的直鏈或支鏈烷基基團或為CF₃，且

m 為0至2的整數

但具有下述條件，即當R₆為CF₃時，A不為氧，

以及其等藥學上可忍受的鹽類。

A為氧、硫或NH。

R₁為環烷基基團（例如，環己基或環戊基基團），芳基基團，（例如，苯基基團）或雜芳基，（例如，呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、噻二唑基、吡啶基或吡唑基基團）。

這些基團可任擇地為鹵素（例如Cl、F、Br、）或為CF₃或具有1-4個C原子的烷基（例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基或特丁基）或具有1-4個C原子之烷氧基（甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基）所單取代或多取代。

R₂與R₃彼此各自為氫、一任擇地經多氟化的具有1-6個C原子之烷基基團（例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、特丁基、戊基、異戊基、己基、異己基基團）、CF₃或C₂F₅基團、一在烷鏈上具有1-4個C原子的芳烷基（例如，苯甲基、乙基苯基基團）、芳基基團（例如，苯基基團）或雜環基基團（例如吡啶基基團、鄰二氮雜苯基基團、噻吩基基團、噻唑基基團或異噻唑基基團）。

R₂與R₃更進一步可各自為(CH₂)_n-X基團，其中X為鹵素、-NO₂、-OR₄、-COR₄、-CO₂R₄、-OCO₂R₄、-CN、-CONR₄OR₅、-CONR₄R₅、-SR₄、-S(O)R₄、-S(O)₂R₄、

五、發明說明 (5)

-NR₄R₅、-NHC(O)R₄、-NHS(O)₂R₄，且 n 為 0 至 6 的整數。該等基團的例子為鹵烷基基團（例如，氯甲基、氯乙基），-CN 基團、硝烷基基團（例如，硝甲基、硝乙基）或氰烷基基團（例如，氰甲基、氰丙基、氰己基）、羥基基團、羥烷基基團（例如，羥甲基、羥乙基、羥丙基或二羥基甲基-甲基）。其它的例子為諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基之烷氧基基團、甲氧基乙基、乙氧基甲基、諸如乙氧羰基、甲氧羰基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基基團及其等之烷基酯、芳烷基酯或芳基酯、胺甲醯基基團、氧羰基氧基基團（例如乙氧羰基氧基基團）、碳亞胺酸基團(carboximidic acid)、硫羧基基團及其類似基團。

Z 為 -CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CO-、-CO-CH₂-、-NHCO-、-CONH-、-NHCH₂-、-CH₂NH-、-N=CH-、-NHCH-、-CH₂-CH₂-NH-、-CH=CH-、>N-R₃、>C=O、>S(O)_m，其中 m 為 0 至 2 的整數。

R₂' 為氫、一任擇地經多氟化的具有 1-6 個 C 原子之烷基基團（例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、特丁基、戊基、異戊基、己基、異己基基團）、CF₃ 或 C₂F₅ 基團、一在烷鏈上具有 1-4 個 C 原子的芳烷基（例如，苯甲基、乙基苯基基團）、芳基基團（例如，苯基基團）或雜環基基團（例如吡啶基基團、鄰二氮雜苯基基團、噁吩基基團、噻唑基基團或異噻唑基基團）。

R₂' 更進一步可為一 (CH₂)_n-X 基團，其中 X 為鹵素、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明



$-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}_4$ 、 $-\text{COR}_4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_4$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}_4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CONR}_4\text{OR}_5$ 、 $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{SR}_4$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_4$ 、 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_4$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_4$ ，且 n 為 0 至 6 的整數。

R_4 與 R_5 彼此各自為氫、具有 1-6 個 C 的烷基、一在烷鏈上具有 1-4 個 C 的芳烷基（例如，苯甲基、乙基苯基）或芳基（例如苯基）。

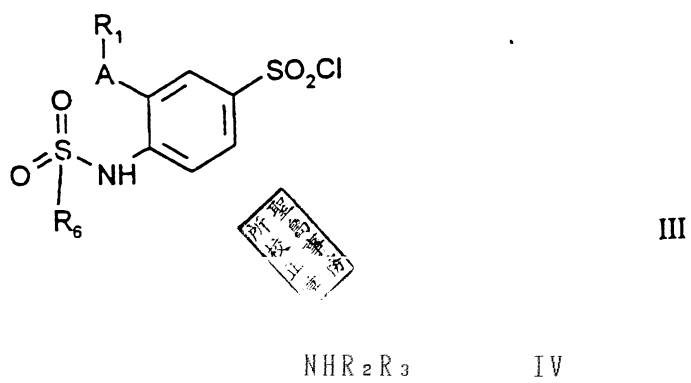
此外， R_2 與 R_3 與 N 原子一起構成一 3 至 6 員之飽和、部分不飽和或完全不飽和的雜環，該雜環具有一至多個雜原子 N、O、S，且可任擇地為氧、烷基、烷芳基或 $(\text{CH}_2)_n\text{-X}$ 基團所取代，其中 X 為鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}_4$ 、 $-\text{COR}_4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_4$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}_4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CONR}_4\text{OR}_5$ 、 $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{SR}_4$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_4$ 、 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_4$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_4$ ，且 n 為 0 至 6 的整數，

R_6 為一具有 1-4 個 C 原子的直鏈或支鏈烷基基團（例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基或特丁基）。該等基團可任擇地為鹵素（例如 Cl、F 或 Br）、烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基）或其類似基團所單取代或多取代。

本發明之其上 B 係為具有通式 II 基團的化合物係可使一具有通式 III 的化合物與一具有通式 IV 的化合物或其鹽類起反應而製得者：

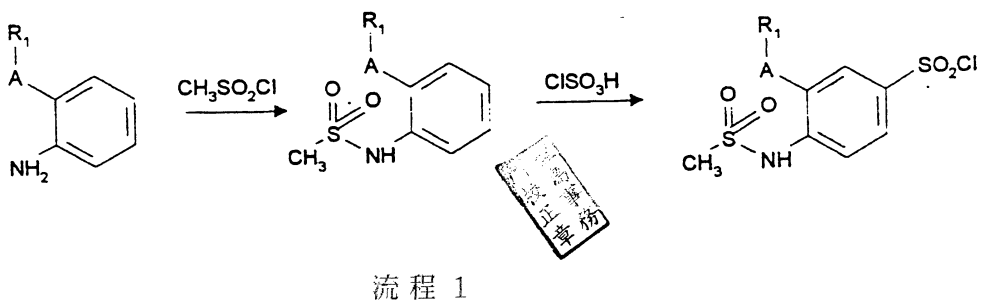
A7
B7

五、發明說明 (7)



該反應較佳係在一於反應條件下呈隨性之稀釋劑或溶劑（例如二噁烷、四氫呋喃或其等類似物）存在下進行。該反應溫度係約由-10℃直至該稀釋劑或溶劑的迴流溫度，較佳為-10℃至室溫下。

具有通式 III 的起始化合物可，例如，依據下述反應流程或藉由其它熟習此技藝人士熟知的方法，來加以製備。



此外，具有通式 I 的化合物（其中 B 係為 IIa 基團）可依下述反應流程來製備：

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

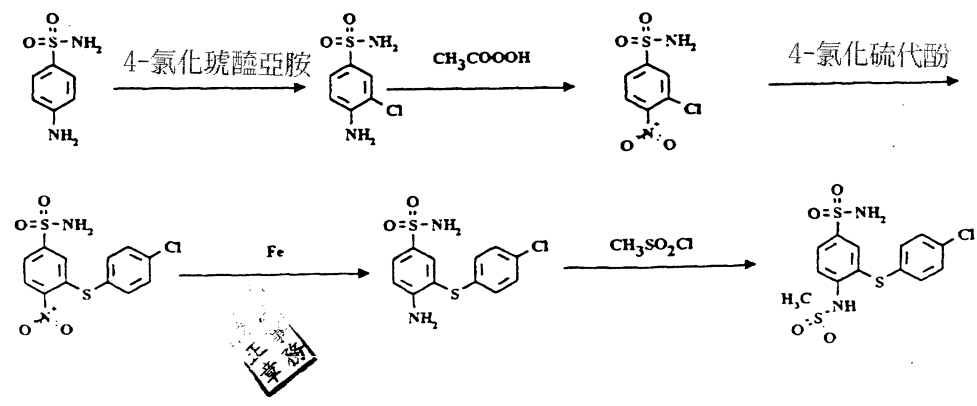
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

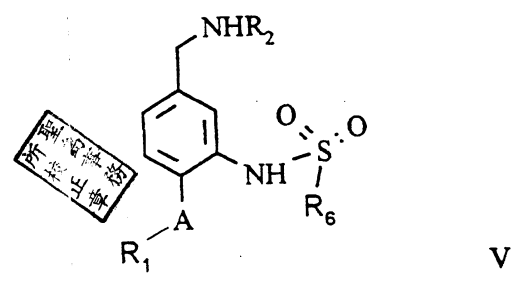
訂

像

五、發明說明 (8)



依據本發明之化合物（其中B為具通式 IIb 之基團）可藉由具下示通式 V 的化合物與一硫之酸鹵化物，例如硫醯氯，起反應而製得



該反應較佳係在一於反應條件下呈隨性之稀釋或溶劑（例如二噁烷、四氫呋喃或其等類似物）存在下，且較佳係在一催化劑（例如氯化銨）存在下來進行之。該反應溫度係約由 -10°C 直至該稀釋劑或溶劑的迴流溫度，較佳為 -10°C 至室溫下。

具有通式 V 的起始化合物可，例如，依據下述反應流程或藉由其它熟習此技藝人士熟知的方法，來加以製備。

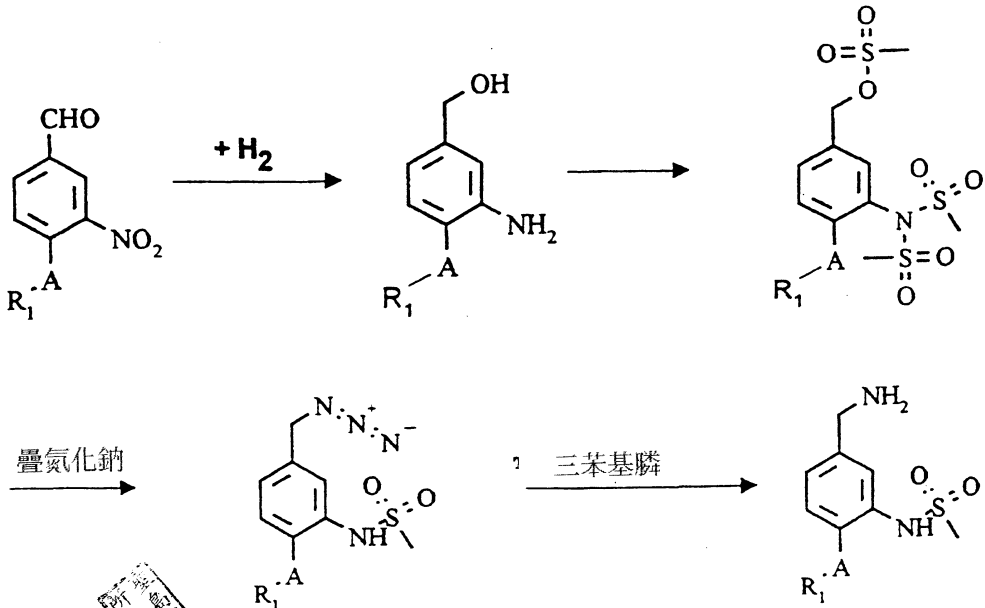
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

象

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

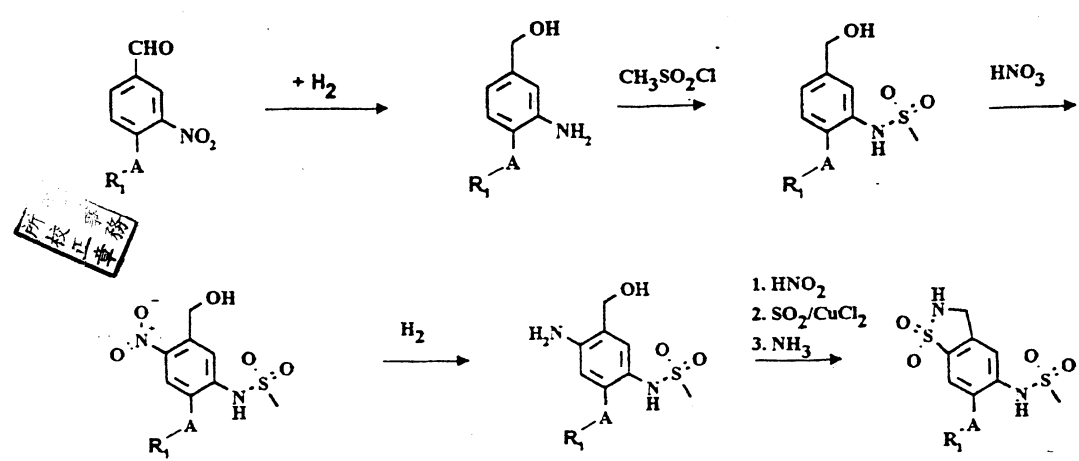
五、發明說明 (9)



流程 2

本發明之具有通式 I 的化合物 (其中 B 係為 IIb 基團)

另可依下述反應流程來製備：



以上述方法所獲得的具有通式 I 的化合物係為酸性或鹼性化合物，且可利用慣用的方式藉由使有無機酸、鹼或有機酸、鹼，而將其可被轉變成藥學上可忍受的鹽類。鹽類之形成可藉由下述方式進行：將具有通式 I 之化合物溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (10)

解於一適合的溶劑中（例如水、乙酮、乙腈、苯、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、氯仿、二噁烷、甲醇、乙醇、己醇、乙酸乙酯或一諸如乙醚的脂族醚，或此等溶劑的混合物），加入至少相當量之所欲的酸或鹼，提供一完整的混合，以及在鹽類完全形成之後，過濾出沈澱的鹽類，將冷凍乾燥並將其中的溶劑真空蒸餾出。若適合的話，該鹽類可在分離後進行再結晶。

藥學上可忍受的鹽類為該等具有無機酸者（例如，具有氯化氫、溴化氫、硫酸、磷酸或硝酸者），或者是該等具有有機酸者（例如，具有檸檬酸、酒石酸、順式丁烯二酸、反式丁烯二酸、琥珀酸、蘋果酸、甲基磺酸、胺基磺酸、乙酸、苯磺酸及其類似物者）。藥學上可忍受的鹽類係為金屬鹽類，特別是鹼金族鹽類與鹼土族鹽類，例如、鈉鉀、鎂或鈣。其它的藥學鹽類係為，例如，易結晶的銨鹽。此等銨鹽是衍生自氨或有機胺，例如，單-、雙-或三-低級（烷基、環烷基或經烷基）胺、低級烷撐基二胺或經基-或芳基-烷基銨鹼，例如，甲胺、二乙胺、三乙胺、乙撐基二胺、三（經基甲基）胺甲烷、氫氧化苯甲基三甲基銨及其類似物。

該新穎性的化合物是易於溶解，且由於其對酵素環加氧酶 II 具有選擇性作用，而具有優良的抗發炎性、止痛、解熱與抗過敏作用，但沒有已知抗發炎劑的副作用。

基於此一藥理特性，該新穎化合物可以其自己或與其它的活性物質相結合而呈用以治療之慣用的藥學製劑形式

五、發明說明 (11)

來加以應用，以供治療該等可為環加氧酶 II 之抑制作用所預防、治療或治癒的疾病。

此等疾病包含有各種型式的疼痛、發熱與發炎，例如風濕性熱、與感冒、感冒病毒抑制或其它病毒感染有關的症狀、頭痛與四肢痛、牙痛、扭傷、歪扭、神經痛、流行性肌炎、關節發炎、關節滑膜炎、關節炎、風濕性關節炎，其它形式的風濕性炎、退化症狀，例如，骨關節炎、痛風、關節黏連、脊柱炎、滑囊炎、灼傷與受傷。

因此，本發明係有關於一種藥學製劑，其包含本發明有之具有通式 I 的化合物或其鹽類，其可為其自身或與其它治療上可使用的活性化合物與慣用的藥學輔助劑以及／或賦形劑或稀釋劑來相混合。

本發明的化合物係可呈錠劑或膠囊的形式來口服投藥，該錠劑或膠囊包含有一單位量之該化合物，其並與輔助劑及稀釋劑（例如，玉米澱粉、碳酸鈣、磷酸二鈣、藻朊酸、乳糖、硬脂酸鎂、Primogel或滑石）在一起。該錠劑是以傳統方式利用粒化該等成份並將其壓錠來製得，而該膠囊則是藉由將其填入適合尺寸的凝膠膠囊內來製得。

依據本發明之另一種投藥形式栓劑，其包含有輔助劑，例如蜂蠟衍生物、聚乙二醇或聚乙二醇衍生物、亞油酸或亞麻酸酯，並與一單位劑量的該化合物在一起，該栓劑可進行直腸投藥。

本發明之化合物亦可非經胃腸投藥之，例如肌肉內、靜脈或皮下注射。對於非胃腸道投藥，其最好係被使用在

五、發明說明 (12)

一呈無菌的水溶液內，此等水溶液可包含有其它溶解物質，例如等張力劑、調節 pH 劑、防腐劑與安定劑。該化合物可被加水蒸餾水中，且利用檸檬酸、乳酸或氫氯酸來將該 pH 可被調整成 3-6。可充分溶解之物質，例如葡萄糖或食鹽水可加入其中，以使得該溶液等張。或者，防腐劑（例如 p-羥基苯甲酸）及安定劑（例如 EDTA）可加入其中，以確保該溶液具有充分的保存期限與安定性。所得的溶液而後被殺菌並被填充至適合尺寸的小瓶內，以使得其含有所欲體積量的溶液。依據本發明之化合物亦可藉由上述非胃腸道配方的輸注而來投藥。

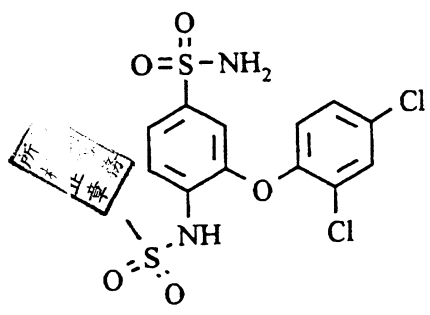
再者，本發明的配方亦可配製成軟膏、乳液、凝膠或敷片，或者，其可與滑石配製成粉末，並使用適合輔助劑以及／或賦形劑，例如石油膠、橄欖油、花生油、芝麻油、水、甘油、十六基硬脂酸酯、三甘油酯、鯨腦、Miglyol 與其等類似物，來供用於局部或透皮投藥。

在人體的口服投藥，一般認為本發明的化合物每日的劑量對一個體重 kg 的成人病人是為在 0.01 至 1000mg／每天的範圍內。因此，錠劑或膠囊包含 0.003 至 300mg 的活性化合物，例如 0.1 至 50mg，以供每天最多三次的投藥。在非胃腸道投藥的情況下，70kg 每天之劑量係在 0.01 至 1000mg 的範圍內，例如約 5mg。

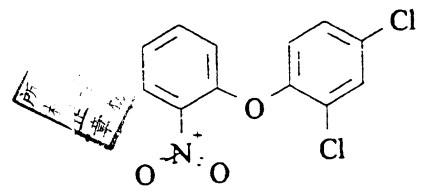
實施例 1

3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

五、發明說明 (13)



(a) 2-(2,4-二氯苯氧基)-硝基苯

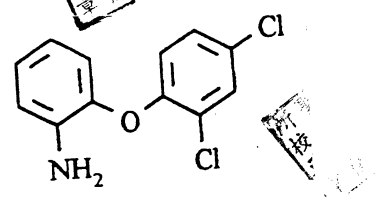


二氯硝基苯 (20.0g、126.94mmol) 係溶解於二甲苯 (400ml) 中，並加入 2,4-二氯酚 (22.7g、139.0mmol)。而後加入碳酸鉀 (19.2g、139.0mmol)，所得的混合物在迴流下加熱 10 小時。在進一步加入 2,4-二氯酚 (6.8g、41.7mmol) 與碳酸鉀後 (5.8g、42.0mmol)，該混合物再加熱迴流過夜。在冷卻後，將固體殘餘物過濾出，且將溶劑蒸發。該殘似物自乙醇中再結晶。

產率：26.2g=72.7%

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150.01, 149.81, 140.81, 134.28, 130.86, 130.77, 128.38, 126.99, 126.02, 123.73, 121.79, 119.22

(b) 2-(2,4-二氯苯氧基)-苯胺



2-(2,4-二氯苯氧基)-硝基苯 (10.0g、35.3mmol) 溶解於二噁烷 (100ml) 內，且在配置於水 (20g) 中之阮來鐳的

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (14)

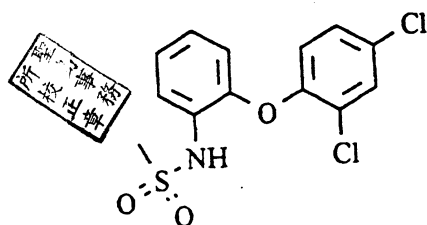
懸浮液。該混合物在3.5至4.0巴下氫化6小時。而後將其過濾並自溶劑中釋出。

產率：8.9g=100%

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 151.79, 142.68, 138.29, 130.31, 128.24, 127.91, 125.45, 125.04, 119.46, 118.89, 118.78, 116.68



(c) 3-(2,4-二氯苯氧基)-N-甲基磺醯胺基噻替苯胺



2-(2,4-二氯苯氧基)-苯胺 (8.9g、35.02mmol) 溶解於二氯甲烷 (200ml) 並在 0℃ 下加入二乙胺 (14.7g、124mmol)。在該溫度下，以滴入的方式加入甲基磺氯 (4.0g、35.02mmol)。在 0℃ 下 1 小時後，再度將甲基磺氯 (4.0g、35.02mmol) 加入其中，該混合物再被攪拌 1 小時。再將該混合物澆至飽和的 NaCO_3 溶液中，且進行相分離。該水相係以二氯甲烷萃取多於二次，該經合併的有機相在 MgSO_4 上乾燥。在蒸發該溶劑後，該殘餘物被溶解在二噁烷 (100ml) 與甲醇 (100ml) 中，並被冷卻至 0℃。配置於水中之 2N 氫氧化鈉 (100ml、200ml) 以滴入方式加入其中，且該溶液在 0℃ 下攪拌 30 分鐘。該混合物以 KHSO_4 酸之之，且以乙酸乙酯萃取之。該萃取物在 MgSO_4 上乾燥，並將其溶劑蒸發。該

五、發明說明 (15)

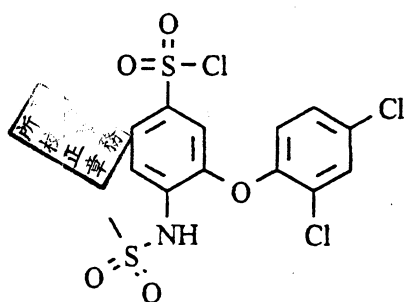
殘餘物自乙醇中再結晶。

產率：9.28g=80%

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 149.68, 147.24, 130.88, 130.78, 128.51, 127.30, 126.98, 125.86, 124.44, 122.40, 122.19, 116.09, 39.73



(d) 3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺-苯磺醯氯



氯磺酸 (0.08ml、12.0mmol) 溶解於氯仿 (10ml) 中，並冷卻至 0℃。配置於氯仿 (5ml) 中之 3-(2,4-二氯苯氧基)-N-甲基磺醯胺基醯替苯胺 (1.0g、3.01mmol) 以滴入方式加入其中，該溶液在 0℃ 下攪拌 30 分鐘，再於室溫下攪拌 2 小時。在加入水後，其以氯仿萃取之，在 MgSO_4 上乾燥，並在旋轉真容器中乾燥。該殘餘物以層析法 (比氯甲烷 / 石油醚-矽膠) 來純化。

產率：0.05g=38.8%

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 147.79, 145.65, 139.20, 133.80, 132.84, 131.51, 129.21, 127.39, 123.43, 118.26, 112.98, 40.85



(e) 3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺-苯磺醯胺

二噁烷 (20ml) 與濃氯化銨 (20ml) 冷卻至 0℃，將被

五、發明說明

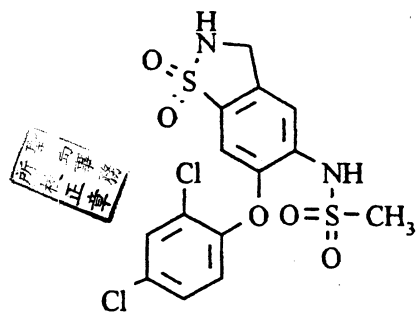
配置於二噁烷(10ml)中之(d)3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺-苯磺醯氯(0.49、1.14mmol)以滴入方式加入其中。該溶液在0℃下攪拌1小時，而後以濃HCl酸化。其再以乙酸乙酯萃取之，在MgSO₄上乾燥，並在旋轉真容器中濃縮。該殘餘物自氯仿中再結晶。

產率：0.37g=80%

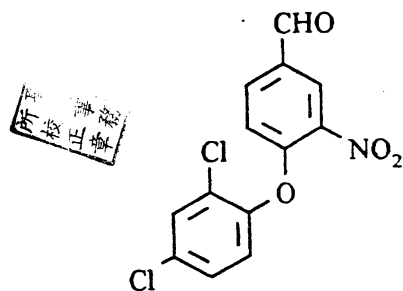
¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 149.96, 147.96, 141.03, 131.42, 130.40, 129.60, 129.21, 126.33, 123.97, 123.03, 121.57, 114.05, 40.99

實施例 2

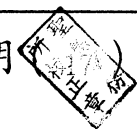
6-(2,4-二氯苯氧基)-5-甲基磺醯胺基-2H-1,2-苯並四氫噻唑-1,1-二氧化物



(a) 4-(2,4-二氯苯氧基)-3-硝基苯甲醛



五、發明說明



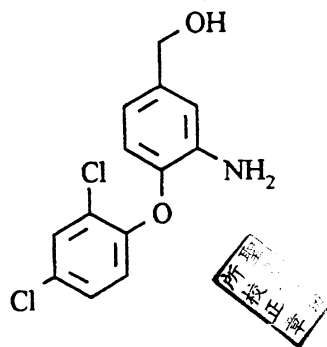
4-氯-硝基苯甲醛 (47.12g、253.92mmol) 溶解於二甲苯 (400ml) 中，且將氯酚 (45.32g、278.03mmol) 加入其中。再加入碳酸鉀 (38.40g、177.84mmol)，並將所得的混合物在迴流下加熱 6 小時。於冷卻後，過濾出該固體殘餘物並將溶劑蒸發。該殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 ，並以 1N NaOH 萃取多次，該萃取物在 MgSO_4 上乾燥之。在蒸發其溶劑後，該殘餘物真空乾燥之。可以在不用進一步純化下將其應用於下個階段。

產率：74.5g=94%

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 188.39, 154.42, 148.22, 140.21, 134.28, 132.51, 131.30, 131.19, 128.92, 127.74, 127.72, 123.51, 117.80



(b) 2-(2,4-二氯苯氧基)-5-羥基甲基苯胺



4-(2,4-二氯苯氧基)-3-硝基苯甲醛 (15.0g、48.06 mmol) 溶解於二噁烷 (150ml) 中，且將配置於水 (10.0g) 中之阮來鐳懸浮液加入其中。該混合物在 3.5 至 4.0 巴下氫化，直至氫吸收完全。再將其過濾出並使其免有溶劑。

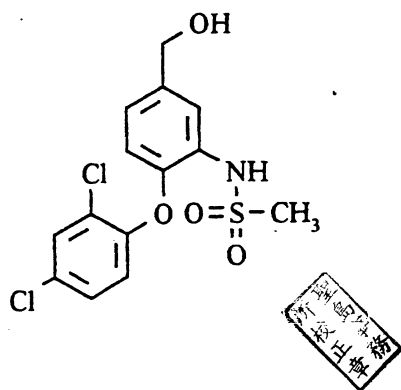
產率：13.5g=99%

五、發明說明 (18)

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 151.69, 142.15, 138.29, 130.34, 128.38, 127.94, 125.09, 119.30, 119.01, 117.26, 115.23, 64.91



(c) 2-(2,4-二氯苯氧基)-5-羥基甲基-N-甲基-磺醯替苯胺



2-(2,4-二氯苯氧基)-5-羥基甲基苯胺 (6.36g、22.38 mmol) 溶解於吡啶 (50ml)，且將甲基磺醯氯 (2.86g、25.0 mmol) 在 -20°C 下以滴入的方式加入其中。該混合物回溫至室溫過夜，而後在旋轉蒸發器中去除溶劑。將其殘餘物溶解於乙酸乙酯並以 1N 的 HCl 萃取之。該經合併的有機相係在 MgSO_4 上乾燥，且在蒸發該溶劑後，該殘餘物以層析法 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 19:1, 矽膠) 純化之。

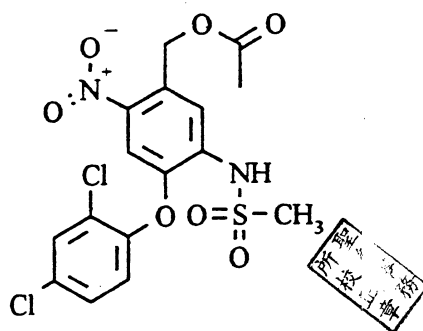
產率：5.6g=69%

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 149.68, 146.49, 137.49, 130.92, 130.86, 128.52, 127.23, 126.92, 124.33, 122.10, 120.86, 116.16, 64.43, 39.87



(d) 2-(2,4-二氯苯氧基)-5-乙醯氧甲基-4-硝基-N-甲基磺醯替苯胺

五、發明說明 (19)

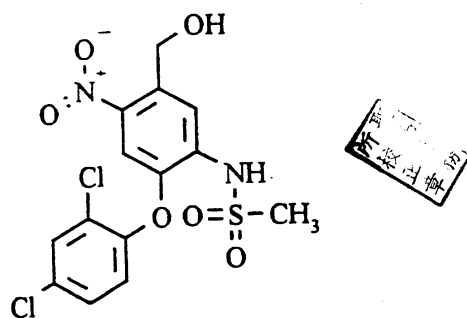


在 110℃ 下，將 2-(2,4-二氯苯氧基)-5-羥基甲基-N-甲基-磺醯替苯胺 (1.00g、2.76mmol) 溶解於冰醋酸 (10ml) 中，並以滴入方式將 65% HNO₃ (0.21ml、3.0mmol) 緩慢地加入其中。該混合物在 110℃ 下混合 2 小時。在冷卻後 CHCl₃ (100ml) 加入其中，再將該混合物以 NaHCO₃ 溶液萃取之。該有機相在 MgSO₄ 上乾燥，並以旋轉蒸發器去除溶劑。該殘餘物不用進一步純化即可加工。

產率：1.11g=96%

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170.40, 147.99, 144.96, 142.35, 132.70, 132.43, 131.42, 129.64, 129.13, 127.42, 123.43, 117.81, 111.75, 62.67, 40.59, 20.76

(e) 2-(2,4-二氯苯氧基)-5-羥基甲基-4-硝基-N-甲基磺醯替苯胺



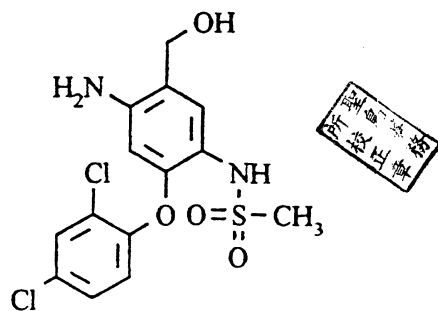
五、發明說明 (20)

2-(2,4-二氯苯氧基)-5-乙醯氧甲基-4-硝基-N-甲基磺醯替苯胺 (1.05g、2.49mmol) 溶解於二噁烷 (20ml) 中，再在 0℃ 下加入 MeOH (20ml) 與水 (20ml) 以及 2N NaOH (15ml、30mmol)。該混合物在 0℃ 下攪拌 3 小時，以 1N HCl 酸化之並以乙酸乙酯萃取之。所得的有機相在 MgSO₄ 上乾燥，並以旋轉蒸發器去除溶劑。該殘餘物以層析法 (CHCl₃/MeOH, 19:1, 矽膠) 純化之。

產率：0.88g=87%

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150.10, 145.06, 141.71, 136.05, 134.31, 130.42, 129.52, 129.14, 125.95, 122.46, 120.54, 113.50, 59.91, 40.98

(f) 4-胺基-2-(2,4-二氯苯氧基)-5-羟基甲基-N-甲基磺醯替苯胺



2-(2,4-二氯苯氧基)-5-羟基甲基-4-硝基-N-甲基磺醯替苯胺 (0.88g、2.16mmol) 溶解於二噁烷 (50ml) 中，且將配置於水 (10.0g) 中之阮來鐳懸浮液加入其中。該混合物在 3.5 至 4.0 巴下氫化，直至氫吸收完全。再將其過濾出並使其免有溶劑。該殘餘物以層析法 (CHCl₃/MeOH, 19:1, 矽膠) 純化之。

五、發明說明 (21)

產率：0.70g=86%

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 150.31, 149.71, 146.23, 130.85, 130.71, 128.50, 128.05, 126.92, 122.08, 120.65, 115.85, 103.15, 63.53, 39.30



(g) 6-(2,4-二氯苯氧基)-5-甲基磺醯胺基-2H-1,2-苯並噻啉-1,1-二氧化物

在0℃下，將4-胺基-2-(2,4-二氯苯氧基)-5-羥基甲基-N-甲基磺醯替苯胺(0.70g、1.86mmol)懸浮於8M四氟硼酸(15ml)，並加入配置於水(1ml)中之 NaNO_2 (0.14g、2.0mmol)。該混合物攪拌30分鐘，並對該懸浮液加入一由配置於水(10ml)中之飽和 CuCl_2 溶液與配置於 HOAc (50ml)之 SO_2 溶液所構成之混合物。在該溫度下30分鐘後，其再在室溫下攪拌30分鐘，並以水稀釋並以乙酸乙酯萃取之，該萃取物在 MgSO_4 上乾燥，並以旋轉蒸發器去除溶劑。該殘餘物溶解於二噁烷(2ml)中，並以以滴入方式加入一由二噁烷(20ml)與濃氯化銨(20ml)所構成的混合物。該溶液在0℃下攪拌1小時，而後以濃 HCl 酸化之。其以乙酸乙酯萃取之，在 MgSO_4 上乾燥，在旋轉蒸發器濃縮之。該殘餘物以層析法(CH_2Cl_2 /乙酸乙酯, 9:1)純化之。

產率：0.24g=32%

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148.31, 147.37, 142.82, 133.96, 132.37, 131.29, 131.19, 129.61, 127.49, 123.53, 112.91, 109.41, 78.52, 40.29



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

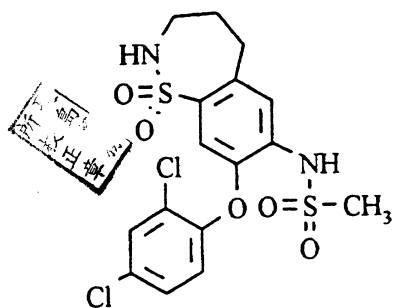
訂

象

五、發明說明 (22)

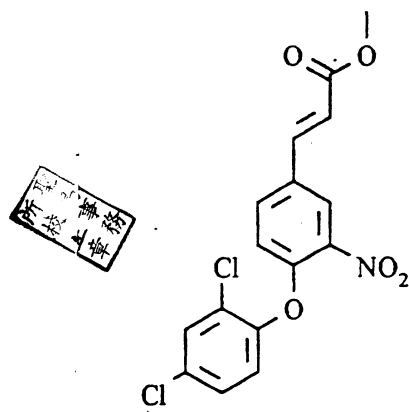
實施例 3

8-(2,4-二氯苯氧基)-7-甲基磺醯胺基-3,4,5-二氫-2-H-
1,2-苯並硫代氮雜草-1,1-二氧化物



(a) 4-(2,4-二氯苯氧基)-3-硝基苯甲醛係如實施例 2 a) 所
揭示者來製備之。

(b) 4-(2,4-二氯苯氧基)-3-硝基-E-肉桂酸甲酯



三甲基磷乙酸 (19.60g、107.62mmol) 溶解於 THF (250
ml)，並在 -70℃ 下將 nBuLi (67.0ml、107.2mmol) 以滴入
方式加入其中，將該混合物攪拌 15 分鐘。配置於 THF (200
ml) 中的 4-(2,4-二氯-苯氧基)-3-硝基苯甲醛 (29.0g、92.9

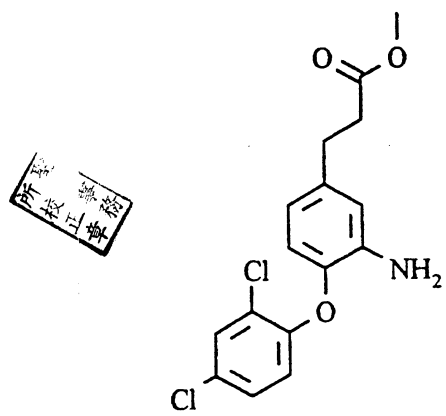
五、發明說明 (23)

mmol)以滴入方式加入其中，該混合物在-70℃下攪拌1小時。再將其澆至磷酸緩衝液(pH 7, 400ml)，以CH₂Cl₂取之，在MgSO₄上乾燥，並在旋轉蒸發器濃縮之。該殘餘物自乙醇中再結晶。

產率：31.3g=92%

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165.56, 150.98, 149.15, 141.17, 133.19, 131.60, 131.01, 130.23, 128.63, 127.36, 125.20, 123.64, 119.98, 118.76, 51.93

(c) 4-(2,4-二氯苯氧基)-3-硝基-丙酸甲酯



4-(2,4-二氯苯氧基)-3-硝基-E-肉桂酸甲酯(31.30g、85.01mmol)溶解於二噁烷(60ml)中，並將配置水(31.0g)的阮來鐳加入其中。該混合物在3.5至4.0巴下氫化，直至氫吸收完全。再將其過濾出並使其免有溶劑。

產率：29.9g=99.9%

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 173.30, 151.92, 141.05, 138.22, 137.99, 130.26, 128.07, 127.87, 124.85, 119.64, 118.48, 116.51, 51.59, 35.65, 30.47

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

良

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (24)

(d) 4-(2,4-二氯苯氧基)-3-甲基磺醯基-胺苯基丙酸甲酯

此合成係相似於實施例 2 (c) 來進行。該產物係藉

由層析法 (石油醚 / 乙酸乙酯 8:3, 矽膠) 來純化。

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 172.94, 149.90, 145.54, 137.17, 130.83, 130.57, 128.44, 127.30, 126.78, 125.60, 122.08, 121.83, 116.35, 51.66, 39.70, 35.52, 30.32.

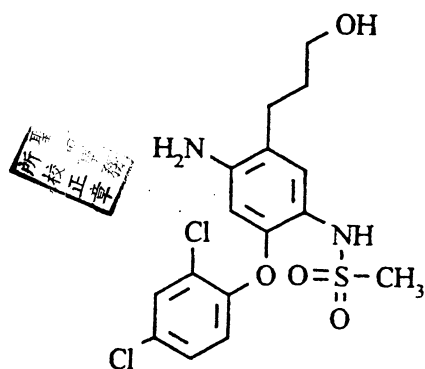
(e) 4-(2,4-二氯苯氧基)-3-甲基磺醯基-胺基-6-硝基苯基丙酸甲酯

此合成係相似於實施例 2 (d) 來進行。該產物係藉

由層析法 (CH₂Cl₂, 矽膠) 來純化。

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 172.63, 148.33, 144.38, 143.93, 132.80, 132.24, 132.04, 131.26, 129.00, 127.31, 123.19, 121.48, 111.99, 51.79, 40.52, 34.33, 28.56

(f) 1-[4-(2,4-二氯苯氧基)-3-甲基磺醯基胺基-6-硝基苯基]-3-丙醇



將 4-(2,4-二氯苯氧基)-3-甲基磺醯基-胺基-6-硝基苯基丙酸甲酯 (11.3g、24.4mmol) 溶解於 THF (200ml) 中，且在 0℃ 下溶解的 LiAlH₄ (4.0g、105.3mmol) 以部分加入的方式加入其中，該混合物回溫至室溫過夜。再將其酸化並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明



以乙酸乙酯萃取，該萃取物在MgSO₄上乾燥，且在旋轉式蒸發器中濃縮。因只有酯官能基被還原，該殘餘物係在如實施例(f)下進行進一步的氫化，並以層析法(CH₂Cl₂/MeOH 9:1，矽膠)來純化。

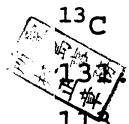
產率：5.84g=52%



¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 151.46, 150.22, 146.71, 130.66, 129.80, 128.72, 127.85, 125.26, 121.67, 114.83, 103.19, 60.28, 40.17, 31.66, 26.16

(g) 8-(2,4-二氯苯氧基)-7-甲基磺醯胺基-3,4,5-二氫-2-H-1,2-苯並硫代氮雜草-1,1-二氧化物

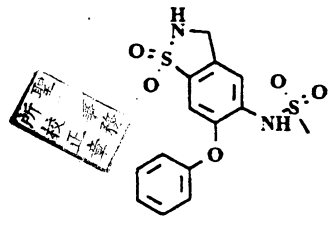
此合成係相似於實施例2(g)之方式來進行。醯胺化後的殘餘物再度自甲苯中取出，並在迴流下加熱2小時。在蒸發該溶劑後，該殘餘物藉由層析法(CH₂Cl₂，矽膠)來純化。



¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 148.83, 145.24, 142.86, 135.40, 133.69, 131.13, 130.00, 128.82, 127.11, 122.78, 122.13, 113.52, 67.55, 40.24, 31.71, 29.17

實施例 4

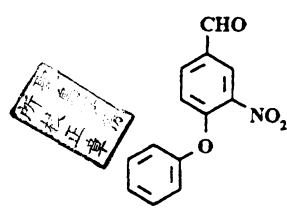
6-苯氧基-5-甲基磺醯胺基-2H-1,2-苯並四氫噻唑-1,1-二氧化物



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

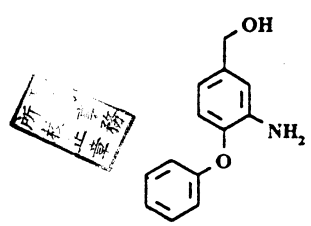
五、發明說明 (26)

(a) 4-苯氧基-2-硝基-苯甲醛



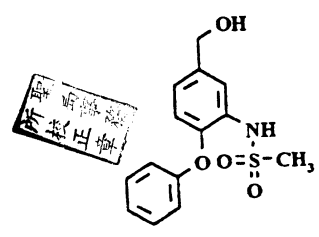
此合成係相似於實施例 2 (a) 之方式來進行。該殘餘物自乙醇中再結晶。

(b) 2-苯氧基-5-羥基甲基苯胺



此合成係相似於實施例 2 (b) 之方式來進行。

(c) 5-羥基甲基-2-苯氧基-N-甲基磺醯替苯胺



此合成係相似於實施例 2 (c) 之方式來進行。

(d) 5-羥基甲基-4-硝基-2-苯氧基-N-甲基磺醯替苯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

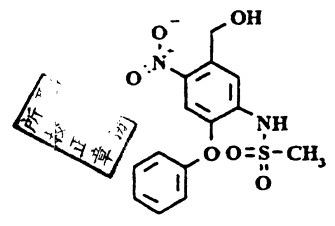
訂

裝

象

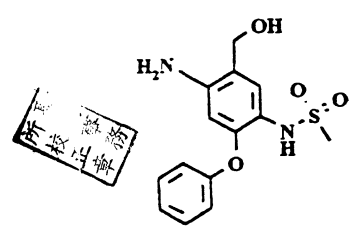
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (27)



此合成係相似於實施例 2 (d) 與 2 (e) 之方式來進行。

(e)) 4-胺基-5-羥基甲基-2-苯氧基-N-甲基磺醯替苯胺



此合成係相似於實施例 2 (f) 之方式來進行。

(g) 6-苯氧基-5-甲基磺醯胺基-2H-1,2-苯並四氫噻唑-1,1-二氧化物

此合成係相似於實施例 2 (g) 之方式來進行。

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 159.63, 147.85, 143.17, 134.67, 133.77, 130.64, 129.46, 124.41, 120.68, 113.95, 75.20, 41.04

實施例 5

3-(2,4-二氟苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

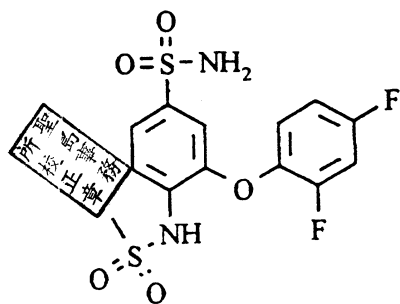
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (28)



(a) 2-(2,4-二氟苯氧基)-硝基苯

此合成係相似於實施例 1 (a) 之方式來進行。為將其純化，該產物係使用 CH_2Cl_2 /石油醚 9:1 而在矽膠進行層析法。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 160.87, 160.77, 158.41, 158.31, 155.40, 155.27, 152.88, 152.76, 150.71, 140.37, 138.59, 138.56, 138.51, 138.48, 134.18, 125.92, 123.17, 123.05, 122.96, 117.93, 111.95, 111.91, 111.72, 111.68, 106.05, 105.84, 105.78, 105.57

(b) 2-(2,4-二氟苯氧基)-苯胺

此合成係相似於實施例 1 (b) 來進行。

^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 159.52, 159.42, 157.09, 156.98, 154.88, 154.76, 152.38, 152.26, 144.06, 140.73, 140.70, 140.62, 140.58, 137.71, 124.60, 120.90, 120.88, 120.81, 120.79, 118.66, 117.55, 116.48, 111.22, 111.18, 111.00, 110.95, 105.55, 105.33, 105.28, 105.06.

(c) 2-(2,4-二氟苯氧基)-N-甲基磺醯替苯胺

此合成係相似於實施例 1 (c) 之方式來進行。該產物不用純化即可進一步用於合成。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 160.82, 160.72, 158.36, 158.22, 155.58, 155.47, 153.08, 152.96, 148.18, 138.52, 138.48, 138.40, 138.36, 129.72, 126.80, 125.81, 124.01, 123.37,

五、發明說明 (29)

123.36, 123.28, 123.26, 122.27, 114.92, 111.97, 111.93,
111.74, 111.70, 106.12, 105.91, 105.86, 105.64, 39.45

(d) 3-(2,4-二氟苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

氯磺酸 (3.6ml、53.6mmol) 溶解於氯仿 (40ml) 中，並冷卻至 0℃。一被配置在氯仿 (20ml) 中之 2-(2,4-二氟苯氧基)-N-甲基磺醯胺替苯胺以滴入方式加入，該溶液在 0℃ 下攪拌 30 分鐘，再於室溫下攪拌 2 小時。而後加入五氯化磷 (11g、53.6mmol)，該混合物隨後再攪拌 2 小時。將未反應的五氯化磷過濾出，且將過濾液以冰水萃取之，在 MgSO₄ 上乾燥，且在旋轉蒸發器上濃縮。將該殘餘物溶解於二噁烷 (70ml) 中，並在 10℃ 下使氮氣流入其中。1.5 小時後，加入乙酸乙酯 (100ml) 並以 1N HCl 萃取之。該有機相係在 MgSO₄ 上乾燥，且在一旋轉蒸發器上濃縮。該殘餘物藉由層析法 (矽膠，CH₂Cl₂/乙酸乙酯 19:1) 來純化。

產率：3.9g=57%

(100 MHz, DMSO-d₆) δ 160.21, 160.10, 157.78, 157.67, 155.08, 154.95, 152.59, 152.46, 148.84, 141.02, 138.51, 138.47, 138.40, 138.36, 130.79, 123.90, 123.84, 121.15, 112.87, 112.67, 112.64, 112.45, 112.41, 106.35, 106.13, 106.07, 105.85, 40.88

實施例 6

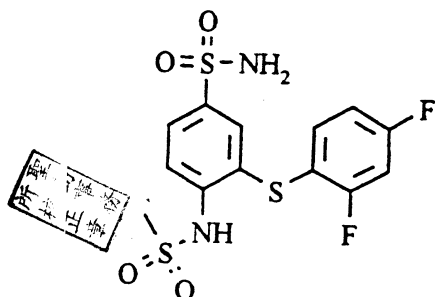
3-(2,4-二氟硫苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

後

五、發明說明



(a) 2-(2,4-二氟硫苯氧基)-硝基苯

此合成係相似於實施例 1 (a) 之方式來進行。為將其純化，該產物自石油醚中結晶。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 166.16, 166.05, 165.06, 164.93, 163.63, 163.52, 162.54, 162.42, 145.18, 139.01, 139.00, 138.91, 137.22, 133.69, 127.38, 126.05, 125.44, 114.06, 114.02, 113.87, 113.83, 113.27, 113.23, 113.05, 113.01, 105.78, 105.52, 105.26

(b) 2-(2,4-二氟硫苯氧基)-苯胺

此合成係相似於實施例 1 (b) 來進行。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 162.90, 162.80, 161.15, 161.03, 160.44, 160.33, 158.70, 158.58, 148.88, 137.31, 131.35, 130.37, 130.34, 130.28, 130.25, 118.92, 115.46, 113.22, 112.04, 112.01, 111.83, 111.79, 104.46, 104.02, 103.95

(c) 2-(2,4-二氟苯氧基)-N-甲基磺醯替苯胺

此合成係相似於實施例 1 (c) 之方式來進行。該產物不用純化即可進一步用於合成。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 164.25, 164.13, 162.42, 162.30, 161.75, 161.62, 160.42, 160.30, 138.63, 136.09, 133.27,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (31)

133.16, 131.09, 125.37, 119.82, 112.62, 112.59, 112.41,
112.37, 105.27, 105.01, 104.75, 39.70

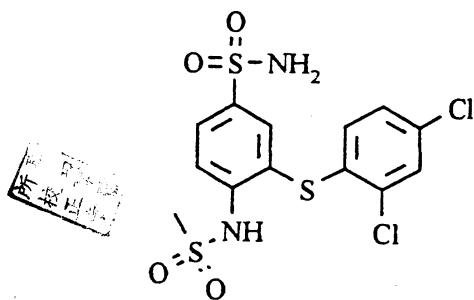
(d) 3-(2,4-二氯硫苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 1 (d) 與 (e) 之方式來進行。該殘餘物自乙醇中再結晶。

^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164.61, 164.50, 163.22, 163.09,
162.13, 162.01, 160.75, 160.62, 142.33, 138.26, 136.95,
136.86, 132.32, 126.95, 126.38, 125.97, 125.30, 115.18,
115.14, 115.00, 114.96, 113.50, 113.47, 113.29, 113.25,
105.86, 105.59, 105.33, 41.33

實施例 7

3-(2,4-二氯硫苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



(a) 2-(2,4-二氯硫苯氧基)-硝基苯

此合成係相似於實施例 1 (a) 之方式來進行。為將其純化，該產物自石油醚中結晶。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 145.45, 139.39, 138.85, 136.44,
134.88, 134.54, 130.59, 129.22, 128.72, 128.42, 126.94,
126.14.

(b) 2-(2,4-二氯硫苯氧基)-苯胺

五、發明說明 (32)

此合成係相似於實施例 1 (b) 來進行。

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 149.19, 137.84, 134.88, 131.98, 131.58, 131.16, 129.26, 127.45, 127.23, 119.09, 115.54, 112.13

(c) 2-(2,4-二氯苯氧基)-N-甲基磺醯替苯胺

此合成係相似於實施例 1 (c) 之方式來進行。該殘餘物係藉由層析法 (CH₂Cl₂/矽膠) 來純化。

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 139.70, 137.54, 133.33, 132.93, 132.15, 129.89, 128.53, 127.88, 125.50, 119.63, 119.55, 39.88

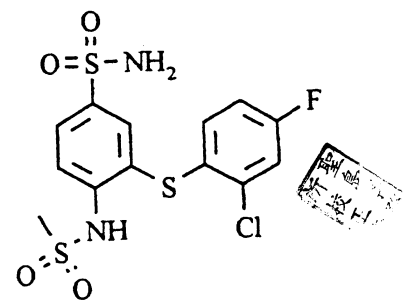
(d) 3-(2,4-二氯硫苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 1 (d) 與 (e) 之方式來進行。該殘餘物自 CH₂Cl₂/MeOH 中結晶。

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 141.78, 141.06, 134.07, 132.82, 132.10, 131.04, 129.72, 128.58, 127.26, 127.25, 124.93, 41.26

實施例 8

3-(2-氯-4-氟硫苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (33)

(a) 2-(2-氯-4-氟硫苯氧基)-硝基苯

此合成係相似於實施例 1 (a) 之方式來進行。為將其純化，該產物自乙醚中結晶。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 165.10, 162.56, 145.17, 141.60, 141.49, 139.54, 139.45, 137.08, 133.68, 127.49, 126.04, 125.89, 125.85, 125.44, 118.74, 118.49, 115.87, 115.65

(b) 2-(2-氯-4-氟硫苯氧基)-苯胺

此合成係相似於實施例 1 (b) 來進行。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 161.79, 159.33, 149.11, 137.72, 131.77, 131.36, 131.33, 127.91, 127.83, 119.04, 117.20, 116.94, 115.50, 114.79, 114.58, 112.90

(c) 2-(2-氯-4-氟硫苯氧基)-N-甲基磺醯替苯胺

此合成係相似於實施例 1 (c) 之方式來進行。該殘餘物自乙醇中結晶。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 162.71, 160.22, 155.57, 139.30, 136.99, 133.91, 133.80, 131.74, 130.12, 130.03, 129.74, 129.70, 125.50, 120.88, 119.77, 117.90, 117.65, 115.30, 115.08, 39.82

(d) 3-(2-氯-4-氟硫苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

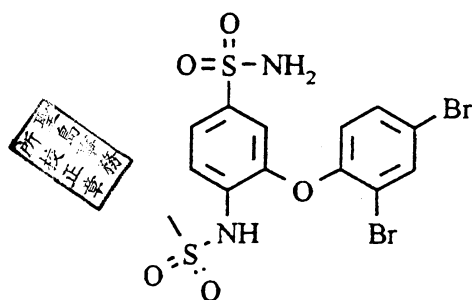
此合成係相似於實施例 1 (d) 與 (e) 之方式來進行。

^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.76, 161.27, 143.05, 137.92, 137.81, 137.28, 137.19, 135.07, 129.49, 126.94, 124.45, 118.46, 118.21, 116.34, 116.12, 41.27

實施例 9

3-(2,4-二溴苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

五、發明說明 (34)



(a) 2-(2,4-二溴苯氧基)-硝基苯

此合成係相似於實施例 1 (a) 之方式來進行。為將其純化，該產物自 CH_2Cl_2 / 石油醚 1:1.5 中結晶。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 151.84, 149.60, 141.05, 136.46, 134.33, 131.99, 126.03, 123.88, 121.82, 119.60, 118.09, 115.94

(b) 2-(2,4-二溴苯氧基)-苯胺

此合成係相似於實施例 1 (b) 來進行。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 153.42, 142.48, 138.37, 135.84, 131.53, 125.61, 119.83, 118.89, 118.81, 116.73, 115.48, 114.01

(c) 2-(2,4-二溴苯氧基)-N-甲基磺醯替苯胺

此合成係相似於實施例 1 (c) 之方式來進行。該殘餘物藉由層析法 (CH_2Cl_2 / 矽膠) 來純化。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 151.42, 146.96, 136.49, 132.12, 127.44, 125.84, 124.59, 122.31, 122.15, 118.60, 118.16, 116.43, 116.05, 39.81

(d) 3-(2-氯-4-氟硫苯氧基)-4-甲基磺醯胺基-苯磺醯胺

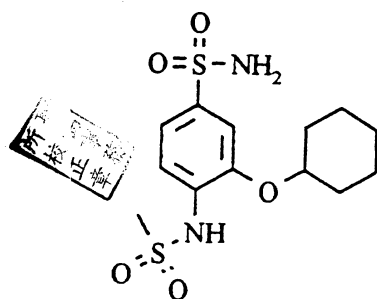
五、發明說明 (35)

此合成係相似於實施例 1 (d) 與 (e) 之方式來進行。其產物藉由層析法 (矽膠, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) 來純化。

^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 151.67, 147.90, 141.03, 135.77, 132.68, 131.47, 123.99, 123.24, 121.57, 117.54, 116.01, 114.20, 41.05

實施例 10

3-(環己氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



(a) 2-(環己氧基)-硝基苯

環己醇 (5ml、47mmol) 與 NaH (2.0g、50mmol) 在二噁烷 (80ml) 在 -70°C 下 1 小時。在冷卻至室溫後，將配置於二噁烷 (20ml) 內的 1-氟-2-硝基苯 (7.0g、49.6mmol) 加入其中，並將該混合物在室溫下攪拌過夜。該混合物被澆至水中，並以 CH_2Cl_2 萃取之。其在 MgSO_4 上乾燥，並將其溶劑蒸發。該殘餘物以層析法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{石油醚}$ 6:4) 純化之。

產率 3.9g=37%

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 150.96, 141.05, 133.29, 125.18, 119.73, 116.00, 66.85, 31.05, 25.20, 22.87

(b) 2-(環己氧基)-苯胺

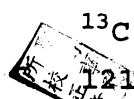
此合成係相似於實施例 1 (b) 之方式來進行。

五、發明說明 (36)

 ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 145.22, 137.62, 121.23, 118.28, 115.41, 114.12, 76.09, 32.13, 25.74, 23.84

(c) 2-(環己氧基)-N-甲基磺醯替苯胺

此合成係相似於實施例 1 (c) 之方式來進行。該殘餘物自乙醇中結晶。

 ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 147.59, 126.93, 125.45, 121.21, 121.10, 113.10, 113.06, 76.63, 39.07, 31.92, 25.40, 23.87

(d) 3-(環己氧基)-4-甲基磺醯胺基-苯磺醯胺

氯磺酸 (0.15ml、2.26mmol) 溶解於氯仿 (6ml) 中，並冷卻至 -25°C 。在該溫度下，一配置於氯仿 (5ml) 之 2-(環己氧基)-N-甲基磺醯替苯胺以滴入方式慢慢地加入其中。於 -25°C 下 1 小時後，氯磺酸 (0.15ml、2.26mmol) 滴入方式且多次加入其中，而後再將該混合物再攪拌 1 小時。其後，再將五氯化磷 (0.9g、4.5mmol) 加入其中，該該混合物在 -20°C 下再攪拌 2 小時。將其澆至冰水中，分離出其有機相，並令其在 MgSO_4 上乾燥。在旋轉蒸發器上去除其溶劑。該殘餘物可直接應用而不用進一步純化。用以產生磺醯胺的磺醯胺化反應係以相似於實施例 1 (e) 之方式來進行。該粗產物係以層析法 (矽膠，石油醚／乙酸乙酯 4:6) 來純化。

產率：0.28g=43%

 ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 152.94, 135.78, 126.47, 124.53, 123.47, 113.29, 75.89, 40.59, 31.04, 25.17, 23.22

實施例 11

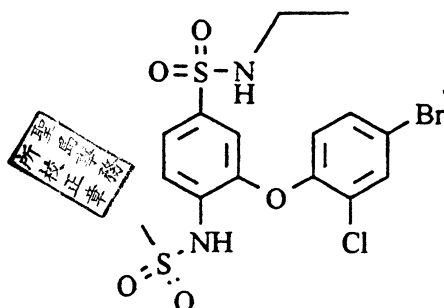
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (37)

3-(2-氯-4-溴苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-N-乙基磺醯胺
胺



(a) 2-(2-氯-4-溴苯氧基)-硝基苯

此合成係相似於實施例 1 (a) 之方式來進行。該產物

可直接應用而不用進一步純化。

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150.59, 149.68, 140.91, 134.30, 133.66, 131.32, 127.22, 126.03, 123.81, 122.07, 119.37, 117.87

(b) 2-(2-氯-4-溴苯氧基)-苯胺

此合成係相似於實施例 1 (b) 來進行。

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 152.34, 142.52, 138.31, 133.08, 130.85, 125.53, 125.30, 119.60, 119.22, 118.81, 116.71, 115.20

(c) 2-(2-氯-4-溴苯氧基)-N-甲基磺醯胺替苯胺

此合成係相似於實施例 1 (c) 之方式來進行。該產物

可直接應用而不用進一步純化。

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150.21, 147.07, 133.71, 131.45, 127.34, 127.24, 125.84, 124.52, 122.48, 122.31, 117.94, 116.17, 39.73

五、發明說明 (38)

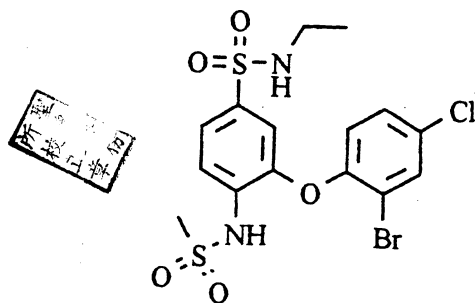
(d) 3-(2-氯-4-溴苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-N-乙基磺醯胺

此合成係相似於實施例 1 (d) 與 (e) 之方式來進行。其產物藉由層析法 (矽膠, CH_2Cl_2 / 乙酸乙酯 8:2) 來純化。

^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 150.35, 147.72, 137.18, 133.13, 132.14, 132.04, 126.55, 123.58, 123.35, 122.62, 117.34, 114.62, 41.00, 37.57, 14.73

實施例 12

3-(2-溴-4-氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-N-乙基磺醯胺



(a) 2-(2-溴-4-氯苯氧基)-硝基苯

此合成係相似於實施例 1 (a) 之方式來進行。該產物可直接應用而不用進一步純化。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 151.27, 149.74, 140.90, 134.28, 133.72, 130.91, 129.04, 126.02, 123.77, 121.51, 119.43, 115.64

(b) 2-(2-溴-4-氯苯氧基)-苯胺

此合成係相似於實施例 1 (b) 來進行。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 152.88, 142.63, 138.34, 133.13,

五、發明說明 (39)

128.59, 128.45, 125.52, 119.69, 118.80, 118.51, 116.71,
113.66

(c) 2-(2-溴-4-氯苯氧基)-N-甲基磺醯替苯胺

此合成係相似於實施例 1 (c) 之方式來進行。該產物可直接應用而不用進一步純化。

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150.87, 147.07, 133.74, 130.98,
129.17, 127.39, 125.82, 124.53, 122.28, 121.80, 116.32,
115.72, 39.80

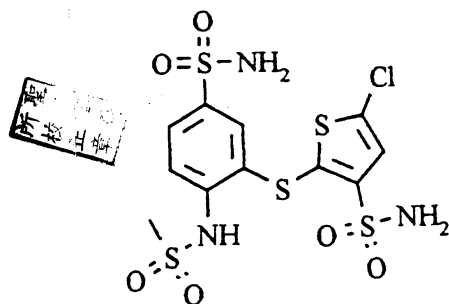
(d) 3-(2-溴-4-氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-N-乙基磺醯胺

此合成係相似於實施例 1 (d) 與 (e) 之方式來進行。該產物藉由層析法 (矽膠, CH₂Cl₂/乙酸乙酯 8:2) 來純化。

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 151.07, 147.92, 137.16, 133.20,
131.87, 129.81, 123.62, 123.02, 122.47, 120.20, 115.74,
114.48, 41.07, 37.57, 14.75

實施例 13

3-(3-胺磺醯基-5-氯噻吩基-2-硫基)-4-甲基磺醯胺基苯基磺醯胺



(a) 2-(噻吩基-2-硫基)-硝基苯

五、發明說明 (40)

此合成係相似於實施例 1 (a) 之方式來進行。該產物藉由層析法 (矽膠，石油醚／乙酸乙酯 4:6) 來純化。

 (100 MHz, CDCl₃) δ 144.90, 139.91, 138.40, 133.77, 133.38, 128.76, 128.71, 127.62, 125.64, 125.32

(b) 2-(5-氯噻吩基-2-硫基)-硝基胺

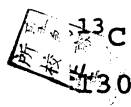
2-(噻吩基-2-硫基)-硝基苯 (7.77g、32.7mmol) 溶解於 MeCN (50ml)，並在氮氣下將其溫熱至 60℃。N-氯琥珀醯胺 (4.65g、35mmol) 快速地加入其中，該混合物在迴流下加熱 1 小時。在真空下蒸發該溶劑，並將殘餘物溶解於 CH₂Cl₂，該溶液以 4N NaOH 萃取 2 次，並在 MgSO₄ 上乾燥。將其溶劑蒸發，且其產物可直接應用而不用進一步純化。

產率：8.56g=85%

 (100 MHz, CDCl₃) δ 144.94, 139.02, 138.37, 136.37, 133.96, 127.91, 127.53, 127.50, 125.76, 125.71

(c) 2-(5-氯噻吩基-2-硫基)-苯胺

此合成係相似於實施例 1 (b) 來進行。該產物可直接加工而不用進一步純化。

 (100 MHz, CDCl₃) δ 147.42, 135.11, 131.40, 130.98, 130.75, 129.30, 126.61, 118.92, 115.65, 115.16

(d) 2-(5-氯噻吩基-2-硫基)-N-甲基磺醯替苯胺

此合成係相似於實施例 1 (c) 之方式來進行。該產物藉由層析法 (矽膠，CH₂Cl₂) 來純化。

 (100 MHz, CDCl₃) δ 136.86, 133.66, 133.60, 130.51, 130.09, 126.14, 125.79, 125.36, 120.98, 39.79

五、發明說明 (41)

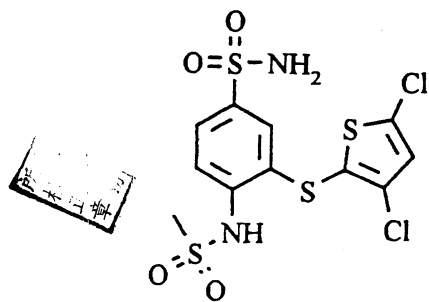
(e) 3-(3-胺磺醯基-5-氯噻吩基-2-硫基)-4-甲基磺醯胺基
苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 1 (d) 與 (e) 之方式來進行。該
產物可自 CH_2Cl_2 中結晶來純化。

¹³C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 141.92, 141.66, 141.07, 136.04,
134.89, 128.62, 128.21, 127.91, 127.38, 124.45, 41.09

實施例 14

3-(3,5-二氯噻吩基-2-硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



(a) 2-(噻吩基-2-硫基)-硝基苯

此合成係相似於實施例 1 (a) 之方式來進行。該產物

藉由層析法(矽膠，石油醚／乙酸乙酯 4:6)來純化。

¹³C (100 MHz, CDCl_3) δ 144.90, 139.91, 138.40, 133.77,
133.38, 128.76, 128.71, 127.62, 125.64, 125.32

(b) 2-(3,5-二氯噻吩基-2-硫基)-硝基胺

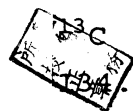
2-(噻吩基-2-硫基)-硝基苯 (1.00g、3.68mmol) 溶解
於 MeCN (20ml)，並在氮氣下將其溫熱至 60℃。N-氯琥珀醯
胺 (4.91g、36.8mmol) 快速地加入其中，該混合物在迴流
下加熱 4 小時。在真空下蒸發該溶劑，並將殘餘物溶解於

五、發明說明 (42)

CH_2Cl_2 ，該溶液以 4N NaOH 萃取 4 次，並在 MgSO_4 上乾燥。

將其溶劑蒸發，且其產物可自 CH_2Cl_2 結晶。

產率：1.06g=94%



^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 144.98, 136.73, 135.48, 134.60, 128.21, 128.18, 127.10, 126.08, 126.04, 121.93

(c) 2-(3,5-二氯噻嗪基-2-硫基)-苯胺

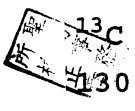
此合成係相似於實施例 1 (b) 來進行。該產物可直接加工而不用進一步純化。



^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 147.85, 135.90, 131.23, 130.82, 128.18, 126.93, 126.58, 118.88, 116.17, 115.67

(d) 2-(3,5-二氯噻嗪基-2-硫基)-N-甲基磺醯替苯胺

此合成係相似於實施例 1 (c) 之方式來進行。該產物自石油醚／乙酸乙酯中結晶。

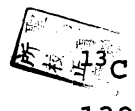


^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 137.43, 134.58, 133.16, 130.95, 130.09, 127.37, 125.68, 124.89, 124.40, 120.67, 39.86

(e) 3-(3,5-二氯噻嗪基-2-硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 1 (d) 與 (e) 之方式來進行。該產物

自乙酮／ CH_2Cl_2 中結晶。

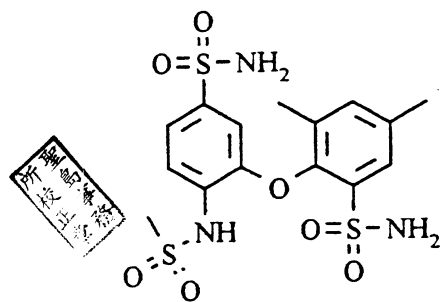


^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 143.02, 137.26, 134.27, 133.14, 132.42, 128.84, 127.45, 125.29, 125.20, 122.67, 41.26

實施例 15

3-(2,4-二甲基-2-胺基磺醯基苯氧基)-4-甲基磺醯胺基
苯磺醯胺

五、發明說明 (43)



(a) 2-(2,4-二甲基苯氧基)-硝基苯

此合成係相似於實施例 1 (a) 之方式來進行。為純化之，該產物經層析分析之 (矽膠，石油醚 / CH_2Cl_2 7:3)。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 151.61, 150.62, 140.85, 135.00, 133.94, 132.43, 129.84, 127.94, 125.72, 121.77, 120.05, 117.86, 20.74, 15.87

(b) 2-(2,4-二甲基苯氧基)-苯胺

此合成係相似於實施例 1 (b) 來進行。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 152.49, 144.77, 137.58, 132.88, 132.01, 128.72, 127.53, 123.47, 118.63, 118.06, 117.40, 116.09, 20.64, 16.01

(c) 2-(2,4-二甲基苯氧基)-N-甲基磺醯替苯胺

此合成係相似於實施例 1 (c) 之方式來進行。該殘餘物自乙醇中結晶。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 150.79, 148.31, 134.77, 132.45, 129.51, 128.02, 126.91, 125.62, 123.01, 121.51, 119.73, 115.51, 39.43, 20.72, 15.96

(d) 3-(2,4-二甲基-2-胺基磺醯基苯氧基)-4-甲基磺醯胺

五、發明說明 (44)

基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 1 (d) 與 (e) 之方式來進行。其

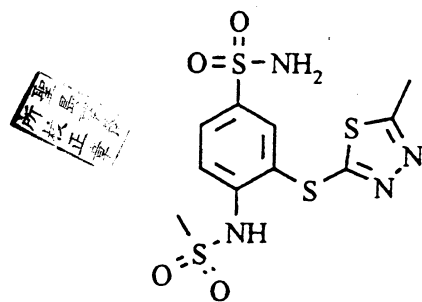
產物藉由層析法 (矽膠, CH_2Cl_2 / 乙酸乙酯 3:2) 來純化。

^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 150.26, 148.71, 141.40, 141.03, 135.54, 134.06, 132.55, 130.87, 123.83, 120.79, 119.00, 112.97, 40.91, 19.16, 15.63

實施例 16

3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑基-2-硫基)-4-甲基磺醯胺基苯

基磺醯胺



(a) 2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑基-2-硫基)-硝基苯

此合成係相似於實施例 1 (a) 之方式來進行。為純化

之, 該產物經層析分析之 (矽膠, CH_2Cl_2)。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170.57, 160.37, 146.09, 134.13, 133.29, 129.55, 127.37, 125.80, 16.08

(b) 2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑基-2-硫基)-苯胺

此合成係相似於實施例 1 (b) 來進行。

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 168.84, 165.95, 149.03, 136.98, 132.74, 118.96, 115.99, 113.04, 15.65

五、發明說明 (45)

(c) 2-(5-甲基-1,3,4-噻二唑基-2-硫基)-N-甲基磺醯替苯胺

此合成係相似於實施例 1 (c) 之方式來進行。該殘餘物自 CH_2Cl_2 中結晶。

¹³C (100 MHz, CDCl_3) δ 167.04, 164.39, 140.04, 136.97, 132.86, 125.52, 120.86, 119.96, 40.12, 15.76

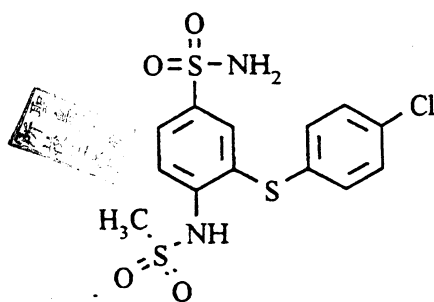
(d) 3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑基-2-硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 1 (d) 與 (e) 之方式來進行。其產物自 CH_2Cl_2 結晶。

¹³C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.62, 164.43, 141.82, 141.45, 132.62, 128.54, 126.14, 124.93, 40.94, 15.49

實施例 17

3-(4-氯苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



(a) 3-氯對胺基苯磺醯胺

對胺基苯磺醯胺 (50.0g、290.34mmol) 溶解於 MeCN (500ml)，並將其溫熱至 60℃。N-氯琥珀醯胺 (40.06g、300mmol) 快速地加入其中，該混合物在迴流下加熱 2 小時。在冷卻後，以旋轉蒸發器去除溶劑，並將殘餘物溶解於乙酸

五、發明說明 (46)

乙酯，該溶液以 4N NaOH 萃取 2 次，該有機相係以水清洗，並在 $MgSO_4$ 上乾燥及蒸發。該殘餘物自乙酸乙酯中再結晶。

產率：45g=75%

¹³C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 147.87, 131.46, 127.22, 125.91, 115.84, 114.27

(b) 3-氯-4-硝基苯磺醯胺

將 3-氯對胺基苯磺醯胺 (2.27g、11mmol) 溶解於冰醋酸 (50ml) 與 35% 強過氧化氫 (18ml) 之混合物中，將其溫熱至 70℃。在 3 小時後，結晶沈澱物過濾出，並將其過濾液以乙酸乙酯稀釋。為能破壞過量的過氧化物，硫酸亞鐵 (II) 加入其中，再將其過濾出後，蒸發其溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯，並使該溶液以水清洗，在 $MgSO_4$ 上乾燥，並將其蒸發。

產率：1.35g=52%

¹³C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 149.26, 148.45, 128.72, 126.91, 125.98, 125.91

(c) 3-(4-氯苯基硫基)-4-硝基苯磺醯胺

3-氯-4-硝基苯磺醯胺 (1.08g、4.53mmol)、4-氯硫酚 (0.66Gg、4.53mmol) 與 K_2CO_3 (0.64g、4.6mmol) 在二噁烷中在迴流下溫熱 3 小時。而後該混合物以 CH_2Cl_2 稀釋，且將其過濾並以水清洗有機相係在 $MgSO_4$ 上乾燥並將其蒸發。該產物自石油醚／乙酸乙酯中再結晶。

產率：1.0g=64%

五、發明說明 (47)

 ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 148.57, 146.43, 138.07, 137.08, 135.76, 130.70, 128.74, 127.27, 125.43, 123.52

(d) 4-胺基-3-(4-氯苯基硫基)-4-硝基苯磺醯胺

3-(4-氯苯基硫基)-4-硝基苯磺醯胺 (0.5g、1.45mmol)
)、 NH_4Cl (0.16g、0.2.9mmol) 與 Fe 粉 (0.4g、7.25mmol) 懸
浮於 EtOH (10ml)/水 (5ml)，並在迴流下加熱 30 分鐘。將該
溶液過濾並在旋轉蒸發器上濃縮，且殘餘物自 CH_2Cl_2 取出
。該溶液以水清洗，且在 MgSO_4 乾燥並蒸發之。該產物可
以粗形式進一步的來應用。

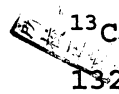
產率：0.43g=94%

 ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 152.17, 136.12, 133.59, 132.24, 130.75, 129.86, 129.38, 128.37, 114.69, 114.09

(e) 3-(4-氯苯基硫基)-4-甲基磺醯胺苯磺醯胺

4-胺基-3-(4-氯苯基硫基)-4-硝基苯磺醯胺 (0.43g、
1.37mmol) 溶解於吡啶 (10ml)，同時在 0°C 下以滴入方式
加入甲基磺醯氯 (4.7g、41.0mmol)。該溶液回溫至室溫過
夜，且將其澆至水中，並以 CH_2Cl_2 萃取之。該溶劑在旋轉
蒸發器中去除，該殘餘物在二噁烷 (10ml)/2N NaOH 水溶
液 (10ml) 中攪拌。在以 2N HCl 酸化後，將其以乙酸乙酯來
萃取之，在 MgSO_4 上乾燥並將其蒸發。該殘餘物自 CH_2Cl_2
中再結晶。

產率：0.28g=52%

 ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 141.50, 140.23, 133.03, 132.82, 132.73, 129.79, 129.78, 129.46, 126.16, 123.90, 41.03

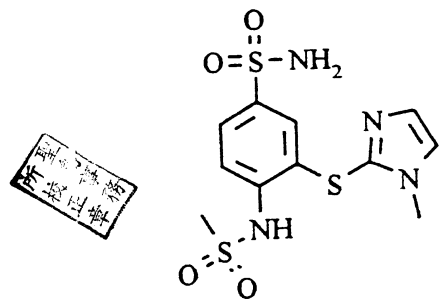
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (48)

實施例 18

3-(N-甲基咪唑基-2-硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



(a) 3-(N-甲基咪唑基-2-硫基)-4-硝基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(c)之方式來進行。該產物

自 CH₂Cl₂ 中再結晶。

 ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 148.98, 145.94, 137.18, 133.80, 130.95, 127.69, 126.47, 124.49, 123.95, 33.64

(b) 3-(N-甲基咪唑基-2-硫基)-4-胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(d)之方式來進行。該產物

自乙酸乙酯中再結晶。

 ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 152.15, 136.60, 132.13, 131.33, 128.99, 128.01, 124.84, 114.40, 112.40, 33.66

(c) 3-(N-甲基咪唑基-2-硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(e)來進行。該產物

自 CH₂Cl₂ / MeOH 中再結晶。

 ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 141.72, 139.05, 135.74, 131.13, 129.85, 127.15, 125.79, 125.70, 125.48, 41.19, 33.63

實施例 19

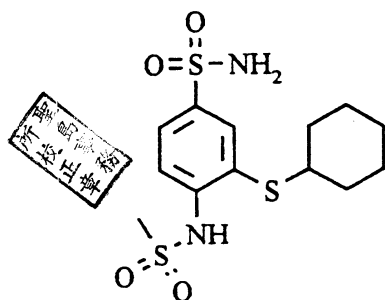
3-環己基硫基-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (49)



(a) 3-環己基硫基-4-硝基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(c) 之方式來進行。該產物自二丙基醚中再結晶。

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 148.82, 148.10, 135.04, 126.68, 126.12, 122.87, 44.15, 32.07, 25.30, 25.18

(b) 3-環己基硫基-4-胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(d) 之方式來進行。該產物自二丙基醚中再結晶。

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 152.79, 135.75, 130.02, 128.49, 116.79, 113.84, 47.70, 33.61, 26.01, 25.61

(c) 3-環己基硫基-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

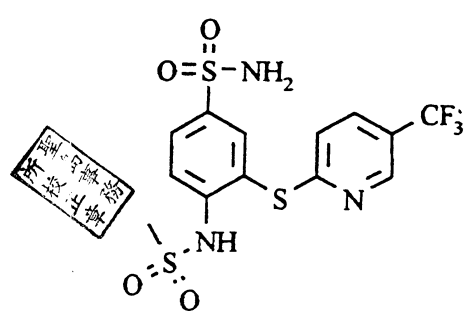
此合成係相似於實施例 17(e) 來進行。

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 143.35, 137.04, 134.83, 128.44, 123.18, 116.86, 49.57, 40.49, 33.41, 25.91, 25.35

實施例 20

3-(5-三甲基吡啶基-2-硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

五、發明說明 (50)



(a) 2-(5-三氟甲基吡啶基-2-硫基)-硝基苯

此合成係相似於實施例 1 (a) 之方式來進行，為能純化之，該殘餘物係以石油醚中攪拌。

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 161.90, 146.99, 146.96, 146.92, 146.88, 144.82, 135.05, 134.08, 134.05, 134.02, 133.99, 133.05, 129.14, 127.87, 125.37, 124.68, 124.38, 123.69, 122.00

(b) 2-(5-三氟甲基吡啶基-2-硫基)-苯胺

此合成係相似於實施例 1 (b) 之方式來進行。

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165.60, 149.24, 146.54, 146.49, 146.45, 146.40, 137.71, 133.60, 133.57, 133.54, 133.50, 132.31, 129.26, 125.03, 122.90, 122.57, 122.32, 122.24, 119.35, 119.13, 115.69, 118.54, 111.41

(c) 2-(5-三氟甲基吡啶基-2-硫基)-N-甲基磺醯替苯胺

此合成係相似於實施例 1 (c) 之方式來進行。該殘餘物以層析法(矽膠，CH₂Cl₂/乙酸乙酯 19:1)來純化。

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 163.03, 163.02, 146.90, 146.86, 146.81, 146.77, 140.46, 137.76, 134.17, 134.13, 134.10, 134.07, 132.53, 125.59, 124.68, 124.56, 124.23, 123.90, 123.57, 121.02, 120.87, 119.29, 40.02

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (51)

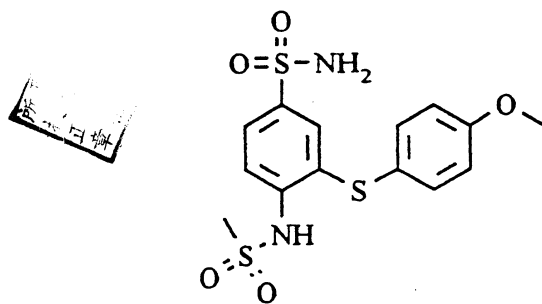
(d) 3-(5-三氟甲基吡啶基-2-硫基)-4-甲基磺醯胺
基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 1 (d) 與 (e) 之方式來進行。

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 165.38, 146.27, 140.11, 137.79,
134.32, 131.63, 126.93, 125.67, 123.65, 121.88, 121.56,
120.80, 40.68

實施例 21

3-(4-甲氧基苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



(a) 3-(4-甲氧基苯基硫基)-4-硝基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17 (c) 之方式來進行。該產物
自 CH₂Cl₂ 中再結晶。

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 161.28, 148.48, 145.73, 140.12,
137.54, 127.21, 124.78, 122.89, 119.37, 116.31, 55.61

(b) 3-(4-甲氧基苯基硫基)-4-胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17 (d) 之方式來進行。該產物
自 CH₂Cl₂ / 石油醚再結晶。

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 158.66, 152.24, 133.68, 131.23,
130.91, 128.14, 125.36, 115.16, 114.44, 113.92, 55.37

五、發明說明 (52)

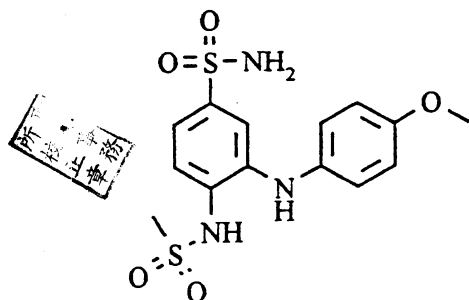
(c) 3-(4-甲氧基苯基氨基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(e) 來進行。該產物藉由層析法(矽膠, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1)來純化。

¹³C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160.20, 142.05, 137.43, 135.63, 133.20, 126.53, 126.00, 124.48, 121.77, 115.82, 55.49, 41.44

實施例 22

3-(4-甲氧基苯基氨基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



(a) 3-(4-甲氧基苯基氨基)-4-硝基苯磺醯胺

將氫化鈉 (1.69g、42.26mmol) 懸浮於絕對 DMF 中, 在 0℃ 下以滴入方式加入 p-茴香胺 (5.2g、42.26mmol)。30 分鐘後, 將 3-氯對胺基苯磺醯胺 (1.00g、4.23mmol) 加入其中, 且該混合物在 40℃ 下攪拌 30 分鐘。將該混合物澆至水中, 以濃鹽酸調整成 pH 1-2, 並以乙酸乙酯萃取之。將經合併的有機相在 MgSO_4 上乾燥。該殘餘物藉由層析法(矽膠, CH_2Cl_2)純化之。

¹³C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 157.83, 150.90, 137.80, 131.44, 130.66, 128.86, 125.82, 124.33, 115.13, 111.50, 55.56

(b) 3-(4-甲氧基苯基氨基)-4-胺基苯磺醯胺

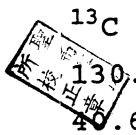
五、發明說明 (53)

此合成係相似於實施例 1 (b) 之方式來進行。該產物
藉由層析法 (矽膠, CH₂Cl₂) 純化之。

 ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 154.36, 137.89, 137.22, 137.01, 128.11, 119.70, 119.60, 118.96, 117.04, 114.91, 55.72

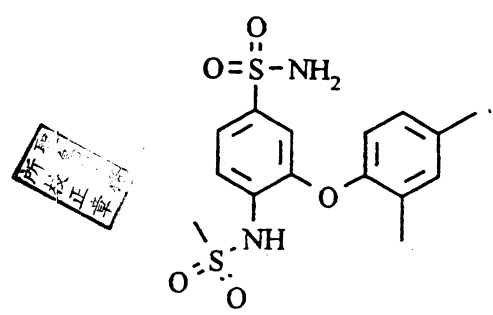
(c) 3-(4-甲氧基苯胺基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(e) 之方式來進行。該產物
藉由層析法 (矽膠, CH₂Cl₂/MeOH 10:1) 純化之。

 ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 154.99, 145.93, 134.76, 131.77, 130.93, 123.31, 122.21, 114.83, 114.07, 113.30, 55.37, 40.64

實施例 23

3-(2,4-二甲基苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



(a) 3-(2,4-二甲基苯氧基)-4-硝基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(c) 之方式來進行。該產物

 藉由層析法 (矽膠, CH₂Cl₂/MeOH 25:1) 來純化。
¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 150.41, 149.51, 149.01, 141.41, 135.57, 132.68, 129.34, 128.59, 126.70, 120.50, 119.75, 114.22, 20.46, 15.43

(b) 3-(2,4-二甲基苯氧基)-4-胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(d) 之方式來進行。該產物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (54)

自 CH_2Cl_2 中再結晶。

^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 151.64, 142.65, 133.16, 132.14, 130.59, 128.76, 127.85, 121.80, 118.94, 113.72, 113.55, 20.39, 15.74

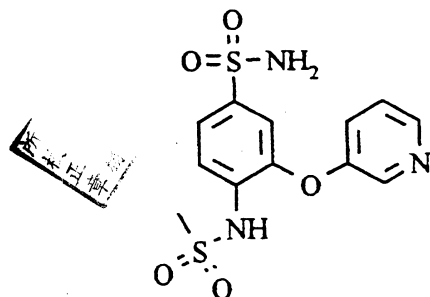
(c) 3-(2,4-二甲基苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(e) 來進行。該產物藉由層析法(矽膠, CH_2Cl_2 /乙酸乙酯 9:1)來純化。

^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 150.32, 149.63, 141.03, 134.57, 132.37, 130.39, 129.70, 128.30, 123.98, 120.54, 119.98, 112.30, 40.95, 20.47, 15.73

實施例 24

3-(吡啶基-3-氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



(a) 2-(吡啶基-3-氧基)-硝基苯

此合成係相似於實施例 1 (a) 之方式來進行。該產物藉由層析法(矽膠, 乙酸乙酯/石油醚 1:1)來純化。

係化之, 該殘餘物係以石油醚中攪拌。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 152.91, 149.41, 145.48, 141.08, 134.48, 125.93, 125.59, 124.47, 124.31, 121.14

(b) 2-(吡啶基-3-氧基)-苯胺

五、發明說明 (55)

$N_2H_4 \cdot H_2O$ 在 $0^\circ C$ 下以滴入方式加入至一被配置THF(25ml)且被劇烈攪拌之由Rh/C與2-(吡啶-3-氧)硝基苯所構成糊懸浮液中。使該反應溶液慢慢地回溫至室溫過夜。將該反應混合物過濾並將過濾液蒸發之。以此方式所形成的殘餘物自乙酸乙酯(100ml)取出，並以稀鹽酸清洗(3x50ml, pH 2)。將該水溶液中和($NaHCO_3$)並以 CH_2Cl_2 萃取之。該有機溶液在 $MgSO_4$ 上乾燥而後蒸發之。所得到的油狀物自乙酸乙酯中再結晶。

產率：5.6g=64%

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.06, 143.83, 142.20, 140.20, 138.89, 125.66, 124.01, 123.58, 120.16, 118.76, 116.72

(c) 2-(吡啶基-3-氧基)-N-甲基磺醯替苯胺

此合成係相似於實施例 1 (c)之方式來進行。該殘餘物以層析法(矽膠, CH_2Cl_2 / MeOH 10:1)來純化。

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 152.66, 146.54, 145.51, 141.26, 128.44, 125.72, 125.67, 125.09, 124.37, 121.71, 118.09, 39.84.

(d) 3-(吡啶基-3-氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

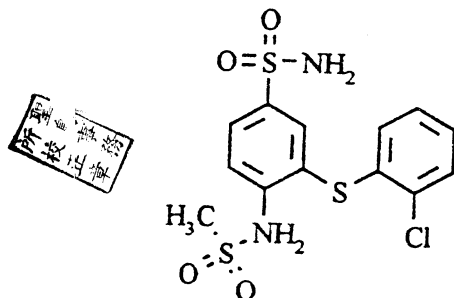
此合成係相似於實施例 1 (d)與(e)之方式來進行。該殘餘物以二丙基醚消化之，並自乙醇中再結晶。

^{13}C (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ 152.50, 147.68, 145.42, 141.42, 140.90, 132.30, 126.37, 124.92, 123.68, 121.97, 115.81, 40.94

實施例 25

五、發明說明 (56)

3-(2-氯苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



(a) 3-(2-氯苯基硫基)-4-硝基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(c)之方式來進行。該產物

係自石油醚 / CH₂Cl₂中結晶。

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 148.74, 146.51, 138.38, 137.96, 136.51, 133.00, 131.19, 129.24, 128.43, 127.50, 124.99, 123.75

(b) 3-(2-氯苯基硫基)-4-胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(d)之方式來進行。該產物

自 CH₂Cl₂中再結晶。

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 153.62, 135.57, 134.97, 131.54, 130.27, 129.79, 129.52, 127.90, 126.92, 126.22, 114.42, 108.95

(c) 3-(2-氯苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(e)來進行。該產物藉由層

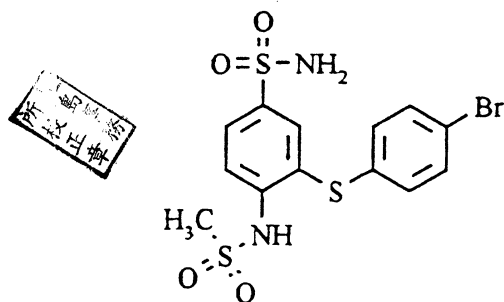
析法(矽膠, CH₂Cl₂/MeOH 19:1)並自 CHCl₃中結晶來純化

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 141.48, 141.08, 133.36, 133.28, 131.23, 130.80, 130.28, 129.17, 128.45, 127.60, 126.99, 124.62, 41.22

五、發明說明 (57)

實施例 26

3-(4-溴苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



(a) 3-(2-溴苯基硫基)-4-硝基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(c)之方式來進行。該產物

係自石油醚 / CH₂Cl₂中結晶。

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 148.56, 146.50, 137.85, 137.19, 133.62, 129.27, 127.26, 125.50, 124.49, 123.56

(b) 3-(2-溴苯基硫基)-4-胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(d)之方式來進行。

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 153.16, 135.54, 135.18, 132.08, 131.34, 129.20, 128.72, 118.83, 114.28, 110.70

(c) 3-(2-溴苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

此合成係相似於實施例 17(e)來進行。該產物藉由層

析法(矽膠，石油醚 / 乙酸乙酯 1:1)來純化。

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 141.75, 139.98, 133.44, 132.79, 132.75, 130.11, 130.05, 126.41, 125.04, 121.25, 41.21

實施例 27：3-(4-三氟甲氧基苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基
苯磺醯胺

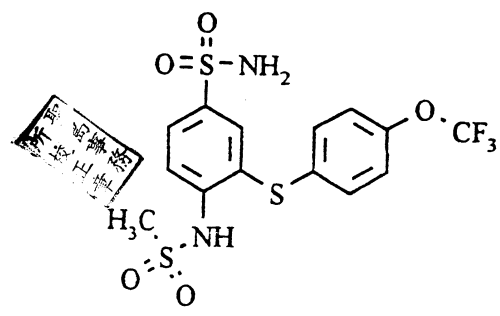
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

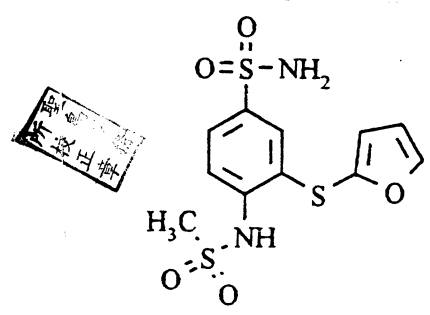
裝

A7
B7

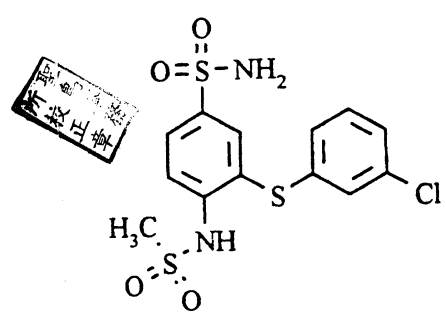
五、發明說明 (58)



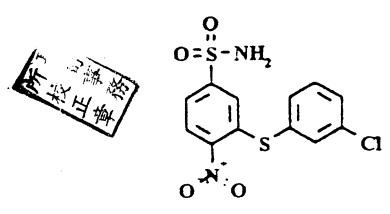
實施例 28：3-(呋喃基-2-硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



實施例 29：3-(3-氯苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



(a) 3-(3-氯苯基硫基)-4-硝基苯磺醯胺



此合成係相似於實施例 14(c)來進行。該產物自石油
醚 / CH₂Cl₂中結晶。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

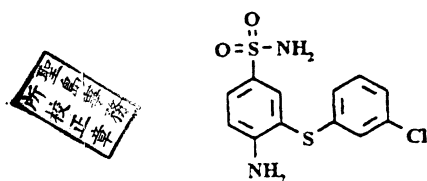
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (59)

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 148.58, 146.62, 137.58, 134.73, 134.37, 133.85, 132.22, 132.12, 130.70, 127.23, 125.74, 123.70

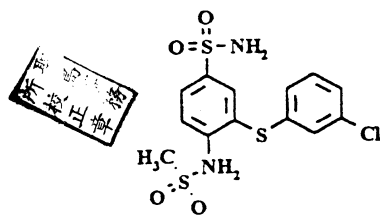
(b) 3-(3-氯苯基硫基)-4-胺基苯磺醯胺



此合成係相似於實施例 14(d) 來進行。該產物自 CHCl₃ 中結晶。

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 153.32, 138.54, 135.44, 133.87, 131.36, 130.92, 129.43, 125.83, 125.71, 125.16, 114.33, 110.09

(c) 3-(3-氯苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺

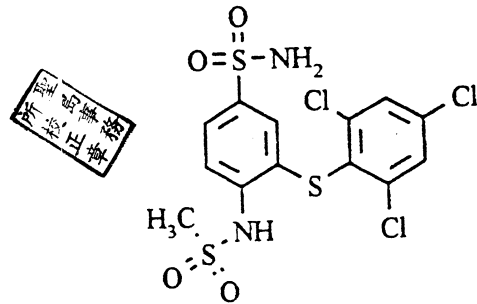


此合成係相似於實施例 14(e) 來進行。該產物藉由層析法 (矽膠, CH₂Cl₂/MeOH 19:1) 來純化。

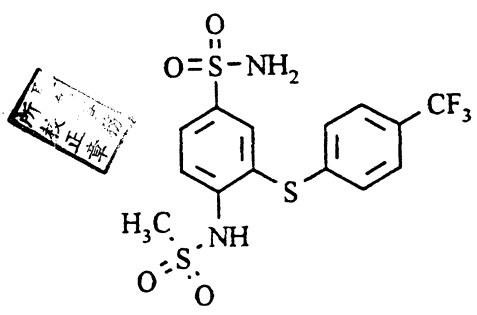
¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 141.62, 140.60, 136.64, 134.16, 131.42, 131.05, 129.46, 128.80, 128.74, 127.72, 126.93, 124.73, 41.19

五、發明說明 (60)

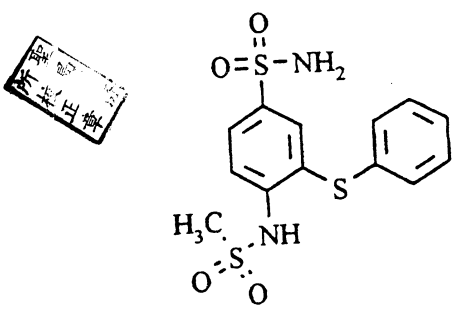
實施例 30：3-(2,4,6-三氯苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯
磺醯胺



實施例 31：3-(4-三氟甲基苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯
磺醯胺



實施例 32：3-(苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



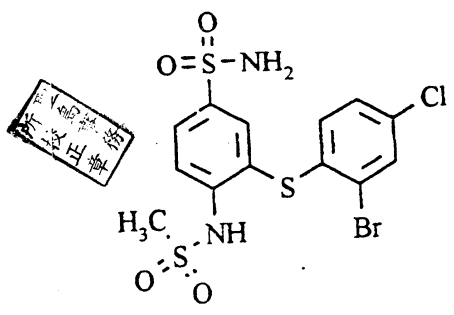
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

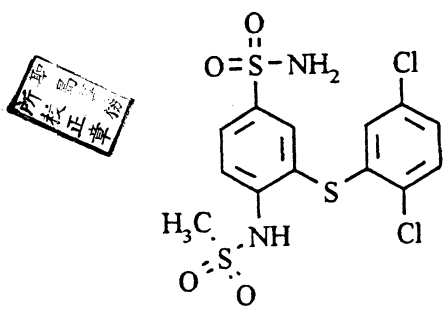
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (61)

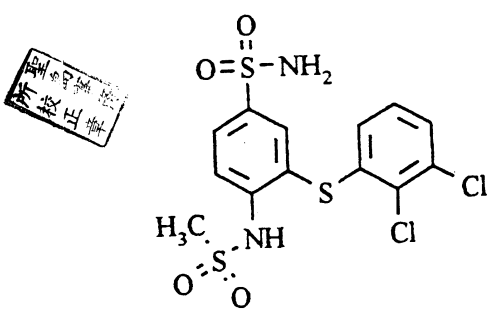
實施例 33：3-(2-溴-4-氯苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺
醯胺



實施例 34：3-(2,5-二氯苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺
醯胺



實施例 35：3-(2,3-二氯苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺
醯胺



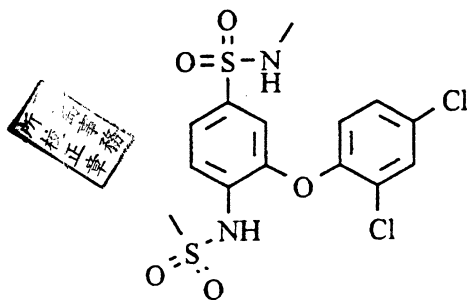
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (62)

實施例 36：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-N-甲基磺醯胺



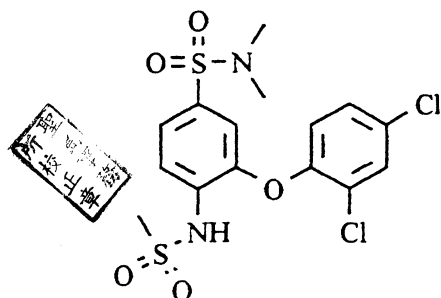
3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-N-甲基磺醯胺
(HN-56203)

3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (0.56 g、1.3mmol) 溶解於二噁烷 (15ml) 中，並在 0℃ 下以滴入方式被加入至配置於 1N NaOH 水溶液與二噁烷 (20ml) 中之甲胺氯化氫溶液 (1.18g、17mmol) 中。該混合物在 0℃ 攪拌 1 小時，以 1N HCl 酸化並以乙酸乙酯萃取之。經合併的有機相在 MgSO₄ 上乾燥，並在旋轉蒸發器上去除其溶劑。該殘餘物藉由層析法 (矽膠，CH₂Cl₂/乙酸乙酯 9:1) 來純化。
產率：0.25g=45%

¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 148.35, 146.21, 134.97, 132.03, 131.28, 131.16, 128.98, 127.15, 123.15, 123.12, 119.56, 113.81, 40.45, 29.18

實施例 37：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-N,N-二甲基磺醯胺

五、發明說明 (63)

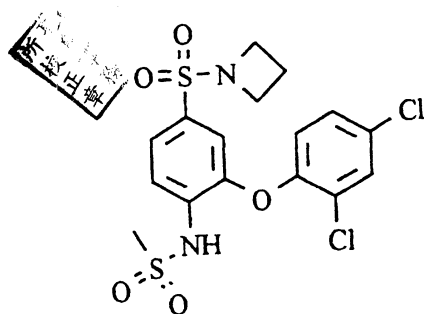


3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (1.12 g、2.6mmol) 溶解於二噁烷 (5ml) 中，並在 0℃ 下以滴入方式被加入至配置於 1N NaOH 水溶液 (13ml、13mmol) 與二噁烷 (13ml) 中之二甲胺氯化氫溶液 (1.10g、13.4mmol) 中。該混合物在 0℃ 攪拌 1 小時，以 1N HCl 酸化並以乙酸乙酯萃取之。經合併的有機相在 MgSO₄ 上乾燥，並在旋轉蒸發器上去除其溶劑。該殘餘物藉由層析法 (矽膠，石油醚／乙酸乙酯 6:4) 來純化。

產率：0.27g=24%

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 150.02, 147.24, 133.01, 130.81, 130.42, 129.53, 129.18, 126.03, 123.74, 123.17, 122.57, 115.72, 41.03, 37.59

實施例 38：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-氮吡啶基磺醯胺



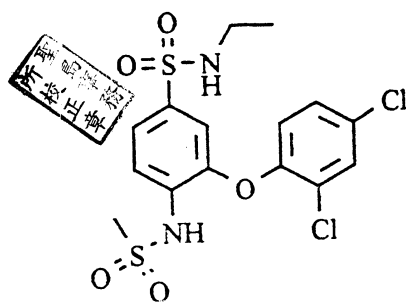
五、發明說明 (64)

3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (0.51 g、1.3mmol) 溶解於二噁烷 (5ml) 中，並在 0℃ 下以滴入方式被加入至配置於 1N NaOH 水溶液 (10ml、10mmol) 與二噁烷 (20ml) 中之四氟硼酸吡啶鎗鹽溶液 (1.48g、10.2mmol) 中。該混合物在 0℃ 攪拌 1 小時，以 1N HCl 酸化，並以乙酸乙酯萃取之。經合併的有機相在 $MgSO_4$ 上乾燥，並在旋轉蒸發器上去除其溶劑。該殘餘物藉由層析法 (矽膠， CH_2Cl_2 / 乙酸乙酯 6:4) 來純化。

產率：0.18g=33%

¹³C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 149.94, 147.28, 133.32, 130.49, 129.70, 129.58, 129.26, 126.15, 124.39, 122.87, 122.86, 116.02, 50.94, 41.08, 14.87

實施例 39：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-N-乙基磺醯胺



3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (1.64 g、3.8mmol) 溶解於二噁烷 (5ml) 中，並在 0℃ 下以滴入方式被加入至配置於 1N NaOH 水溶液 (30ml、30mmol) 與二噁烷 (30ml) 中之乙胺氯化氫溶液 (2.51g、30.8mmol) 中。該混合物在 0℃ 攪拌 1 小時，以 1N HCl 酸化並以乙酸乙酯萃取

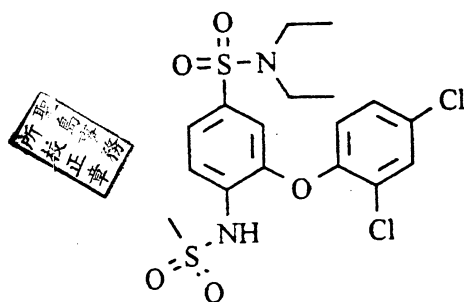
五、發明說明 (65)

之。經合併的有機相在 MgSO_4 上乾燥，並在旋轉蒸發器上去除其溶劑。該殘餘物藉由層析法(矽膠， CH_2Cl_2 / 乙酸乙酯 10:0.5)來純化。

產率：0.46g=28%

¹³C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 149.88, 147.82, 137.13, 131.96, 130.44, 129.66, 129.24, 126.31, 123.58, 123.03, 122.58, 114.53, 41.00, 37.57, 14.73

實施例 40：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-N,N-二乙基磺醯胺



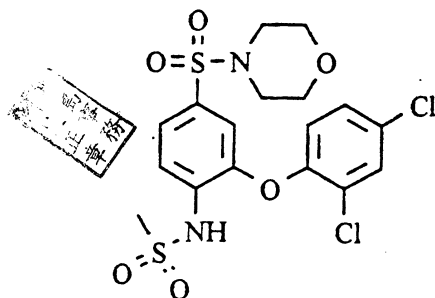
3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (1.08 g、2.5mmol) 溶解於二氯甲烷 (5ml) 中，並在 0℃ 下以滴入方式被加入至配置於吡啶 (20ml) 中之二乙胺氯化氫溶液 (0.30ml、2.51mmol) 中。該混合物在 0℃ 攪拌 1 小時，以 1N HCl 酸化並以乙酸乙酯萃取之。經合併的有機相在 MgSO_4 上乾燥，並在旋轉蒸發器上去除其溶劑。該殘餘物藉由層析法(矽膠， CH_2Cl_2)來純化。

產率：0.22g=19%

¹³C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 149.98, 147.50, 136.21, 132.37, 130.43, 129.63, 129.21, 126.15, 123.56, 122.86, 122.72, 114.90, 41.77, 41.02, 14.02

五、發明說明 (66)

實施例 41：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基嗎
啉代磺醯胺



3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (1.36 g、3.2mmol) 溶解於二噁烷 (5ml) 中，並在 0℃ 下以滴入方式被加入至配置於 1N NaOH 水溶液 (26ml、26mmol) 與二噁烷 (20ml) 中之嗎啉 (2.25ml、25.6mmol) 中。該混合物在 0℃ 攪拌 1 小時，以 1NHCl 酸化並以乙酸乙酯萃取之。經合併的有機相在 MgSO₄ 上乾燥，並在旋轉蒸發器上去除其溶劑。該殘餘物藉由層析法 (矽膠，CH₂Cl₂/乙酸乙酯 9:1) 來純化。

產率：0.93g=60%

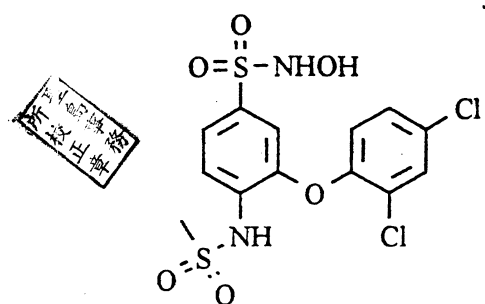
¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 150.02, 147.15, 133.44, 130.43, 129.51, 129.31, 129.18, 126.23, 125.98, 123.95, 123.02, 122.51, 116.78, 115.83, 65.41, 45.83, 41.03

實施例 42：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基經
基磺醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (67)

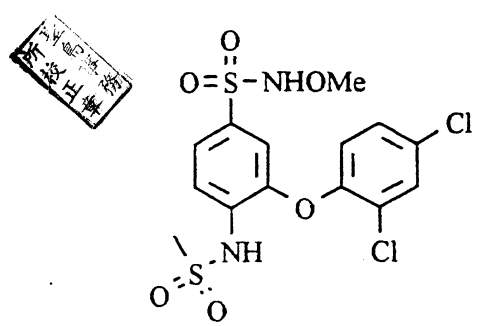


3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (0.17 g、0.4mmol) 溶解於二噁烷 (3ml) 中，並在 0℃ 下以滴入方式被加入至配置水 (5ml) 與二噁烷 (2ml) 中之羥基胺氯化氫 (0.28g、4.0mmol) 與碳酸鈉 (0.43g、4.0mmol) 中。該混合物在 0℃ 攪拌 2 小時，以濃 HCl 酸化並以乙酸乙酯萃取之。經合併的有機相在 MgSO₄ 上乾燥，並在旋轉蒸發器上去除其溶劑。該殘餘物藉由層析法 (矽膠，氯仿 / MeOH 9:1) 來純化。

產率：0.1g=62%

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 149.92, 147.35, 133.60, 132.91, 130.40, 129.60, 129.20, 126.25, 124.41, 122.99, 122.90, 116.22, 41.09

實施例 43：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-0-甲基羥基磺醯胺



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

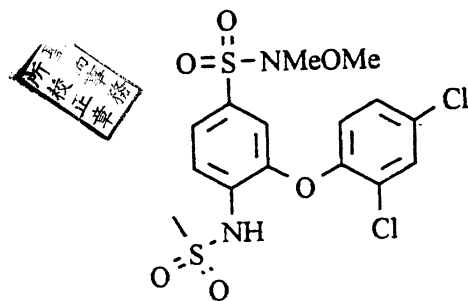
五、發明說明 (68)

3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (1.1g、2.55mmol) 溶解於 CH_2Cl_2 (5ml) 中，並在 0°C 下以滴入方式被加入至配置吡啶 (20ml) 中之 0-甲基羥基胺氯化氫 (0.3g、3.6mmol) 與 DMAP (0.44g、3.6mmol) 中。該混合物在 0°C 攪拌 2 小時，而後濃縮之，該殘餘物真空下乾燥並以層析法 (矽膠，氯仿 / MeOH 50:1) 來純化。

產率：0.28g=25%

¹³C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 149.89, 147.25, 133.47, 133.06, 130.42, 129.64, 129.20, 126.24, 124.42, 122.85, 122.71, 116.00, 64.44, 41.11

實施例 44：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-N, 0-二甲基羥基磺醯胺



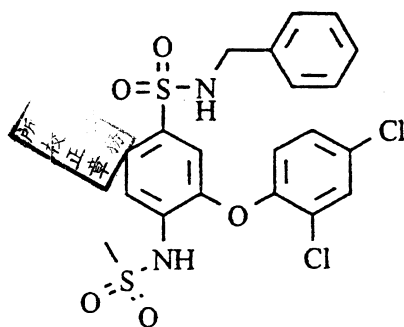
3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (1.1g、2.55mmol) 溶解於 CH_2Cl_2 (5ml) 中，並在 0°C 下以滴入方式被加入至配置吡啶 (20ml) 中之 N,0-二甲基羥基胺氯化氫 (0.34g、3.5mmol) 與 DMAP (0.44g、3.6mmol) 中。該混合物在 0°C 攪拌 2 小時，而後濃縮之，該殘餘物真空下乾燥並以層析法 (矽膠， CH_2Cl_2) 來純化。

產率：0.43g=37%

五、發明說明 (69)

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 149.94, 146.71, 134.37, 130.45, 129.64, 129.18, 126.97, 126.10, 125.77, 122.77, 122.20, 117.43, 63.36, 41.12, 38.97

實施例 45：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-N-苯甲基磺醯胺



3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (1.08 g、2.51mmol) 溶解於 CH₂Cl₂ (5ml) 中，並在 0℃ 下以滴入方式被加入至配置吡啶 (20ml) 中之苯甲基胺 (0.35ml、3.2mmol) 與 DMAP (0.44g、3.6mmol) 中。該混合物在 0℃ 攪拌 2 小時，而後在旋轉蒸發器中濃縮之，該殘餘物真空下乾燥，並以層析法 (矽膠，CHCl₃/MeOH 50:1) 來純化。

產率：0.18g=15%

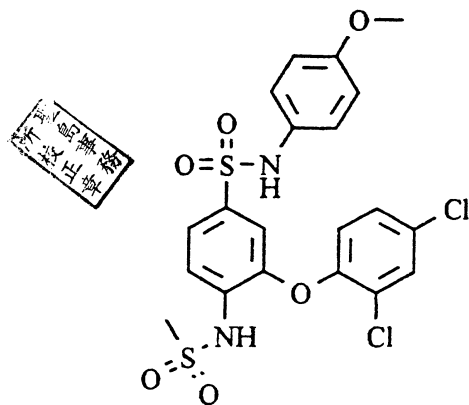
¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 149.94, 147.70, 137.38, 137.26, 132.04, 130.41, 129.55, 129.19, 128.30, 127.71, 127.28, 126.23, 123.52, 122.87, 122.67, 114.71, 46.23, 40.92

實施例 46：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-4-甲氧基苯磺醯胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (70)

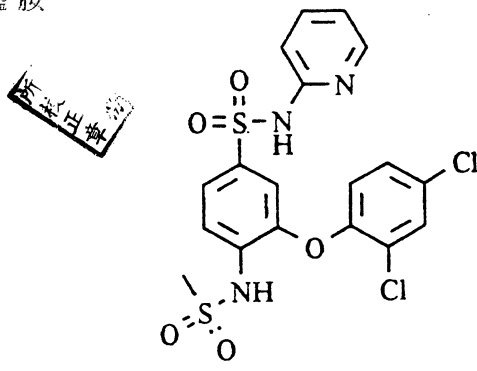


3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (1.08 g、2.51mmol) 溶解於CH₂Cl₂ (5ml) 中，並在0℃下以滴入方式被加入至配置吡啶 (20ml) 中之茴香胺 (0.46g、3.7mmol) 。該混合物在0℃攪拌1小時，而後在旋轉蒸發器中濃縮之，該殘餘物真空下乾燥，並以層析法 (矽膠，CHCl₃/乙酸乙酯 19:1) 來純化。

產率：0.37g=29%

 (100 MHz, DMSO-d₆) δ 156.96, 149.63, 147.53, 135.54, 132.26, 130.44, 129.82, 129.77, 129.13, 126.41, 124.11, 123.12, 123.07, 122.72, 114.57, 114.42, 55.31, 41.03

實施例 47：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-2-吡啶基磺醯胺



3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (1.08

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

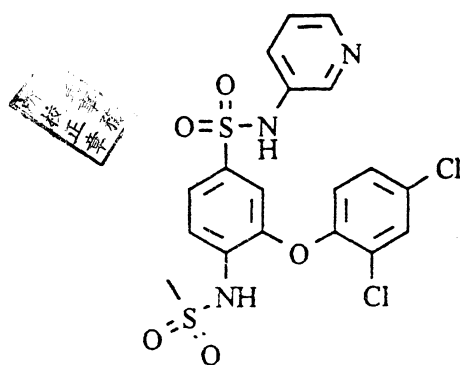
五、發明說明 (71)

g、2.51mmol)溶解於CH₂Cl₂(5ml)中，並在0℃下以滴入方式被加入至配置吡啶(20ml)中之2-胺基吡啶(0.30g、3.2mmol)中。該混合物在0℃攪拌1小時，而後在旋轉蒸發器中濃縮之，該殘餘物真空下乾燥，並以層析法(矽膠，氯仿/MeOH 19:1)來純化。

產率：0.22g=18%

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 155.91, 150.50, 148.60, 146.84, 141.94, 139.86, 130.21, 129.08, 128.95, 127.90, 126.19, 125.43, 123.47, 121.39, 114.14, 112.17, 111.81, 40.66

實施例 48：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-3-吡啶基磺醯胺基



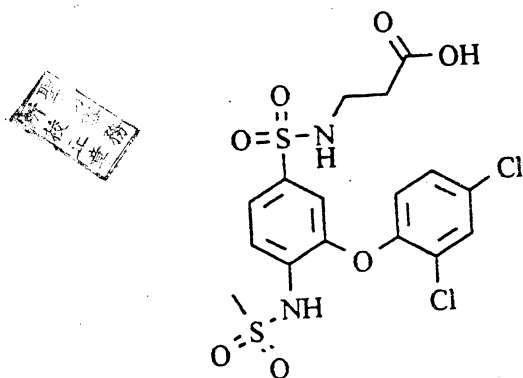
3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯(1.08g、2.51mmol)溶解於CH₂Cl₂(5ml)中，並在0℃下以滴入方式被加入至配置吡啶(20ml)中之3-胺基吡啶(0.3g、3.2mmol)。該混合物在0℃攪拌1小時，而後在旋轉蒸發器中濃縮之，該殘餘物真空下乾燥，並以層析法(矽膠，氯仿/MeOH 19:1)來純化。

產率：0.18g=15%

五、發明說明 (72)

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 149.43, 147.65, 145.75, 142.35, 139.92, 134.17, 132.57, 130.56, 130.03, 129.30, 128.21, 126.52, 124.12, 123.39, 122.90, 122.70, 114.05, 41.07

實施例 49：[3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-
胺磺醯基]-β-丙胺酸



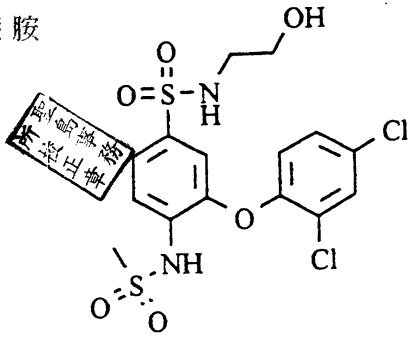
3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (2.88 g、5.3mmol) 溶解於二噁烷 (5ml) 中，並在 0℃ 下以滴入方式被加入至配置 1N NaOH 水溶液 (42ml、42mmol) 與二噁烷 (20ml) 中之 β-丙胺酸 (3.77g、42.4mmol)。該混合物在 0℃ 攪拌 3 小時，以濃鹽酸酸化之，並以乙酸乙酯萃取。該經合併的有機相在 MgSO₄ 上乾燥，而後在旋轉蒸發器中去除溶劑。該殘餘物以層析法 (矽膠，石油醚／乙酸乙酯／HOAc 1:1:0.1) 來純化。

產率：0.52g=20%

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 172.25, 150.01, 147.65, 136.43, 132.52, 130.41, 129.48, 129.18, 126.14, 123.38, 122.81, 122.78, 114.83, 40.97, 38.62, 34.20

五、發明說明 (73)

實施例 50：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-2-
經基乙基磺醯胺

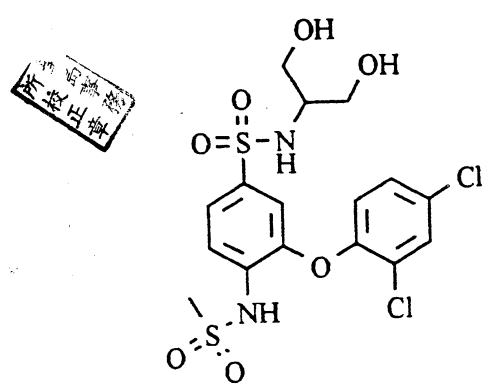


3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (1.1g
、2.5mmol) 溶解於 CH₂Cl₂ (5ml) 中，並在 0℃ 下以滴入方式
被加入至配置吡啶 (20ml) 中之乙醇胺 (0.20g、3.3mmol)。
該混合物在 0℃ 攪拌 1 小時，而後在旋轉蒸發器中濃縮。該
殘餘物以層析法 (矽膠，氯仿 / MeOH 19:1) 來純化。

產率：0.28g=24%

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 149.97, 147.71, 137.12, 130.41,
129.53, 129.20, 126.19, 123.55, 123.52, 122.83, 114.77,
59.95, 45.11, 41.01

實施例 51：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-二
(經基甲基)甲基磺醯胺



3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (1.8g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

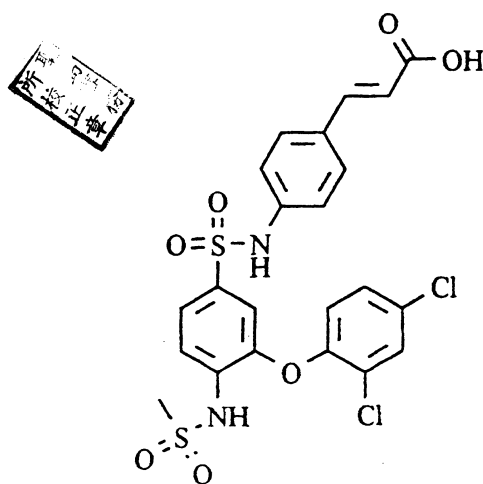
五、發明說明 (74)

、2.51mmol)溶解於CH₂Cl₂(5ml)中，並在0℃下以滴入方式被加入至配置吡啶(20ml)中之二(羥基甲基)甲胺(0.44g、4.8mmol)。該混合物在0℃攪拌2小時，而後在旋轉蒸發器中濃縮。該殘餘物以層析法(矽膠，氯仿/MeOH 19:1)來純化。

產率：0.35g=29%

(100 MHz, DMSO-d₆) δ 150.17, 147.50, 138.39, 132.09, 130.34, 129.29, 129.10, 126.02, 123.25, 122.75, 122.51, 115.22, 60.36, 57.07, 40.94

實施例 52：4-[3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-胺磺醯基]-E-肉桂酸



3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯(1.1g、2.55mmol)溶解於CH₂Cl₂(5ml)中，並在0℃下以滴入方式被加入至配置吡啶(20ml)中之4-胺基肉桂酸氯化氫(0.65g、43.3mmol) DMAP(0.44g、3.6mmol)。該混合物在0℃攪拌7小時，而後在旋轉蒸發器中去除溶劑。該殘餘

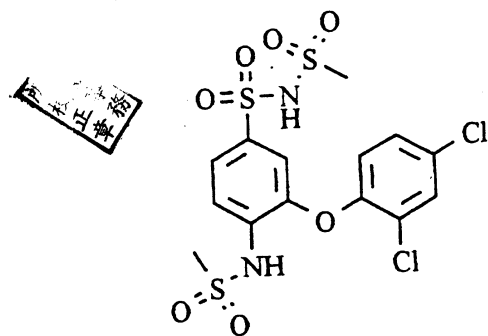
五、發明說明 (75)

物以層析法(矽膠，石油醚／乙酸乙酯／HOAc 1:1:0.1)來純化。

產率：0.43g=30%

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 167.68, 149.54, 147.56, 143.23, 139.25, 130.47, 130.33, 130.07, 129.89, 129.42, 129.21, 126.45, 123.19, 122.96, 122.71, 120.18, 118.42, 114.28, 113.74, 41.10

實施例 53：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-N-胺基磺醯基磺醯胺



甲基磺醯胺(1.2g、12.5mmol)溶解於絕對THF(50ml)中，並加入TMEDA(7.55ml)。將該溶液冷卻至-50℃，加入BuLi(7.8ml、12.5mmol)。該混合物在該溫度下攪拌15分鐘，而後，以滴入方式將一配置THF(5ml)中之3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯(0.5g、1.25mmol)加入其中。該混合物在-40℃攪拌4小時，並加入乙酸以將其驟冷之。將該混合物溶解於乙酸乙酯並以水萃取之。該經合併的有機相在MgSO₄上乾燥，而後在旋轉蒸發器中去除溶劑。該殘餘物以層析法(矽膠，CHCl₃／MeOH 18:3)來純

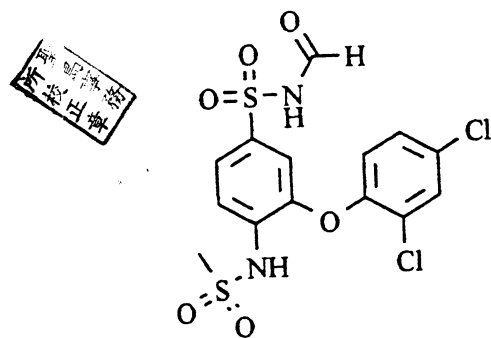
五、發明說明 (76)

化。

產率：0.18g=29%

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 150.59, 147.38, 144.52, 130.19, 129.82, 128.93, 128.80, 125.72, 124.30, 122.50, 121.96, 115.67, 42.92, 40.84

實施例 54：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基-N-甲醯基磺醯胺



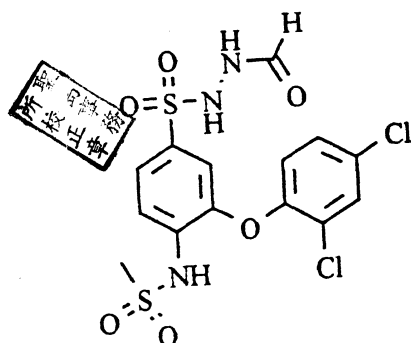
甲醯胺 (0.5ml、12.5mmol) 溶解於絕對 THF (50ml) 中，並加入 TMEDA (7.55ml)。將該溶液冷卻至 -50℃，加入 BuLi (7.8ml、12.5mmol)。該混合物在該溫度下攪拌 15 分鐘，而後，以滴入方式將一配置 THF (5ml) 中之 3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (0.5g、1.25mmol) 加入其中。該混合物在 -40℃ 攪拌 5 小時，並加入乙酸以將其驟冷之。將該混合物溶解於乙酸乙酯並以水萃取之。該經合併的有機相在 MgSO₄ 上乾燥，而後在旋轉蒸發器中去除溶劑。該殘餘物以層析法 (矽膠，CHCl₃/MeOH 9:2) 來純化。

產率：0.04g=7%

五、發明說明 (77)

¹³C (100 MHz, MeOH-d₄) δ 166.05, 150.96, 149.39, 139.60, 138.78, 132.83, 132.16, 130.45, 128.84, 125.06, 123.82, 123.57, 115.15, 41.10

實施例 55：3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯基
磺酸 N-(N'-甲醯基)醯肼



3-(2,4-二氯苯氧基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯氯 (1.1g、2.55mmol) 溶解於 CH₂Cl₂ (5ml) 中，並在 0℃ 下以滴入方式被加入至配置吡啶 (20ml) 中之甲醯基肼醯 (0.18g、3.0 mmol) DMAP (0.44g、3.6mmol)。該混合物在 0℃ 攪拌 1 小時，而後在旋轉蒸發器中去除溶劑。該殘餘物以層析法 (矽膠，氯仿 / MeOH 19:1) 來純化。

產率：0.73g=64%

¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 166.84, 159.45, 150.27, 150.15, 147.20, 146.95, 134.81, 133.25, 130.32, 129.27, 129.07, 125.82, 124.43, 124.19, 124.01, 123.03, 122.89, 122.33, 122.14, 116.68, 116.35, 40.95, 40.88

實施例 56：3-(3,4-二氯苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺

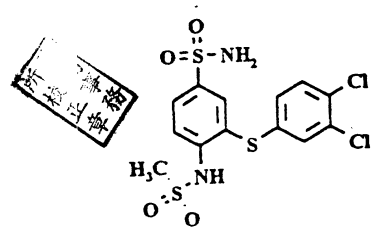
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

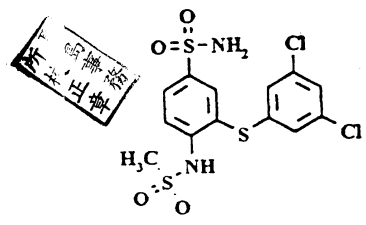
五、發明說明 (78)

醯胺



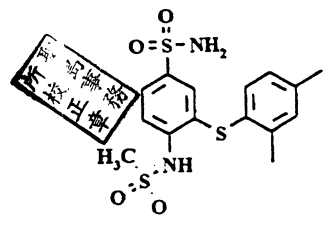
實施例 57：3-(3,4-二氯苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺

醯胺



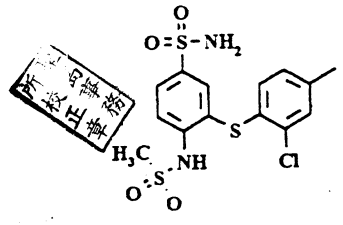
實施例 58：3-(2,4-二氯苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯

磺醯胺



實施例 59：3-(2-氯-4-甲基苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基

苯磺醯胺



實施例 60：3-(2-甲基-4-氯苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

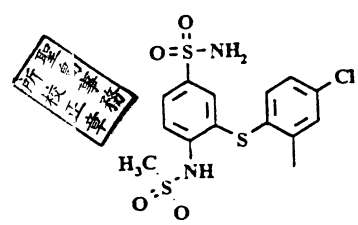
裝

訂

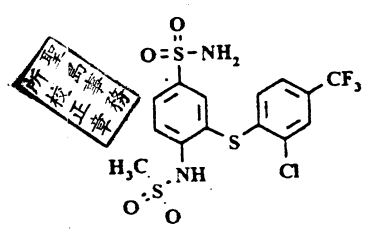
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (79)

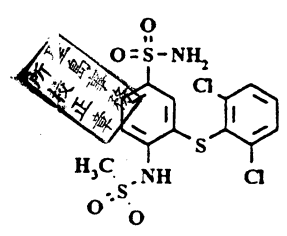
苯磺醯胺



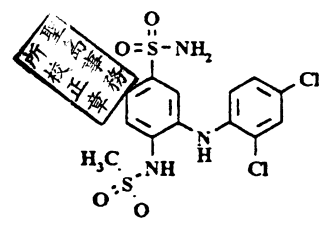
實施例 61：3-(2-氯-4-三氟甲基苯基硫基)-4-甲基磺醯胺
基苯磺醯胺



實施例 62：3-(2,6-二氯苯基硫基)-4-甲基磺醯胺基苯磺
醯胺



實施例 63：3-(2,4-二氯苯基胺基)-4-甲基磺醯胺基苯磺
醯胺



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

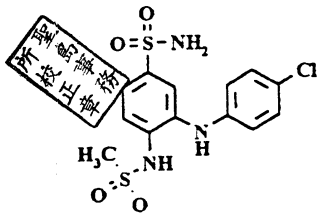
裝

訂

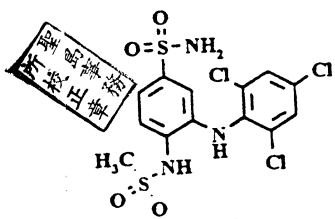
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (80)

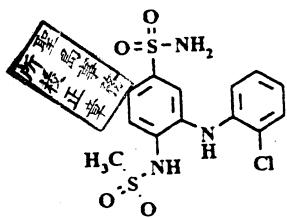
實施例 64：3-(4-氯苯基胺基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



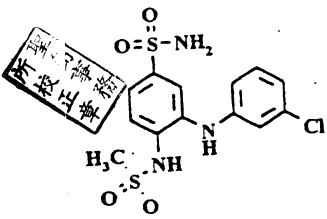
實施例 65：3-(2,4,6-三氯苯基胺基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



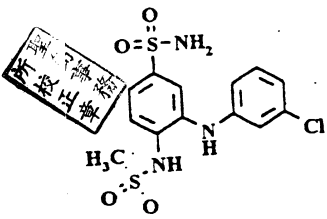
實施例 66：3-(2-氯苯基胺基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



實施例 67：3-(3-氯苯基胺基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



實施例 68：3-(2,6-二氯苯基胺基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



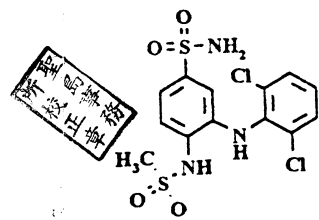
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

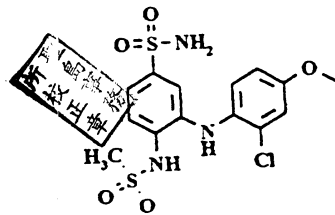
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

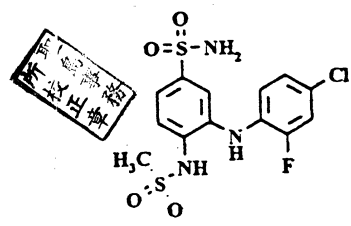
五、發明說明 (81)



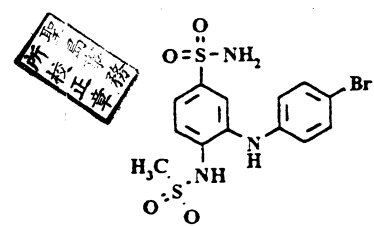
實施例 69：3-(2-氯-4-甲氧基苯基胺基)-4-甲基磺醯胺基
苯磺醯胺



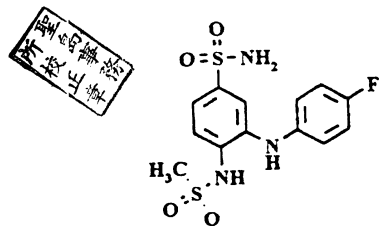
實施例 70：3-(2-氟-4-氯苯基胺基)-4-甲基磺醯胺基苯磺
醯胺



實施例 71：3-(4-溴苯基胺基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



實施例 72：3-(4-氟苯基胺基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

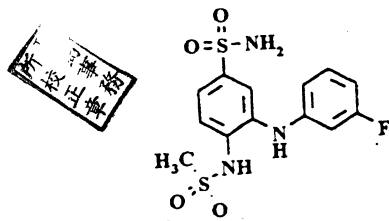
裝

訂

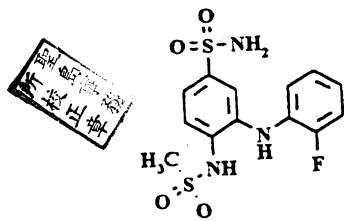
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (82)

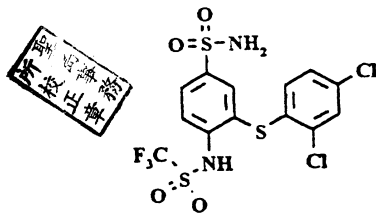
實施例 73：3-(3-氟苯基胺基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



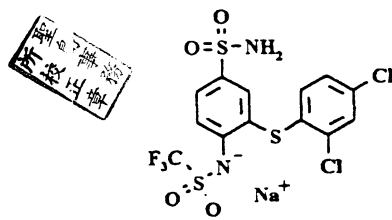
實施例 74：3-(2-氟苯基胺基)-4-甲基磺醯胺基苯磺醯胺



實施例 75：3-(2,4-二氯苯基硫基)-4-三氟甲基磺醯胺基
苯磺醯胺



實施例 76：[3-(2,4-二氯苯基硫基)-4-三氟甲基磺醯胺基
苯磺醯胺]鈉鹽



實施例 77：3-(2,4-二氯苯基硫基)-4-三氯甲基磺醯胺基
苯磺醯胺

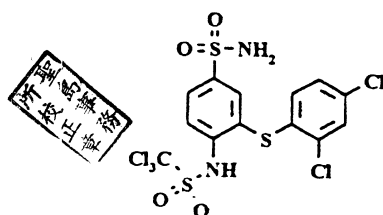
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

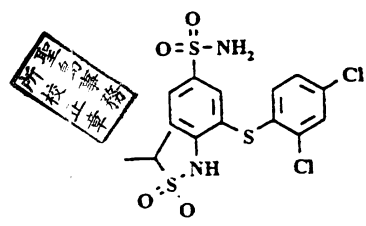
裝

訂

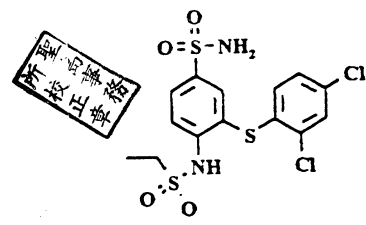
五、發明說明 (83)



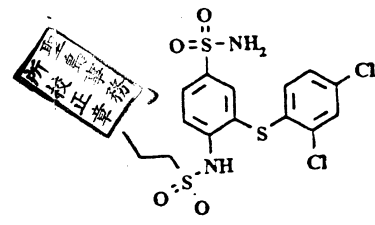
實施例 78：3-(2,4-二氯苯基硫基)-4-異丙基磺醯胺基苯磺醯胺



實施例 79：3-(2,4-二氯苯基硫基)-4-乙基磺醯胺基苯磺醯胺



實施例 80：3-(2,4-二氯苯基硫基)-4-丙基磺醯胺基苯磺醯胺



實施例 81：3-(2,4-二氯苯基硫基)-4-(2-氯乙基磺醯胺基)苯磺醯胺

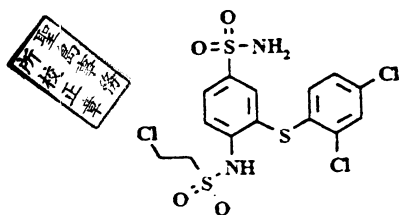
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (84)



實施例 A

人類 COX-2 測試

人類單核細胞株之細胞係以 LPS 刺激之 (在 37℃，富含 5%CO₂ 並具有約 100% 的大氣溼度下的培育器中)，以誘發 COX-2。而後更新該培養基 (增富有 10%FCS、2mM 穀胺酸、10,000U/ml 盤尼西靈、10ng/ml 的鏈黴素與 1mM 的丙酮酸酯之 RPMI1640)，並將被溶解於培養基或磷酸緩衝之食鹽水或者是其它細胞培養上可相容之溶劑中之為環加氧酶-2 的可能抑制劑，加入其中並如上述培育 1 小時半。花生四烯以定量滴管加入其中並再進一步培育 15 分鐘。移出細胞之培養上清液，並以 ELISA 的方式測定出環加氧酶代謝產物的含量 (例如前列腺 E₂、前列腺 1α'、凝血黃素 B₂)。

實施例 B

人類 COX-1 測試

經清洗之人體血小板之花生四烯誘發抑制作用，使用作為一評環加氧酶-1 之抑制作用的系統。在加化花生四烯 (最終濃度 10μM) 前，將該測試物質在 37℃ 下加入至一血小板懸浮液中 2 分鐘，並藉由凝集器記錄其凝集期間。輔以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (85)

濃度一有效曲線圖，測試物質的濃度係可測定出，凝集程度 (IC₅₀)。

此二測試的結果及由其所測定出的選擇性顯示於第 1 表中。

表 1

化合物	COX I IC50 μM	COX II IC50 μM	COX I/COX II
1	≥50	0.10	≥500
4	≥45	0.11	≥450
6	52	0.2	260
7	27	0.027	1000
8	11	0.15	73
17	60	0.17	353
19	≥60	0.54	≥110
25	≥35	0.17	≥196
26	≥70	0.27	≥253

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

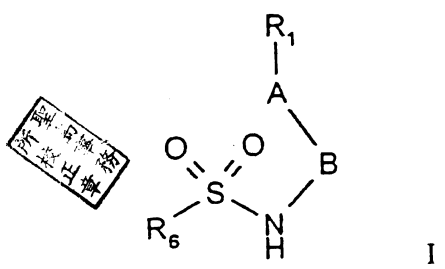
訂

A5
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

新穎之苯磺酸衍生物

本發明係揭示具有通式 I 的化合物：

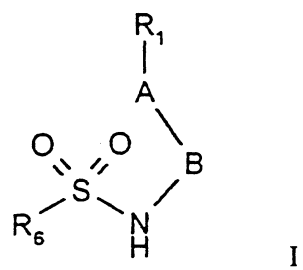


其製備、其使用及包含有具有通式 I 之化合物或其藥學上可忍受之鹽類的藥學組成物。

英文發明摘要 (發明之名稱：

Novel derivatives of benzenesulfonic acids

Compounds of the formula I



their preparation, their use and pharmaceutical composition comprising compounds of the formula I or their pharmaceutically tolerable salts.

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

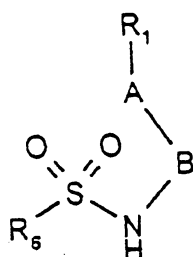
線

六、申請專利範圍

第85108133號專利申請案申請專利範圍修正本 91.10.14

1. 一種具有通式 I 的化合物：

公告本

修正
補充 本 91 年 10 月 4 日

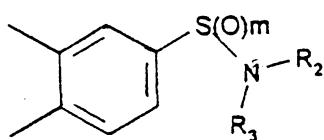
I

其中

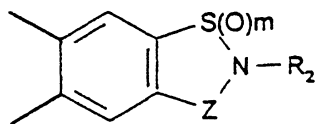
A 為氧、硫或NH，

R₁ 為一任擇地為鹵素、烷基、CF₃或烷氧基所單取代或多取代之環烷基(其具有5-7個碳原子)、芳基(其具有6-8個碳原子)或雜芳基(其具有一至多個雜原子N、O或S)；

B 係為一具有通式 II a 或 II b 的基團：



II a



II b

或

R₂與R₃彼此各自為氫、一任擇地經多氟化的烷基基團、芳烷基(其具有7-11個碳原子)、芳基(其具有6-8個碳原子)或雜芳基基團(其具有一至多個雜原子N、O或S)或(CH₂)_n-X基團，或

R₂與R₃與N原子一起構成個一3至7員之飽和、部分不

六、申請專利範圍

飽和或完全不飽和的雜環，該雜環具有一至多個雜原子 N、O 或 S，且可任擇地為氧基、烷基、烷芳基或芳基基團(其具有 6-8 個碳原子)或 $(CH_2)_n-X$ 基團所取代，

R_2' 為氫、一任擇地經多氟化的烷基基團、芳烷基(其具有 7-11 個碳原子)、芳基(其具有 6-8 個碳原子)或雜芳基基團(其具有一至多個雜原子 N、O 或 S)或 $(CH_2)_n-X$ 基團，

其中

X 為鹵素、 $-NO_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $-OCO_2R_4$ 、

$-CN$ 、 $-CONR_4OR_5$ 、 $-CONR_4R_5$ 、 $-SR_4$ 、 $-S(O)R_4$ 、

$-S(O)_2R_4$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-NHC(O)R_4$ 、 $-NHS(O)_2R_4$ ，

Z 為 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、

$-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、

$-CO-CH_2-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、

$-CH_2NH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-NHCH-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-$ 、

$-CH=CH-$ 、 $>N-R_3$ 、 $>C=O$ 、 $>S(O)_m$ ，

R_4 與 R_5 彼此各自為氫、烷基、芳烷基(其具有 7-11 個碳原子)或芳基(其具有 6-8 個碳原子)，

n 為 0 至 6 的整數，

R_6 為一任擇地為鹵素或烷氧基所單取代或多取代之具有 1-4 個 C 原子的直鏈或支鏈烷基基團，或為 CF_3 ，以及

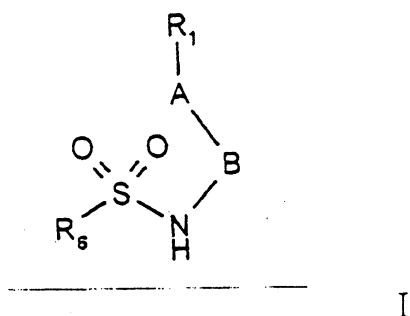
m 為 0 至 2 的整數

但有個條件是，當 R_6 為 CF_3 時，A 不為氧，

以及其等藥學上可忍受的鹽類。

六、申請專利範圍

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 為一任擇地為鹵素、甲氧基、甲基或乙基所單取代或多取代之環戊基、環己基、苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基。
3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R_1 為一任擇地為環己基、苯基、2,4-二氯苯基或 2,4-二氟苯基。
4. 一種用以治療或減輕可藉由抑制酵素環加氧酶而予以治癒或減輕之疾病或病症的藥學組合物，其包括具有通式 I 之化合物：



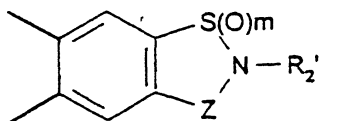
其中

A 為氧、硫或 NH，

R_1 為一任擇地為鹵素、烷基、 CF_3 或烷氧基所單取代或多取代之環烷基(其具有 5-7 個碳原子)、芳基(其具有 6-8 個碳原子)或雜芳基(其具有一至多個雜原子 N、O 或 S)；

B 係為一具有通式 II a 或 II b 的基團：

II a



11 b

或

裝

訂



其中

1

11

六、申請專利範圍

-CH₂NH-、-N=CH-、-NHCH-、-CH₂-CH₂-NH-、

-CH=CH-、>N-R₃、>C=O、>S(O)_m，

R₄與R₅彼此各自為氫、烷基、芳烷基(其具有7-11個碳原子)或芳基(其具有6-8個碳原子)，

n 為0至6的整數，

R₆為一任擇地為鹵素或烷氧基所單取代或多取代之具有

1-4個C原子的直鏈或支鏈烷基基團，或為CF₃，以及

m 為0至2的整數

但有個條件是，當R₆為CF₃時，A不為氧，

以及其等藥學上可忍受的鹽類。

5. 一種用於治療或減輕發炎過程的藥學組合物，其包括具有如申請專利範圍第1項所述之通式 I 之化合物。
6. 一種用以治療疼痛的藥學組合物，其包括具有如申請專利範圍第1項所述之通式 I 之化合物。