公告本

309519

309519

申請日期	83.1.17
案號	83100330
類別	C07D417/06, A61K31/425

Int.·Cl[6]

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明創作名稱	中文	1,4-苯并噁嗪-2-乙酸化合物，其製法及用途
	英文	1,4-BENZOXAZINE-2-ACETIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PRODUCING SAME AND USE THEREOF
二、發明創作人	姓名	(1)雲中恭裕 (2)長谷岳真 (3)青塚知士 (4)栗原利夫 (5)中村義幸 (6)松井哲夫 (7)石川弘倫 (8)小林富二男
	籍貫(國籍)	日本國
	住、居所	(1)日本國神奈川縣秦野市渋沢3-24-3 (2)日本國靜岡縣燒津市小川514-2 燒津寮203 (3)日本國東京都羽村市雙葉町3-29 アゼリア(亞增亞)M202 (4)日本國靜岡縣靜岡市中田本町7-12-203 (5)日本國靜岡縣靜岡市中田本町61-5 ハイツ(高地)登呂105 (6)日本國茨城縣つくば(筑波)市春日2-35-2 エトワール(愛德華)春日403 (7)日本國兵庫縣神戶市西區今寺4-1 パルメゾン(巴爾美區)今寺107 (8)日本國靜岡縣靜岡市丸子1-6-43-2
三、申請人	姓名(名稱)	(1)日商・千壽製藥股份有限公司 (2)日商・綠十字股份有限公司
	籍貫(國籍)	日本國
	住、居所(事務所)	(1)日本國大阪府大阪市中央區平野町二丁目五番八號 (2)日本國大阪府大阪市中央區今橋一丁目三番三號
	代表人姓名	(1)吉田洋二 (2)川野武彥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

309519

（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

國（地區）　申請專利，申請日期：　　案號：　　，□有　□無主張優先權

1.日 本　　，1992年 9月 21日，274827/1992

2.國際專利合作條約（PCT），1994年 1月 6日，PCT/JP94/00005

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（ 3 ）

本發明乃具備優異的醛醣還原酶抑制活性的新穎的1,4-苯并噁嗪-2-乙酸化合物以及其藥學上容許使用的塩類，其製造方法和其醫藥用途有關者。上述本發明化合物和其藥學上容許使用的塩類可提供糖尿病白內障、網膜症、腎病、神經症等糖尿病併發症之預防、治療劑等有益用途。

已往，糖尿病治療劑廣為採用胰島素和合成血糖降低劑等血糖調節劑。但糖尿病乃屬於伴生各種併發症的疾病，因此，單單依賴血糖值的管理，很難預防其他併發症之發生，急待研究開發新穎的糖尿病併發症之治療用藥劑。

近年，糖尿病併發症的發生機作中，由於慢性高血糖症所引發組織內，山梨糖醇和半乳糖醇之蓄積、增加受到注目。

另外，還原葡萄糖和半乳糖等醛醣成為山梨糖醇和半乳糖醇有關醛醣還原酶的活性抑制用化合物，對於治療白內障、神經症、腎症、網膜症等糖尿病併發症可能有效也見於文獻（參考J.H. Kinoshita等人，Biochem, Biophys. Acta, 158,472, 1968年；Richard Poulson等人，Biochem. Pharmacol. 32, 1495, 1983年；D.Dvornik等人，Science, 182,1145, 1973年）。

由上述可知預防、治療糖尿病併發症之研究方向指向阻碍醛醣還原酶，以抑制山梨糖醇、半乳糖醇等多元醇的蓄積方面。

上述目的之下所合成化合物中，日本專利的特開昭61-40264號公報和特開昭63-107970號公報記載各種1,4-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

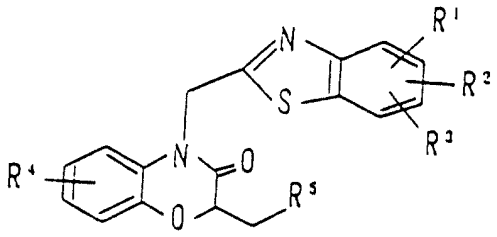
附件四

五、發明說明（4）

苯并噁嗪-4-乙酸化合物具備抑制醛醣還原酶之作用。但是醫藥上更期待研究開發具備更優異的醛醣還原酶的抑制作用的糖尿病併發症預防、治療劑。

本發明研究者有鑑及此需求，銳意研究具備醛醣還原酶抑制作用的糖尿病併發症預防、治療劑之結果，發現某種苯并噁嗪化合物能達成該項研究目的而完成本發明。

直言之，本發明乃下列一般式所示1,4-苯并噁嗪-2-乙酸化合物或其醫藥上容許使用的塩類有關者：

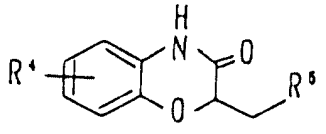


（I）

[上式中，R^1，R^2，R^3分別可為相同或不同化學構造，示氫原子，低級烷基，烷氧基，鹵素原子或羥基；R^4示氫原子，鹵素原子，低級烷基或烷氧基；R^5示羧基或C_{1-6}烷氧羰基。]

本發明乃前述一般式（I）所示1,4-苯并噁嗪-2-乙酸化合物或其醫藥上容許使用的塩類的下記製造方法有關者：

甲法：一般式（II）所示化合物或其塩類，



（II）

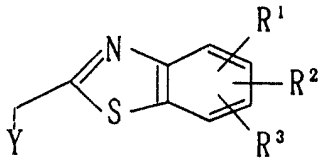
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明(5)

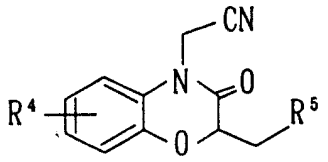
[上式中，R^4和R^5所示意義分別如同前述。]和另以一般式(II)所示化合物反應，



(III)

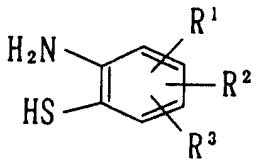
[上式中，R^1，R^2和R^3所示意義分別如同前述，Y示鹵素原子或$-OSO_2R^6$(上式中，R^6示低級烷基，三氟甲基或具備取代基之苯基)。]

乙法：下列一般式(IV)所示化合物或其鹽類，



(IV)

[上式中，R^4和R^5所示意義分別如同前述。]；和另以下列一般式(V)所示化合物或其酸加成鹽反應，



(V)

[上式中，R^1，R^2和R^3所示意義分別如同前述。]，再將上述甲法或乙法合成所得化合物進行加水分解反應而製成前述一般式(I)所示化合物或其醫藥上容許使用的鹽類。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

修正補充

五、發明說明（6 ）

本發明也和含有上述1,4-苯并噁嗪-2-乙酸化合物或其醫藥上容許使用的塩類所構成醫藥組成物有關，其中特別跟醛醣還原酶抑制劑和糖尿病併發症之預防・治療劑有關。

上述一般式（I）所示本發明化合物（以下簡稱本發明化合物（I）在基本化學構造上乃係具備有1,4-苯并噁嗪-2-乙酸部分為必須成分的新穎化學構造的化合物。

本發明說明書中所採用各種符號之意義說明如下：

R^1～R^4，Y中所示鹵素原子，可舉氟原子，氯原子，溴原子，碘原子。

R^1～R^4，R^6中所示低級烷基，以碳數為1～6的直鏈狀或岐鏈狀烷基為宜，例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，第二戊基，第三戊基，己基，異己基，第二己基和第三己基等。另外，這些低級烷基可被芳基，胺基，鹵素原子（如同前述各原子）等所取代。

R^1～R^4中所示烷氧基，以碳數為1～6的直鏈狀或岐鏈狀烷氧基為宜，例如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基，戊氧基，異戊氧基，第二戊氧基，第三戊氧基，己氧基，異己氧基，第二己氧基以及第三己氧基等。這些烷氧基可被芳基，胺基，鹵素原子（如同前述）等所取代。

R^5所示C_{1-6}烷氧羰基，例如甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，丁氧基羰基，異丁氧基羰

（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

85年1月27日修正
補充

A7
B7

五、發明說明（7 ）

基，第三丁氧基羰基等。

R^6所示可具備取代基的苯基上的取代基種類，例如低級烷基（如同前述），鹵素原子（如同前述）以及硝基等。

一般式（I）中的R^1，R^2和R^3可在苯并噻唑基的4～7位置中的任意位置，但以4,5,7位置為宜。另外，R^1，R^2和R^3以至少有一個為鹵素原子較宜，其中該鹵素原子以氯原子為最佳。

一般式（I）中的R^4可在苯并噁嗪環上的5～8位置中的任意位置，但以6或7位置為較宜。另外，R^4為氫原子，低級烷基或鹵素原子較宜，其中以氫原子，甲基，氯原子或氟原子為最佳。

一般式（I）中的R^5以羧基為宜。

本發明化合物（I）中有不對稱碳原子之存在，因此有立體異構物存在，也包括在本發明化合物之中。必要時，可依據一般方法將立體異構物加以分離精製。

本發明化合物（I）中藥學上容許使用的塩類，例如無機塩基（例如鋰，鈉，鉀等鹼金屬塩類，鈣，鎂，鋇等鹼土金屬塩類，鋁塩等）或有機塩基（例如三乙胺塩，吡啶塩等）所形成塩類。

本發明化合物（I）的典型化合物種類如下：

2-[4-（苯并噻唑-2-基）甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,

（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(8　)

4-苯并噁嗪-2-基)乙酸，

2-[4-溴化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)乙酸，

2-[4-(5-溴化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)乙酸，

2-[4-(6-溴化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)乙酸，

2-[4-(7-溴化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)乙酸，

2-[4-(4-氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5-氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6-氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(7-氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(9　)

-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(6-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(7-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(7-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,6-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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(10)

3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)乙酸乙酯，

2-[4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(11)

氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氟化苯并噁唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(6,7-二氟化苯并噁唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H--1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,6-三氟化苯并噁唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,5,6-三氟化苯并噁唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,7-三氟化苯并噁唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,5,7-三氟化苯并噁唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6,7-三氟化苯并噁唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,6,7-三氟化苯并噁唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-5,6,7-三氟化苯并噁唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H--1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(5,6,7-三氟化苯并噁唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4-氯-5-氟化苯并噁唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4-氯-7-氟化苯并噁唑-2-基)甲基-3,4-二氫-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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（12）

3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5-氯-4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5-氯-7-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6-氯-7-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(7-氯-4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(7-氯-5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(7-氯-6-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氯-6-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氯-5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4-氯-5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6-二氯-4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6-氯-4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5-氯-4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

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(13)

氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5-氯-4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氯-7-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氯-5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4-氯-5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氯-4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(7-氯-4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5-氯-4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氯-7-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氯-6-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4-氯-6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氯-4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(7-氯-4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(14)

氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6-氯-4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氯-6-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5-氯-6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氯-5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(7-氯-5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6-氯-5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[5-乙基-4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-丙基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)乙酸，

2-[4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-異丙基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(7-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(15)

-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)乙酸，

2-[4-(5,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,6-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H--1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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(16)

二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(17)

4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-5-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[5-氟-4-(4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[5-氟-4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[5-氟-4-(6-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[5-氟-4-(7-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-氟-3,4-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(18)

氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,6-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-5-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[5-氟-4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[5-氟-4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[5-氟-4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[5-氟-4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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(19)

氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[5-氟-4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[5-氟-4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[5-氟-4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[5-氟-4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[5-氟-4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[5-氟-4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H_1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[5-氟-4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[5-氟-4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并嗪-2-基]乙酸，

2-[5-氟-4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[5-氟-4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[5-氟-4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[5-氟-4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(20)

二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[5-氟-4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[5-氟-4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[5-氟-4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[5-氟-4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-乙基-4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-丙基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-異丙基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(7-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二弗-3-氧基-2H--1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(21)

二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,6-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(22)

二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基]甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
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(23)

4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸甲酯，

2-[4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(6-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(7-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(4,5-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(4,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(4,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(5,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
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(24)

氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(5,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(6,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(4,5,6-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(4,5,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(4,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(5,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氯-4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氯-4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氯-4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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(25)

氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氯-4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氯-4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氯-4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氯-4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氯-4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氯-4-(4,5,6,-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

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)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明(26)

4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氯-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氯-4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氯-4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氯-4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氟-4-(4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氟-4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氟-4-(6-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氟-4-(7-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-氟-3,4-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(27)

氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,6-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-6-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氟-4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氟-4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氟-4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氟-4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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（28）

氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氟-4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氟-4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氟-4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氟-4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氟-4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氟-4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氟-4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氟-4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氟-4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氟-4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氟-4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氟-4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
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(29)

二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氟-4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氟-4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[6-氟-4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[6-氟-4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[7-乙基-4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-丙基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-異丙基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(7-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(30)

二氫-3-氧基-2H-1,4-苯卅噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,6-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(31)

二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(32)

4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[7-氟-4-(4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[7-氟-4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[7-氟-4-(6-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[7-氟-4-(7-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氯苯并噻唑-2-基)甲基-7-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氯苯并噻唑-2-基)甲基-7-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氯苯并噻唑-2-基)甲基-7-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-7-氟-3,4-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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(33)

氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-7-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-7-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,6-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-7-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-7-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-7-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-7-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[7-氟-4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[7-氟-4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[7-氟-4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[7-氟-4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[7-氟-4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[7-氟-4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(34)

氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[7-氟-4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[7-氟-4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-(7-氟-4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[7-氟-4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[7-氟-4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[7-氟-4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[7-氟-4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[7-氟-4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[7-氟-4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[7-氟-4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[7-氟-4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[7-氟-4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(35)

二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[7-氟-4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[7-氟-4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[8-乙基-4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-丙基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-異丙基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(7-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氯苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氯苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氯苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6-二氯苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(36)

氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氯苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氯苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,6-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(37)

二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H--1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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(38)

4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-8-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[8-氟-4-(4-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[8-氟-4-(5-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[8-氟-4-(6-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[8-氟-4-(7-氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-8-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-8-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-8-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-8-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-8-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(6,7-二氯化苯并噻唑-2-基)甲基-8-氟-3,4-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(39)

氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,6-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-8-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,5,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-8-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(4,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-8-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[4-(5,6,7-三氯化苯并噻唑-2-基)甲基-8-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[8-氟-4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[8-氟-4-(4,5-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[8-氟-4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[8-氟-4-(4,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[8-氟-4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[8-氟-4-(4,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[8-氟-4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[8-氟-4-(5,6-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(40)

氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[8-氟-4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]-2-基]乙酸乙酯，

2-[8-氟-4-(5,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[8-氟-4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[8-氟-4-(6,7-二氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[8-氟-4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[8-氟-4-(4,5,6-三氟化苯并噻唑-2-基]甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[8-氟-4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[8-氟-4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[8-氟-4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[8-氟-4-(4,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基]甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸，

2-[8-氟-4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯，

2-[8-氟-4-(5,6,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

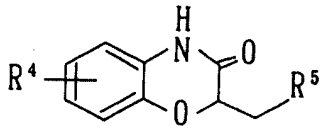
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明(41)

本發明化合物(I)的製造方法詳細說明如下：

製造方法(甲)

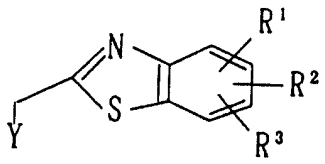
將一般式(II)所示化合物或其塩類，



(II)

(上式中，R^4和R^5所示意義分別如同前述。)

和另以一般式(III)所示化合物，



(III)

[上式中，R^1，R^2和R^3所示意義分別如同前述，Y示鹵素原子或$-OSO_2R^6$(式中，R^6示低級烷基，三氟化甲基或可具備取代基之苯基)。]，隨需要在鹼性條件下和/或不活性氣體條件下反應，必要時再進行加水分解反應而製成本發明化合物(I)。

一般式(II)所示化合物的塩類，較適宜者諸如前述醫藥上容許使用之種類。

上述鹼性條件下的塩基，例如無機塩基類(例如鋰、鈉、鉀等的鹼金屬類，鋇、鎂、鈣等的鹼土類金屬類，氫化鈉等的鹼金屬氫化物，氫化鈣等的鹼土類金屬氫化物，氫氧化鈉，氫氧化鉀等的鹼金屬氫氧化物、碳酸鈉、碳酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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(42)

鉀等的鹼金屬碳酸塩、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等的鹼金屬碳酸氫塩，甲氧基鈉，乙氧基鈉，第三級丁氧基鉀等的鹼金屬烷氧化物，乙酸鈉等的烷基酸鹼金屬塩等)，有機塩基類(例如三乙胺等的三烷基胺，吡啶，二甲基吡啶，皮考啉，4-二甲胺基吡啶等的吡啶化合物，喹啉等。)

另外，不活性氣體乃指氮、氬等氣體。

上述反應通常在各種不影響及反應的常用溶劑或其混合液中進行，該溶劑種類例如二氯甲烷，甲醇，乙醇，丙醇，吡啶，N,N-二甲基甲醯胺，四氫呋喃，二甲亞碸等。其中最佳溶劑的種類，例如N,N-二甲基甲醯胺，四氫呋喃，二甲亞碸等。

反應溫度並無特別限制，通常在冷却條件至加溫條件範圍下進行反應。例如使用碳酸鉀為塩基時，反應溫度以0℃～室溫範圍為宜。

加水分解反應概要而言，在鹼性或酸性條件下，按照一般工程實施之。

適宜的鹼性種類例如氫氧化鈉，氫氧化鉀等的鹼金屬氫氧化物，碳酸鈉，碳酸鉀等的鹼金屬碳酸塩等。又較適宜的酸類，例如甲酸，乙酸，丙酸，三氟化乙酸，苯磺酸，對甲苯磺酸等有機酸類以及塩酸，溴氫酸，硫酸，磷酸等無機酸類。

上述加水分解反應，通常在所使用的鹼或酸為液狀之際，可直接利用為溶劑而進行，另外，尚可使用水，丙酮，二噁烷，二氯化甲烷，甲醇，乙醇，丙醇，吡啶，N,N-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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(43)

二甲基甲醯胺等對於反應不會產生不良影響的常用的溶劑或其混合液進行反應。

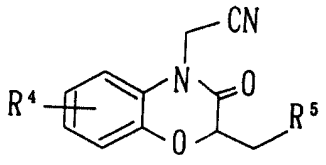
反應溫度並無特別限制，一般在冷却下至加熱下的範圍進行反應。

本發明中，一般式(II)所代表原料化合物或為已知物質，或藉已知方法(例如參考文獻Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 34(1), 130～139頁，1986年)而容易製成。

另外，一般式(III)所代表原料化合物或為已知物質，或藉已知方法(例如參考文獻Jour-nal of Medicinal Chemistry, 34, 108-122 頁，1991年)而容易製成。

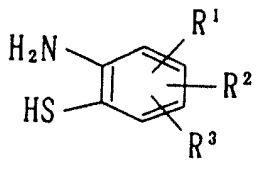
製造方法(乙)

將一般式(IV)所示化合物或其塩類，



(IV)

(上式中，R^4和R^5所示意義分別如同前述。)，和另以一般式(V)所示化合物或其酸加成塩，簡言之，在酸類存在下反應，再行加水分解反應而製成本發明化合物(I)，



(V)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(44)

上述一般式(IV)所代表化合物的塩類，以前述醫藥上容許使用的塩類為較宜。

上述反應中較適用之溶劑種類，例如甲醇，乙醇，丙醇等。

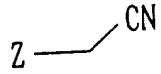
另外，所使用酸類，例如塩酸，溴氫酸，硫酸，硝酸等無機酸類，甲酸，乙酸，丙酸等有機酸類，其中以硫酸和塩酸等強酸為較佳。

反應溫度並無特別限制，以60℃～還流溫度範圍為較宜。

另外，不使用溶劑時，可將一般式(IV)所示化合物和一般式(V)所示化合物，其中最好是其酸加成塩(例如塩酸塩等)，在130～180℃之溫度條件下共熔而進行反應。

加水分解反應可按照前述製法方法(甲)所記載相同反應條件實施之。

上述一般式(IV)所示原料化合物，可由一般式(II)所示化合物和下述一般式(VI)所示化合物在適當鹼性條件下和/或不活性氣體條件下反應而製造之。



(VI)

[上式中，Z示鹵素原子(和前述相同意義)。]

上述鹼性條件中所使用鹼類物質，例如氫化鈉等鹼金屬氫化物，氫化鈣等鹼土類金屬氫化物，氫氧化鈉，氫氧化鉀等鹼金屬氫氧化物，碳酸鈉，碳酸鉀等鹼金屬碳酸塩，碳酸氫鈉，碳酸氫鉀等鹼金屬酸式碳酸塩，甲醇鈉，乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(45)

醇鈉，第三級丁醇鉀等鹼金屬醇類，乙酸鈉等烷酸鹼金屬鹽類等。

又，上述不活性氣體乃指氮，氬等氣體。

上述反應通常在諸如二氯甲烷，甲醇，乙醇，丙醇，吡啶，N,N-二甲基甲醯胺，四氫呋喃，二甲亞碸等不影響及反應的常用溶劑或其混合液等各種溶劑中進行。其中較適用的溶劑為N,N-二甲基醯胺，四氫呋喃，二甲亞碸等。

上述反應溫度並無特別限制，但以室溫～100℃範圍為較宜。

一般式(V)所示原料化合物為已知化合物，或按照文獻所記載已知方法製造之(例如參考Journal of Medicinal Chemistry, 34, 108～122, 1991年)。

由上述製法所得本發明化合物(I)可按照萃取，沉澱，層析分離，單離，結晶化，再結晶處理等常見方法分離、精製之。

按照上述方法所製造本發明化合物(I)，必要時依據常法製成醫藥上容許使用的塩類。

其次，就顯示本發明化合物(I)的藥效有關藥理試驗結果說明如下，但本發明化合物中未舉例說明者也具備相同藥效不另贅述。

(1)醛醣還原酶抑制作用

〈酵素之調製〉

醛醣還原酶標準樣品的調製依照海曼等人方法(參考S. Hayman et al, Journal of Biological

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(46)

Chemistry, 240, 877～882頁, 1965年)由豬水晶體製成。換言之，將凍結保存在-80℃下的豬水晶體在蒸餾水中均質處理後，利用10,000G離心15分鐘。取其上澄液調製成為40%硫酸銨溶液，再用10,000G離心10分鐘，將其上澄液在0.05M氯化鈉溶液中透析一夜，所得透析袋內溶液做為酵素標準樣品。

〈活性之測定〉

被檢化合物：本發明化合物以及化合物甲(日本專利特開昭63-107970號公報中所記載之化合物：3,4-二氫-2,8-二異丙基-3-噻噁基-2H_1,4-苯并噁嗪-4-乙酸)

醛醣還原酶的活性測定依照前述海曼等人所記載方法進行之。換言之，使用最終濃度為0.4M的硫酸鋰，0.1mM的NADPH(還原型的烟醛胺腺嘌呤二核苷酸磷酸，輔酶II)，以及含有3mM的dl-甘油醛的200μl的40mM磷酸緩衝液(pH6.2)做為基質材料，再加入上述酵素溶液25μl以及溶解在1%的二甲亞碸中的各種濃度的藥物溶液25μl。然後在25℃下反應2分鐘，並利用COBAS FARAII(Roche 公司製品)測定波長340nm的吸光度的變化。另外，使用代替藥物溶液而添加1%的二甲亞碸時的吸光度變化量做為100%，比較其結果做為藥物的50%抑制濃度(IC_{50})示於表1中。另外，被檢藥物代碼為後述實施例代碼。IC_{50}值(M)表示抑制醛醣還原酶活性50%時的藥物濃度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(47)

表 1

被檢藥物	IC50值 (M)
實施例25之化合物	8.6×10^{-9}
實施例26之化合物	9.6×10^{-9}
實施例27之化合物	9.9×10^{-9}
實施例34之化合物	9.9×10^{-9}
實施例35之化合物	9.1×10^{-9}
實施例36之化合物	9.2×10^{-9}
實施例39之化合物	9.9×10^{-9}
化合物甲	2.1×10^{-8}

(2)糖尿病患實驗鼠組織內山梨糖醇蓄積抑制作用

被檢藥物：本發明化合物以及化合物甲(日本專利特開昭63-107970號公報中所記載化合物：3,4-二氫-2,8-二異丙基-3-噻噁基-2H-1,4-苯并噁嗪-4-乙酸)

將Sprague-Dawley系鼠(雄性，6週齡，每群5～6隻)斷食18小時，在乙醚麻醉條件下注入60mg/kg的鏈脲菌素(Streptozotocin Sigma公司製品)於鼠尾靜脈中，造成糖尿病患鼠。

在注射鏈脲菌素後分別於4，8以及24小時，經投與分別含有10或30mg/kg的各種被檢藥物的0.5%羧甲基纖維素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(48)

懸濁液。試驗期間，將飼料和水充分供應其自由取用下飼育，最終投藥3小時後，依照貝克梅耶等人的方法(參考H. Y. Bergmeyer et al. Methods of Enzymatic Analysis, 3, 1323～1330, 1974年0，將組織中(紅血球，坐骨神經，水晶體)中的山梨糖醇含量，以使用SDH(山梨糖醇脫氫酶)和NAD(β-烟醛胺腺嘌呤二核苷酸，輔酶I)的酵素法測定之。其測定結果(山梨糖醇蓄積率)以代替藥物而使用溶劑的0.5%羧甲基纖維素溶液的投與對照群測定值為100%時的百分率(%)表示之。其結果示於表2中。

表 2

被檢藥物	山梨糖醇蓄積率[1)]		
	紅血球	神經	水晶體
實施例28之化合物(a)	16.3**	56.0**	89.3
實施例30之化合物(a)	22.2**	1.0**	45.2**
實施例32之化合物(a)	27.2**	11.4**	39.1**
實施例36之化合物(a)	17.3**	23.5**	60.7**
實施例38之化合物(a)	24.6**	0.0**	44.1**
實施例43之化合物(a)	34.9**	60.6**	100.9**
實施例44之化合物(a)	25.9**	4.7**	52.0**
實施例45之化合物(a)	32.4**	56.8**	71.8**

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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(49)

化合物甲(b)	53.7*	54.9**	87.3

1)以對照群為100%

Tukey's Multiple Range Test: * P<0.05

**P<0.01

a) 10mg/kg

b) 30mg/kg

本發明化合物以下記試驗方法確認其急性毒性。

將正常ICR系鼠(雄性，7週齡，每群5隻)斷食18小時後，經口投與含300mg/kg的實施例33的化合物的0.5%羧甲基纖維素懸濁液。對照群僅經口投與0.5%的羧甲基纖維素溶液，然後觀察14日。試驗期間充分供應飼料和水任其自由取用而飼養之。

其結果，投與本發明化合物者並無死亡例，其體重變化和對照群相同。

本發明化合物和其醫藥上容許使用的塩類，如前述具備優異的醛醣還原酶抑制作用，且非常安全，對於人、牛、馬、狗、鼠類等哺乳動物的糖尿病併發症，例如角膜損傷癒合欠損，白內障，神經症，網膜症，腎障碍等病症的預防・治療劑有其藥效，特別是做為白內障或神經症的預防・治療劑有殊效。

本發明化合物和其醫藥上容許使用的塩類做為上述疾病的預防・治療為目的而使用時，可經口或非經口方式投與之。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(50)

本發明化合物和其醫藥上容許使用的塩類可以利用適合於外用、內服或局部投藥的有機或無機性載劑以及/或賦形藥一劑製成固形製劑，半固形製劑以及液狀製劑等提供醫藥用途。本發明化合物和其醫藥上容許使用的塩類，可以和無毒性而藥理上容許使用的輔助成分一起製成錠劑、膠囊劑、顆粒劑、坐劑、液劑、乳劑、懸濁劑等適當用量形態而提供醫藥用途。上述輔助成分，例如水，葡萄糖，乳糖，明膠，甘露糖醇，澱粉漿，三矽酸鎂，玉米澱粉，角蛋白，膠狀矽膠，馬鈴薯澱粉，尿素等固形，半固形或液狀製劑的製造上有用的物質。更包括安定劑，增量劑，色料和芳香劑等輔助劑。另外，上述製劑為保持本發明化合物和其醫藥上容許使用的塩類的活性，尚可含有保存劑，視疾病的進展或輕重，為發揮所期待的預防・治療效果，應含有充分量的本發明化合物以及其塩類。

本發明化合物和其醫藥上容許使用的塩類投與病人時，應將抑制醛醣還原酶的有效量，或預防・治療糖尿病併發症的有效量，最好以注射、點眼或經口方式投與使用。

本發明化合物和其塩類的投與量，視病人年齡，體重，病情，預防・治療效果。投與方式，投藥期間而異。通常經口投與時，使用1～2000mg/日範圍。最好在10～600mg/日的投與範圍，一日投與1～3次為佳。

本發明藉下列實施例和參考例具體說明之，但本發明範圍不受其限制不待贅述。

實施例1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(51)

2-[4-(5-氯化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯

將150mg的2-(3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)乙酸乙酯，186mg的2-溴化甲基-5-氯化苯并噻唑以及13mg的碘化鉀溶解於2ml的二甲亞碸後，加入133mg的碳酸鉀，並在室溫下攪拌15小時。加入飽和氯化銨水溶液於反應混合物後，用乙酸乙酯萃取之。有機溶液層經飽和食塩水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，再蒸餾去除溶劑。所得油狀殘渣經矽膠層析法精製而得146mg的上述目的化合物。該化合物的構造式和物性資料示於表3中。

實施例2

2-[6-氟-4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸乙酯

將500mg的2-(4-氟甲基-6-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)乙酸乙酯和388mg的塩酸2-胺基-3,4,6-三氟化硫苯酚加入5ml的無水乙醇中，然後在氬氣體環境下加熱還流之。經15小時反應後蒸餾去除溶劑，加水於殘渣中，再用乙酸乙酯萃取之。有機溶液層用無水硫酸鎂乾燥後，蒸餾去除溶劑。

所得油狀物經矽膠層析分離，再用二氯化甲烷和乙酸乙酯混合液溶出而得520mg的目的化合物，其構造式和物性資料示於表3中。

實施例3～23

按照實施例2所述相同方法合成得表3～表5中所記載

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(52)

化合物。所得化合物之構造式和物性資料一併示於表3～表5中。

實施例24

2-[4-(4,5,7-三氟化苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸

將實施例2所得化合物520mg溶解於7ml的溴氫酸中，在140℃下攪拌4.5小時，加入冰水，沉澱出來的固形物經乙醇結晶化處理而得400mg的目的化合物。該化合物之構造式和物性資料示於表6中。

實施例25～46

按照實施例24相同方法進行反應而得表6～表8中所示化合物。本實施例所得化合物的構造式和物性資料示於表6～表8中。

參考例1

2-(4-氰甲基-6-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)乙酸乙酯

將1.60g的2-[6-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)乙酸乙酯，1.14g的溴化乙腈以及125mg的碘化鉀溶解在6ml的二甲亞碸之後，加入1.31g的碳酸鉀，並在室溫下攪拌40小時。加入飽和氯化銨水溶液於反應混合物之後，用乙酸乙酯萃取之。有機溶液層經飽和食塩水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾去除溶劑。

所得半結晶狀的殘渣溶解於苯中，過濾不溶性物質後，蒸餾去除溶劑。殘中加入異丙醚和乙醇混合液而結晶化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(53)

處理，得1.24g的目的化合物。該化合物的構造式和物性資料示於表9中。

參考例2～6

按照參考例1所示相同方法合成得表9中所示化合物。參考例中所得化合物的構造式和物性資料示於表9中。

另外，表3～表8中，R^1～R^3倘若沒有特別記載時，皆示氫原子。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

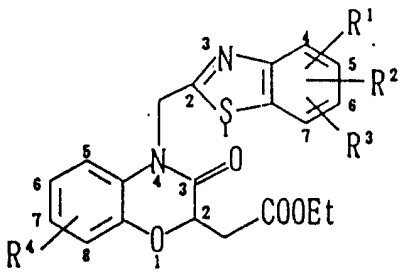
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 54 ）

表 3

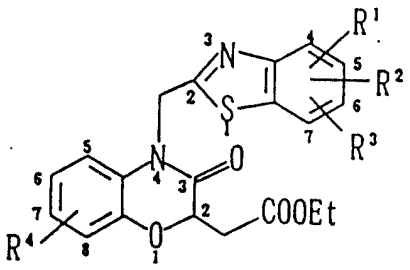


實施例號碼	R¹, R², R³	R⁴	NMR（CDCl₃） δ in ppm scale	MS(EI) m/z
1	5－Cl	H	1.30(3H. t), 3.02(1H. dd), 3.19(1H. dd), 4.24(2H. q), 5.08(1H. dd), 5.41(1H. d), 5.61(1H. dd), 6.97 ～7.20(4H. m), 7.36(1H. dd), 7.74(1H. d), 8.02(1H. d)	418. 416. 234
2	4.5.7-F	6-F	1.30(3H. t), 3.03(1H. dd), 3.18(1H. dd), 4.24(2H. g), 5.04(1H. dd), 5.40(1H. d), 5.59(1H. d), 6.69～6.76(1H. m), 6.95～7.11(3H. m)	454. 252
3	4, 5-F	6-F	1.26(3H. t), 3.07(1H. dd), 3.16(1H. dd), 4.19(2H. q), 5.18(1H. dd), 5.67(1H. d), 5.75(1H. d), 6.93～7.00(1H. m), 7.12～7.64(1H. m)7.90～7.94(1H. m)	436. 252
4	5.7-F	6-F	1.27(3H. t), 2.25(3H. s), 2.31(3H. s), 2.63(1H. dd), 3.12(1H. dd), 3.97(1H. dd), 4.20(2H. q), 5.46(1H. d), 5.60(1H. d), 6.78(1H. s), 6.99(1H. s), 7.08～7.74(3H. m)	436. 252
5	4.5-Cl	6-F	1.30(3H. t), 2.99(1H. dd), 3.18(1H. dd), 4.24(2H. q), 5.03(1H. dd), 5.44(1H. d), 5.59(1H. d), 6.68～6.75(1H. m), 6.94～7.04(2H. m), 7.49(1H. m), 7.66(1H. m)	470. 468. 252
6	5－F	H	1.29(3H. t), 3.02(1H. dd), 3.19(1H. dd), 4.23(2H. q), 5.07(1H. dd), 5.40(1H. d), 5.60(1H. d), 6.97～7.02(3H. m), 7.12～7.21(2H. m), 7.67～7.77(2H. m)	399. 233
7	4.5.7-F	H	1.30(3H. t), 3.04(1H. dd), 3.19(1H. dd), 4.23(2H. q), 5.08(1H. dd), 5.46(1H. d), 5.62(1H. d), 7.02～7.21(5H. m)	436. 234
8	4.5-F	H	1.29(3H. t), 3.02(1H. dd), 3.18(1H. dd), 4.23(2H. q), 5.07(1H. dd), 5.46(1H. d), 5.62(1H. d), 6.68～7.56(6H. m)	418. 373
9	5.7-F	H	1.30(3H. t), 3.02(1H. dd), 3.19(1H. dd), 4.23(2H. q), 5.08(1H. dd), 5.41(1H. d), 5.60(1H. d), 6.89～7.57(6H. m)	418. 234

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
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（ 55 ）

表 4

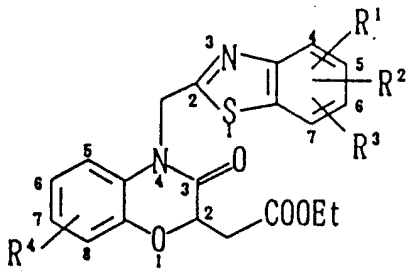


實施例號碼	R^1, R^2, R^3	R^4	NMR（$CDCl_3$） δ in ppm scale	MS(EI) m/z
10	6, 7-F	H	1.30(3H. t), 3.03(1H. dd), 3.20(1H. dd), 4.24(2H. q), 5.08(1H. dd), 5.39(1H. d), 5.59(1H. d), 6.98～7.78(6H. m)	418. 234
11	4.5-Cl	H	1.30(3H. t), 3.04(1H. dd), 3.19(1H. dd), 4.24 2H. q), 5.08(1H. dd), 5.51(1H. d), 5.64(1H. d) 6.98～7.02(4H. m), 7.47(1H. d), 7.64(1H. d)	452. 450. 234
12	4.5.7-F	6-Me	1.30(3H. t), 2.27(3H. s), 3.01(1H. dd), 3.18(1H. dd), 4.24(2H. q), 5.02(1H. dd), 5.45(1H. d), 5.59(1H. d), 6.81～7.10(4H. m)	450. 248.
13	4.5-F	6-Me	1.30(3H. t), 2.27(3H. s), 3.00(1H. dd), 3.17(1H. dd), 4.24(2H. q), 5.03(1H. dd), 5.45(1H. d), 5.60(1H. d), 6.80～7.53(5H. m)	432. 248.
14	5.7-F	6-Me	1.30(3H. t), 2.27(3H. s), 3.00(1H. dd), 3.18(1H. dd), 4.24(2H. q), 5.03(1H. dd), 5.40(1H. d), 5.58(1H. d), 6.81～7.58(5H. m)	432. 248
15	4.5.7-F	6-Cl	1.30(3H. t), 3.04(1H. dd), 3.18(1H. dd), 4.23(2H. q), 5.05(1H. dd), 5.42(1H. d), 5.59(1H. d), 6.93～7.20(4H. m)	470. 425. 268. 202
16	4.5-F	6-Cl	1.29(3H. t), 3.02(1H. dd), 3.17(1H. dd), 4.23(2H. q), 5.04(1H. dd), 5.41(1H. d), 5.58(1H. d), 6.92～7.54(5H. m)	452. 407. 268. 184
17	5.7-F	6-Cl	1.29(3H. t), 3.02(1H. dd), 3.18(1H. dd), 4.23(2H. q), 5.05(1H. dd), 5.35(1H. d), 5.57(1H. d), 6.92～7.59(5H. m)	452. 407. 268. 184
18	4.5.7-F	7-Me	1.30(3H. t), 2.27(3H. s), 3.02(1H. dd), 3.18(1H. dd), 4.24(2H. q), 5.05(1H. dd) 5.46(1H. d), 5.58(1H. d), 6.79～6.84(2H. m) 7.00～7.09(2H. m)	450. 248
19	4.5-F	7-Me	1.30(3H. t), 2.26(3H. s), 3.01(1H. dd), 3.18(1H. dd), 4.24(2H. q), 5.05(1H. dd), 5.46(1H. d), 5.59(1H. d), 6.78～7.07(3H. m), 7.21～7.52(2H. m)	432. 248

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
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（ 56 ）

表5

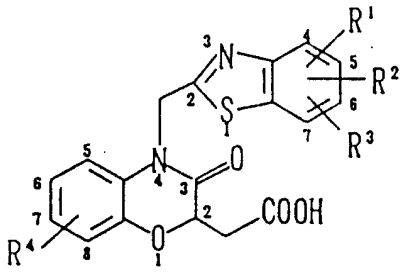


實施例號碼	R^1, R^2, R^3	R^4	NMR（$CDCl_3$） δ in ppm scale	MS(EI) m/z
20	5,7-F	7-Me	1.30(3H, t), 2.27(3H, s), 3.01(1H, dd), 3.18(1H, dd), 4.24(2H, q), 5.06(1H, dd), 5.40(1H, d), 5.57(1H, d), 6.78～7.56(5H, m)	432, 248,
21	4,5,7-F	7-F	1.30(3H, t), 3.01(1H, dd), 3.18(1H, dd), 4.23(2H, q), 5.07(1H, dd), 5.43(1H, d), 5.60(1H, d), 6.70～7.18(4H, m)	454, 409, 252
22	4,5-F	7-F	1.30(3H, t), 3.03(1H, dd), 3.18(1H, dd), 4.23(2H, q), 5.07(1H, dd), 5.43(1H, d), 5.60(1H, d), 6.69～7.54(5H, m)	436, 391, 252
23	5,7-F	7-F	1.30(3H, t), 3.03(1H, dd), 3.19(1H, dd), 4.23(2H, q), 5.08(1H, dd), 5.37(1H, d), 5.59(1H, d), 6.69～7.57(5H, m)	436, 391, 252

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
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（ 57 ）

表 6

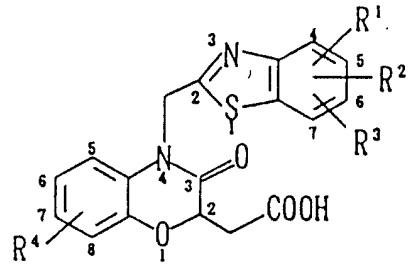


實施例號碼	R^1, R^2, R^3	R^4	IR(KBr) cm^{-1}	NMR δ in ppm scale [測定溶媒]	MS(EI) m/z
24	4, 5, 7-F	6-F	2650～3450, 1732, 1694	3.13(1H, dd), 3.27(1H, dd), 5.00(1H, dd), 5.44(1H, d), 5.57(1H, d), 6.70～6.77(1H, m), 6.96～7.10(3H, m) [$CDCl_3$]	426, 223
25	5－Cl	H	2500～3500, 1724, 1680	3.01(1H, dd), 3.19(1H, dd), 5.08(1H, dd), 5.43(1H, d), 5.61(1H, d), 6.98～7.17(4H, m), 7.38(1H, dd), 7.76(1H, d), 8.01(1H, d) [$CDCl_3$:CD_3OD=5:1]	340, 388, 205
26	4, 5-F	6-F	2600～3450, 1732, 1684	2.97(1H, dd), 3.17(1H, dd), 5.04(1H, dd), 5.43(1H, d), 5.58(1H, d), 6.70～6.78(1H, m) 6.92～7.02(2H, m) 7.26 ～7.36(1H, m), 7.54～7.59(1H, m) [$CDCl_3$:CD_3OD=5:1]	408, 223
27	5, 7-F	6-F	2650～3450, 1730, 1690	2.98(1H, dd), 3.08(1H, dd), 5.14(1H, dd), 5.67(1H, d), 5.74(1H, d), 6.92～7.17(2H, m), 7.30～7.35(1H, m), 7.54 ～7.62(1H, m), 7.90～7.93(1H, m) [DMSO]	408, 224
28	4, 5-Cl	6-F	2600～3450, 1704, 1676	3.01(1H, dd), 3.18(1H, dd), 5.03(1H, dd), 5.47(1H, d), 5.59(1H, d), 6.69～6.76(1H, m) 6.96～7.05(2H, m), 7.50(1H, d), 7.69(1H, d) [$CDCl_3$]	442, 440, 223
29	5－F	H	2570～3450, 1714, 1674	3.01(1H, dd), 3.19(1H, dd), 5.08(1H, dd), 5.43(1H, d), 5.61(1H, d), 6.98～7.04(3H, m), 7.15～7.22(2H, m), 7.68 ～7.80(2H, m) [$CDCl_3$:CD_3OD=5:1]	372, 205
30	4, 5, 7-F	H	2600～3072, 1712, 1696	3.02(1H, dd), 3.19(1H, dd), 5.08(1H, dd), 5.50(1H, d), 5.63(1H, d), 7.01～7.20(5H, m) [$CDCl_3$:CD_3OD=5:1]	408, 206
31	4, 5-F	H	2500～3700, 1715, 1694	3.12(1H, dd), 3.28(1H, dd), 5.04(1H, dd), 5.49(1H, d), 5.62(1H, d), 7.00～7.51(6H, m) [$CDCl_3$]	390, 206, 184
32	5, 7-F	H	2600～3450, 1710, 1670	3.12(1H, dd), 3.28(1H, dd), 5.05(1H, dd), 5.44(1H, d), 5.60(1H, d), 6.88～7.57(6H, m) [$CDCl_3$]	390, 206

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
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（ 58 ）

表 7

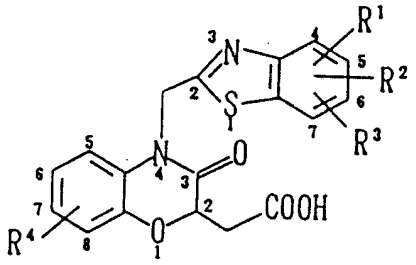


實施例號碼	R¹, R², R³	R⁴	IR(KBr) cm⁻¹	NMR δ in ppm scale [測定溶媒]	MS(EI) m/z
33	6,7-F	H	2550～3120, 1732, 1684	3.01(1H, dd), 3.18(1H, dd), 5.09(1H, dd), 5.44(1H, d), 5.61(1H, d), 6.99～7.06(3H, m), 7.16～7.21(1H, m), 7.36～7.40(1H, m), 7.75～7.80(1H, m) [CDCl₃:CD₃OD=5:1]	390, 206
34	4,5-Cl	H	2600～3450, 1708, 1682	3.10(1H, dd), 3.28(1H, dd), 5.05(1H, dd), 5.54(1H, d), 5.62(1H, d), 6.99～7.05(3H, m), 7.17～7.22(1H, m), 7.45(1H, d), 7.60(1H, d) [CDCl₃:CD₃OD=5:1]	424, 422, 205
35	4,5,7-F	6-Me	2860～3450, 1732 1696	2.28(3H, s), 3.00(1H, dd), 3.17(1H, dd), 5.03(1H, dd), 5.48(1H, d), 5.60(1H, d), 6.83～6.97(3H, m), 7.06～7.15(1H, m) [CDCl₃:CD₃OD:5:1]	422, 220
36	4,5-F	6-Me	2600～3400, 1698, 1684	2.27(3H, s), 2.99(1H, dd), 3.16(1H, dd), 5.04(1H, dd), 5.48(1H, d), 5.59(1H, d), 6.83～6.99(3H, m), 7.29～7.33(1H, m), 7.53～7.57(1H, m) [CDCl₃:CD₃OD=5:1]	404, 220
37	5,7-F	6-Me	2570～3470, 1730, 1696	2.28(3H, s), 2.99(1H, dd), 3.16(1H, dd), 5.04(1H, dd), 5.45(1H, d), 5.60(1H, d), 6.84～7.05(5H, m) [CDCl₃]	404, 220
38	4,5,7-F	6-Cl	2500～3700, 1710, 1682	3.15(1H, dd), 3.25(1H, dd), 5.21(1H, dd), 5.71(1H, d), 5.79(1H, d), 7.14～7.55(4H, m) [CD₃OD]	442, 239, 202
39	4,5-F	6-Cl	2500～3700, 1730, 1678	3.15(1H, dd), 3.28(1H, dd), 5.23(1H, dd), 5.70(1H, d), 5.79(1H, d), 7.18～7.92(5H, m) [CD₃OD]	424, 240, 184
40	5,7-F	6-Cl	2500～3700, 1698, 1676	3.11(1H, dd), 3.27(1H, dd), 5.02(1H, dd), 5.38(1H, d), 5.57(1H, d), 6.91～7.59(5H, m) [CDCl₃]	424, 239, 184
41	4,5,7-F	7-Me	2600～3450, 1710, 1692	2.27(3H, s), 3.11(1H, dd), 3.27(1H, dd), 5.02(1H, dd), 5.49(1H, d), 5.57(1H, d), 6.79～6.86(2H, m), 6.98～7.07(2H, m) [CDCl₃]	422, 220

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
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（ 59 ）

表 8



實施例號碼	R¹, R², R³	R⁴	IR(KBr) cm⁻¹	NMR δ in ppm scale [測定溶媒]	MS(EI) m/z
42	4, 5-F	7-Me	2630～3470, 1732, 1682	2.27(3H, s), 2.99(1H, dd), 3.16(1H, dd), 5.05(1H, dd), 5.48(1H, d), 5.58(1H, d), 6.80～7.06(3H, m), 7.24～7.33(1H, m), 7.50～7.56(1H, m) [$CDCl_3$:CD_3OD=5:1]	404, 220
43	5, 7-F	7-Me	2630～3480, 1730, 1680	2.26(3H, s), 3.10(1H, dd), 3.26(1H, dd), 5.03(1H, dd), 5.43(1H, d), 5.56(1H, d), 6.78～7.03(4H, m), 7.52～7.55(1H, m) [$CDCl_3$]	404, 220
44	4, 5, 7-F	7-F	2400～3700, 1716, 1698	3.31(1H, dd), 3.28(1H, dd), 5.05(1H, dd), 5.46(1H, d), 5.59(1H, d), 6.71～7.20(4H, m) [$CDCl_3$]	426, 223, 202
45	4, 5-F	7-F	2500～3700, 1730, 1692	3.12(1H, dd), 3.28(1H, dd), 5.04(1H, dd), 5.45(1H, d), 5.60(1H, d), 6.71～7.54(5H, m) [$CDCl_3$]	408, 223, 184
46	5, 7-F	7-F	2500～3700, 1728, 1692	3.12(1H, dd), 3.28(1H, dd), 5.05(1H, dd), 5.40(1H, d), 5.58(1H, d), 6.70～7.53(5H, m) [$CDCl_3$]	408, 223, 184

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

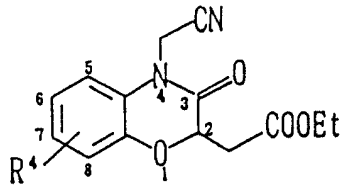
線

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）甲4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 60 ）

表 9



實施例號碼	R^4	NMR（$CDCl_3$） δ in ppm scale	MS(EI) m/z
1	6－F	1.28(3H, t), 2.99(1H, dd), 3.13(1H, dd), 4.21(2H, q), 4.67(1H, d), 4.94(1H, d), 4.96(1H, dd), 6.77～6.83(2H, m), 6.98 ～7.03(1H, m)	292, 218
2	6-Me	1.28(3H, t), 2.37(3H, s), 2.96(1H, dd), 3.11(1H, dd), 4.20(2H, q), 4.69(1H, d), 4.95(1H, d), 4.95(1H, dd), 6.84～6.95(3H, m)	288, 214,
3	H	1.28(3H, t), 2.99(1H, dd), 3.14(1H, dd), 4.21(2H, q), 4.71(1H, d), 4.97(1H, d), 4.98(1H, dd), 7.04～7.12(4H, m)	274, 200,
4	7-Me	1.28(3H, t), 2.31(3H, s), 2.96(1H, dd), 3.12(1H, dd), 4.21(2H, q), 4.70(1H, d), 4.93(1H, d), 4.96(1H, dd), 7.08～7.21(3H, m)	288, 213
5	6-Cl	1.28(3H, t), 3.00(1H, dd), 1.31(1H, dd), 4.21(2H, q), 4.67(1H, d), 4.96(1H, d), 4.97(1H, dd), 6.97～7.09(3H, m)	308, 263
6	6- F	1.28(3H, t), 2.99(1H, dd), 3.14(1H, dd), 4.21(2H, q), 4.69(1H, d), 4.97(1H, d), 5.00(1H, dd), 6.79～7.02(3H, m)	292, 247

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
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(61)

本發明化合物的製劑例舉如下：

製劑例1

實施例30之化合物	20g
乳糖	315g
玉米澱粉	125g
結晶纖維素	25g

將上述組成分混合均勻後，加入200ml的7.5%的羥丙基纖維素水溶液，利用擠壓造粒機藉其直徑為0.5mm的篩網製成顆粒狀，立即使用整形機加工成球形後乾燥之。然後利用下述組成分的塗膜液1.9kg藉流動造粒機塗膜上述乾燥顆粒狀物而製成腸溶性顆粒劑。

塗膜液組成：

羥丙基甲基纖維素酞酸酯	50 (w/w)%
硬脂酸	0.25(w/w)%
二氯甲烷	50.0 (w/w)%
乙醇	44.75(w/w)%

製劑例2

實施例35之化合物	20g
乳糖	100g
玉米澱粉	36g
結晶纖維素	30g
羧甲基纖維素鈣	10g
硬脂酸鎂	4g

將上述組成分混合均勻後，使用單粒製錠機藉其直徑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
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(62)

為7.5mm的搗拌機而製成每粒重為200mg的錠劑。繼之，將下述組成分的塗液藉噴塗法在每錠劑上施加10mg的塗膜，而製成腸溶性塗膜錠劑。

塗液組成：

羥丙基甲基纖維素酞酸酯	8.0(w/w)%
麥巴舍多	0.4(w/w)%
二氯甲烷	50.0(w/w)%
漂白蜜腊	0.1(w/w)%
異丙醇	41.5(w/w)%

製劑例3

實施例41的化合物	200g
聚山梨酸酯80	20g
巴那帥多810	1780g

將上述成分混合並完全溶解後，使用由100份明膠，30份濃甘油，0.4份對羥基苯甲酸乙酯和0.2份對羥基苯甲酸丙酯所構成軟膠囊用皮膜液，藉旋轉製造法製成每膠囊中含有200mg的藥液的軟膠囊劑。

製劑例4

實施例44的化合物	100mg
乙酸鈉	2mg
乙酸（調整酸鹼值為pH5.8用途）	適量
蒸餾水	適量
	合計100ml/瓶

按照上述配方依照常法製成注射用劑。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

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(63)

製劑例5

實施例46的化合物	0.05 g
聚山梨酸酯80	0.2 g
磷酸氫-鈉・2水合物	0.2 g
磷酸氫二鈉・12水合物	0.5 g
氯化鈉	0.75 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.026g
對羥基苯甲酸丙酯	0.014g
無菌精製水	適量
	總量100ml

按照上述配方利用常法製成點眼用劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
裝
訂
線
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)甲4規格(210×297公釐)

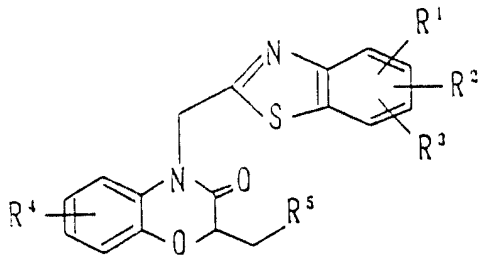
修正
309519 補充

A5
B5

附件四

四、中文發明摘要（發明之名稱：1,4-苯并噁嗪-2-乙酸化合物，其製法,及用途）

本發明乃以下式所示1,4-苯并噁嗪-2-乙酸化合物或其藥學上容許使用的塩類之製法以及含有該化合物的醫藥組成物，醛醣還原酶（aldose reductase）抑制劑，糖尿病併發症預防。治療劑有關者。



（I）

（上式中，R^1，R^2，R^3可為相同或不同化學構造，示氫原子，低級烷基，烷氧基，鹵素原子或羥基；R^4示氫原子，鹵素原子，低級烷基或烷氧基；R^5示可酯化的羧基）

本發明化合物（I）和其藥學上容許使用的塩類具有醛醣還原酶抑制活性，且安全性優異之特點，因此，可提供例如角膜損傷癒合缺損，白內障，神經症，網膜症，腎障碍等糖尿病併發症之預防・治療劑有益用途。其中特別以提供白內障或神經症之預防・治療劑最為有效。

英文發明摘要（發明之名稱：　　）

（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

附件二

309519 修正
年 月 日
86. 4. 24 補充

公告本

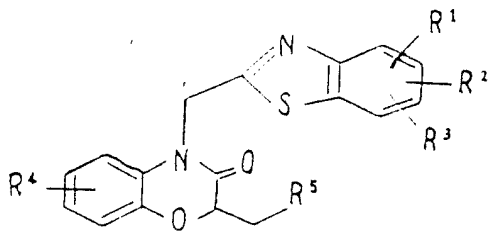
H3

第83100-330號專利申請案

申請專利範圍修正本

（86年4月24日）

1. 一種1,4-苯并噁嗪-2-乙酸化合物或其醫藥上容許使用的塩類，其特徵為具有下列一般式（I）所示化學構造者：



（I）

［上式中，R^1、R^2和R^3分別可為相同或不同構造，示氫原子、碳數為1～6的直鏈狀或岐鏈狀烷基或鹵素原子；R^4示氫原子、鹵素原子或碳數為1～6的直鏈狀或岐鏈狀烷基；R^5示羧基或碳數為1～6的直鏈狀或岐鏈狀烷氧羰基］。

2. 如申請專利範圍第1項之1,4-苯并噁嗪-2-乙酸化合物或其醫藥容許使用的塩類，其中一般式（I）中的R^5係羧基者。

3. 如申請專利範圍第1項或第2項之1,4-苯并噁嗪-2-乙酸化合物或其醫藥上容許使用的塩類，其中一般式（I）中的R^1、R^2和R^3至少有一個係鹵素原子者。

4. 如申請專利範圍第3項之1,4-苯并噁嗪-2-乙酸化合物或其醫藥上容許使用的塩類，其中鹵素原子係氟原子者。

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

5. 如申請專利範圍第1項之1,4-苯并噁嗪-2-乙酸化合物或其醫藥上容許使用的塩類，其中該化合物係由下列種類中選得者：

2-[4-(5-氯苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸、2-[6-氟-4-(4,5-二氟苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸、2-[6-氟-4-(5,7-二氟苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸、2-[4-(4,5-二氯苯并噻唑-2-基)甲基-6-氟-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸、2-[4-(4,5,7-三氟苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸、2-[4-(5,7-二氟苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸、2-[4-(4,5-二氯苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸、2-[4-(4,5,7-三氟苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸、2-[4-(4,5-二氟苯并噻唑-2-基)甲基-6-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸、2-[6-氟-4-(4,5,7-三氟苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸、2-[6-氟-4-(4,5-二氟苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸、2-[4-(5,7-二氟苯并噻唑-2-基)甲基-7-甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸、2-[7-氟-4-(4,5,7-三氟苯并噻唑-2-基)甲基

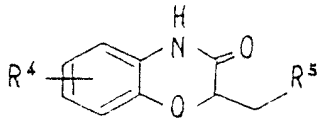
經濟部中央標準局員工福利委員會印製

-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸、以及2-[7-氟-4-(4,5-二氟苯并噻唑-2-基)甲基-3,4-二氫-3-氧基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙酸。

6. 一種如申請專利範圍第1項之1,4-苯并噁嗪-2-乙酸化合物或其醫藥上容許使用的塩類的製造方法，其特徵如下列甲、乙兩種方法：

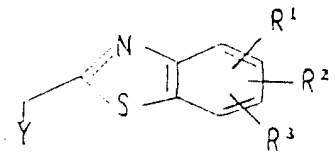
甲法：

由一般式(II)所示化合物或其塩類和一般式(III)所示化合物而製成，



(II)

[上式中，R^4和R^5所示意義如同前述]



(III)

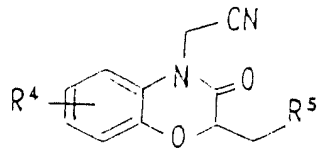
[上式中，R^1、R^2和R^3所示意義分別如同前述；Y示鹵素原子或$-OSO_2R^6$(上式中，R^6示碳數為1～6的直鏈狀或岐鏈狀烷基、三氟甲基、或以碳數為1～6的直鏈狀或岐鏈狀烷基、鹵素原子及硝基可取代之苯基)]；或

乙法：

由一般式(IV)所示化合物或其塩類和一般式(V)

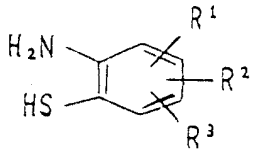
經濟部中央標準局員工福利委員會印製

所示化合物或其酸加成鹽反應而製成，



(IV)

[上式中，R^4和R^5所示意義分別如同前述]，



(V)

[上式中，R^1、R^2和R^3所示意義分別如同前述]，

必要時再將甲或乙法中所製得化合物施以加水分解反應而完成。

7. 一種作為醛醣還原酶抑制劑之醫藥組成物，其特徵為含有如申請專利範圍第1項至第5項之任意項中所記載之1,4-苯并噁嗪-2-乙酸化合物或其醫藥上容許使用的鹽類而構成。

8. 如申請專利範圍第7項之醫藥組成物，其中可供糖尿病併發症預防、治療劑用途者。

經濟部中央標準局員工福利委員會印製