562677

承辦人代碼：	
大　　類：	
IPC分類：	

（由本局填寫）

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
美國	1996 年 12 月 20 日	60/033,569	☑有主張優先權

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（1 ）

本發明有關使用ＥＰ２受體亞型選擇性之前列腺素Ｅ２激動素以增進骨質，包括預防與處理哺乳類之骨骼疾病，該哺乳類包括人類。

骨質疏鬆係全身性骨骼疾病，其特徵係骨質流失與骼組織惡化，因此使骨骼脆度提高，並容易骨折。在美國，此情況每年影響超過２千５百萬人，而且造成超過１百３０萬人骨折，包括每年５００，０００脊椎骨折，２５０，０００髖部骨折以及２４０，０００手腕骨折。髖部骨折最爲嚴重，一年中有５－２０％病患因此死亡，超過５０％生存者無力行動。

老年人係骨質疏鬆症最高危險群，因此可預測該問題隨著人口老化而明顯增加。預測在未來６０年內，全球骨折發病率會增加３倍，有一項研究評估２０５０年時有４千５百萬人髖部骨折。

女性罹患骨質疏鬆症的風險高於男性。女性於停經後五年之內會經歷劇烈骨質加速流失。其他提高此風險的因素係吸煙、濫用酒精、常坐型生活型態與鈣攝取量低。

在美國，除大約２５０，０００名／年之髖部骨折外，２千－２千５百萬女性及人數遞增之男性具有可測得之脊椎骨折。髖部骨折前兩年之死亡率爲１２％，而且３０％之病患於骨折後需要家庭護理照顧。然而，因爲人口老化之故，因此等骨折恢復緩慢或處理不良，其已成爲重大經濟與醫療問題。

目前有兩種主要類型治療骨質疏鬆症與骨折之醫療方

（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（2 ）

法。第一種係使用抗回吸化合物以抑制骨骼組織回吸，因此避免骨質流失並降低骨折發病率。

動情素係抗回吸劑實例之一。已知動情素避免停經後骨質流失，並減少骨折。不過，動情素無法將骨質再貯存於已骨質疏鬆之骨骼。另外，長期進行動情素治療會涉及各種疾病，包括提高子宮癌、子宮內膜癌與潛在之乳癌，致使許多女性避免此種治療。動情素治療之明顯缺點使得必須發展骨質疏鬆症之其他治療方法。

第二種用以治療骨質疏鬆症與骨折之醫療方法係使用合成代謝劑以促進骨質形成並增加骨質。預期此種藥劑可將骨質勒貯存於發生骨質疏鬆之骨骼。有很多天然前列腺素（例如ＰＧＥ、ＰＧＤ與ＰＧＦ）與骨骼代謝有關。已有報告指出當局部或全身施用ＰＧＥ２時，可刺激骨質疏鬆症動物模式之骨骼形成，增加骨質與骨骼強度。不過其存在嚴重副作用伴隨ＰＧＥ２而來，諸如腹瀉、骨腸出血、食物消耗量減少、脫水、體重減輕以及活力減少。因此，因爲此等副作用之故，ＰＧＥ２未廣泛應用於人類。

近來，已繁殖ＰＧＥ２受體之四種不同亞型（ＥＰ１、ＥＰ２、ＥＰ３與ＥＰ４）（Funk, C．D.,等人Cloning and Expression of a cDNA for the Human Prostaglandin E Receptor EP1 Subtype, Journal of Biological Chemistry, vol．268, No．35，第２６７６７－２６７７２頁，１９９３．，Regan, J．W．等人．,Colning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the

（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（3 ）

Oharmacologically Defined EP2 Subtype, Molecular Pharmacology，ｖｏｌ ４６，第２１３－２２０頁，１９９４；Yang, J．等人Cloning and Expression of the EP3-Subtype of Human for Prostaglandin E2, Biochemical Biophysical Research Communication，ｖｏｌ．１９８，第９９９－１００６頁，１９９４；Bastien, L．等人Cloning, Functonal Expression and Characteriztion of the Human Prostaglandin E2 Receptor EP2 Subtpe, Journal Biological Chemistry,ｖｏｌ．２６９，第１１８７３－１１８７７頁，１９９４）。J．Bone Miner．Res．1996, 11(supp.)：Ｓ１７４討論該ＰＧＥ２受體之不同亞型。然而，並不清楚此等ＰＧＥ２受體亞型之一種或多種選擇性伴隨ＰＧＥ２之骨骼合成代謝發生。

骨骼疾病係由缺乏營養、缺乏性類脂醇、老化、外傷或其他因素所致之預防度高疾病。所有經證實與臨床有效用藥包括降血鈣素、動情素代替療法、雙膦酸鹽與動情素激動素作用以抑制骨質回吸，避免骨質流失，但是此等藥劑無法再貯存骨質。因此，存在一種重要合成代謝藥劑之醫藥需求，其可增加骨質與強度，使骨質與強度高於定義爲骨質疏鬆症病患、骨折病患與其他骨骼疾病病患之嚴格標準。

發明摘要

本發明有關一種增進骨質並避免哺乳類（包括人類）

（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（5 ）

之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關治療（例如預防）哺乳類（包括人類）骨質流失併發齒周膜病之方法，其包括對罹患骨質流失併發齒周膜病之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關治療（例如預防）兒童之兒童原發性骨質流失之方法，其包括對罹患兒童原發性骨質流失之兒童施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關治療（例如預防）〝二級骨質疏鬆症〞之方法，其包括哺乳類（包括人類）之類皮質糖誘發之骨質疏鬆症、甲狀腺機能亢進誘發之骨質疏鬆症、固定型誘發之骨質疏鬆症、肝素誘發之骨質疏鬆症或免疫抑制誘發之骨質疏鬆症，其包括對於罹患〝二級骨質疏鬆症〞之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關治療（例如預防）哺乳類（包括人類）類皮質糖誘發之骨質疏鬆症之方法，其包括對罹患類皮質糖誘發之骨質疏鬆症之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關治療（例如預防）哺乳類（包括人類）甲狀腺機能亢進誘發之骨質疏鬆症之方法，其包括

（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（6 ）

對罹患甲狀腺機能亢進誘發之骨質疏鬆症之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關治療（例如預防）哺乳類（包括人類）固定型誘發之骨質疏鬆症之方法，其包括對罹患固定型誘發之骨質疏鬆症之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關治療（例如預防）哺乳類（包括人類）肝素誘發之骨質疏鬆症之方法，其包括對罹患肝素誘發之骨質疏鬆症之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關治療（例如預防）哺乳類（包括人類）免疫抑制誘發之骨質疏鬆症之方法，其包括對罹患免疫抑制誘發之骨質疏鬆症之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關加強哺乳類（包括人類）骨折治療之方法，其包括對罹患骨折之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。本發明此一方面係將該激動素局部施用於骨折處。

本發明另一方面有關加強哺乳類（包括人類）顏面重建或上頷重建或下頷重建後之骨骼治療方法，其包括對進行顏面重建或上頷重建或下頷重建之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受

（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（7 ）

體亞型。本發明此一方面係將該激動素局部施用於骨骼重建處。

本發明另一方面有關治療（例如預防）哺乳類（包括人類）彌補物向內生長之方法，其包括對罹患彌補物向內生長之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關誘發（例如預防）哺乳類（包括人類）椎骨骨性接合之方法，其包括對進行椎骨骨性接合手術之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關加強（例如預防）哺乳類（包括人類）長骨骼伸展之方法，其包括對骨骼質度不足之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關誘發（例如預防）哺乳類（包括人類）骨移之方法，其包括對罹患骨移之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。本發明此一方面係將該激動素局部施用於該骨移處。

較佳模式中，該激動素對於ＥＰ２受體亞型之選擇性至少爲ＥＰ１、ＥＰ３與ＥＰ４受體亞型的１０倍。

較佳模式中，該激動素對於ＥＰ２受體亞型之選擇性至少爲ＥＰ１、ＥＰ３與ＥＰ４受體亞型的２５倍。

較佳模式中，該激動素對於ＥＰ２受體亞型之選擇性

（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 ）

至少爲ＥＰ１、ＥＰ３與ＥＰ４受體亞型的５０倍。

特佳模式中，該激動素對於ＥＰ２受體亞型之選擇性至少爲ＥＰ１、ＥＰ３與ＥＰ４受體亞型的７５倍。

特佳模式中，該激動素對於ＥＰ２受體亞型之選擇性至少爲ＥＰ１、ＥＰ３與ＥＰ４受體亞型的１００倍。

特佳模式中，該激動素對於ＥＰ２受體亞型之選擇性至少爲ＥＰ１、ＥＰ３與ＥＰ４受體亞型的１５０倍。

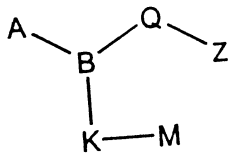
特佳模式中，該激動素對於ＥＰ２受體亞型之選擇性至少爲ＥＰ１、ＥＰ３與ＥＰ４受體亞型的２００倍。

特佳模式中，該激動素對於ＥＰ２受體亞型之選擇性至少爲ＥＰ１、ＥＰ３與ＥＰ４受體亞型的２５０倍。

特佳模式中，該激動素對於ＥＰ２受體亞型之選擇性至少爲ＥＰ１、ＥＰ３與ＥＰ４受體亞型的３００倍。

該選擇性ＥＰ２激動素之較佳劑量大約０．００１至１００ｍｇ／ｋｇ／日。該選擇性ＥＰ２激動素之較特佳劑量大約０．０１至５０ｍｇ／ｋｇ／日。

較佳之ＥＰ２激動素係化合物Ｉ化合物



化學式Ｉ

或其藥學上可接受鹽或其前驅藥

其中，其係（ｉ）：

Ｂ係Ｎ；

（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（9 ）

A係（C_1-C_6）烷基磺醯基，（C_3-C_7）環烷基磺醯基，（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_6）烷基磺醯基，該A部分之碳上選擇性以羥基、（C_1-C_4）烷基或鹵素單、二或三取代；

Q係

－（C_2-C_6）伸烷基－W－（C_1-C_3）伸烷基，

－（C_3-C_8）伸烷基－，該－（C_3-C_8）伸烷基－選擇性由氟或－（C_1-C_4）烷基高達四取代，

－X－（C_1-C_5）伸烷基－，

－（C_1-C_5）伸烷基－X－，

－（C_1-C_3）伸烷基－X－（C_1-C_3）伸烷基－，

－（C_2-C_4）伸烷基－W－X－（C_0-C_3）伸烷基－，

－（C_0-C_4）伸烷基－X－W－（C_1-C_3）伸烷基－，

－（C_2-C_5）伸烷基－W－X－W－（C_1-C_3）伸烷基－，其中兩個W彼此獨立，

－（C_1-C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1-C_4）伸烷基－，

－（C_1-C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0-C_2）伸烷基－X－（C_0-C_5）伸烷基－，

－（C_1-C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0-C_2）伸烷基－X－W－（C_1-C_3）伸烷基－，

（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（38）

一至四個氟選擇性取代。

V 1 組化合物中較佳化合物中

A 係甲基磺醯基；

Q 係正－伸己基；

Z 係 5 －（ 1 H －四唑基）；

K 係反式－ 2 －正－伸丙基；以及

M 係 3 ，5 －二氯苯基。

化合物 T 1 組中較佳之化合物稱爲 W 1 組，其包含此等化合物，其中

Q 係－ X －（ C_1 － C_5 ）伸烷基－；且

X 係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物 T 1 組中較佳之化合物稱爲 X 1 組，其包含此等化合物，其中

Q 係－（ C_1 － C_5 ）伸烷基－ X －；且

X 係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

X 1 組化合物中特佳者係其中

A 係甲基磺醯基；

Q － Z 係 3 －（ 2 －羧基噻吩－ 5 －基）－正－伸丙基；

K 係反式－ 2 －正－伸丙基；以及

M 係 3 ，5 －二氯苯基。

化合物 T 1 組中較佳之化合物稱爲 Y 1 組，其包含此

（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（43）

－（C_2－C_6）伸烷基－W－（C_1－C_3）伸烷基，

－（C_4－C_8）伸烷基－，該－（C_4－C_8）伸烷基－選擇性由氟或－（C_1－C_4）烷基高達四取代，

－X－（C_2－C_5）伸烷基－，

－（C_1－C_5）伸烷基－X－，

－（C_1－C_3）伸烷基－X－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－（C_0－C_3）伸烷基－，

－（C_0－C_4）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，

K係伸甲基或伸乙基；

M係－Ar^1－V－Ar^2或－Ar^1－O－Ar^2，其中Ar^1與Ar^2彼此獨立，是爲苯基、吡啶基或噻吩基；

V係一個鍵或（C_1－C_2）伸烷基；

R^1係氯、氟、（C_1－C_4）烷基或（C_1－C_6）烷氧基，該（C_1－C_4）烷基或（C_1－C_6）烷氧基選擇性以羥基或氟單、二或三經取代；以及

R^2與R^3係氯或氟。

化合物H2組中較佳之化合物稱爲J2組，其包含此等化合物，其中

A係（C_1－C_6）烷基磺醯基，該（C_1－C_6）烷基磺醯基之碳上選擇性以選自氟或（C_1－C_4）烷基單、二或三取代；

（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（44）

K係伸甲基；

Q係

－（C_2－C_6）伸烷基－W－（C_1－C_3）伸烷基，－（C_4－C_8）伸烷基－，該－（C_4－C_8）伸烷基－選擇性由氟或－（C_1－C_4）烷基高達四取代，

－X－（C_2－C_5）伸烷基－，

－（C_1－C_5）伸烷基－X－，

－（C_1－C_3）伸烷基－X－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－（C_0－C_3）伸烷基－，

－（C_0－C_4）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，

M係－Ar，該－Ar係苯基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、呋喃基、環庚基或環己基，其中Ar以至少一個R^1取代；

R^1係（C_1－C_7）烷基或（C_1－C_5）烷氧基，該（C_1－C_7）烷基或（C_1－C_5）烷氧基選擇性以羥基或氟單、二或三經取代；以及

R^2與R^3各爲氫、氟、甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基。

化合物H2組中較佳之化合物稱爲K2組，其包含此等化合物，其中

A係（C_1－C_6）烷基磺醯基，該（C_1－C_6）烷基

（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（46）

碳上選擇性以鹵素基單、二或三取代；

K係（C_1-C_4）伸烷基；

Q係

－（C_2-C_6）伸烷基－W－（C_1-C_3）伸烷基，

－（C_4-C_8）伸烷基－，該－（C_4-C_8）伸烷基－選擇性由氟或－（C_1-C_4）烷基高達四取代，

－X－（C_2-C_5）伸烷基－，

－（C_1-C_5）伸烷基－X－，

－（C_1-C_3）伸烷基－X－（C_1-C_3）伸烷基－，

－（C_2-C_4）伸烷基－W－X－（C_0-C_3）伸烷基－，

－（C_0-C_4）伸烷基－X－W－（C_1-C_3）伸烷基－，

M係－Ar，該－Ar係苯基、噻吩基、苯並〔1，3〕二噁茂基、環庚基或環己基；且

R^1、R^2與R^3各爲羥基、鹵素基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、（C_1-C_4）烷氧基或（C_1-C_7）烷基。

化合物H2組中較佳之化合物稱爲M2組，其包含此等化合物，其中

A係（C_3-C_6）烷醯基，該（C_3-C_6）烷醯基之碳上選擇性以鹵素基單、二或三取代；

K係（C_3-C_8）伸烷基，該（C_3-C_8）伸烷基可

（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（47）

爲單不飽和；

Q係

－（C_2－C_6）伸烷基－W－（C_1－C_3）伸烷基，

－（C_4－C_8）伸烷基－，該－（C_4－C_8）伸烷基－選擇性由氟或－（C_1－C_4）烷基高達四取代，

－X－（C_2－C_5）伸烷基－，

－（C_1－C_5）伸烷基－X－，

－（C_1－C_3）伸烷基－X－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－（C_0－C_3）伸烷基－，

－（C_0－C_4）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，

M係－Ar，該－Ar係苯基、噻吩基、環庚基或環己基；且

R^1、R^2與R^3各爲羥基、鹵素基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、（C_1－C_4）烷氧基或（C_1－C_7）烷基。

稱爲N2之較佳化合物包含上述化學式I之化合物，其中

B係C（H）；

A係（C_1－C_6）烷醯基，（C_3－C_7）環烷基（C_1－C_6）烷醯基，該A部分選擇性由羥基或鹵素單、二或三取代；

（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（49）

及

R^2與R^3各爲羥基、鹵素、三氟甲基、（C_1-C_7）烷基、（C_1-C_4）烷氧基、（C_1-C_5）烷醯基、氰基、（C_3-C_7）環烷基、（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_4）烷基、甲醯基、二氟甲氧基或胺基甲醯基。

特佳之N2組化合物係K非選擇性由甲基、氟或氯單、二或三經取代。

化合物N2組中較佳之化合物稱爲O2組，其包含此等化合物，其中

A係（C_1-C_6）烷醯基，該（C_1-C_6）烷醯基之碳上選擇性以鹵素基單、二或三取代；

Q係

－（C_2-C_6）伸烷基－W－（C_1-C_3）伸烷基，

－（C_4-C_8）伸烷基－，該－（C_4-C_8）伸烷基－選擇性由氟或－（C_1-C_4）烷基高達四取代，

－X－（C_2-C_5）伸烷基－，

－（C_1-C_5）伸烷基－X－，

－（C_1-C_3）伸烷基－X－（C_1-C_3）伸烷基－，

－（C_2-C_4）伸烷基－W－X－（C_0-C_3）伸烷基－，

－（C_0-C_4）伸烷基－X－W－（C_1-C_3）伸烷基－；

K係伸甲基或伸乙基；

（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（50）

M係－Ar[1]－V－Ar[2]或－Ar[1]－O－Ar[2]，其中Ar[1]與Ar[2]彼此獨立，是爲苯基、吡啶基或噻吩基；

V係一個鍵或（C_1－C_2）伸烷基；

R^1係氯、氟、（C_1－C_4）烷基或（C_1－C_4）烷氧基，該（C_1－C_4）烷基或（C_1－C_4）烷氧基選擇性以羥基或氟單、二或三經取代；以及

R^2與R^3各爲氫或氟。

化合物N2組中較佳之化合物稱爲P2組，其包含此等化合物，其中

A係（C_1－C_6）烷醯基，A部分之碳上選擇性以羥基或鹵素基單、二或三取代；

K係伸甲基；

Q係

－（C_2－C_6）伸烷基－W－（C_1－C_3）伸烷基，

－（C_4－C_8）伸烷基－，該－（C_4－C_8）伸烷基－選擇性由氟或－（C_1－C_4）烷基高達四取代，

－X－（C_2－C_5）伸烷基－，

－（C_1－C_5）伸烷基－X－，

－（C_1－C_3）伸烷基－X－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－（C_0－C_3）伸烷基－，

－（C_0－C_4）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，

（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（51）

M係－Ar，該－Ar係苯基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、呋喃基、環庚基或環己基，其中Ar以至少一個R^1取代；

R^1係（C_1－C_7）烷基或（C_1－C_6）烷氧基，該（C_1－C_7）烷基或（C_1－C_6）烷氧基選擇性以羥基或氟單、二或三經取代；以及

R^2與R^3各爲氫、氟、甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基。

化合物N2組中較佳之化合物稱爲Q2組，其包含此等化合物，其中

A係（C_1－C_6）烷醯基，A部分之碳上選擇性以鹵素基單、二或三取代；

K係（C_1－C_8）伸烷基；

Q係

－（C_2－C_6）伸烷基－W－（C_1－C_3）伸烷基，

－（C_4－C_8）伸烷基－，該－（C_4－C_8）伸烷基－選擇性由氟或－（C_1－C_4）烷基高達四取代，

－X－（C_2－C_5）伸烷基－，

－（C_1－C_5）伸烷基－X－，

－（C_1－C_3）伸烷基－X－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－（C_0－C_3）伸烷基－，

－（C_0－C_4）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷

（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（53）

R^1、R^2與R^3各爲羥基、鹵素基、三氟甲基、三氟甲氧基、（C_1-C_4）烷氧基或（C_1-C_7）烷基。

化合物N2組中較佳之化合物稱爲S2組，其包含此等化合物，其中

A係（C_1-C_6）烷醯基，A部分之碳上選擇性以鹵素基單、二或三取代；

K係（C_3-C_8）伸烷基，該（C_3-C_8）伸烷基可爲單不飽和；

Q係

－（C_2-C_6）伸烷基－W－（C_1-C_3）伸烷基，

－（C_4-C_8）伸烷基－，該－（C_4-C_8）伸烷基－選擇性由氟或－（C_1-C_4）烷基高達四取代，

－X－（C_2-C_5）伸烷基－，

－（C_1-C_5）伸烷基－X－，

－（C_1-C_3）伸烷基－X－（C_1-C_3）伸烷基－，

－（C_0-C_4）伸烷基－X－W－（C_1-C_3）伸烷基－，

M係－Ar，該－Ar係苯基、噻吩基、苯並〔1，3〕二噁茂基、環庚基或環己基；且

R^1、R^2與R^3各爲羥基、鹵素基、三氟甲基、三氟甲氧基、（C_1-C_4）烷氧基或（C_1-C_7）烷基。

特佳之J2化合物中

A係丙醯基；

（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（56）

Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis（１９９４）. Report of a World Health Organization Study Group. World Health Organization Technica Series ８４３“中所定義之該年齡正常值之情況。”存在骨質水準低情況“包括一級與二級骨質疏鬆症。二級骨質疏鬆症包括類皮質糖誘發之骨質疏鬆症、甲狀腺機能亢進誘發之骨質疏鬆症、固定型誘發之骨質疏鬆症、肝素誘發之骨質疏鬆症或免疫抑制誘發之骨質疏鬆症。其亦包括齒周膜病、齒槽骨質流失、截骨術骨質流失與兒童原發性骨質流失。”存在骨質水準低情況“亦包括長期骨質疏鬆症併發症，諸如脊骨彎曲、變矮、彌補物手術。

“存在骨質水準低情況”一辭亦意指已知明顯具有高於發生此疾病（諸如上述骨質疏鬆症機會）之哺乳類，例如停經後女性或大於６０歲男性。

其他骨質增進或強化用途包括提高骨折治療率、加強骨移成功率、顏面重建或上頷重建或下頷重建後之骨骼治療、彌補物向內生長、椎骨骨性接合或質骨伸展。

熟知本技藝者將明白骨質一辭實質上意指每單位面積之骨質，其有時（但是其並非十分正確）意指骨骼材料密度。

本文所用之治療（“treating”、“treat”或“treatment“）包括預防性（例如預防的）與舒減治療。

“藥學可接受”意指該載體、稀釋劑、賦形劑及／或鹽必須與該調配物其他成份相容，而且不會對於接受者造

（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（57）

成不良結果。

“前驅藥”一辭意指是爲藥物先質之化合物，其於施用後經由化學或物理方法在體內釋放（例如藉由使達成物理pH值該前驅藥轉換成所需形成）。前驅藥之實例可分裂釋放對應自由酸，並形成化學式I化合物之此種可水解酯形式殘餘，其包括取代基（但是不受限於），其中Z各爲羧基，該自由氫係由（C_1-C_4）烷基、（C_2-C_7）烷醯基羥基甲基、具有4至9個碳原子之1－（烷羥基）乙基、具有5至10個碳原子之1－甲基－1－（烷羥基）乙基、具有3至6個碳原子之烷氧基羰基羥基甲基、具有4至7個碳原子之1－（烷氧基羰基羥基）乙基、具有5至8個碳原子之1－甲基－1－（烷氧基羰基羥基）乙基、具有3至9個碳原子之N－（烷氧基羰基羥基）胺基甲基、具有4至10個碳原子之1－（N－（烷氧基羰基羥基）胺基）乙基、3－酞基、4－巴豆內酯基、γ－丁內酯－4－基、二－N，N－（C_1-C_2）烷基胺基（C_2-C_3）烷基（諸如b－二甲基胺基乙基）、胺基甲醯基－（C_1-C_2）烷基、N，N－二（C_1-C_2）烷基胺基甲醯基－（C_1-C_2）烷基與六氫吡啶基、比咯基或嗎琳基（C_2-C_3）烷基。

伸烷基意指飽和烴（直鏈或分枝），其中自每個末端碳移除氫原子（諸如，伸甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基、伸庚基）。

鹵素基意指氯基、溴基、碘基或氟基。

（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（58）

烷基意指直鏈飽和烴或分枝飽和烴。此種烷基之實例（假設所指定長度包含特定實例）甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、零丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、1－甲基丁基、2－甲基丁基、3－甲基丁基、己基、異己基、異己基、庚基與辛基。

烷氧基意指經由鍵結羥基之直鏈飽和烷基或分枝飽和烷基。此種烷氧基之實例（假設所指定長度包含特定實例）甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、第三戊氧基、己氧基、異己氧基、異己氧基、庚氧基與辛氧基。

本文所使用之單－N－或二－N，N－（C_1－C_x）烷基意指當其爲二－N，N－（C_1－C_x）烷基時之（C_1－C_x）烷基部分（x爲整數）。

除非另有所述，上述定義之“M”可選擇性經取代（例如，除非另有所述M係由R^1取代，否則諸如R^1或附文申請專利範圍所列之取代基並不表示M僅由R^1取代）。

必須瞭解假如碳環或雜環部分可經由不同環原子不必指定特定附著點鍵結或附於指定基質上，則所有點均有可能，例如經由碳原子或三價氮原子。例如，“吡啶基”意指2－、3－或4－吡啶基，“噻吩基”意指2－或3－噻吩基等。

“藥學可接受鹽”意指含陰離子非毒性鹽類，諸如（但不受限於）氯化物、溴化物、碘化物、硫酸鹽、雙硫酸鹽、磷酸鹽、醋酸鹽、順式丁烯二酸鹽、延胡索酸鹽、草

（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（60）

。

其他特徵與優點可由本發明之說明與申請專利範圍明白看出。

發明詳述

任何ＥＰ２受體亞型選擇性前列腺素Ｅ２激動素均可作爲本發明之活性成份。選擇性ＥＰ２激動素一辭意指結合於ＥＰ２受體亞型之優先性高於ＥＰ１、ＥＰ３、ＥＰ４受體亞型（至少５倍）的化合物。此外，選擇性ＥＰ２激動素與ＥＰ２受體結合並交互作用，以提高環狀ＡＭＰ產生（例如，見下文之ＥＰ２結合檢定與下文之ＡＭＰ檢定）。

一般而言，本發明之ＥＰ２選擇性化合物可由此化學技藝中習知方法製備。

尤其是，上述摘要所述之化學式Ｉ化合物可根據下列描述製備。

某些取代基（例如羧基）經由其他官能基（例如羥基或碳氧醛）於其合成順序後轉換製備最佳。

一般而言，Ｂ係氮之化學式Ｉ化合物可由磺醯胺或醯胺與兩忡適當之鹵化烷基或烷基磺酸鹽連續烷基化製備；或以一種醛隨後以一種醯基化劑還原胺基化包含該必要酸性官能基之胺，或以氯化磺醯隨後水解還原胺基化包含該必要酸性官能基之胺。

一般而言，化學式Ｉ化合物（其中Ｂ係（Ｎ）氮且Ａ

（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（61）

、K、M與Q如摘要所述）可根據下列反應流程圖1與2方法製備。一般而言，該順序與適當化學式1磺醯胺或醯胺及兩種適當鹵化烷基或烷基磺酸鹽之連續烷基化作用順序有關。亦必須注意反應流程圖1與2之差別僅在於添加此兩種烷基化劑順序。該烷基化順序通常係視該親電子側鏈之反應性而定。爲減少於第一烷基化步驟中發生之二烷基化之數量，起初通常導入較不具活性之親電子側鏈。該烷基化劑之一通常包含一種羧酸或酸等排物，其可以適當之保護基適當保護之。反應流程圖1與2中，化學式3酸先質係一種羧酸酯，其中R表示直鏈低級烷基、以甲基或乙基或第三丁基或苯基爲佳。其他可使用之酸等排物可使用熟知本技藝者習知之方法適當改良此等反應流程圖（見反應流程圖6，其描述一種四唑之製備實例）。代表性烷基化劑係一級、二級、卞基、烯丙基，而且是爲溴化烷基或碘化烷基爲佳。

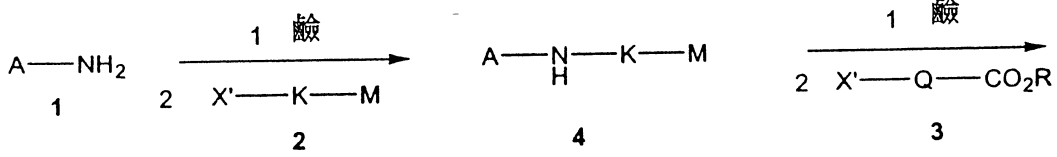
在質子惰性溶劑（諸如二甲基甲醯胺、四氫呋喃（THF）或二甲基甲醯胺／苯）中，以大約－78℃至大約100℃溫度下以強鹼（諸如氧化鈉、二異丙基醯胺鋰、雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鋰、雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鉀、第三丁氧化鉀等）將化學式1之磺醯胺或醯胺轉換成其陰離子。所形成之陰離子於大約0℃至大約100℃溫度下以適當化學式2或3鹵化烷基或磺酸烷酯（其中X‘係鹵化根或磺酸根）烷基化，產生對應之化學式4或5經烷基化合物。某些實例中，製得不同量之醯胺或磺醯胺

（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（62）

二烷基化之副產物，其可使用色層技術分離，以閃蒸色層分離術爲佳（W．C．Still, M．Kahn, A．Mitra, J． Org．Chem．43，2923 1978）。再次在質子惰性溶劑（諸如二甲基甲醯胺、THF或二甲基甲醯胺／苯或丙酮）中，以大約－78℃至大約100℃溫度下以強鹼（諸如氧化鈉、雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鋰、二異丙基醯胺鋰、雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鉀、第三丁氧化鉀或碳酸鉀）將化學式4或5化合物轉換成陰離子。以適當第二鹵化烷基或磺酸烷酯（化學式2或3）之烷基化作用製得對應化學式6酯。以一種稀釋鹼性水溶液（以甲醇或乙醇中之氫氧化鈉或氫氧化鉀爲佳）、醇溶劑中之氫氧化鋰與四氫呋喃溶液於大約0℃至大約80℃溫度下將化學式6酯水解成對應化學式I酸（於R係甲基或乙基之實例），或使用〝Proctecting Groups in Organic Synthesis〞第二版，T．W．Greene與P．G．M． Wuts, John Willey and Sons, Inc．,1991所述之方法進行。

示意圖1



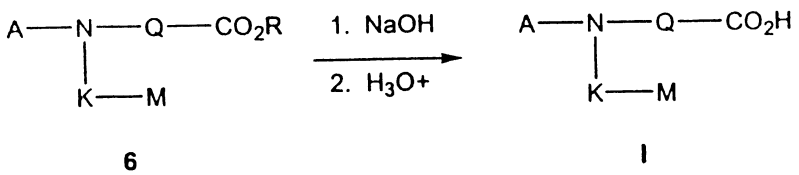
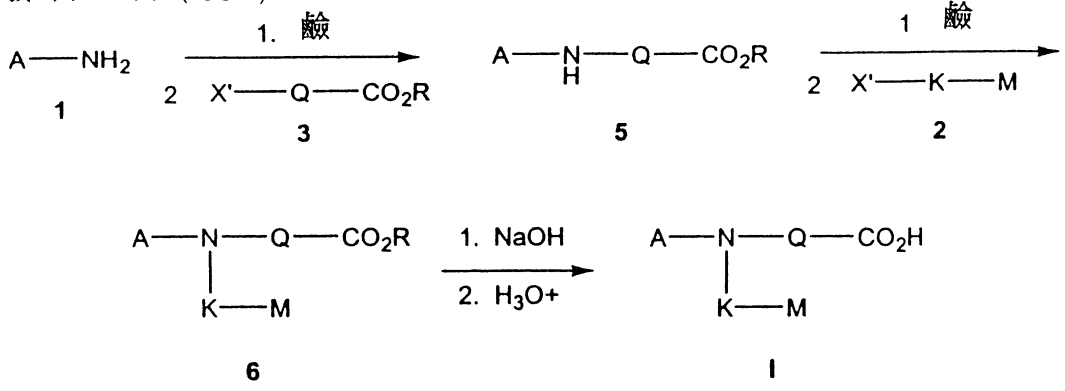


示意圖2

（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（63）



化學式Ⅰ化合物（例如化學式１３或１４化合物，其中Ｂ係Ｎ，Ａ、Ｋ、Ｍ、Ｑ與Ｚ如摘要所定義）亦可由胺類製備（見例如反應流程圖３－４）。一般而言，該適用之胺原材料（化學式９與１０　化合物）可爲市售者，或可使用熟知本技藝者已知之方法製備（見〝The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounda and their Derivatives〞Ed．S．Patai, J．Wiley, New York，１９８２）。例如，根據反應流程圖３與４，該胺原材料可由化學式７或８青類製備。青類可爲市售來源，或可使用熟知本技藝者已知之方法製備（見Rappaport,〝The Chemistry of the Cyano Group〞, Interscience, New York, １９７０或Patai and Rappaport,〝The Chemistry of Founctional Groups〞pt．２．Wiley, New York,１９８３）。化學式７或８青係於質子溶劑（諸如甲醇或乙醇）下以大約０至大約５０℃溫度，以還原劑，諸如硼烷－四氫呋喃錯合物、硼烷硫化甲基錯合物、氫化鋰鋁或存在雷氏鎳或鉑或鈀觸媒下氫化作用下還原。所形成之化學式９或１０胺可轉換成化學式１１或１２磺醯胺或醯胺，其係以大約－２０℃至大約５０℃之溫度於質子惰性溶劑（諸如

（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（64）

氯化甲烯或二乙醚）中，存在一種弱鹼（諸如三乙胺、吡啶或4－甲基嗎琳）下以一種氯化酸或氯化磺醯處理。或者，慣例上將化學式9或10胺類與羧酸偶合，其係於一種惰性溶劑（諸如二氯甲烷或N，N－二甲基甲醯胺（DMF））中，存在1－羥基苯並三唑水合物（HOBT）下，以一種偶合劑（諸如氫氯化1－（3－二甲基胺基丙基）－3－乙基碳二亞胺（EDC）或1，3－二環己基碳二亞胺（DCC）進行，產生化學式11或12之化合物。該實例中，胺係以氫氯化物鹽類存在，其添加一當量之適用鹼（諸如三乙胺）於該反應混合物中爲佳。或者，該偶合作用可於一種惰性溶劑諸如甲醇中以一種偶合劑諸如六氟磷酸苯並三唑－1－基羥基－三（二甲基胺基）鏻進行。此種偶合反應一般係於大約－30℃至大約80℃溫度下進行，以0℃至大約25℃爲佳。關於偶合作用所使用之其他條件見Houben-Weyl, Vol. XV, part II, E. Wunsch, Ed.,George Theime Verlag, 1974, Stuttgart. Alkylation，若情況需要，將反應流程圖1與2之化學式11或12化合物去保護提供對應之酸化學式13與14化合物。

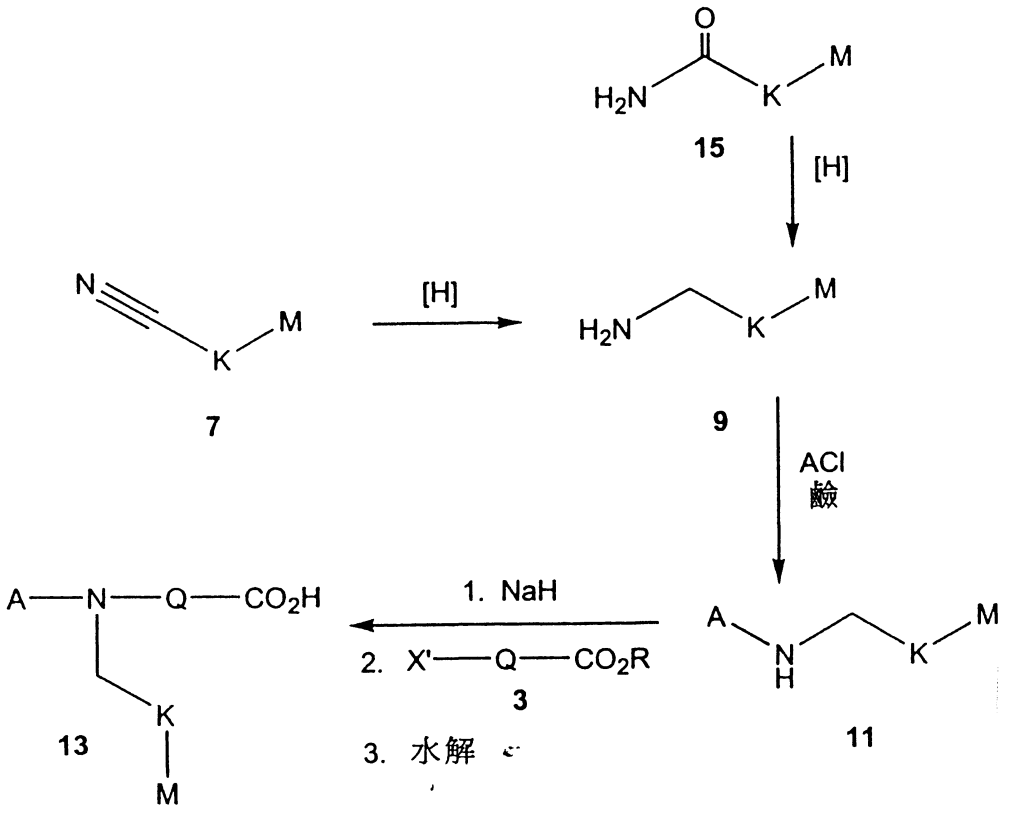
化學式9與10胺類亦可經由還原化學式15與16醯胺類製備。該還原作用可於大約－78℃至大約60℃於一種質子惰性溶劑諸如四氫呋喃或二乙醚中使用試劑諸如硼烷－四氫呋喃錯合物、硼烷硫化甲基錯合物、氫化鋰鋁達成。

（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（65）

化學式9與10胺類亦可藉由還原對應硝基先質之硝基製得，其係於存在雷氏鎳、鈀或鉑觸媒下使用還原試劑諸如鋅／HCl、氫或P. N. Rylander於〝Hydrogenation Methods" Academic Press, New York，1985所述之其他試劑進行。

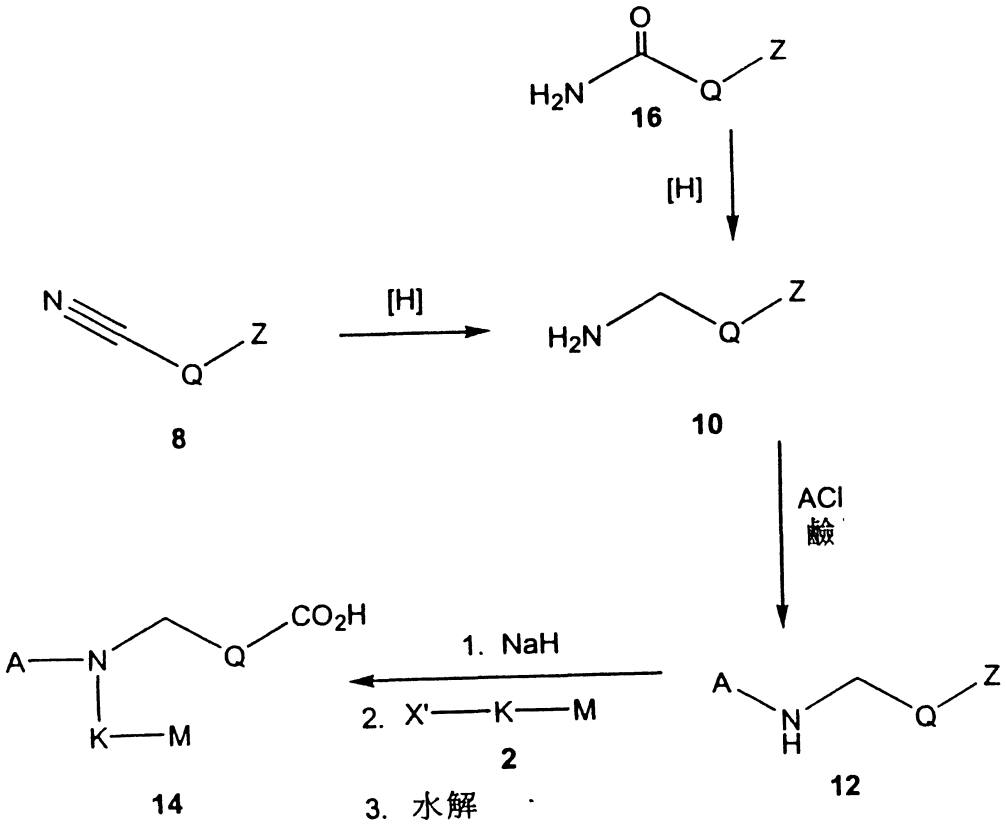
示意圖3



（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（66）

示意圖 4



適用於上述合成之其他胺類與烷基化劑描述與製備方法描述於下文標題爲製備部分。

上述製備化學式 I 化合物之替代烷基化學藥品（其中（其中 B 係 N 且 A 、 K 、 M 與 Q 如摘要所述）有關含該必要酸官能度之胺（適當保護之）與一種醛之還原胺化作用，其示於反應流程圖 5 。或者，該醛可包含用以與胺偶合之酸官能度。

該原胺化作用通常係以一種還原劑諸如氰硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉於介於 6 與 8 之 pH 值下進行。該反應一般於質子溶劑諸如甲醇或乙醇下以大約－78℃至大約 40℃溫度進行（導論參考見A． Abdel-Magid, C．

（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

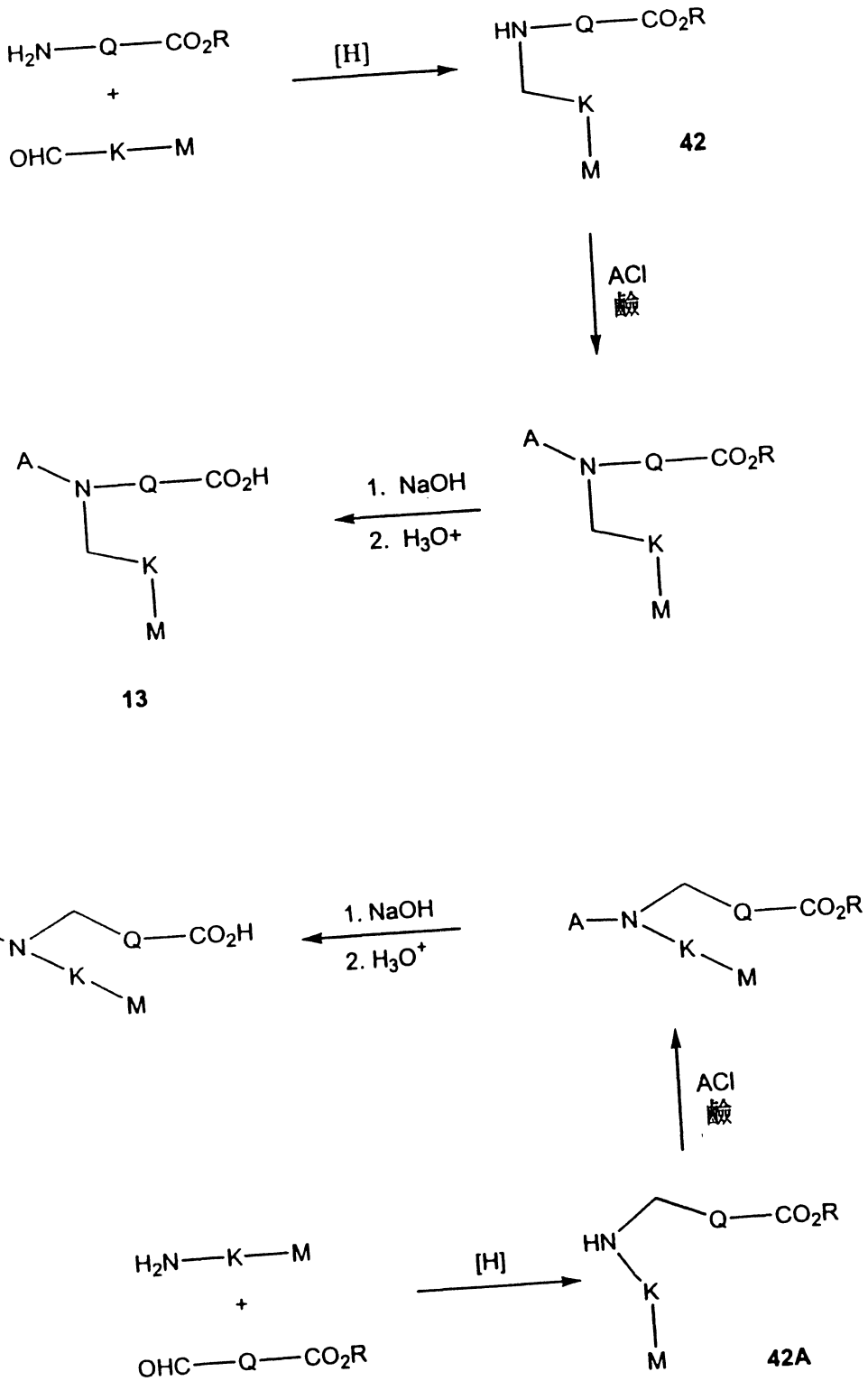
五、發明說明（67）

Maryanoff, K. Carson, Tetrahedron Lett. 39, 31, 5595-5598, 1990）。其他與使用異丙氧化鈦與氰硼氫化鈉（R. J. Mattson等人, J. Org. Chem. 1990, 55, 2552-4）或於脫水條件下預形成亞胺隨後還原有關。將所形成之化學式42、42A胺藉由偶合作用與反應流程圖3與4之氯化酸、氯化磺醯或磺醯胺偶合轉換成所需之磺醯胺或醯胺。若情況需要，水解可提供對應之酸。

（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（68）

示意圖 5



（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（69）

上述反應流程圖5中適用之醛類的說明與用途描述於下文標題爲製備部分。

其他製備特定化學式I化合物（即化學式60四唑，其中B係N且A、K、M與Q係如上述）之方法描述於反應流程圖6。原化學式4磺醯胺或醯胺係以適用鹵化烷基或磺酸鹽（其中X'爲鹵化根或磺酸根）烷基化以一級、二級、卞基、烯丙基、溴化烷基、碘化烷基或磺酸鹽爲佳，其包含一種青以提供化學式59化合物。該烷基化作用係在大約－78℃至大約100℃下於一種質子惰性溶劑（諸如二甲基甲醯胺、二甲基甲醯胺／苯或丙酮）下以一種鹼（諸如氧化鈉、雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鋰、雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鉀、第三丁氧化鉀或碳酸鉀）處理化學式59化合物達成。烷基化作用係於大約－78℃至大約100℃下發生。將所形成青轉換成化學式60四唑之較佳條件與於回流之甲苯中以氧化二丁錫與三甲基甲矽烷基疊氮化合物處理有關（S. J. Wittenberger and B. G. Donner, J. Org. Chem. 1993，58，4139－4141，1993）。四唑之其他製備方法回顧見R. N. Butter, Tetrazoles, In Comprehensive Heterocylic Chemistry; Potts, K. T. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1984, Vol. 5，第791－838頁。

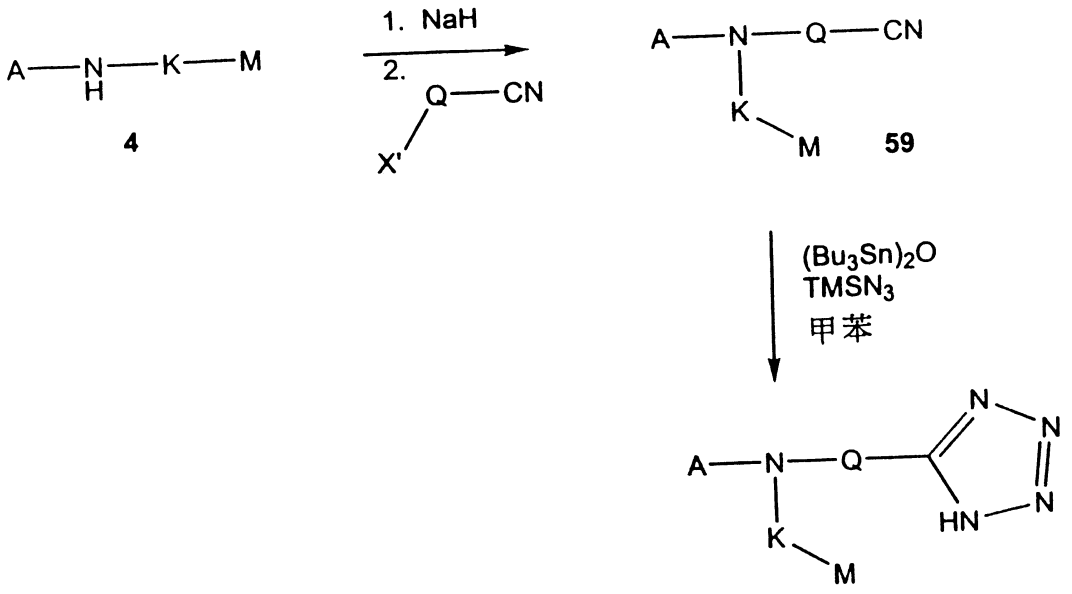
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（70）

示意圖 6



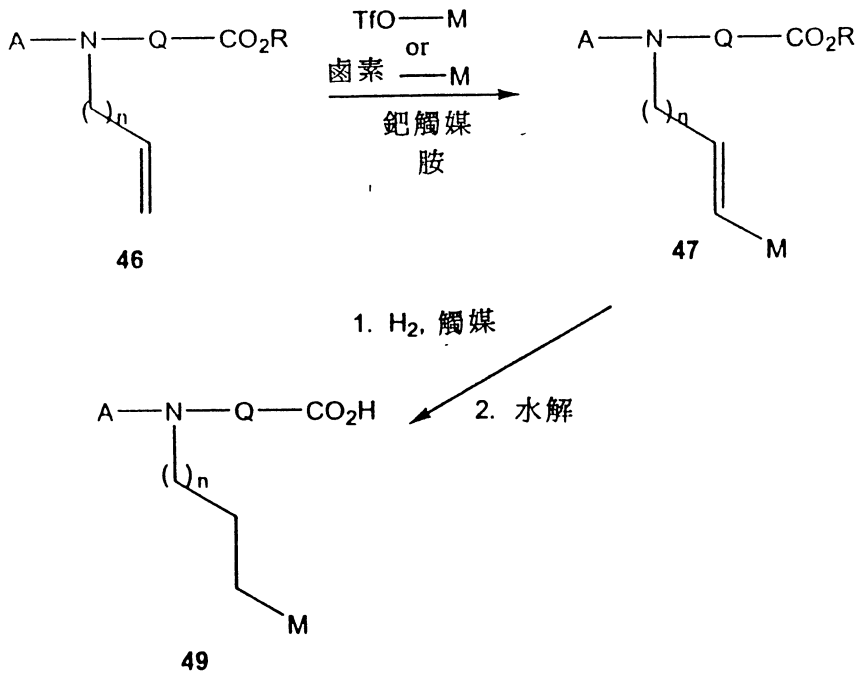
或者，其他製備特定化學式I化合物（即化學式60四唑，其中B係N且A、Q與M係如摘要所述）之方法描述於反應流程圖7。化學式46酯類可使用先前所述程序（見反應流程圖1與2）製備。該中間產物隨後於存在一種三烷基胺（諸如三乙胺）下與一種鈀觸媒（諸如醋酸鈀或四（三苯基膦）鈀（0））進行Heck偶合作用形成一種鹵化芳基（溴化芳基或化芳基）、triflate芳基或一種包含一種溴化乙烯基、化乙烯基或triflate之環系統。某些實例中，可於該反應中添加三芳基膦。該反應通常於一種質子惰性溶劑（諸如二甲基甲醯胺或乙青）中以大約0℃至大約150℃溫度下進行（見R．F．Heck於Comp．Org．Syn．，Vol．4，Ch4．3，第833或Daves與Hallberg，Chem．Rev．1989，89，1433）。若情況需要，化學式47化合物可水解成對應酸。或者，化學式47

（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）

化合物可經氫化，若情況需要，再溶解成對應化學式49酸。氫化用之較佳條件係大約0℃至大約50℃溫度下於醇溶劑（諸如乙醇或甲醇）中使用或鉑觸媒。某些實例中，當M代表部分飽和環系統時，氫化作用會產生一種飽和環系統。

示意圖7



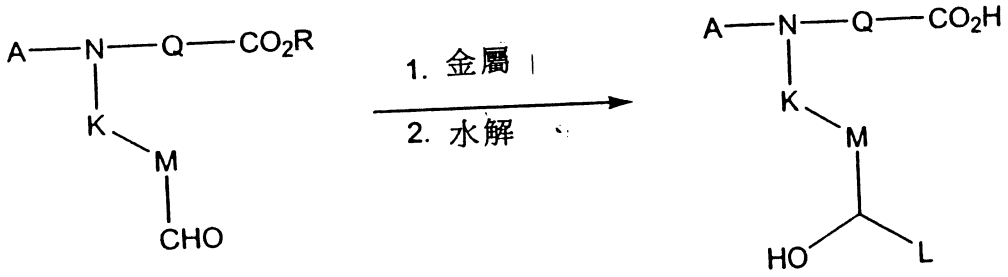
或者，其他製備特定化學式I化合物（其中B係N且A、K、M與Q係如摘要所述，而R如反應流程圖1與2所述）之方法描述於反應流程圖8。化學式51化合物可如反應流程圖1與2所述製備，其係以化學式2之親電子劑烷基化化學式5化合物，該親電子劑含有M環上之適用官能基，以隨後將其轉換成醛。例如，化學式2之親電子劑（反應流程圖2）於M環上可含有經保護醇，其於烷基化後可去保護並使用熟知本技藝者已知之試劑氧化成該醛，產生化學式51化合物。另一種方法係以化學式2之親

（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（72）

電子劑烷基化，其中M含有一個乙烯基。烷基化後，該雙鍵氧化分裂提供所需之化學式５１醛。該氧化分裂作用可以催化三氧化鋨與Ｎ－甲基嗎琳將該雙鍵轉換成１，２－二醇，隨後使用過碘酸鈉氧化分裂成醛。或者，經由臭氧分解隨後使用試劑（諸如硫化甲基、三苯基膦、鋅／醋酸或硫脲）氧化分裂可產生所需化學式５１醛。於質子惰性（諸如二乙醚或四氫呋喃）中以大約－７８℃至大約８０℃溫度添加Ｌ金屬（其中Ｌ金屬表示任何有機金屬試劑，諸如有機鋰或格蘭試劑），隨後如上述水解該酯製得所需之化學式５０化合物。

示意圖８



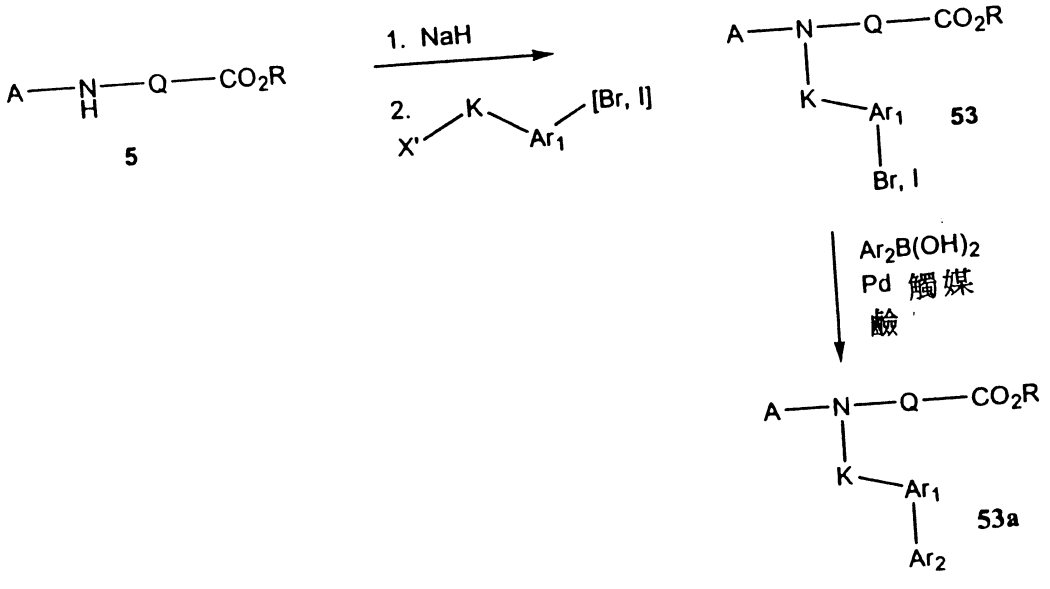
或者，其他製備特定化學式Ｉ化合物（其中Ｂ係Ｎ且Ａ、Ｑ與Ｍ係如摘要所述）之方法描述於反應流程圖９。使用反應流程圖１與２所述之條件以一種含有溴化或碘化芳族化合物之親電子劑或含有溴化或碘化乙烯基之環系統（Ar_1）烷基化化學式５之適用磺醯胺或醯胺，製得化學式５３化合物。化學式５３化合物與一種硼酸（Ar_2）之Suzuki型偶合作用提供化學式５３ａ化合物（Suzuki反應之回顧見Ａ．Ｒ．Martin與Ｙ．Yang之Acta Chem．Scand．

（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（73）

１９９３，４７，２２１）。該偶合反應可於存在一種鈀觸媒（諸如四（三苯基膦）鈀（０）、醋酸鈀、氯化鈀、三（二卞基膦）鈀（０）或〔１，４－雙（二苯基膦）丁烷〕鈀（０））下使用大約兩當量之鹼（諸如碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉈、磷酸鉀或甲氧化鈉）達成。該反應可於含水醇溶液（甲醇或乙醇）、含水四氫呋喃、含水丙酮、含乙二醇二甲醚或含水苯中，以大約０℃至大約１２０℃溫度下進行。當Ａｒ１表示部分飽和環時，若情況適當可於此點還原該環提供飽和環系統。完成此轉換作用之條件與於醇溶劑（乙醇或甲醇）及／或醋酸乙酯下存在觸媒（諸如鈀或鉑）之氫化作用有關。若情況需要，化學式５３ａ化合物之酯水解作用可提供對應之酸。所形成之酸類可包含位於該環系統（Ａｒ１或Ａｒ２）之官能基，其可使用熟知本技藝者習知之方法改良。此等改良之實例示於反應流程圖１０。

示意圖 9



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

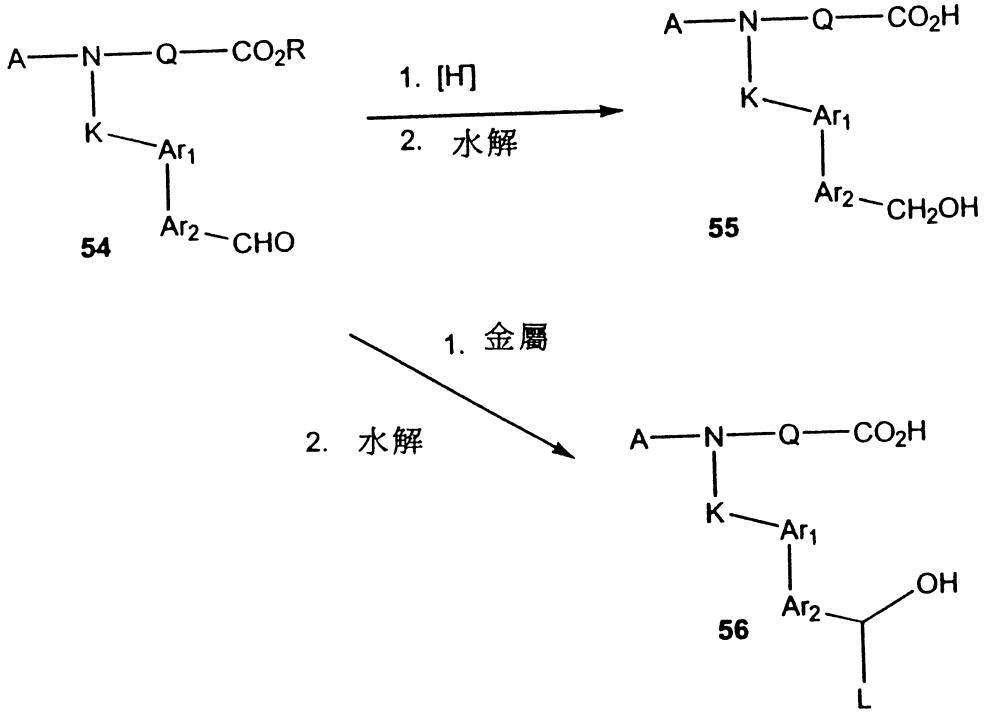
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（74）

含有醛官能基之化學式５４化合物可使用反應流程圖８與９所示之方法製備。根據反應流程圖１０，於大約－７８℃至大約８０℃溫度下，於一種質子惰性溶劑（諸如二乙醚或四氫呋喃）中以一種適當有機金屬試劑（Ｌ金屬）（諸如有機鋰或格蘭試劑）處理化學式５４化合物，隨後水解該酯，製得化學式５６化合物（其中Ｂ係Ｎ，而Ａ、Ｑ與Ｋ如摘要所述，Ar_1與Ar_2如反應流程圖９所述）。或者，該醛還原後水解之，製得化學式５５化合物。

示意圖１０



或者，其他製備特定化學式Ｉ化合物（其中Ｂ係Ｎ且Ａ、Ｑ與Ｍ係如摘要所述，Ｒ如反應流程圖１與２所述以及該對應酸類）之方法描述於反應流程圖１１。化學式５８原始醇可使用反應流程圖１與２所述方法製備。使用Mitsonobu條件（見Ｏ．Mitsonobu, Synthesis，１，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

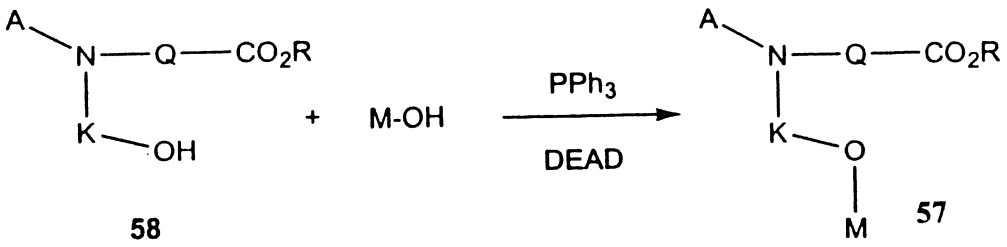
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（75）

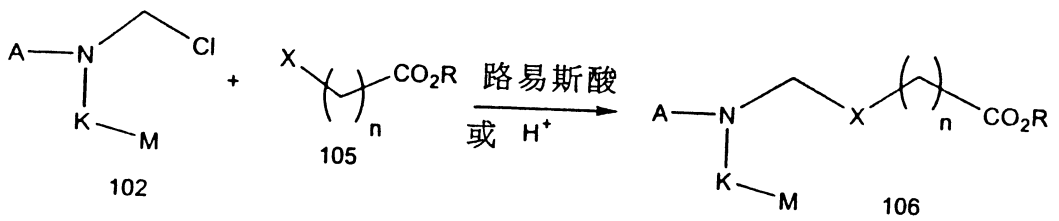
1981）以各種芳基醇類偶合中間產物58。一般而言，該偶合作用可於大約0℃至大約80℃溫度之惰性溶劑（諸如氯化甲烯或四氫呋喃）添加偶合劑達成（諸如三苯基膦與噁二羧酸二乙酯（DEAD）或噁二羧酸二異丙酯）達成。若情況需要，隨後水解產生對應酸。

示意圖11



或者，其他製備特定化學式I化合物（其中B係N且A、K與M係如摘要所述，R如反應流程圖1與2所述以及該對應酸類）之方法描述於反應流程圖12。於存在路易斯酸（諸如四氯化鈦）或一種無機酸（諸如氫氯酸）下將化學式102化合物添加於化學式105化合物（其中X係芳族環，諸如苯環或噻吩環）。若情況需要，可水解或去保護將化學式106酯轉換成對應酸。

示意圖12



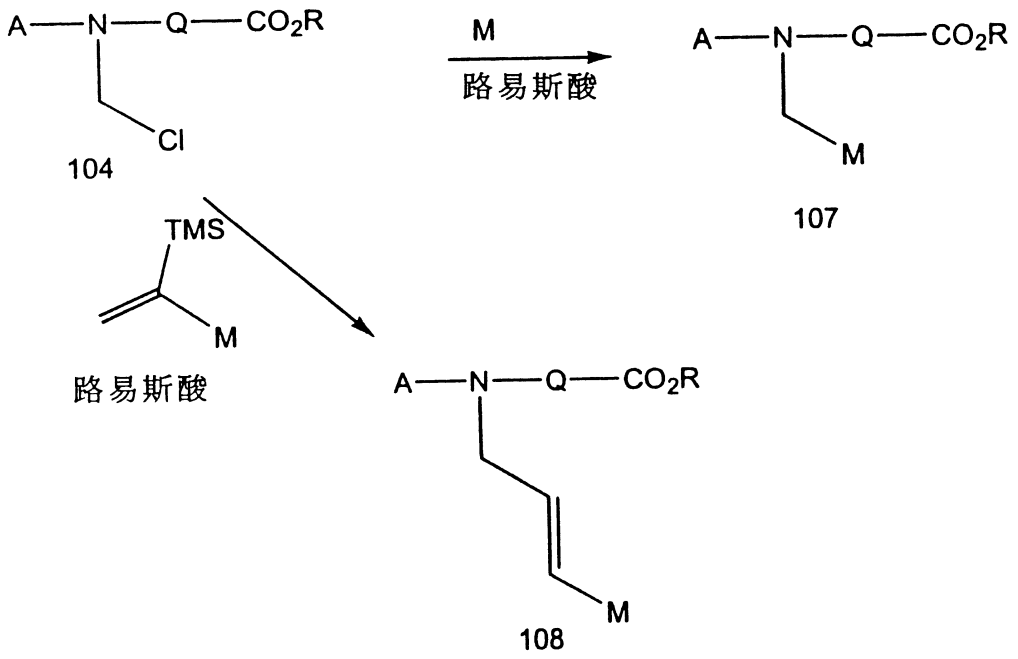
或者，其他製備特定化學式I化合物（即化學式107或108化合物，其中B係N且A與Q係如摘要所述，以及該對應酸類）之方法描述於反應流程圖13。於

（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（76）

大約０℃至大約８０℃溫度，於質子惰性溶劑（諸如氯仿）中存在路易斯酸（諸如四氯化鈦）或一種無機酸（諸如氫氯酸）下以一種適當芳族環系統M（諸如４－乙氧基苯或噻吩處理化學式１０４氯甲基化合物，製得化學式１０７化合物，其隨後可水解或去保護轉換成對應酸。或者可於大約－５０℃至大約５０℃溫度下於質子惰性溶劑（諸如氯化甲烯）中以路易斯酸（諸如四氯化鈦）與一種適當經取代乙烯基矽烷處理化學式１０４氯甲基化合物，製得化學式１０８化合物，其隨後可如上述水解或去保護轉換成對應酸。若情況需要，可使用反應流程圖７所述之條件完成該雙鍵之還原作用。

示意圖１３



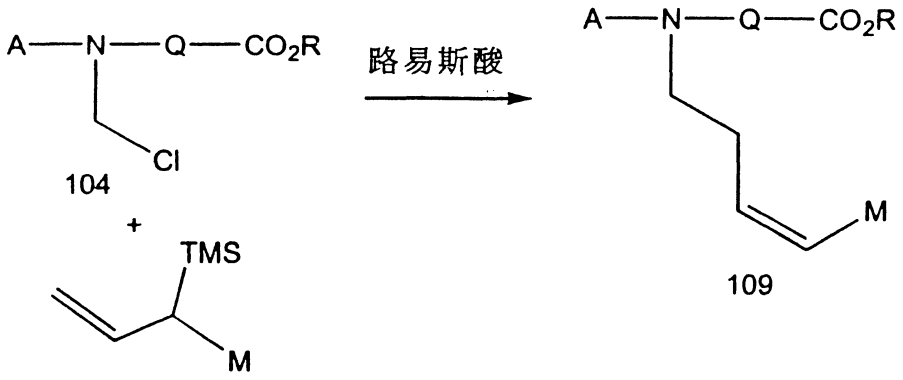
或者，其他製備特定化學式Ｉ化合物（即化學式１０９化合物，其中Ｂ係Ｎ且Ａ、Ｑ、Ｒ與Ｍ係如上述，以及該對應酸類）之方法描述於反應流程圖１４。於大約

（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（77）

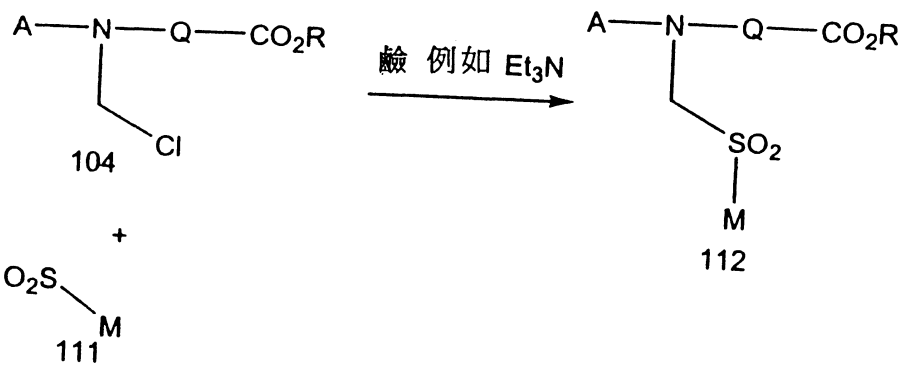
0℃至大約80℃溫度，於質子惰性溶劑（諸如氯仿）中以路易斯酸（諸如四氯化鈦）一種適當經取代烯丙基矽烷處理化學式104氯甲基化合物，製得化學式109化合物，其隨後可如上述水解或去保護轉換成對應酸。

示意圖14



或者，其他製備特定化學式I化合物（即化學式112化合物，其中B係N且A、Q、R與M係如上述，以及該對應酸類）之方法描述於反應流程圖15。於大約－30℃至大約50℃溫度，於質子惰性溶劑（諸如氯仿）中存在一種鹼（諸如三乙胺）下以化學式111亞磺酸處理化學式104氯甲基化合物，製得化學式112化合物，其隨後可如上述水解或去保護轉換成對應酸。

示意圖15



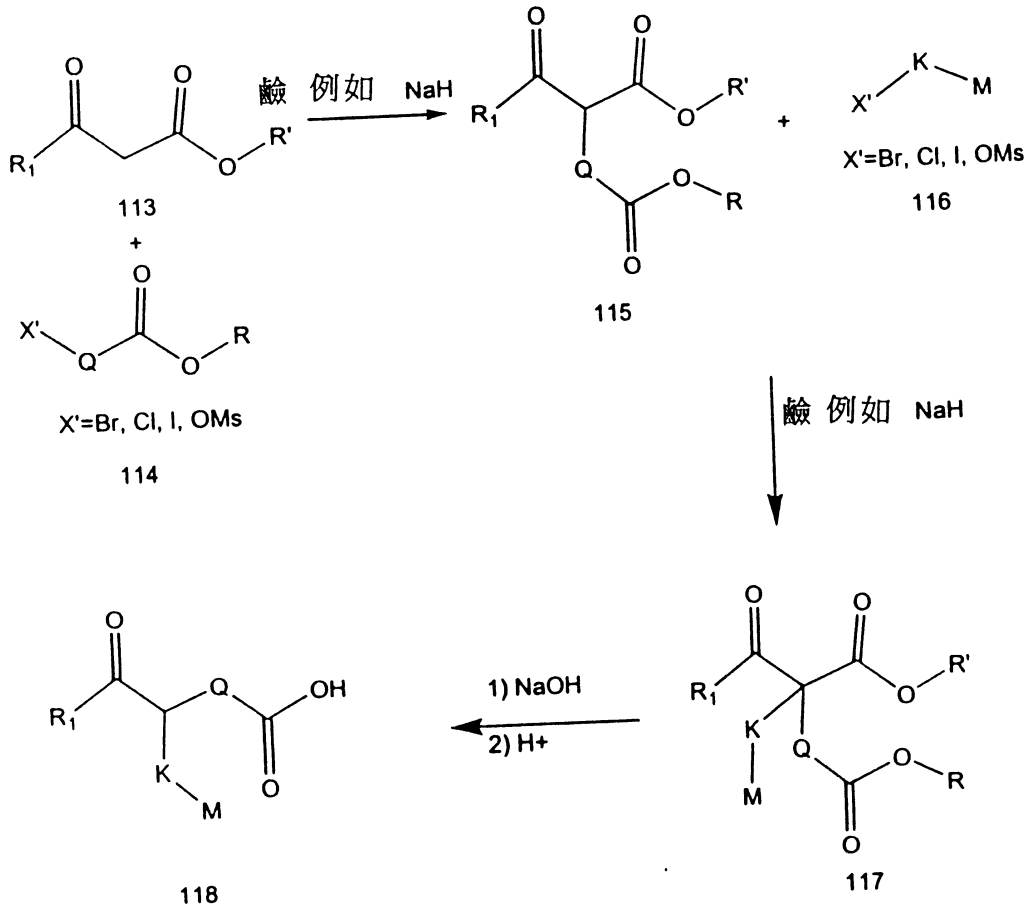
化學式I化合物（B係C（H），而Q、M與K如摘

（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（78）

要所述，R'爲小鏈烷基，R_1如摘要所述表示A上之烷基）可根據反應流程圖16製備。化學式113β－酮酯類係以連續化學式114化合物烷基化，隨後化學式116化合物烷基化製得化學式117化合物（J. Med. Chem. 26，1993，第335－41頁）。烷基化作用可於大約－78℃至大約80℃溫度下於適當溶劑（諸如DMF、THF、醚或苯）下使用適用之鹼（諸如氫化鈉、LDA或碳酸鉀）進行。所形成之化學式117去取代酮酯可使用含水鹼（諸如氫氧化鈉）水解該酯，隨後酸性驟冷（諸如含水氫氯酸）以進行去羧基化作用，以水解或去羧基化製得對應化學式118化合物。

示意圖16



（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）

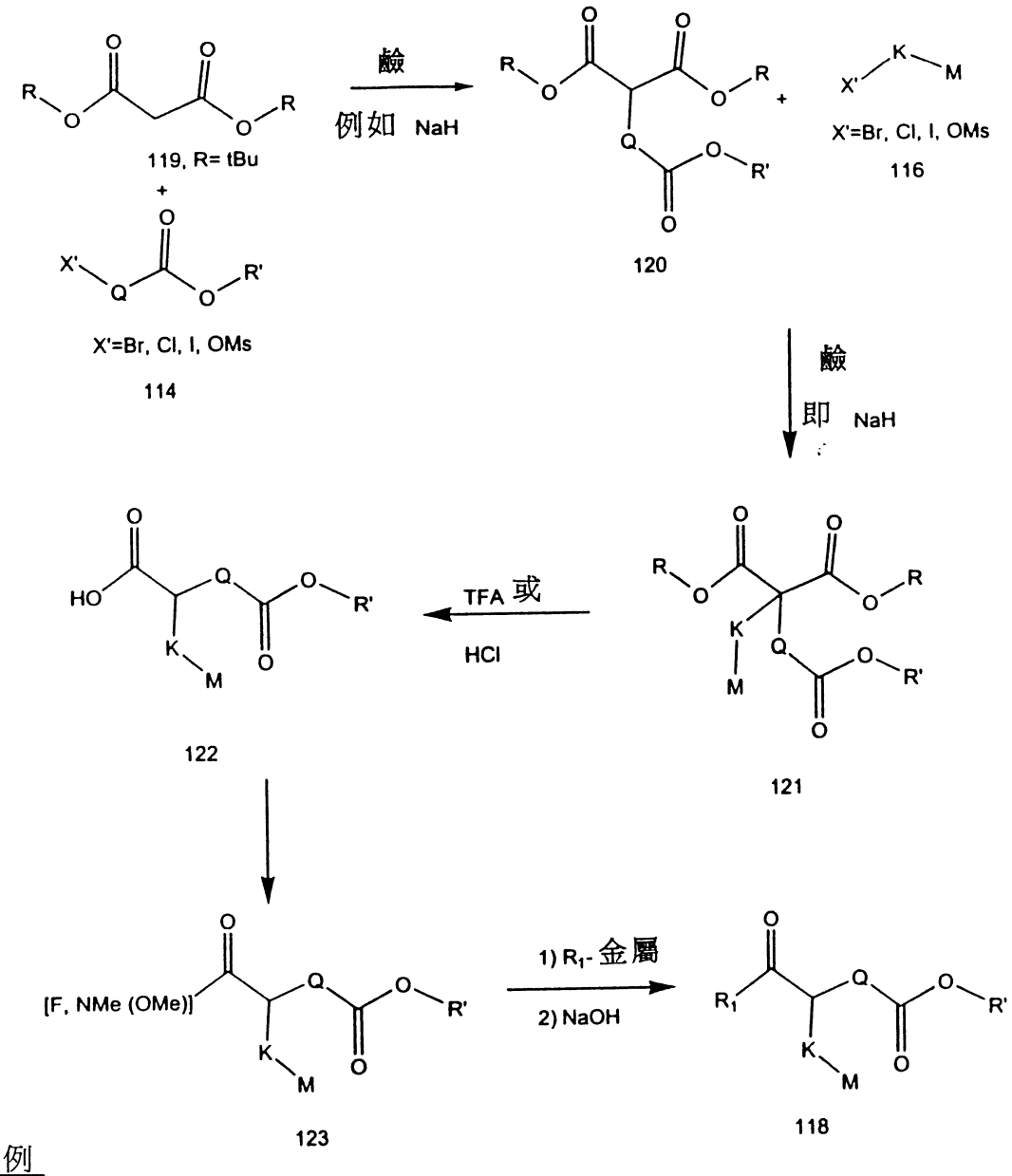
或者化學式Ⅰ化合物（B係C（H），而Q、M與K如摘要所述，R'如上述，R_1如摘要所述表示A上之烷基）可根據反應流程圖17製備。連續烷基化化學式119之丙二酸衍生物製得化學式121二烷基化種類。該酯基之去保護作用係於大約－20℃至大約50℃之溫度下以乙醇中之強酸（諸如TFA或HCl）處理，使該化學式122成爲去羧基化產物。該酸轉換成氯化酸之轉換作用係於大約－78℃至大約50℃溫度下在質子惰性溶劑中使用氯化亞硫基或氯化草醯基進行，或轉換成Weinreb醯胺之轉換作用係於大約－30℃至大約50℃溫度下，於存在適用偶合劑（諸如DCC或DEC）之質子惰性溶劑中使用甲氧基甲胺進行製得化學式123化合物。化學式123係適於添加各種有機金屬種類（例如格蘭試劑、有機鋰試劑）之基質，其於該末端酯水解後製得化學式18之酮酸化合物。

其他化學式118化合物可使用先前所述之方法製備（見反應流程圖7、8、9、10與11）其中該側鏈之一或二者於接合後進一步官能化。

（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）

示意圖17



製備例

胺類、醯胺類與磺醯胺類

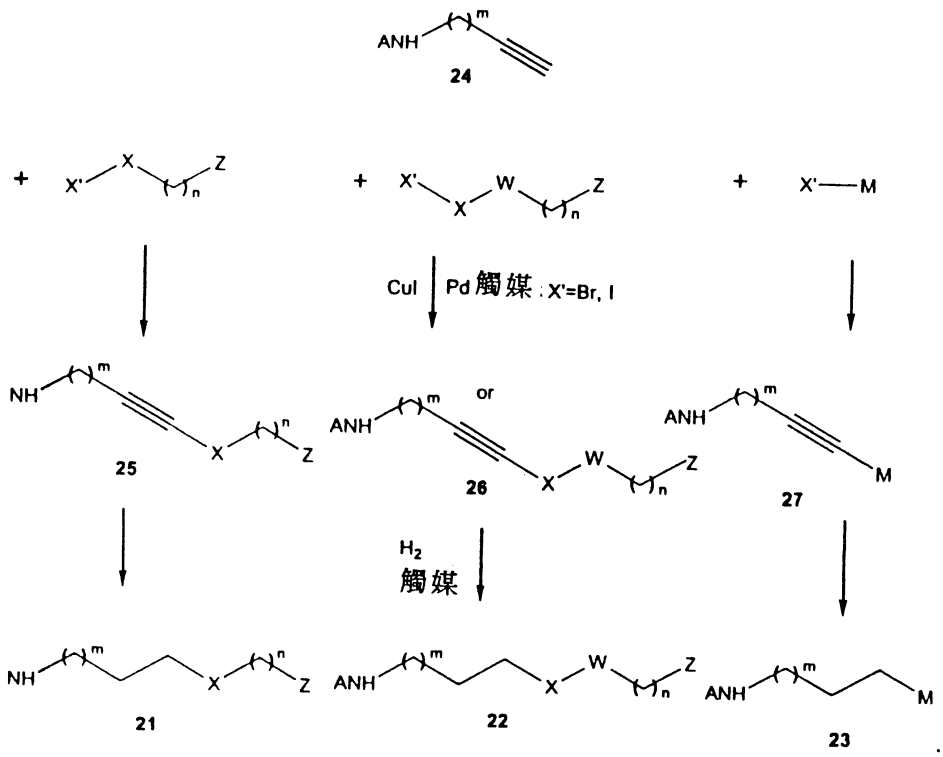
化學式21、22與23描述之特定胺類（其中W與Z描述於摘要，而X與M係芳族或環系統）可根據反應流程圖18製備。化學式25、26與27炔基胺類係將化學式24炔基磺醯胺或醯胺偶合成芳族或鹵化乙烯基製得，以溴化或碘化芳族化合物或乙烯基爲佳（其中W與Z如

（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（81）

摘要定義，其中X與M表示一個芳族環或部分環系統）。該偶合作用通常於大約0℃至大約100℃溫度下，質子惰性溶劑中存在碘化銅、一種鈀觸媒，諸如氯化鈀、二氯化雙（三苯基膦）鈀或四（三三苯基膦）鈀（0）與一種胺，諸如三乙胺、二異丙基胺或丁胺下進行。所形成之化學式25、26與27炔類可於大約0℃至大約50℃溫度，存在一種鈀或鉑觸媒，並於溶劑（諸如甲醇、乙醇及／或醋酸乙酯）中經由氫化作用轉換成對應化學式21、22或23烷類。或者，可使用Lindlar觸媒（Pd－$CaCO_3$－PbO）將該炔轉換成順式烯。此實例中，M表示部分飽和環系統，氫化作用可使M轉換成完全飽和環系統。如反應流程圖1與2所述之烷基化作用與去保護作用可提供對應化學式I化合物。

示意圖18



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

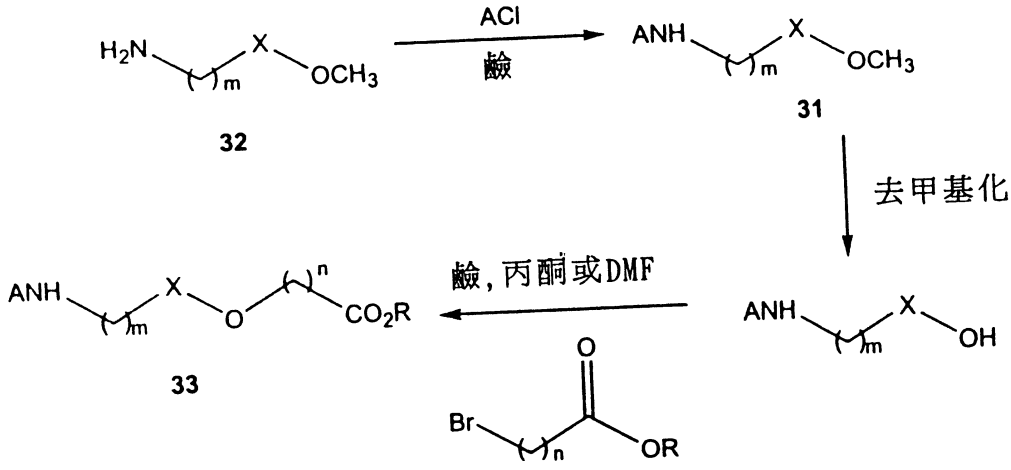
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（82）

根據反應流程圖19化學式33化合物（其中A與X如摘要所述）可由適用之化學式32胺（例如甲氧基芳基烷基胺）製備。化學式32胺類係市售者，或可由熟知本技藝者已知之方法製備（例如，見反應流程圖4）並使用例如反應流程圖3與4所述之方法轉換成化學式31磺醯胺或醯胺類。所形成之化學式31芳族甲醚係以試劑（諸如三溴化硼、氫氯化吡啶鎓、溴化氫／醋酸）或〝Proctecting Groups in Organic Synthesis〞第二版，T．W．Greene與P．G．M．Wuts, John Willey and Sons, Inc．,1991所述之其他試劑進行去保護作用。於大約0℃至大約100℃溫度於一種質子惰性溶劑（諸如二戊基甲醯胺或丙酮）中使用一種弱鹼（諸如碳酸鉀）以一種溴烷基酯進行烷基化作用，產生所需之化學式33醯胺或磺醯胺。

示意圖19



烷基化劑

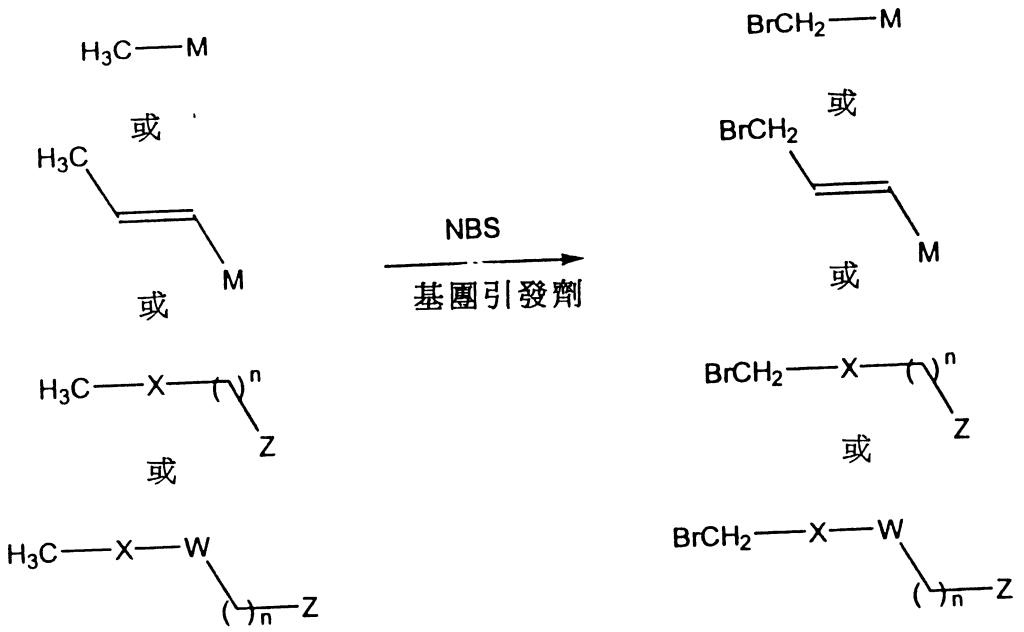
上述程序中使用數種合成所需烷基化劑之方法，而且

（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（83）

其爲熟知本技藝已知（見〝The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond〞Ed. S. Patai, J. Wiley, New York, 1973與〝The Chemistry of Halides, Pseudo-Halides, and Azides〞Eds. S. Patai, J. Wiley, New York，１９８３）。某些實例示於反應流程圖２０－２６。如反應流程圖２０所示，可經由鹵化作用將甲苯基或烯丙基基質轉換成溴化卞基或烯丙基（其中，M、X、W與Z如摘要所述）。該反應一般係於存在一種基團引發劑（諸如ＡＩＢＮ）或一種過氧化物（以過氧化卞醯爲佳）下以Ｎ－溴琥珀醯胺進行。或者，該反應可以光引發。該反應係於一種惰性溶劑（諸如四氯化碳或氯仿）中以大約５０℃至大約１００℃溫度進行。

示意圖２０



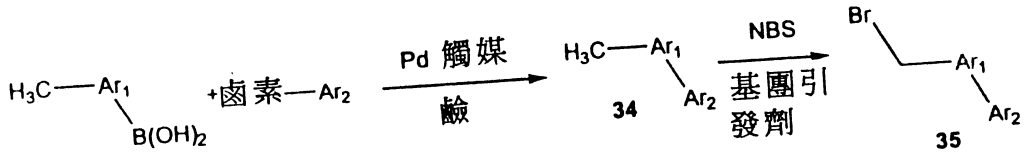
反應流程圖２１說明製備化學式Ｉ化合物所使用之烷基化劑之合成，其中Ｍ表示一個雙芳基或芳族環基。使用

（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（84）

反應流程圖9所述之條件以一種甲基芳基硼酸（Ar_1）對於碘化芳基或溴化芳基或一種含有溴化乙烯基或碘化乙烯基（Ar_2）之環系統進行Suzuki型偶合作用，製得化學式34化合物。使用溴化乙烯基或碘化乙烯基之實例中，化學式34化合物可被還原產生完全飽和環。該還原作用通常於質子溶劑（甲醇或乙醇）、四氫呋喃或醋酸乙酯中存在鈀或鉑觸媒下完成氫化作用。使用如反應流程圖20所述之試劑與條件之甲基鹵化作用提供化學式35烷基化劑。

示意圖21



其他製得鹵化烷基之的用方法係醇或醇衍生物之鹵化作用。醇類係市售來源或使用熟知本技藝者習知之方法製備。例如，於反應流程圖22中，使用諸如硼氫化鈉、氫化鋰鋁、硼烷－四氫呋喃錯合物、硼烷－硫化甲基錯合物等試劑將羧酸或酯還原成醇。該對應之氯化烷基通常係由該醇類與試劑（諸如氯化氫、氯化亞硫基、五氯化磷、羥基氯化磷或三苯基膦／四氯化碳）製備。就製備溴化烷基而言，該醇一般係以諸如溴化氫、三溴化磷、三苯基膦／溴或羰基二咪唑／溴化烯丙基等試劑處理（Kamijo, T., Harada, H., Iizuka, K. Chem. Pharm. Bull. 1983, 38, 4189）。以一種無機鹽（諸如溴化鈉、溴化鋰

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

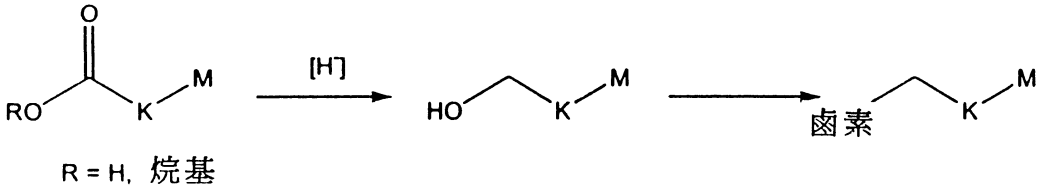
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（85）

、碘化鈉時碘化鉀）於溶劑（諸如丙酮或甲基乙酮）中乙基可將氯化烷基轉換成更具活性之溴化烷基或碘化烷基。磺酸烷酯亦可作爲親電子劑或可轉換成鹵化烷基。磺酸酯類可由該醇類使用一種弱鹼（諸如三乙胺或吡啶與一種氯化磺醯基於惰性溶劑（諸如氯化引烯或二乙醚）中製備。轉換成鹵化物之轉換作用係由無機鹵化物（碘化鈉、溴化鈉、碘化鉀、溴化鉀、氯化鋰、溴化鋰等）或鹵化四丁銨處理完成。

示意圖２２



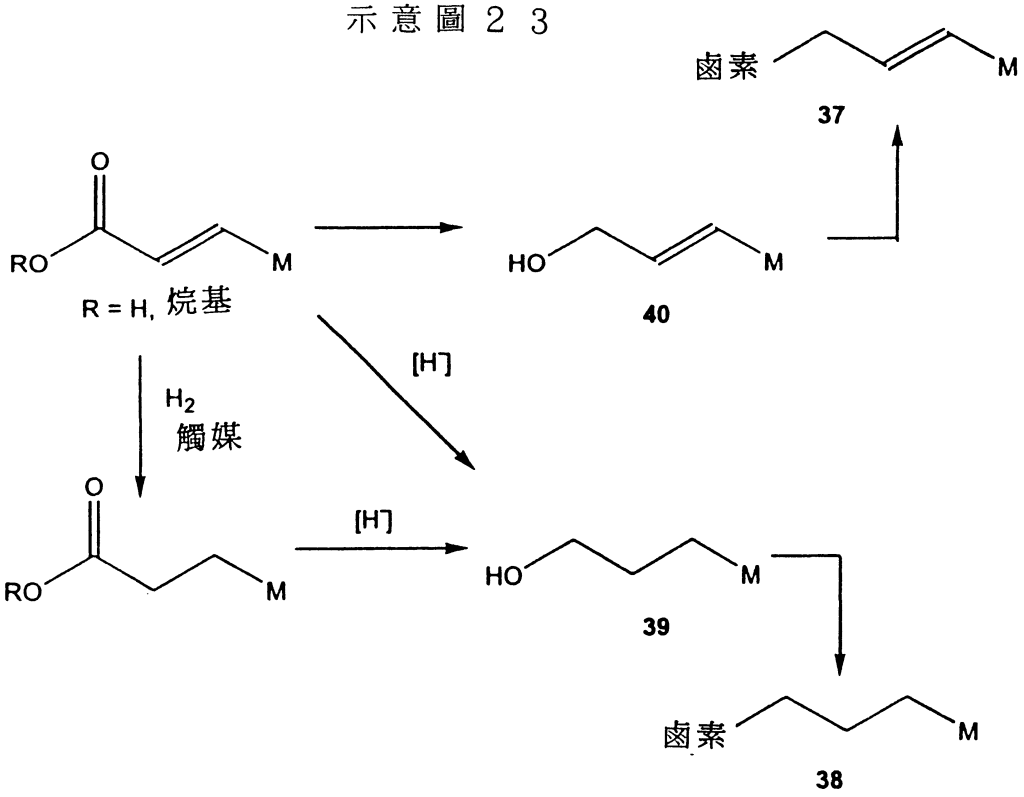
R = H, 烷基

肉桂酸或酯類通常爲市售者，而且可如下轉換成化學式３７或３８烷基化劑（見反應流程圖２３）。於質子溶劑（例如甲醇或乙醇）、四氫呋喃或醋酸乙酯中存在鈀或鉑觸媒下將該肉桂酸或酯類衍生物氫化還原。反應流程圖２２所述之鹵化烷基或磺酸酯之還原與轉換作用提供化學式３８。若情況適當，該肉桂酸或酯可於惰性溶劑（諸如四氫呋喃與二乙醚）下以諸如氫化鋰鋁之試劑處理，直接轉換成化學式３９醇類。或者可使用試劑（諸如氫化鋰鋁／氯化鋁、氫化二異丁基鋁或硼氫化鋰）將該肉桂酸或酯還原成化學式４０烯丙基醇。反應流程圖２２所示之鹵化烯丙基或硫酸烯丙基提供化學式３７試劑。

（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（86）

示意圖２３

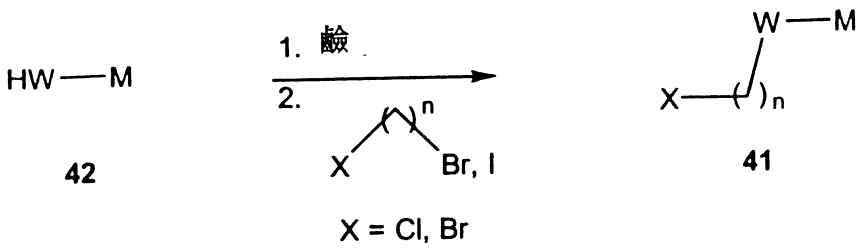


化學式４１烷基化劑（其中W與M如摘要所述）之製備方法描述於反應流程圖２４。化學式４２化合物係以各種鹼類烷基化，其選擇視W與M之性質而定。某些較佳鹼類係氫氧化鈉、氫化鈉、二異丙基醯胺鋰、雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鋰、雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鉀與第三丁氧基鉀等。所形成之陰離子係以各種二烷基鹵化物處理，製得所需化學式４１之烷基化劑。就化合物（其中W表示氧而M表示芳族環）之製備而言，較佳條件與以氫氧化鈉隨後添加一種二鹵素基烷形成烷氧化物陰離子有關。該反應一般係於大約７５℃至大約１２５℃之水中進行。

（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（87）

示意圖２４

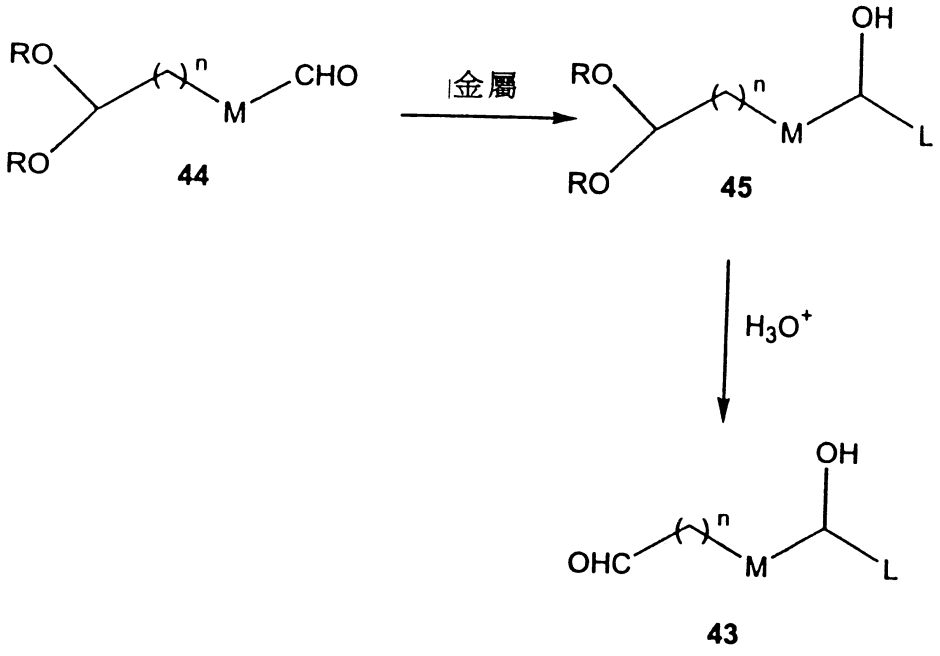


適用於示意圖５所述之化學藥劑係市售者，或可以熟知本技藝者習知之方法由中間產物製備。示意圖２５說明一種範例方法，其用以製備化學式４３羥基醛類（其中示意圖５　中之Ｍ含有經羥基取代烷基）。於惰性溶劑（諸如四氫呋喃或二乙醚）中，以一種有機金屬試劑（Ｌ金屬）（以有機鋰或格蘭試劑）處理二醛（其中該醛之一係由化學式４４之縮醛保護）製得化學式４５化合物。隨後於弱酸性條件，例如稀釋氯化氫、Amberlyst－１５樹脂、矽膠或其他試劑（描述於〝Proctecting Groups in Organic Synthesis〞第二版,T．W．Greene與P．G．M．Wuts, John Willey and Sons, Inc．,１９９１）下縮醛水解，製得所需化學式４３羥基醛類。

（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（88）

示意圖２５



氯甲基中間產物

可以反應流程圖２６與２７所述之方式製備中間產物氯甲基化合物。一般而言，於溫度自大約０℃至大約６０℃下，於惰性有機溶劑（諸如氯化甲烯或氯仿）中以甲醛相當物（諸如對甲醛）與一種適用之觸媒（諸如ＨＣｌ、氯化鋅或氯化三甲基甲矽烷基）處理化學式１０１或１０３磺醯胺或碳醯胺，分別製得化學式１０２與１０４氯甲基衍生物。

（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（89）

示意圖26

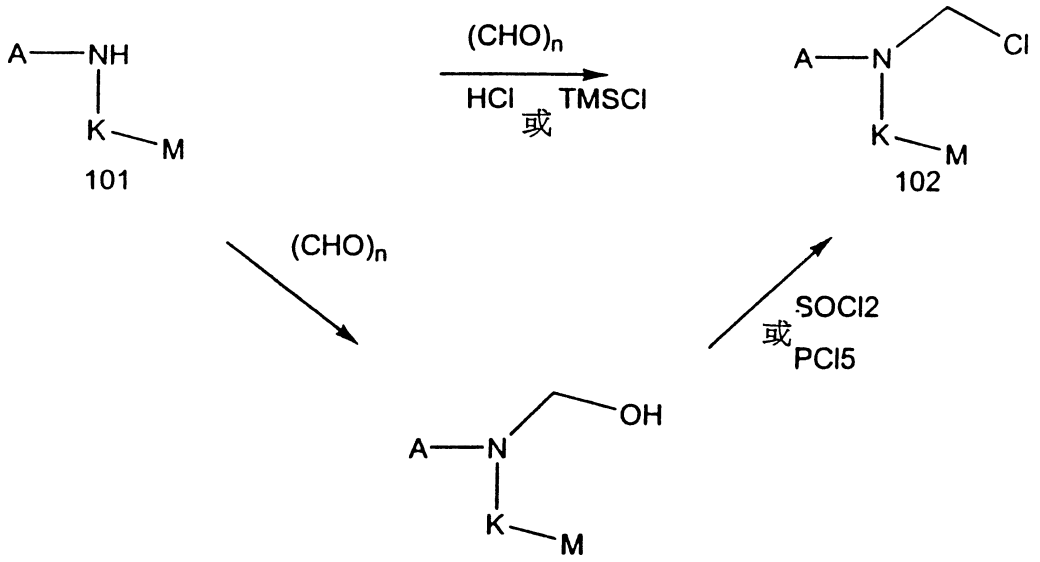
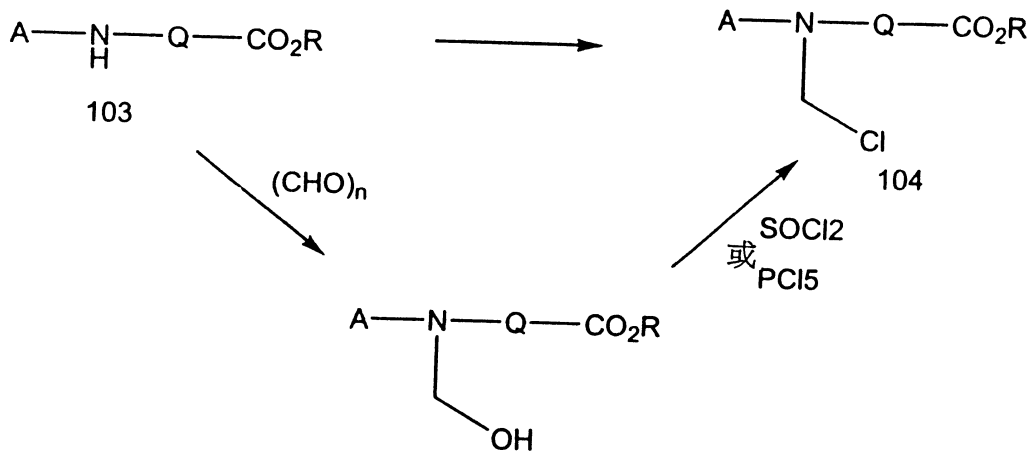


示意圖27



適於製備本文所述之化合物之某些製備方法可能需要保護遠官能基（例如一級胺、二級胺、化學式I先質中之羧基）此種保護之需求視遠官能基之性質與製備方法之條件而定。此種保護需求可以容易地由熟知本技藝者決定。此種保護／去保護方法之用途亦在本技藝中。保護基之一般描述及其用途見T. W. Greene, Proctective Groups in Organic Synthesis, John Willey & Sons,New York,1991。

（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（90）

上述化合物之材料與試劑亦容易取得或由熟知本技藝者以習知之有機合成方法合成。例如，許多其中所使用之化合物與天然化合物有關，或由其衍生，其中存在大量科學興趣與商業需求，因此許多此等化合物係市售者，或於文獻中提出，或者容易使用該文獻所提出之方法由其他易得之物質製備。此等化合物包括例如前列腺素。

本發明部分化合物具有不對稱碳原子，因此是爲對映異構物或非對映異構物。非對映異構混合物可以其物理化學差異爲基準，由本身已知方法（例如由層析法及／或級份結晶作用）分離成其個別之非對映異構物。可藉與適當選擇性活性化合物（例如，醇）反應將該對映異構物轉換成對映異構混合物，分離該非對映異構物並將個別非對映異構物轉換（例如水解）成對應之純對映異構物。所有此等異構物，包括非對映異構物、對映異構物與其混合物均構成本發明一部分。

本發明化合物中有許多爲酸性，其與一種藥學可接受陽離子形成一種鹽。本發明部分化合物係鹼性，其與一種藥學可接受陰離子形成一種鹽。所有此等鹽類係於本發明範圍內，而且其可由習用方法製備。例如，若情況適當，可於一種水性或非水性或部分水性介質中使該酸性與鹼性實體接觸（通常爲化學當量）。若情況適當，該鹽類係由過濾、以非溶劑沉澱隨後過濾、蒸發該溶劑或於水溶液實例下冷凍乾燥收集之。

此外，當本發明化合物形成水合物或溶質時，其亦在

（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（91）

本發明範圍內。

本發明化合物均作爲治療用途之藥劑，其用以刺激哺乳類（尤其是人類）骨骼形成並增加骨質，而且避免骨質流失。因爲骨質形成與骨質疏鬆症及骨骼相關疾病之發生有密切關係藉由此等化合物對於骨骼之作用預防、遏止及／或自骨質疏鬆症復原。

本發明化合物作爲治療哺乳類（例如，人類，尤其是女性）存在骨質水準低情況（例如骨質疏鬆症）之醫療用藥療效已於體內檢定中、ＥＰ２選擇性受體結合檢定、環狀ＡＭＰ檢定與骨折治療檢定證實本發明化合物之活性，其全部描述如下。此等檢定亦提供一種方法以比較；本發明化合物之活性與其他習知化合物之活性。此等比較之結果有助於決定對於哺乳類（包括人類）治療此等疾病之劑量水準。

體內檢定

促骨骼代謝劑刺激骨骼形成及增加骨質之活性可於幼雌鼠或雄鼠、性激素缺乏雄鼠（睪丸切除術）或雌鼠（卵巢切除術）體內進行試驗。

研究中可使用各種不同年齡（諸如３個月大）之雄鼠或雌鼠。老鼠或爲幼鼠或經去勢（切除卵巢或切除睪丸），皮下注射或灌食不同劑量之ＥＰ２拮抗劑（諸如１、３、或１０毫克／公斤／日）歷經３０日。經去勢之老鼠係自手術次日開始治療（以防止骨骼損失）或自發生骨骼損

（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（92）

失時開始治療（以恢復骨質）。研究期間，所有老鼠皆可自由飲水及市售飼料丸（Teklad Rodent Diet #8064,Harlan Teklad,Madison,WI），含有１．６４％鈣、０．９９％磷、及４．９６ＩＵ／ｇ之維生素Ｄ３。所有老鼠在處死之前第１２及第２日皆皮下注射１０毫克／公斤calcein。將老鼠處死。測定以下終點：

股骨礦物質測定：

於屍體剖驗時取下每隻老鼠之右股骨，使用裝有〝局部高解析掃描〞軟體（Hologic Inc.,Waltham，ＭＡ）之雙重能量ｘ－射線吸收光度計（ＤＸＡ，ＱＤＲ１０００／Ｗ，Hologic Inc.,Waltham，ＭＡ）掃描。掃描範圍爲５．０８×１．９０２ｃｍ，解析度爲０．０２５４×０．０１２７ｃｍ，而掃描速度爲７．２５毫米／秒。分析股骨掃描影像，並測定全體股骨之骨骼面積、骨骼礦物質含量（ＢＭＣ）、及骨骼礦物質密度（ＢＭＤ）、股骨末端之變形（ＤＦＭ）、股骨幹（ＦＳ）、及股骨近側（ＰＦ）。

脛骨組織形態分析：

於屍體剖驗時取出右脛骨，剔除肌肉，切成三份。近側脛骨及脛骨幹於７０％乙醇中固定，於漸低濃度之乙醇西脫水，於丙酮中脫脂，並浸入甲基丙烯酸甲酯中（Eastman Organic Chemicals,Rochester，ＮＹ）。

（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（93）

近側脛骨幹后端之４及１０微米厚度額切面係使用Reichert-Jung Polycut S切片機裁切。４微米厚度切片以經修飾之Masson's Trichrome染料染色，而１０微米厚度切片保持未染色。來自各老鼠之一４微米及一１０微米切片用於骨鬆質組織形態測定。

脛骨幹１０微米厚度之切面係使用Reichert-Jung Polycut S切片機裁切。此等切片係用於骨皮質組織形態分析。

骨鬆質組織形態測定：Bioquat ＯＳ／２組織形態測定系統（Ｒ＆Ｍ biometrics,Inc.,Nashville，ＴＮ）用於近側脛骨后端與生長板－后接點相距１．２及３．６毫米之后端間之次要骨鬆質測定靜態及動態組織形態。需略去第一份１．２毫米脛骨后端區，以限定測定次要骨鬆質。使用４微米切面測定骨骼體積、骨骼結構、及骨骼吸收，而１０微米切面用以測定骨骼形成及骨骼代謝。

Ｉ）與小梁骨體積及結構有關之測定值及計算值：（１）幹后總面積（ＴＶ，毫米^2）：與生長板－后接點相距１．２及３．６毫米之幹后面積。（２）小梁骨面積（ＢＶ毫米^2）：於ＴＶ內之小梁骨總面積。（３）小梁骨周長（ＢＳ，毫米）：小梁骨總周長。（４）小梁骨體積（ＢＶ／ＴＶ，％）：ＢＶ／ＴＶ×１００。（５）小梁骨數目（ＴＢＮ，＃／毫米）：１．１９９／２×

（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（94）

ＢＳ／ＴＶ。（６）小梁骨厚度（ＴＢＴ，微米）：（２０００／１．９９）×（ＢＶ／ＢＳ）。（７）小梁骨間隔（ＴＢＳ，微米）：（２０００×１．９９）×（ＴＶ－ＢＶ）。

ＩＩ）與骨骼吸收有關之測量值及計算值：（１）破骨細胞數目（ＯＣＮ，＃）：於幹后總面積內之破骨細胞總數。（２）破骨細胞周長（ＯＣＰ，毫米）：被破骨細胞覆蓋之小梁骨周長。（３）破骨細胞數目／毫米（ＯＣＮ／毫米，＃／毫米）：ＯＣＮ／ＢＳ。（４）破骨細胞周長百分比（％ＯＣＰ，％）：ＯＣＰ／ＢＳ×１００。

ＩＩＩ）與骨骼形成及骨骼代謝有關之測量值及計算值：

（１）以單一ｃａｌｃｅｉｎ標記之周長（ＳＬＳ，毫米）：具有一個ｃａｌｃｅｉｎ標記之小梁骨總周長。

（２）以雙ｃａｌｃｅｉｎ標記之周長（ＤＬＳ，毫米）：具有兩個ｃａｌｃｅｉｎ標記之小梁骨總周長。（３）標記間之寬度（ＩＬＷ，微米）：兩個calein間之平均間距。（４）礦質化周長百分比（ＰＭＳ，％）：（ＳＬＳ／２＋ＤＬＳ）ＢＳ×１００。（５）礦物質累積速率（ＭＡＲ，ｕｍ／日）：ＩＬＷ／標記間距。（６）骨骼形成速率／表面指數（ＢＦＲ／ＢＳ，微米２／ｄ／

（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（95）

微米）：（ＳＬＳ／２＋ＤＬＳ）×ＭＡＲ／ＢＳ。（７）骨骼代謝速率（ＢＴＲ，％／ｙ）：（ＳＬＳ／２＋ＤＬＳ）×ＭＡＲ／ＢＶ×１００。

骨皮質組織形態測定：使用Bioquat　ＯＳ／２組織形態測定系統（R&M biometrics,Inc.,Nashville，ＴＮ）進行脛骨幹皮質之靜態及動態組織形態測定。測定組織總面積、骨髓腔面積、骨膜周長、皮質內周長、單標記周長、雙標記周長、及骨膜及皮質內表面之標記間寬度，並計算骨皮質面積（組織總面積－骨髓腔面積）、骨皮質面積百分比（皮質面積／組織總面積×１００）、骨膜及皮質內標記周長百分比〔（單標記周長／２＋雙標記周長）／總周長ｘ１００〕、礦物質累積速率（標記間寬度／間隔）、及骨形成之速率〔礦物質累積速率×〔（單單標記周長／２＋雙標記周長）／總周長〕。

統計學

使用StatView　４．０套裝軟體（Abacus Conceps, Inc.,Berkeley，ＣＡ）計算。使用Fisher's　ＰＬＳＤ之變數分析（ＡＮＯＶＡ）對照各組間之差異。

於穩定地過表現重組人類ＥＰ２及ＥＰ４受體之２９３－Ｓ細胞中之ｃＡＭＰ增高之測定

表現人類ＥＰ２及ＥＰ４受體之完全開放密碼之

（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（96）

ｃＤＮＡｓ係由逆轉錄胸聚合胸鏈反應產生，使用基於公開序列之寡核苷酸引子及充作模板而來自主要人類腎細胞（ＥＰ２）或主要人類肺細胞（ＥＰ４）之ＲＮＡ。將ｃＤＮＡ無性繁殖成多個ｐｃＤＮＡ３無性繁殖系部位（Invitrogen），並用經由磷酸鈣共沉澱而感染２９３－Ｓ人類胚腎細胞。消耗Ｇ４１８抵抗菌落後作特定〔３－Ｈ〕ＰＧＥ２結合試驗。轉移感染證明特定〔３－Ｈ〕ＰＧＥ２結合水準高，其由ｓｃａｔｃｈａｒｄ分析進一步認定，以測定ＰＧＥ２之Ｂｍａｘ與Ｋｄｓ。篩選化合物所選擇之界線係每細胞大約３３８，４００個受體，對ＰＧＥ２（ＥＰ２）之Ｋｄ＝１２ｎＭ，以及每細胞大約２５６，４００個受體，對ＰＧＥ２（ＥＰ４）之Ｋｄ＝２．９ｎＭ。兩種受體於親代２９３－Ｓ細胞之構成表現可忽略。細胞保持於ＲＰＭＩ中，供應牛胎兒血清（最終之１０％）與Ｇ４１８（最終７００ｕｇ／ｍｌ）。

ｃＡＭＰ對於２９３－Ｓ／ＥＰ２與２９３－Ｓ／ＥＰ４界線之反應可由不含ＰＢＳ之１ｍｌ的Ｃａ＋＋與Ｍｇ＋＋培養燒瓶之分離細胞測定，其係經由劇烈敲擊、添加無血清ＲＰＭＩ至最終濃度爲１×１０^{6}細胞／ｍｌ，並添加３－異丁基－１－甲基黃嘌呤素（ＩＢＭＸ）至最終濃度爲１ｍＭ。將一毫升細胞懸浮液立刻分別裝入各爲２ｍｌ之螺帽微離心器，並於未加蓋，３７℃，５％CO_2，相對濕度９５％下培養１０分鐘。然後將欲試驗之化合物以１：１００稀釋率添加於細胞中，使最終

（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（97）

ＤＭＳＯ或乙醇濃度爲１％。添加化合物後，立刻蓋上該管，以逆轉混合兩次，並於３７℃培養１２分鐘。然後，以１００℃培養１０分鐘培養並立刻在冰上冷卻５分鐘溶解樣本。以１０００×ｇ離心作用５分鐘粒化細胞碎屑，並將清潔之溶質移至新的管中。使用市售ｃＡＭＰ輻射免疫檢定組（ＮＥＫ－０３３，ＮＥＮ／DuPont）清潔ｃＡＭＰ後，在以１：１００ｃＡＭＰ　ＲＩＡ檢定緩衝劑中測定ｃＡＭＰ濃度。一般而言，可以１對數遞增方式以６－８倍欲處理化合物濃度處理細胞。以Hewlett Packard　３２ＳＩＩ手上型計算機，使用在該劑量反應曲線之線性部分線性迴歸分析進行ＥＣ５０計算。

參考資料

1.Regan, J.W. Bailey, T. J. Pepperl, D. J. Pierce, K. L. Bogardus, A. M. Donello, J. E. Fairbairn, C. E. Kedzie, K. M. Woodward, D. F. and Gil, D. W. 1994 Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor With Characteristics of the Pharmaclogically Defined EP_2 Subtype. Mol. Pharmacology 46:213-220。

2.Bastien, L., Sawyer, N., Grygorczyk, R., Metters, K., and Adam, M. 1994 Cloning, Functional Expression, and Characterization of the Human Prostaglandin E2 Receptor EP2 Subtype. J. Biol. Chem. Vol 269, 16:11873-11877.

（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（98）

與前列腺素E2受體結合之檢定

膜之製備：所有操作係於4℃下進行。收集經轉移感染之細胞表示前列腺素E2型1受體（EP1）、型2受體（EP2）、型3受體（EP3）或型4受體（EP4），並懸浮於每ml具有2百萬個細胞之緩衝劑A〔50mM反式－HCl（pH7.4），10mM $MgCl_2$，1 mMEDTA，1mMPefabloc胜，（Sigma, St. Louis，MO），10uM Phosporamidon胜，（Sigma，St. Louis，MO），1uM Pepstatin A胜，（Sigma, St. Louis, MO),10uM Elastatinal胜，（Sigma, St. Louis， MO），100uM Antipain胜, (Sigma, St. Louis，MO）〕。其係以一個Branson Sonifier（Model #250，Branson Ultrasonics Corporation, Danbury，CT）以15秒2響音波溶解之。以100×g之離心作用10分鐘去除未溶解之細胞與碎屑。然後以45，000×g之離心作用30分鐘收集該膜。每ml經粒化之膜再懸浮於3－10mg蛋白質中，蛋白質濃度根據Bradford〔Bradford, M.,Anal. Biochem.，72，248（1976）〕方法測定。然後將再懸浮之膜貯存於－80℃直到使用時爲佳。

結合檢定：解凍上述製備之冷凍膜，並於緩衝劑A中將其稀釋至每ml具有1mg蛋白質。一體積所製備之膜

（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（99）

與０．０５體積試驗化合物或緩衝劑以及一體積３ｎＭ３Ｈ－前列腺素Ｅ２（＃ＴＲＫ４３１，Amershanm, Arlington Heights，ＩＬ）於緩衝劑Ａ中併用。該混合物於（總體積２５０μＬ）２５℃培養１小時。然後經由ＧＦ／Ｃ型玻璃纖維過濾器（＃１２０５－４０１，Wallac, Gaithersburg，ＭＤ）使用Tomtec收集器（Model Mach II/96, Tomtec, Orange，ＣＴ）收集。該膜與經結合之３Ｈ－前列腺素Ｅ２被該過濾器捕獲，該緩衝劑與未經結合之３Ｈ－前列腺素Ｅ２通過該過濾器成爲廢棄物。然後以３ｍｌ〔５０ｍＭ反式－ＨＣｌ（ｐＨ７．４），１０ｍＭ $MgCl_2$，１ ｍＭ ＥＤＴＡ〕清洗三次。然後於微波爐加熱乾燥該過濾器。爲測定３Ｈ－前列腺素結合於該膜之量，將該經乾燥之過濾器置於具有閃爍流體之塑料袋中，並以ＬＫＢ １２０５ Betaplate讀取器（Wallac, Gaithersburg， ＭＤ）計算。ＩＣ５０係由所需之試驗化合物濃度代替５０％特定結合３Ｈ－前列腺素Ｅ２測量之。

治療骨折

全身性給藥後對於骨折治療效果之檢定

骨折技術：以Ketamine麻醉３個月大Sparge-Dawley老鼠。於右側脛骨或股骨之近側前中部分切開１ｃｍ。下列描述係該脛骨手術技術。該切開手術係經過該骨，並於該脛骨結點２ｍｍ中間係前方之邊緣遠端近側鑽開１ｍｍ孔

（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（100）

。以０．８ｍｍ不銹鋼管（最大載重３６．３Ｎ，最小硬度６１．８Ｎ／ｍｍ，以骨骼之相同條件進行試驗）進行髓內固定。髓內管並未擴大。以三點彎曲使用特定具有鈍頭部之可調整鉗子於脛骨與腓骨製造２ｍｍ標準閉合骨折。爲使軟骨組織之傷害最小化，小心別使該骨折移位。該皮膚係以單絲耐綸縫合。於殺菌條件下進行該操作。所有固定作用後均立刻照Ｘ光照片，並使骨折之動物於戶外之特定區域內活動。剩餘動物隨意分成下列組別，每組有１０－１２隻動物作爲骨折治療之試驗。第一組每日以１ｍｌ／老鼠灌食媒液（水：１００％乙醇＝９５：５），其他每日灌食０．０１至１００ｍｇ／ｋｇ／日之試驗化合物（１ｍｌ／老鼠）１０、２０、４０與８０日。

於第１０、２０、４０與８０日，以Ketamine麻醉每組之１０－１２隻老鼠解剖放血檢視之。解剖並取出所有軟骨組織以移除脛骨與腓骨。取自每組５－６隻老鼠之骨骼貯存於７０％乙醇中作爲組織分析用，並將每組５－６隻老鼠之骨骼貯存於經緩衝之Ｒｉｎｇｅｒ‘ｓ溶液（＋４℃，ｐＨ７．４）作爲照Ｘ光照片與生物機械試驗用。

組織分析：用以進行骨折骨骼之組織分析方法先前已由Mosekilde與Ｂａｋ提出（The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats：A Histological Descroption．Bone，１４：１９－２７，１９９３）。簡而言之，於該骨折側在距骨折線兩端８ｍｍ處鋸開，浸入

（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（101）

甲基丙烯酸甲酯使不脫鈣，並於Reichert-Jung Polycut切片機（8μm厚）切成正面部分。肉眼觀察沾有Masson-Trichrome之中前方部分（包括脛骨與腓骨）細胞與組織對於治療或未經治療之骨折部分反應。使用沾有Sirius紅部分證實接骨質結構，並用以分辨骨折處受傷骨骼與層狀骨骼之差異。進行下列測量：（1）骨折縫－以骨折處外皮骨骼間之最短距離測量，（2）接骨質長度與接骨質直徑，（3）接骨質總骨骼容積，（4）該接骨質區內每組織之骨骼組織，（5）接骨質中之纖維組織，（6）接骨質中之軟骨區。

生物機械分析：用以生物機械分析之方法先前已由Bak與Andressen提出(The Effect of Aging on Fracture Healnig in Rats. Calcif Tissue Int 45：292－297，1989）。簡而言之，所有骨折於生物機械試驗前均照X光照片。以三或四點彎曲程序分析骨折治療之機械特性。測量於最大載重、硬度、最大載重下之能量、最大載重下之偏轉度與最大張力。

局部給藥後對於骨折治療效果之檢定

骨折技術：臺研究中使用大約2歲大雌性或雄性小獵犬。如Lenehan等人(Lenehan, T. M.; Balligand, M.; Nunamaker, D. M.; Wood, F. E.: Effects of EHDP on Fracture Healing in Dogs. J Orthop Res 3：499－

（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（102）

５０７；１９８５）所述，以三點彎曲藉由連續載重製造逆轉橈骨骨折。該鋼絲係經由骨折纏繞，確使該骨骼完全地解剖破裂。之後，對該骨折處局部施用ＥＰ２激動素，其係藉由注射凝膠或間質形式、緩慢釋放藥丸或Ａｌｚｅｔ小型泵，以緩慢釋放化合物達１０、１５或２０週。

組織分析：用以進行骨折骨骼之組織分析方法先前已由Peter等人提出(Peter, C．P．; Cook, W．O．; Nunamaker, D．M．; Provost, M．t．; Seedor, J．G．; Rodan, G．A． Effects of Alendronate on Fracture Healing and Bone Remodeling in Dogs． J Orthop Res． 14:74-70, 1996)與Mosekilde及Bak (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Descroption． Bone，１４：１９－２７，１９９３）。簡而言之，於該骨折側在距骨折線兩端３ｃｍ處鋸開，浸入甲基丙烯酸甲酯使不脫鈣，並於Reichert-Jung Polycut切片機（８μｍ厚）切成正面部分。肉眼觀察沾有Masson-Trichrome之中前方部分（包括脛骨與腓骨）細胞與組織對於治療或未經治療之骨折部分反應。使用沾有Sirius紅部分證實接骨質結構，並用以分辨骨折處受傷骨骼與層狀骨骼之差異。進行下列測量：（１）骨折縫－以骨折處外皮骨骼間之最短距離測量，（２）接骨質長度與接骨質直徑，（３）接骨質總骨骼容積，（４）該接骨質區內每組織之骨骼組織，（５）接

（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（103）

骨質中之纖維組織，（６）接骨質中之軟骨區。

生物機械分析：用以生物機械分析之方法先前已由Bak與Andressen提出(The Effect of Aging on Fracture Healnig in Rats. Calcif Tissue Int ４５：２９２－２９７，１９８９）與Peter等人（Peter, C．P．; Cook, W．O．; Nunamaker, D．M．; Provost, M．t．; Seedor, J．G．; Rodan, G．A． Effects of Alendronate on Fracture Healing and Bone Remodeling in Dogs．J Orthop Res．１４：７４－７０，１９９６）。簡而言之，所有骨折於生物機械試驗前均照Ｘ光照片。以三或四點彎曲程序分析骨折治療之機械特性。測量於最大載重、硬度、最大載重下之能量、最大載重下之偏轉度與最大張力。

實施例１（ＥＰ２激動素）

根據上述草案，試驗下列化合物對於前列腺素Ｅ受體（ＥＰ）之選擇性結合（見上述草案）。此外，亦試驗此等化合物刺激環狀ＡＭＰ產生之能力（見上述草案），以及刺激體內骨骼形成之能力（見上述草案）。

Ｉ．（３－｛〔（４－丁基卞基）－甲烷磺醯基－胺基〕甲基｝苯基）－醋酸

ＩＩ．７－｛〔４－（１－羥基－己基）卞基〕－甲烷磺醯基－胺基｝－庚酸

ＩＩＩ．７－〔（４－羥基－壬基）－甲烷磺醯基－

（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（105）

該化合物係用以局部施用（例如於骨折與截骨處）本發明化合物或其組合物治療與促進骨折與截骨之治療。本發明化合物亦可藉由例如，將適當溶劑（例如一種油性溶劑，諸如花生油）中之化合物注射於軟骨生長片，或於開放手術實例中，局部施用此等於適當載體之化合物，該載體諸如骨蠟、去礦長骨粉、聚合骨骼接合質、骨骼密封劑等。或者，可將於適當載體中之化合物溶液或分散液塗於表面或與整形手術習用之固體或半固體（諸如達克龍篩（dacron-mesh）、凝膠泡沫與凱骨（kiel bone）或彌補物）併用。

可同時或以任何順序連續共施用本發明兩種不同化合物，或可施用一種包括例如化學式I化合物與上述藥學可接受載體爲第二化合物之單一藥學組成物。

當然施用化合物之用量與時間等任何要素視欲治療之對象、圖擾嚴重度、給藥方式與指定醫生之判斷而定。因此因爲每個病患差異性之故，下列劑量係一個基準，醫生可調整該藥物劑量以達到醫生認爲適於該病患之治療（例如，增加骨質或避免骨質流失）。醫生平衡必須各種因素，諸如原始骨質水準、病患年齡、先前存在之疾病以及存在之其他疾病（例如，心瓣膜症），考慮所需之治療程度。

一般而言，本發明化合物之用量足以促進骨質到達高於骨折界線（如前文引用之World Health Organization Study所詳述）。

（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（106）

一般而言，上述之ＥＰ２選擇性激動素之有效劑量在０．００１至１００ｍｇ／ｋｇ／日範圍內，以０．０１至５０ｍｇ／ｋｇ／日爲佳。

本發明化合物一般係以包括至少一種本發明化合物與一種藥學可接受媒液或稀釋劑之藥學形式施用。因此，本發明化合物可個別或共同以習用口服、腸外、直腸或外用藥劑形式施用。

就口服而言，藥學組成物可製成溶液、懸浮液、藥錠、藥丸、膠囊、粉末等形式。含有各種賦形劑，諸如檸檬酸鈉、碳酸鈣與磷酸鈣之藥錠可與各種分解劑，諸如澱粉，以馬鈴薯或樹薯澱粉以及特定複合矽酸鹽爲佳，以及結合劑，諸如聚乙烯基比咯烷酮、蔗糖、明膠與阿拉伯膠併用。此外，潤滑劑諸如硬脂酸鎂、硫酸月桂基鈉與滑石常用於藥錠用途。相同之固體組成物亦作爲軟性或硬性膠囊之填料；此方面較佳之材料亦包括乳糖或奶糖，以及高分子量聚乙二醇。當必須口服之水性懸浮液及／或藥劑時，本發明化合物可與各種增甜劑、調味劑、非色劑、乳化劑及／或懸浮劑以及稀釋劑，諸如水、乙醇、丙二醇、苷油與各種此等組合物併用。

就腸外給藥而言，可使用於芝麻或花生油或於含水丙二醇中之溶液，以及對應水溶性鹽之殺菌水溶液。若情況需要，此種水溶液可適當緩衝，並以足量鹽水或葡萄糖使該固體稀釋劑等張。此等水溶液尤適於靜脈內、肌內、皮下與腹膜內注射用途。在此方面，所使用之消毒介質可以

（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（107）

熟知本技藝者習知之標準技術製得。

就皮下給藥（例如局部）而言，製備稀釋殺菌水溶液或部分水溶液（通常大約０．１％至５％濃度），否則則與上述腸外溶液相同。

熟知本技藝者已知或由此揭示可稍微明瞭以特定用量之活性成份製備各種藥學組成物之方法。例如製備藥學組成物之方法，見Reminton's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition（１９７５）.

本發明之藥學組成物可含有０．１％－９５％本發明化合物，以１％－７０％爲佳。任何實例中，該組成物或調配物可含有特定量之本發明化合物，該用量有利於治療欲治療對象之疾病／情況，例如骨骼疾病。

本發明化合物可單獨或彼此或與其他化合物併用，其通常以習用調配物給藥。下列調配物實例僅作爲說明，並非用以限制本發明範圍。

下列調配物中，〝活性成份〞意指本發明化合物。

（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（108）

調配物１：明膠膠囊

使用下列製備硬式明膠膠囊：

成份	用量（mg／膠囊）
活性成份	0.25－100
澱粉ＮＦ	0－650
澱粉可流動粉末	0－50
聚矽氧流體350厘泊	0－15

使用下列成份製備藥錠調配物：

調配物２：藥錠

成份	用量（mg／藥錠）
活性成份	0.25－100
纖維素，微結晶狀	200－650
二氧化矽，煙霧狀	10－650
硬脂酸	5－15

摻和並壓縮該組份製得藥錠。

或者，如下列製備各含有0.25－100mg活性成份之藥錠：

（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（109）

調配物3：藥錠

成份	用量（mg／藥錠）
活性成份	0.25－100
澱粉	45
纖維素，微結晶狀	35
比咯烷酮(於水中之10%溶液）	4
羥基甲基纖維素鈉	4.5
硬脂酸鎂	0.5
滑石	1

將該活性成份、澱粉與纖維素通過45號篩目之U.S.篩並完全混合。該比咯烷酮之溶液與所形成粉末混合，然後通過60號篩目之U.S.篩。於50℃－60℃乾燥製得之顆粒，並通過18號篩目之U.S.篩。該羥基甲基鈉澱粉、硬脂酸鎂與滑石先通過60號篩目之U.S.篩，然後添加於該顆粒，之後混合並於製藥錠機中壓製，製得藥錠。

各種每5ml劑量含0.25－100mg活性成份之懸浮液製備如下：

（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

A7
B7

五、發明說明（110）

調配物４：懸浮液

成份	用量（mg／5ml）
活性成份	0.25－100mg
羥基甲基纖維素鈉	
糖漿	
苯酸溶液	0
調味劑	q.v.
著色劑	q.v.
純水，加至	5ml

將該活性成份[illegible]目之U.S.篩並與羥基甲基纖維素鈉及糖漿混合[illegible]漿液。以一些水稀釋該苯酸溶液、調味劑與著色劑，並[illegible]拌添加之。然後添加足量水製成所需量。製備一種含有[illegible]成份之氣[illegible]

調配物５：氣溶膠

成份	用量（重量%）
活性成份	0.25
乙醇	25.75
推進劑22（氯二氟甲烷）	70.00

該活性成份與乙醇混合，並將該混合物添加於部分推進劑22中，冷卻至30℃，並移至裝填裝置。然後將所需量裝入不銹鋼容器，並以剩餘推進劑稀釋。然後將閥單

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

背面之注意事項再填寫本頁 裝 訂 線

五、發明說明（111）

位裝入該容器。

如下製備栓劑：

調配物6：栓劑

成份	用量（mg／栓劑）
活性成份	250
飽和脂肪酸苷油酯	2，000

將該活性成份通過60號篩目之U．S．篩，並懸浮於使用最小必須加熱量事先熔融飽和脂肪酸苷油酯中。然後將該混合物倒入2g容量之栓劑模中，使之冷卻。

如下製備靜脈內調配物：

調配物7：靜脈內調配物

成份	用量
活性成份	20mg
等張鹽水	1，000Ml

以大約要分鐘1mL速率將上述成份溶液靜脈內施用於病患。

該活性成份亦可爲一種藥劑之組合。

必須注意本發明並不受本文所述之特定具體化實例限制，但是在不悖離下文申請專利範圍精神與範圍之下可製得許多改變與改良。

（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

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：以對ＥＰ２受體亞型具選擇性之前列腺素Ｅ２激動劑預防及治療骨骼疾病）

用以處理具有低骨質水準或其他骨骼疾病狀況之哺乳類，促進骨折治療的方法（例如，避免骨質流失），其包括對哺乳類施用治療有效量之ＥＰ２受體亞型激動素以抑制ＥＰ２受體亞型。

英文發明摘要（發明之名稱：）

PREVENTION AND TREATMENT OF SKELETAL DISORDER WITH EP2 RECEPTOR SUBTYPE SELECTIVE PROSTAGLANDIN E2 AGONISTS

Methods for treating (e.g. preventing bone loss) a mammal having a condition which presents with low bone mass or other skeletal disorders for promoting fracture healing comprising inhibiting the EP2 receptor subtype by administering to a mammal a therapeutically effective amount of an EP2 receptor subtype agonist.

（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 E： 第 86119114 號專利申請案
中文說明書修正頁　　民國 89 年 2 月呈

申請日期	86 年 12 月 17 日
案　號	86119114
類　別	A61K31/41

（以上各欄由本局填註）

A4
C4

562677

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中　文	以對ＥＰ２受體亞型具選擇性之前列腺素Ｅ２激動劑預防及治療骨骼疾病
	英　文	Prevention and treatment of skeletal disorder with EP2 receptor subtype selective prostaglandin E2 agonists
二、發明創作人	姓　名	(1) 金伯利・坎隆 Cameron, Kimberly O'keefe (2) 柯華珠 Ke, Hua Zhu (3) 布魯斯・萊夫克 Lefker, Bruce A.
	國　籍	(1) 美國　(2) 美國　(3) 美國
	住、居所	(1) 美國康乃狄克州東藍北溫卻斯特廣場５號 5 Winchester Court North, East Lyme, Connecticut 06333, U.S.A. (2) 美國康乃狄格州利亞狄爾路二號 2 Deer Lane, Ledyard, CT 06339, U.S.A. (3) 美國康乃狄格州蓋斯費瑞・鷹脊大道二一號 21 Eagle Ridge Drive, Gales Ferry, CT, USA
三、申請人	姓　名（名稱）	(1) 輝瑞股份有限公司 Pfizer Inc.
	國　籍	(1) 美國
	住、居所（事務所）	(1) 美國紐約州・紐約・東四二街二三五號 235 East 42nd Street, New York NY, U.S.A.
	代表人姓　名	(1) 艾倫・史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

562677

申請日期	86 年 12 月 17 日
案號	86119114
類別	

~~89. 11. 1~~

A4
C4

89. 2. 03

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明 新型 名稱	中文	
	英文	
二、發明 創作 人	姓名	⑷ 羅伯・路易士・羅沙提 Rosati, Robert L. ⑸ 大衛・湯普森 Thompson, David D.
	國籍	⑷ 美國　　⑸ 美國
	住、居所	⑷ 美國康乃狄克州史東寧頓狄斯米爾路７１號 71 Deans Mill Road, Stonington, CT 06378, U.S.A. ⑸ 美國康乃狄格州賈利斯費瑞畢特史威特路三十七號 37 Bittersweet Drive, Gales Ferry, CT 06335, U.S.A.
三、申請人	姓名（名稱）	
	國籍	
	住、居所（事務所）	
	代表人姓名	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（ 4 ）

骨質流失之方法，其包括對於哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，以選擇性激發該前列腺素Ｅ$_2$受體亞型、該ＥＰ２受體亞型之一。

本發明亦有關治療（例如預防）具有骨質低情況之哺乳類的方法，其包括對具有骨質低情況之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，以選擇性激發該ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關治療（例如預防）哺乳類之骨質疏鬆症、骨折、截骨術、骨質流失併發齒周膜病、彌補物向內生長，或誘發哺乳類（包括人類）之椎骨骨性接合之方法，其係對罹患骨質疏鬆症、骨折、截骨術、骨質流失併發齒周膜病、彌補物向內生長或椎骨骨性接合之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關治療（例如預防）哺乳類（包括人類）骨質疏鬆症之方法，其包括對罹患骨質疏鬆症之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關治療（例如預防）哺乳類（包括人類）截骨術骨質流失之方法，其包括對罹患截骨術骨質流失之哺乳類施用治療有效量之選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，選擇性激發ＥＰ２受體亞型。

本發明另一方面有關治療（例如預防）哺乳類（包括人類）齒槽骨質流失之方法，其包括對罹患齒槽骨質流失

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（10）

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基-伸乙基-（C_1－C_4）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－X－（C_0－C_3）伸烷基－；

W係氧基、硫基、亞磺酸基、磺醯基、胺基磺醯基、－單－N－（C_1－C_4）伸烷基胺基磺醯基、磺醯基胺基、N－（C_1－C_4）伸烷基磺醯基胺基、甲醯胺基、N－（C_1－C_4）伸烷基甲醯胺基、甲醯胺基氧基、N－（C_1－C_4）伸烷基甲醯胺基氧基、胺基甲醯基、－單－N－（C_1－C_4）伸烷基胺基甲醯基、胺基甲醯基氧基、或－單－N－（C_1－C_4）伸烷基胺基甲醯基氧基，其中W的烷基選擇性於碳上以一至三個氟取代；

X係五或六員芳族環，其選擇性具有一或兩個各別選自氧、氮與硫之雜原子；該環選擇性以鹵素、（C_1－C_3）烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羥基、（C_1－C_4）烷氧基或胺基甲醯基單或二取代；

Z係羧基、（C_1－C_6）烷氧基羰基、四唑基、1，2，4－噁二唑基、5－酮基－1，2，4－噁二唑基、（C_1－C_4）烷基磺醯基胺基甲醯基或苯基磺醯基胺基甲醯基；

K係一個鍵、（C_1－C_8）伸烷基、硫（C_1－C_4）伸烷基或氧基（C_1－C_4）伸烷基，該（C_1－C_8）伸烷基選擇性經單不飽和，其中K係選擇性各以氟、甲基或氯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（11）

單、二或三取代；

M係－Ar、－Ar^1－V－Ar^2、－Ar^1－S－Ar^{2}或－Ar^1－O－Ar^2，其中Ar、Ar^{1}與Ar^{2}彼此獨立，是爲部分飽和、完全飽和或完全不飽和五至八員環，其選擇性具有一至四個各選自氧、氮與硫之雜原子，或由兩個部分飽和、完全飽和或完全不飽和五或六員環稠環組成之雙環，其各選擇性具有一至四個各選自氮、硫與氧之雜原子；

若Ar、Ar^{1}與Ar^{2}部分係單環其環上，或該部分係雙環其中之一個環或兩個環部上之碳具有高達三個取代基，其分別選自R^1、R^{2}與R^3，其中R^1、R^{2}與R^{3}係羥基、硝基、鹵素基、（C$_1$－C$_6$）烷氧基、（C$_1$－C$_4$）烷氧基（C$_1$－C$_4$）烷基、（C$_1$－C$_4$）烷氧基羰基、（C$_1$－C$_7$）烷基、（C$_3$－C$_7$）環烷基、（C$_3$－C$_7$）環烷基（C$_1$－C$_4$）烷基、（C$_3$－C$_7$）環烷基（C$_1$－C$_4$）烷醯基、甲醯基、（C$_1$－C$_8$）烷醯基、（C$_1$－C$_6$）烷醯基（C$_1$－C$_6$）烷基、（C$_1$－C$_4$）烷醯基胺基、（C$_1$－C$_4$）烷醯基羰基胺基、磺醯胺基、（C$_1$－C$_4$）烷基磺醯胺基、胺基、單－N－或二－N，N－（C$_1$－C$_4$）烷基胺基、胺基甲醯基、單－N－或二－N，N－（C$_1$－C$_4$）烷基胺基甲醯基、氰基、硫醇、（C$_1$－C$_6$）烷基硫基、（C$_1$－C$_6$）烷基亞磺醯基、（C$_1$－C$_4$）烷基磺醯基或單－N－或二－N，N－（C$_1$－C$_4$）烷基胺基亞磺醯基；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（12）

R^1、R^2與R^3係選擇性於碳上各以鹵素或羥基單、二或三取代；以及

V係一個鍵或（C_1-C_3）伸烷基，其選擇性以氫或氟單或二取代；

但是當K爲（C_2-C_4）伸烷基，M係Ar且Ar係環戊－1－基、環己－1－基、環庚－1－基或環辛－1－基時，此環烷基之1－位置上不由羥基取代；

或（ii）：

B係N；

A係（C_1-C_6）烷醯基或（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_6）烷醯基，該A部分之碳上選擇性以羥基或鹵素單、二或三取代；

Q係

－（C_2-C_6）伸烷基－W－（C_1-C_3）伸烷基，

－（C_4-C_8）伸烷基－，該－（C_4-C_8）伸烷基－選擇性由至多四個選自氟或－（C_1-C_4）烷基之取代基取代，

－X－（C_2-C_5）伸烷基－，

－（C_1-C_5）伸烷基－X－，

－（C_1-C_3）伸烷基－X－（C_1-C_3）伸烷基－，

－（C_2-C_4）伸烷基－W－X－（C_0-C_3）伸烷基－，

－（C_0-C_4）伸烷基－X－W－（C_1-C_3）伸烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（13）

基－，

－（C_2－C_5）伸烷基－W－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，其中兩個W彼此獨立，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1－C_4）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－（C_0－C_5）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1－C_4）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－X－（C_0－C_3）伸烷基－；

W係氧基、硫基、亞磺酸基、磺醯基、胺基磺醯基、－單－N－(C_1－C_4)伸烷基胺基磺醯基、磺醯基胺基、N－(C_1－C_4)伸烷基磺醯基胺基、甲醯胺基、N－(C_1－C_4)伸烷基甲醯胺基、甲醯胺基氧基、N－(C_1－C_4)伸烷基甲醯胺基氧基、胺基甲醯基、－單－N－(C_1－C_4)伸烷基胺基甲醯基、胺基甲醯基氧基、或－單－N－(C_1－C_4)伸烷基胺基甲醯基氧基，其中W的烷基選擇性於碳上以一至三個氟取代；

X係五或六員芳族環，其選擇性具有一或兩個各別選自氧、氮與硫之雜原子；該環選擇性以鹵素、（C_1－C_3）烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羥基、（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（14）

C_1-C_4）烷氧基或胺基甲醯基單或二取代；

Z係羧基、（C_1-C_6）烷氧基羰基、四唑基、1，2，4－噁二唑基、5－酮基－1，2，4－噁二唑基、（C_1-C_4）烷基磺醯基胺基甲醯基或苯基磺醯基胺基甲醯基；

K係一個鍵、（C_1-C_8）伸烷基、硫（C_1-C_4）伸烷基或氧基（C_1-C_4）伸烷基，該（C_1-C_8）伸烷基選擇性經單不飽和，其中K係選擇性各以氟、甲基或氯單、二或三取代；

M係－Ar、－Ar^1－V－Ar^2、－Ar^1－S－Ar^2或－Ar^1－O－Ar^2，其中Ar、Ar^1與Ar^2彼此獨立，是爲部分飽和、完全飽和或完全不飽和五至八員環，其選擇性具有一至四個各選自氧、氮與硫之雜原子，或由兩個部分飽和、完全飽和或完全不飽和五或六員環稠環組成之雙環，其各選擇性具有一至四個各選自氮、硫與氧之雜原子；

若Ar、Ar^1與Ar^2部分係單環其環上，或該部分係雙環其中之一個環或兩個環上之碳具有高達三個取代基，其分別選自R^1、R^2與R^3，其中R^1、R^2與R^3係H、羥基、硝基、鹵素基、（C_1-C_6）烷氧基、（C_1-C_4）烷氧基（C_1-C_4）烷基、（C_1-C_4）烷氧基羰基、（C_1-C_7）烷基、（C_3-C_7）環烷基、（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_4）烷基、（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_4）烷醯基、甲醯基、（C_1-C_8）烷醯基、（C_1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（15）

－C6）烷醯基（C1－C6）烷基、（C1－C4）烷醯基胺基、（C1－C4）烷醯基羰基胺基、磺醯胺基、（C1－C4）烷基磺醯胺基、胺基、單－N－或二－N，N－（C1－C4）烷基胺基、胺基甲醯基、單－N－或二－N，N－（C1－C4）烷基胺基甲醯基、氰基、硫醇、（C1－C6）烷基硫基、（C1－C6）烷基亞磺醯基、（C1－C4）烷基磺醯基或單－N－或二－N，N－（C1－C4）烷基胺基亞磺醯基；

R^1、R^2與R^3係選擇性於碳上各以鹵素或羥基單、二或三取代；以及

V係一個鍵或（C1－C3）伸烷基，其選擇性以氫或氟單或二取代；

但是當K爲（C2－C4）伸烷基，M係Ar且Ar係環戊－1－基、環己－1－基、環庚－1－基或環辛－1－基時，此環烷基之1－位置之不由羥基取代；

但是不包括6－〔（3－苯基－丙基）－（2－丙基戊醯基）胺基〕－己酸與其乙酯

或（iii）

B係C（H）；

A係（C1－C6）烷醯基或（C3－C7）環烷基（C1－C6）烷醯基，該A部分之碳上選擇性以羥基或鹵素單、二或三取代；

Q係

－（C2－C6）伸烷基－W－（C1－C3）伸烷基，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（16）

－（C_4－C_8）伸烷基－，該－（C_4－C_8）伸烷基－選擇性由至多四個選自氟或－（C_1－C_4）烷基之取代基取代，

－X－（C_2－C_5）伸烷基－，

－（C_1－C_5）伸烷基－X－，

－（C_1－C_3）伸烷基－X－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－（C_0－C_3）伸烷基－，

－（C_0－C_4）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_2－C_5）伸烷基－W－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，其中兩個W彼此獨立，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1－C_4）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－（C_0－C_5）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1－C_4）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－X－（C_0－C_3）伸烷基－；

W係氧基、硫基、亞磺酸基、磺醯基、胺基磺醯基、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（17）

－單－N－（C1－C4）伸烷基胺基磺醯基、磺醯基胺基、N－（C1－C4）伸烷基磺醯基胺基、甲醯胺基、N－（C1－C4）伸烷基甲醯胺基、甲醯胺基氧基、N－（C1－C4）伸烷基甲醯胺基氧基、胺基甲醯基、－單－N－（C1－C4）伸烷基胺基甲醯基、胺基甲醯基氧基、或－單－N－（C1－C4）伸烷基胺基甲醯基氧基，其中W的烷基選擇性於碳上以一至三個氟取代；

X係五或六員芳族環，其選擇性具有一或兩個各別選自氧、氮與硫之雜原子；該環選擇性以鹵素、（C1－C3）烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羥基、（C1－C4）烷氧基或胺基甲醯基單或二取代；

Z係羧基、（C1－C6）烷氧基羰基、四唑基、1，2，4－噁二唑基、5－酮基－1，2，4－噁二唑基、（C1－C4）烷基磺醯基胺基甲醯基或苯基磺醯基胺基甲醯基；

K係一個鍵、（C1－C8）伸烷基、硫（C1－C4）伸烷基或氧基（C1－C4）伸烷基，該（C1－C8）伸烷基選擇性經單不飽和，其中K係選擇性各以氟、甲基或氯單、二或三取代；

M係－Ar、－Ar^1－V－Ar^2、－Ar^1－S－Ar^{2}或－Ar^1－O－Ar^2，其中Ar、Ar^{1}與Ar^{2}彼此獨立，是爲部分飽和、完全飽和或完全不飽和五至八員環，其選擇性具有一至四個各選自氧、氮與硫之雜原子，或由兩個部分飽和、完全飽和或完全不飽和五或六員環

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（18）

稠環組成之雙環，其各選擇性具有一至四個各選自氮、硫與氧之雜原子；

若Ar、Ar^1與Ar^2部分係單環其環上，或該部分係雙環其中之一個環或兩個環上之碳具有高達三個取代基，其分別選自R^1、R^2與R^3，其中R^1、R^2與R^3係H、羥基、硝基、鹵素基、（C_1-C_6）烷氧基、（C_1-C_4）烷氧基（C_1-C_4）烷基、（C_1-C_4）烷氧基羰基、（C_1-C_7）烷基、（C_3-C_7）環烷基、（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_4）烷基、（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_4）烷醯基、甲醯基、（C_1-C_8）烷醯基、（C_1-C_6）烷醯基（C_1-C_6）烷基、（C_1-C_4）烷醯基胺基、（C_1-C_4）烷醯基羰基胺基、磺醯胺基、（C_1-C_4）烷基磺醯胺基、胺基、單-N-或二-N，N-（C_1-C_4）烷基胺基、胺基甲醯基、單-N-或二-N，N-（C_1-C_4）烷基胺基甲醯基、氰基、硫醇、（C_1-C_6）烷基硫基、（C_1-C_6）烷基亞磺醯基、（C_1-C_4）烷基磺醯基或單-N-或二-N，N-（C_1-C_4）烷基胺基亞磺醯基；

R^1、R^2與R^3係選擇性於碳上各以鹵素或羥基單、二或三取代；以及

V係一個鍵或（C_1-C_3）伸烷基，其選擇性以氫或氟單或二取代；

當K係（C_2-C_4）伸烷基，M係Ar且Ar係環戊-1-基、環己-1-基、環庚-1-基或環辛-1-基時

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（19）

，此環烷基之1－位置上不由羥基取代。

稱爲A組化合物之較佳化合物，其包含上示化合物I之化合物，其中

B係N；

A係（C_1-C_6）烷基磺醯基，（C_3-C_7）環烷基磺醯基，（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_6）烷基磺醯基，該A部分之碳上選擇性以氟基單、二或三取代；

X係苯基、噻吩基或噻唑基，該苯基、噻吩基或噻唑基選擇性以氟、氯、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基單或二取代；

W係氧基、硫基或磺醯基；

Z係羧基、（C_1-C_4）烷氧基羰基或四唑基；

K係伸甲基或伸乙基；

Ar、Ar^1與Ar^2係彼此獨立之（C_5-C_7）環烷基、苯基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、噁唑基、呋喃基、咪唑基、異噁唑基、吡嗪基或吡唑基；

R^1係鹵基、（C_1-C_6）烷氧基、（C_1-C_7）環烷基或（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_4）烷基，該（C_1-C_6）烷氧基、（C_1-C_7）環烷基或（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_4）烷基選擇性以羥基、氟或氯單、二或三經取代；以及

R^2與R^3係氯、氟、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基。

化合物中稱爲B組者包含此等化合物，其中

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（20）

A係（C_1-C_3）烷基磺醯基；

Q係

－（C_2-C_6）伸烷基－W－（C_1-C_3）伸烷基，－（C_4-C_8）伸烷基－，該－（C_4-C_8）伸烷基－選擇性由至多四個選自氟或－（C_1-C_4）烷基之取代基取代，

－X－（C_2-C_5）伸烷基－，

－（C_1-C_5）伸烷基－X－，

－(C_1-C_3)伸烷基－X－（C_1-C_3）伸烷基－，

－（C_2-C_4）伸烷基－W－X－（C_0-C_3）伸烷基－，或

－（C_0-C_4）伸烷基－X－W－（C_1-C_3）伸烷基－；

M係－Ar、－Ar^1－V－Ar^2、－Ar^1－S－Ar^2或－Ar^1－O－Ar^2，其中Ar、Ar^1與Ar^2彼此獨立，是爲苯基、吡啶基或噻吩基；

V係一個鍵或（C_1-C_2）伸烷基；

R^1係氫、氟、（C_1-C_4）烷基或（C_1-C_4）烷氧基，該（C_1-C_4）烷基或（C_1-C_4）烷氧基選擇性以羥基或氟單、二或三經取代；以及

R^2與R^3係氫或氟。

化合物B組中之特佳化合物係

7－〔（2'－羥甲基－聯苯－4－基甲基）－甲磺醯基胺基〕－庚酸；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(21)

7－｛〔（4－（3－羥基甲基－噻吩－2－基）苄基〕－甲烷磺醯基－胺基｝－庚酸，與

7－〔（2‘－氯－聯苯－4－基甲基）－甲烷磺醯基－胺基〕－庚酸。

化合物B組中之特佳化合物係其中

a．A係甲基磺醯基；

Q係正伸己基；

Z係羧基；

K係伸甲基；以及

M係4－（2－羥基甲基苯基）苯基；

b．A係甲基磺醯基；

Q係正伸己基；

Z係羧基；

K係伸甲基；以及

M係4－（3－羥基甲基噻吩－2－基）苯基；

c．A係甲基磺醯基；

Q係正伸己基；

Z係羧基；

K係伸甲基；以及

M係4－（2－氯苯基）苯基。

稱爲C組之較佳化合物包含具有上述化學式I之化合物，其中

B係N；

A係（C_1－C_6）烷基磺醯基，（C_3－C_6）環烷基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（22）

磺醯基，（Ｃ３－Ｃ６）環烷基（Ｃ１－Ｃ６）烷基磺醯基；

Ｘ係苯基、噻吩基或噻唑基，該苯基、噻吩基或噻唑基選擇性以氟、氯、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基單或二取代；

Ｗ係氧基、硫基或磺醯基；

Ｚ係羧基、（Ｃ１－Ｃ４）烷氧基羰基或四唑基；

Ｋ係（Ｃ１－Ｃ８）伸烷基或氧基（Ｃ１－Ｃ４）伸烷基，該（Ｃ１－Ｃ８）伸烷基選擇性單不飽和，其中Ｋ係選擇性各以甲基、氟或氯單、二或三取代；

Ｍ係－Ａｒ，該－Ａｒ係苯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、萘基、苯並〔ｂ〕呋喃、苯並〔ｂ〕噻吩基、茚滿基、呋喃基、苯並〔１，３〕二噁茂基、苯並咪唑基、苯並異唑基、２，３－二氫苯並〔１，４〕二喔星基、２，３－二氫苯並呋喃基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、喹啉基、異喹啉基、苯並噁唑基、苯並噻唑基、吲哚基、１，２，３，４－四氫萘基、環己基、環庚基、環丁基或色滿基；

Ｒ[1]係鹵基、（Ｃ１－Ｃ６）烷氧基、（Ｃ３－Ｃ７）環烷基（Ｃ１－Ｃ７）烷醯基或（Ｃ３－Ｃ７）環烷基（Ｃ１－Ｃ４）烷基，該（Ｃ１－Ｃ６）烷氧基、（Ｃ３－Ｃ７）環烷基（Ｃ１－Ｃ７）烷醯基或（Ｃ３－Ｃ７）環烷基（Ｃ１－Ｃ１）烷基選擇性以羥基、氟或氯單、二或三經取代；以及

Ｒ[2]與Ｒ[3]各爲羥基、鹵素、三氟甲基、（Ｃ１－Ｃ７）烷基、（Ｃ１－Ｃ４）烷氧基、（Ｃ１－Ｃ５）烷醯基、氰基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(23)

、（C3－C7）環烷基、(C3－C7)環烷基（C1－C4）烷基、甲醯基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或胺基甲醯基。

特佳之C組化合物係K非選擇性由甲基、氟或氯單、二或三經取代。

C組化合物中較佳之化合物稱爲D組，其包含此等化合物，其中

K係伸甲基；

A係（C1－C3）烷基磺醯基；

M係－Ar，該－Ar係苯基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、呋喃基、環庚基或環己基，其中Ar以至少一個R^1取代；

R^1係（C1－C7）烷基或（C1－C5）烷氧基，該（C1－C7）烷基或（C1－C5）烷氧基選擇性以羥基或氟單、二或三經取代；以及

R^2與R^3各爲氫、氟、甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基。

D組化合物中之特佳者係

7－｛〔4－（1－羥基－己基）苄基〕－甲烷磺醯基－胺基｝－庚酸，

7－[(4－丁基苄基)－甲烷磺醯基－胺基]－庚酸，

7－｛〔5－（1－羥基－己基）苯硫－2－基甲基〕－甲烷磺醯基－胺基｝－庚酸，以及

（3－｛〔（4－丁基苄基）－甲烷磺醯基－胺基〕苯基｝－庚酸。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(24)

化合物D組中較佳之化合物稱爲E組，其包含此等化合物，其中

Q係(C$_2$－C$_6$)伸烷基－W－(C$_1$－C$_3$)伸烷基；且

W係氧基。

化合物D組中較佳之化合物稱爲F組，其包含此等化合物，其中

Q係(C$_3$－C$_8$)伸烷基，該(C$_3$－C$_8$)伸烷基由一至四個氟選擇性取代。

化合物F組中之特佳化合物係其中

a．A係甲基磺醯基；

Q係正伸己基；

Z係羧基；

K係伸甲基；以及

M係4－(1－羥基－正伸己－1－基)苯基；

b．A係甲基磺醯基；

Q係正伸己基；

Z係羧基；

K係伸甲基；以及

M係4－(正－伸丁－1－基)苯基；

c．A係甲基磺醯基；

Q係正伸己基；

Z係羧基；

K係伸甲基；以及

M係5－(1－羥基－正伸己－1－基)噻嗯－2－基。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（25）

化合物D組中較佳之化合物稱爲G組，其包含此等化合物，其中

Q係－X－（C_1－C_5）伸烷基；

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物D組中較佳之化合物稱爲H組，其包含此等化合物，其中

Q係－X－（C_1－C_5）伸烷基；

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物D組中較佳之化合物稱爲I組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_3）伸烷基－X－（C_1－C_3）伸烷基；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

I組化合物中之特佳化合物中，

A係甲基磺醯基；

Q係3－伸甲基苯基甲基；

Z係羧基；

K係伸甲基；以及

M係4－（正－伸丁－1－基）苯基。

化合物D組中較佳之化合物稱爲J組，其包含此等化合物，其中

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（26）

Q係－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－（C_0－C_3）伸烷基；

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代；且

W係氧基。

化合物D組中較佳之化合物稱爲K組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_0－C_4）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基；

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代；且

W係氧基。

化合物D組中較佳之化合物稱爲L組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－W－（C_1－C_3）伸烷基；

W係氧基；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物D組中較佳之化合物稱爲M組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1－C_4）伸烷基；且

M係－Ar，且－Ar係苯基、噻唑基、吡啶基或噻

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（27）

吩基。

化合物D組中較佳之化合物稱爲O組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_3）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－；

W係氧基；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物D組中較佳之化合物稱爲P組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1－C_4）伸烷基－。

化合物D組中較佳之化合物稱爲Q組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_3）伸烷基－；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物C組中較佳之化合物稱爲R組，其包含此等化合物，其中

A係（C_1－C_3）烷基磺醯基；

K係（C_1－C_8）伸烷基；

－Ar係苯基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯並呋喃、苯並〔1，3〕二噁茂基、2，3－二氫苯並〔1，4

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（28）

〕二喔星基、2，3－二氫苯並呋喃基、苯並咪唑基、苯並〔b〕噻吩基、環戊基或環己基；以及

R^1、R^2與R^3係羥基、鹵素基、（C_1－C_4）烷氧基或（C_1－C_7）烷基。

較佳之R組化合物係

7－｛〔3－（3－氯苯基）丙基〕－甲烷磺醯基－胺基｝－庚酸，

7－｛〔3－（3，5－二氯苯基）丙基〕－甲烷磺醯基－胺基｝－庚酸，以及

5－（3－｛〔3－（3－氯苯基）丙基〕－甲烷磺醯基－胺基｝丙基）噻吩－2－基羧酸。

化合物R組中較佳之化合物稱爲S組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_2－C_6）伸烷基－W－（C_1－C_3）伸烷基－；且

W係氧基。

化合物R組中較佳之化合物稱爲T組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_3－C_8）伸烷基－，該－（C_3－C_8）伸烷基－選擇性由一至四個氟取代。

化合物T組中之特佳化合物係其中

a．A係甲基磺醯基；

Q係正伸己基；

Z係羧基；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（29 ）

K係伸丙基；以及

M係3－氯苯基；

b．A係甲基磺醯基；

Q係正伸己基；

Z係羧基；

K係伸丙基；以及

M係3，5－二氯苯基。

化合物R組中較佳之化合物稱爲U組，其包含此等化合物，其中

Q係－X－（C_1－C_5）伸烷基－；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物R組中較佳之化合物稱爲V組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_5）伸烷基－X－；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物V組中特佳之化合物係其中

A係甲基磺醯基；

Q－Z係3－（2－羥基噻吩－5－基）－正伸丙基；

K係伸丙基；以及

M係3－氯苯基。

化合物R組中較佳之化合物稱爲W組，其包含此等化合物，其中

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（30）

Q係－（C_1－C_3）伸烷基－X－（C_1－C_3）伸烷基－；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物R組中較佳之化合物稱爲X組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－（C_0－C_3）伸烷基－；

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代；且

W係氧基。

化合物R組中較佳之化合物稱爲Y組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_0－C_4）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－；

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代；且

W係氧基。

化合物R組中較佳之化合物稱爲Z組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－；

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代；且

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（31）

W係氧基。

化合物R組中較佳之化合物稱爲A1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1－C_4）伸烷基－；且

M係－Ar，－Ar係苯基、噻唑基、吡啶基或噻吩基。

化合物R組中較佳之化合物稱爲B1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－（C_0－C_3）伸烷基－；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物R組中較佳之化合物稱爲C1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_3）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－；

W係氧基；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物R組中較佳之化合物稱爲D1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1－C_4）伸烷基－。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（32 ）

化合物R組中較佳之化合物稱爲E1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_3）伸烷基－；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物C組中較佳之化合物稱爲F1組，其包含此等化合物，其中

A係（C_1－C_3）烷基磺醯基；

K係氧基（C_1－C_4）伸烷基；

－Ar係苯基、噻吩基、吡啶基、苯並〔1，3〕二噁茂基、環戊基或環己基；以及

R^1、R^2與R^3係羥基、鹵素基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、（C_1－C_4）烷氧基或（C_1－C_7）烷基。

F1組中特佳之化合物係

7－｛〔2－（3，5－二氯－苯氧基）乙基〕甲烷磺醯基－胺基｝－庚酸，

5－（3－｛〔2－（3，5－二氯－苯氧基）乙基〕甲烷磺醯基－胺基｝－噻吩－2－基羧酸，以及

N－〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－N－〔6－（1H－四唑－5－基）己基〕－甲烷磺醯胺。

化合物F1組中較佳之化合物稱爲G1組，其包含此等化合物，其中

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(33)

Q係－（C2－C6）伸烷基－W－（C1－C3）伸烷基－；且

W係氧基。

化合物F1組中較佳之化合物稱爲H1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C3－C8）伸烷基－，該－（C3－C8）伸烷基－選擇性以一至四個氟取代。

H1組化合物中特佳者係其中

A係甲基磺醯基；

Q係正伸己基；

Z係羧基；

K係氧基伸乙基；以及

M係3，5－二氯苯基。

化合物F1組中較佳之化合物稱爲I1組，其包含此等化合物，其中

Q係－X－（C1－C5）伸烷基－；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物F1組中較佳之化合物稱爲J1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C1－C5）伸烷基－X－；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

J1組化合物中特佳者係其中

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（34）

A係甲基磺醯基；

Q－Z係3－（2－羧基噻吩－5－基）－正－伸丙基；

K係羥基伸乙基；以及

M係3，5－二氯苯基。

化合物F1組中較佳之化合物稱爲K1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_5）伸烷基－X－（C_1－C_3）伸烷基－；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物F1組中較佳之化合物稱爲L1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－（C_0－C_3）伸烷基－；

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代；且

W係氧基。

化合物F1組中較佳之化合物稱爲M1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_0－C_4）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－；

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代；且

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（35）

W係氧基。

化合物F1組中較佳之化合物稱爲N1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－（C_0－C_3）伸烷基－；

W係氧基；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物F1組中較佳之化合物稱爲O1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1－C_4）伸烷基－；且

M係－Ar，該－Ar係苯基、噻唑基、吡啶基或噻吩基。

化合物F1組中較佳之化合物稱爲P1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－（C_0－C_3）伸烷基；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物F1組中較佳之化合物稱爲Q1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（36）

W係氧基；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物F1組中較佳之化合物稱爲R1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1－C_4）伸烷基。

化合物F1組中較佳之化合物稱爲S1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_3）伸烷基；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物C1組中較佳之化合物稱爲T1組，其包含此等化合物，其中

A係（C_1－C_3）烷基磺醯基；

K係（C_3－C_8）伸烷基，該（C_3－C_8）伸烷基可爲單不飽和；

－Ar係苯基、噻吩基、吡啶基、苯並〔1，3〕二噁茂基、環戊基或環己基；以及

R^1、R^2與R^3係羥基、鹵素基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、（C_1－C_4）烷氧基或（C_1－C_7）烷基。

T1組中特佳之化合物係

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（37）

反式－（4－｛〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕甲烷磺醯基－胺基｝丁氧基）醋酸，

反式－N－〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕－N－〔6－（1H－四唑－5－基）－己基〕甲烷磺醯胺，

反式－5－（3－｛〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕甲烷磺醯基－胺基｝－丙基）噻吩－2－基羧酸，以及

反式－〔3－（｛〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕甲烷磺醯基－胺基｝甲基）－苯基〕－醋酸。

化合物T1組中較佳之化合物稱爲U1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_2－C_6）伸烷基－W－（C_1－C_3）伸烷基；且

W係氧基。

U1組化合物中特佳者係其中

A係甲基磺醯基；

Q係甲基羥基－正－伸丁基；

Z係羧基；

K係反式－2－正－伸丙基；以及

M係3，5－二氯苯基。

化合物T1組中較佳之化合物稱爲V1組，其包含此等化合物，其中

Q係（C_3－C_8）伸烷基，該（C_3－C_8）伸烷基由

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（39）

等化合物，其中

Q係－（C_1－C_3）伸烷基－X－（C_1－C_3）伸烷基－；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物T1組中較佳之化合物稱爲Z1組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－（C_0－C_3）伸烷基－；

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代；且

W係氧基。

化合物T1組中較佳之化合物稱爲A2組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_0－C_4）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－；

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代；且

W係氧基。

化合物T1組中較佳之化合物稱爲B2組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－；

W係氧基；且

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（40）

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物T1組中較佳之化合物稱爲C2組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1－C_4）伸烷基－；且

M係－Ar，－Ar係苯基、噻唑基、吡啶基或噻吩基。

化合物T1組中較佳之化合物稱爲D2組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－（C_0－C_3）伸烷基－；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物T1組中較佳之化合物稱爲E2組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_3）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－；

W係氧基；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

化合物T1組中較佳之化合物稱爲F2組，其包含此等化合物，其中

Q係－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_3）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（41）

伸烷基－；且

X係噻吩基或苯基，該噻吩基或苯基各別由氟、氯、三氟甲基或甲氧基單或二取代。

稱爲H2組之較佳化合物包含具有上述化學式I之化合物，其中

B係N；

A係（C_1-C_6）烷醯基或（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_6）烷基磺醯基，該A部分之碳上選擇性以氟基單、二或三取代；

X係苯基、噻吩基或噻唑基，該苯基、噻吩基或噻唑基選擇性以氟、氯、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基單或二取代；

W係氧基、硫基或磺醯基；

Z係羧基、（C_1-C_4）烷氧基羰基或四唑基；

K係（C_1-C_8）伸烷基或羥基（C_1-C_4）伸烷基，該（C_1-C_8）伸烷基選擇性單不飽和，其中K係選擇性各以甲基、氟或氯單、二或三取代；

Ar係（C_5-C_7）環烷基、苯基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、萘基、苯並〔b〕呋喃、苯並〔b〕噻吩基、茚滿基、呋喃基、苯並〔1，3〕二噁茂基、苯並咪唑基、苯並異唑基、2，3－二氫苯並〔1，4〕二喔星基、2，3－二氫苯並呋喃基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、喹啉基、異喹啉基、苯並噁唑基、苯並噻唑基、吲哚基、1，2，3，4－四氫萘基、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（42）

環己基、環庚基、環丁基或色滿基；

Ａｒ[1]與Ａｒ[2]彼此獨立，是爲（Ｃ５－Ｃ７）環烷基、苯基、噻吩基、噻唑基、吡啶基嘧啶基、噁唑基、呋喃基、咪唑基、異噁唑基、吡嗪基或吡唑基；

Ｒ[1]係鹵基、（Ｃ１－Ｃ６）烷氧基、（Ｃ１－Ｃ７）環烷基、（Ｃ１－Ｃ７）烷醯基或（Ｃ３－Ｃ７）環烷基（Ｃ１－Ｃ４）烷基，該（Ｃ１－Ｃ６）烷氧基、（Ｃ１－Ｃ７）環烷基、（Ｃ１－Ｃ７）烷醯基或（Ｃ３－Ｃ７）環烷基（Ｃ１－Ｃ４）烷基選擇性以羥基、氟或氯單、二或三經取代；以及

Ｒ[2]與Ｒ[3]係羥基、鹵素基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、（Ｃ１－Ｃ７）烷基、（Ｃ１－Ｃ４）烷氧基、（Ｃ１－Ｃ５）烷醯基、氰基、（Ｃ３－Ｃ７）環烷基、（Ｃ３－Ｃ７）環烷基（Ｃ１－Ｃ４）烷基、甲醯基或胺基甲醯基。

特佳之Ｈ２組化合物係Ｋ非選擇性由甲基、氟或氯單、二或三經取代。

化合物Ｈ２組中較佳之化合物稱爲Ｉ２組，其包含此等化合物，其中

Ａ係（Ｃ１－Ｃ６）烷基磺醯基，（Ｃ３－Ｃ７）環烷基磺醯基，（Ｃ３－Ｃ７）環烷基（Ｃ１－Ｃ６）烷基磺醯基，該Ａ部分之碳上選擇性以羥基、（Ｃ１－Ｃ４）烷基或鹵素單、二或三取代；

Ｑ係

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（45）

磺醯基之碳上選擇性以鹵素基單、二或三取代；

K係（C_1-C_8）伸烷基；

Q係

－（C_2-C_6）伸烷基－W－（C_1-C_3）伸烷基，－（C_4-C_8）伸烷基－，該－（C_4-C_8）伸烷基－選擇性由氟或－（C_1-C_4）烷基高達四取代，

－X－（C_2-C_5）伸烷基－，

－（C_1-C_5）伸烷基－X－，

－（C_1-C_3）伸烷基－X－（C_1-C_3）伸烷基－，

－（C_2-C_4）伸烷基－W－X－（C_0-C_3）伸烷基－，

－（C_0-C_4）伸烷基－X－W－（C_1-C_3）伸烷基－，

M係－Ar，該－Ar係苯基、噻吩基、苯並呋喃基、苯並〔1，3〕二噁茂基、2，3－二氫苯並〔1，4〕二喔星基、2，3－二氫苯並呋喃基、苯並咪唑基、苯並〔b〕噻吩基、環庚基或環己基；

R^1、R^2與R^3各爲羥基、鹵素基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、（C_1-C_4）烷氧基或（C_1-C_7）烷基。

化合物H2組中較佳之化合物稱爲L2組，其包含此等化合物，其中

A係（C_1-C_6）烷醯基，該（C_1-C_6）烷醯基之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（48）

X係苯基、噻吩基或噻唑基，該苯基、噻吩基或噻唑基選擇性以氟、氯、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基單或二取代；

W係羥基、硫代基或磺醯基；

Z係羧基、（C_1-C_4）烷氧基羰基或四唑基；

K係（C_1-C_8）伸烷基或羥基（C_1-C_4）伸烷基，該（C_1-C_8）伸烷基選擇性單不飽和，其中K係選擇性各以甲基、氟或氯單、二或三取代；

Ar係（C_5-C_7）環烷基、苯基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、萘基、苯並〔b〕呋喃、苯並〔b〕噻吩基、茚滿基、呋喃基、苯並〔1，3〕二噁茂基、苯並咪唑基、苯並異唑基、2，3－二氫苯並〔1，4〕二噁星基、2，3－二氫苯並呋喃基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、喹啉基、異喹啉基、苯並噁唑基、苯並噻唑基、吲哚基、1，2，3，4－四氫萘基、環己基、環庚基、環丁基或色滿基；

Ar^1與Ar^2係彼此獨立之（C_5-C_7）環烷基、苯基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、噁唑基、呋喃基、咪唑基、異噁唑基、吡嗪基或吡唑基；

R^1係鹵基、（C_1-C_6）烷氧基、（C_3-C_7）環烷基、（C_1-C_7）烷醯基或（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_4）烷基，該（C_1-C_6）烷氧基、（C_3-C_7）環烷基、（C_1-C_7）烷醯基或（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_4）烷基選擇性以羥基、氟或氯單、二或三經取代；以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（52）

基－，

M係－Ar，該－Ar係苯基、噻吩基、苯並〔1，3〕二噁茂基、環庚基或環己基；且

R^1、R^2與R^3各爲羥基、鹵素基、三氟甲基、三氟甲氧基、（C_1－C_4）烷氧基或（C_1－C_7）烷基。

化合物N2組中較佳之化合物稱爲R2組，其包含此等化合物，其中

A係（C_1－C_6）烷醯基，A部分之碳上選擇性以鹵素基單、二或三取代；

K係氧基（C_1－C_4）伸烷基；

Q係

－（C_2－C_6）伸烷基－W－（C_1－C_3）伸烷基，

－（C_4－C_8）伸烷基－，該－（C_4－C_8）伸烷基－選擇性由氟或－（C_1－C_4）烷基高達四取代，

－X－（C_2－C_5）伸烷基－，

－（C_1－C_5）伸烷基－X－，

－（C_1－C_3）伸烷基－X－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－（C_0－C_3）伸烷基－，

－（C_0－C_4）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，

M係－Ar，該－Ar係苯基、噻吩基、苯並〔1，3〕二噁茂基、環庚基或環己基；且

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(54)

Q係正－伸己基；

Z係羧基；

K係伸甲基；且

M係4－（正－1－羥基己基）苯基。

特佳之H1化合物中

A係甲基磺醯基；

Q係正－伸己基；

Z係5－（1H－四唑基）；

K係氧基乙基；且

M係3，5－二氯苯基。

特佳之Y1化合物中

A係甲基磺醯基；

Q係3－伸甲基苯基甲基；

Z係羧基；

K係反式－2－正－伸丙基；且

M係3，5－二氯苯基。

特佳之化合物係

（3－｛〔（4－丁基苄基）－甲烷磺醯基－胺基〕甲基｝苯基）－醋酸；

7－｛〔4－（1－羥基－己基）苄基〕－甲烷磺醯基－胺基｝－庚酸；

7－〔（4－丁基壬基）－甲烷磺醯基－胺基〕－庚酸；

7－〔（2‘－氯－聯苯－4－基甲基）－甲烷磺醯基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(55)

－胺基〕－庚酸；

7－〔（丁基－苄基）－甲烷磺醯基－胺基〕－庚酸；

7－{〔2－（3，5－二氯苯氧基）乙基〕－甲烷磺醯基－胺基}－庚酸，以及

5－（3－{〔3－（3－氯苯基）丙基〕－甲烷磺醯基－胺基}丙基）噻吩－2－羧酸；

反式－〔3－（{〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕甲烷磺醯基－胺基}甲基）－苯基〕－醋酸；或

N－〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－N－〔6－（1H－四唑－5－基）己基〕－甲烷磺醯胺。

化學式I化合物之較佳劑量大約0.001至100mg／kg／日。化學式I化合物之特佳劑量大約0.01至50100mg／kg／日。

選擇性激發EP2受體亞型意指選擇性在EP1、EP2、EP3與EP4優先順序（至少5倍）之前與EP2受體亞型結合，並與該EP2受體交互作用，增加環狀AMP產生。

選擇性激動素EP2意指一種化合物，其選擇性在EP1、EP2、EP3與EP4優先順序（至少5倍）之前與EP2受體亞型結合。此外，選擇性EP2激動素與EP2受體結合並交互作用，增加環狀AMP產生。

〝存在骨質水準低情況〞一辭意指骨質水準低於World Health Organization"Assessment of Fracture Risk and its

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（59 ）

酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、葡糖酸鹽、甲烷磺酸鹽與4－甲苯磺酸鹽。該辭亦指非毒性陽離子鹽類，諸如（但不受限於）鈉、鉀、鈣、鎂、銨或質子化benzathine（N，N'－二苄基伸乙基二胺、氯、乙醇胺、二乙醇胺、伸乙基二胺、meglamine（N－甲基葡糖胺）、benethamine（N－苄基伸苯基乙胺）、六氫吡嗪或tromethamine（2－胺基－2－羥基甲基－1，3－丙二醇）。

如本文所使用“反應溶劑”與“惰性溶劑”之辭意指不會與原材料、試劑、中間產物或產物以對於所需產物不利之方式交互反應之溶劑。

專有名詞中所使用之附加負號或正號表示特殊立體異構物之平面極性光旋轉方向。

熟知本技藝者將會瞭解本發明化合物可包含一或多種存在立體化學或幾何結構之原子，使立體異構物與結構異構物增加。所有此種異構物與混合物可包括於本發明中。本發明化合物之水合物亦包括在內。

熟知本技藝者將會瞭解併用本發明化合物中所列之含雜原子取代基會使其於物理條件下較不安定（例如含縮醛或動物鍵結）。因此，此種化合物較不佳。

DTT意指二硫基蘇糖醇。DMSO意指二甲基亞碸。EDTA意指四醋酸伸乙基二胺。

本發明之方法可以生成骨骼使骨折率降低。本發明對於本技藝之重要貢獻係提出增加骨骼生成以避免、延緩骨質疏鬆症與相關骨骼疾病及／或使其復原之化合物與方法

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（104）

胺基〕－庚酸

ＩＶ．７－〔（２‘－羥基甲基－雙苯－４－基甲基）－甲烷磺醯基－胺基〕－庚酸

Ｖ．７－〔（４－丁基－苄基）－甲烷磺醯基－胺基〕－庚酸

ＶＩ．７－｛〔２－（３，５－二氯苯氧基）乙基〕－甲烷磺醯基－胺基｝－庚酸

ＶＩＩ．５－（３－｛〔３－（３－氯苯基）丙基〕－甲烷磺醯基－胺基｝丙基）噻吩－２－羧酸

ＶＩＩＩ．〔３－（｛〔３－（３，５－二氯－苯基）－烯丙基〕甲烷磺醯基－胺基｝甲基）－苯基〕－醋酸

ＩＸ．Ｎ－〔２－（３，５－二氯－苯氧基）－乙基〕－Ｎ－〔６－（１Ｈ－四唑－５－基）己基〕－甲烷磺醯胺

上述化合物對於ＥＰ２受體亞型之選擇性爲ＥＰ１、ＥＰ３與ＥＰ４受體亞型的５倍。上述化合物於上述骨質疏鬆症之動物模式中亦提高環狀ＡＭＰ產生，並明顯提高骨骼形成與體內骨骼礦物密度。

本發明化合物可經由任何全身性或局部性（例如骨折、截骨或整形手術處）傳送本發明化合物之方法施用。該方法包括口服、腸外給藥、十二指腸內給藥等。一般而言，本發明化合物係口服，但是若口服無法達成立即目標或病患無法吸收該藥物時，可使用非經腸給藥（例如靜脈內、肌內、皮下或骨髓內給藥或施用於骨折處）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

92.8.22
補充
A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

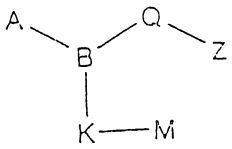
附件：ψ

第 86119114 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

民國 92 年 8 月 >>日修正

1．一種用以治療具有骨質水準低情況之哺乳類的藥學組成物，其包括治療有效量之如式 I 化合物的選擇性 EP2 受體亞型激動素：



化學式 I

或其藥學上可接受鹽或其前驅藥

其中，其係（i）：

B 係 N；

A 係（C_1-C_6）烷基磺醯基，（C_3-C_7）環烷基磺醯基，（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_6）烷基磺醯基，該 A 部分之碳上選擇性以羥基、（C_1-C_4）烷基或鹵素單、二或三取代；

Q 係

－（C_2-C_6）伸烷基－W－（C_1-C_3）伸烷基，

－（C_3-C_8）伸烷基－，該－（C_3-C_8）伸烷基－選擇性由至多四個選自氟或－（C_1-C_4）烷基之取代基取代，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

－X－（C_1－C_5）伸烷基－，

－（C_1－C_5）伸烷基－X－，

－（C_1－C_3）伸烷基－X－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_2－C_4）伸烷基－W－X－（C_0－C_3）伸烷基－，

－（C_0－C_4）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_2－C_5）伸烷基－W－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，其中兩個W彼此獨立，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1－C_4）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－（C_0－C_5）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1－C_4）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－X－（C_0－C_3）伸烷基－；

W係氧基、硫基、亞磺酸基、磺醯基、胺基磺醯基、－單－N－（C_1－C_4）伸烷基胺基磺醯基、磺醯基胺基、N－（C_1－C_4）伸烷基磺醯基胺基、甲醯胺基、N－（C_1－C_4）伸烷基甲醯胺基、甲醯胺基氧基、N－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

（C_1-C_4）伸烷基甲醯胺基氧基、胺基甲醯基、－單－N－（C_1-C_4）伸烷基胺基甲醯基、胺基甲醯基氧基、或－單－N－（C_1-C_4）伸烷基胺基甲醯基氧基，其中W的烷基選擇性於碳上以一至三個氟取代；

X係五或六員芳族環，其選擇性具有一或兩個各別選自氧、氮與硫之雜原子；該環選擇性以鹵素、（C_1-C_3）烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羥基、（C_1-C_4）烷氧基或胺基甲醯基單或二取代；

Z係羧基、（C_1-C_6）烷氧基羰基、四唑基、1，2，4－噁二唑基、5－酮基－1，2，4－噁二唑基、（C_1-C_4）烷基磺醯基胺基甲醯基或苯基磺醯基胺基甲醯基；

K係一個鍵、（C_1-C_8）伸烷基、硫（C_1-C_4）伸烷基或氧基（C_1-C_4）伸烷基，該（C_1-C_8）伸烷基選擇性經單不飽和，其中K係選擇性各以氟、甲基或氯單、二或三取代；

M係－Ar、－Ar^1－V－Ar^2、－Ar^1－S－Ar^2或－Ar^1－O－Ar^2，其中Ar、Ar^1與Ar^2彼此獨立，是爲部分飽和、完全飽和或完全不飽和五至八員環，其選擇性具有一至四個各選自氧、氮與硫之雜原子，或由兩個部分飽和、完全飽和或完全不飽和五或六員環稠環組成之雙環，其各選擇性具有一至四個各選自氮、硫與氧之雜原子；

若Ar、Ar^1與Ar^2部分係單環其環上，或該部分

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

係雙環其中之一個環或兩個環上之碳具有高達三個取代基，其分別選自R^1、R^2與R^3，其中R^1、R^2與R^3係羥基、硝基、鹵素基、（C_1-C_6）烷氧基、（C_1-C_4）烷氧基（C_1-C_4）烷基、（C_1-C_4）烷氧基羰基、（C_1-C_7）烷基、（C_3-C_7）環烷基、（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_4）烷基、（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_4）烷醯基、甲醯基、（C_1-C_8）烷醯基、（C_1-C_6）烷醯基（C_1-C_6）烷基、（C_1-C_4）烷醯基胺基、（C_1-C_4）烷醯基羰基胺基、磺醯胺基、（C_1-C_4）烷基磺醯胺基、胺基、單－N－或二－N，N－（C_1-C_4）烷基胺基、胺基甲醯基、單－N－或二－N，N－（C_1-C_4）烷基胺基甲醯基、氰基、硫醇、（C_1-C_6）烷基硫基、（C_1-C_6）烷基亞磺醯基、（C_1-C_4）烷基磺醯基或單－N－或二－N，N－（C_1-C_4）烷基胺基亞磺醯基；

R^1、R^2與R^3係選擇性於碳上各以鹵素或羥基單、二或三取代；以及

V係一個鍵或（C_1-C_3）伸烷基，其選擇性以氫或氟單或二取代；

但是當K爲（C_2-C_4）伸烷基，M係Ar且Ar係環戊－1－基、環己－1－基、環庚－1－基或環辛－1－基時，此環烷基之1－位置上不由羥基取代；

或（ii）：

B係N；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

A係（C_1-C_6）烷醯基或（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_6）烷醯基，該A部分之碳上選擇性以羥基或鹵素單、二或三取代；

Q係

－（C_2-C_6）伸烷基－W－（C_1-C_3）伸烷基，

－（C_4-C_8）伸烷基－，該－（C_4-C_8）伸烷基－選擇性由至多四個選自氟或－（C_1-C_4）烷基之取代基取代，

－X－（C_2-C_5）伸烷基－，

－（C_1-C_5）伸烷基－X－，

－（C_1-C_3）伸烷基－X－（C_1-C_3）伸烷基－，

－（C_2-C_4）伸烷基－W－X－（C_0-C_3）伸烷基－，

－（C_0-C_4）伸烷基－X－W－（C_1-C_3）伸烷基－，

－（C_2-C_5）伸烷基－W－X－W－（C_1-C_3）伸烷基－，其中兩個W彼此獨立，

－（C_1-C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1-C_4）伸烷基－，

－（C_1-C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0-C_2）伸烷基－X－（C_0-C_5）伸烷基－，

－（C_1-C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0-C_2）伸烷基－X－W－（C_1-C_3）伸烷基－，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

－（C_1-C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1-C_4）伸烷基－，

－（C_1-C_4）伸烷基－伸乙基－X－（C_0-C_3）伸烷基－；

W係氧基、硫基、亞磺酸基、磺醯基、胺基磺醯基、－單－N－（C_1-C_4）伸烷基胺基磺醯基、磺醯基胺基、N－（C_1-C_4）伸烷基磺醯基胺基、甲醯胺基、N－（C_1-C_4）伸烷基甲醯胺基、甲醯胺基氧基、N－（C_1-C_4）伸烷基甲醯胺基甲基、胺基甲醯基、－單－N－（C_1-C_4）伸烷基胺基甲醯基、胺基甲醯基氧基、或－單－N－（C_1-C_4）伸烷基胺基甲醯基氧基，其中W的烷基選擇性於碳上以一至三個氟取代；

X係五或六員芳族環，其選擇性具有一或兩個各別選自氧、氮與硫之雜原子；該環選擇性以鹵素、（C_1-C_3）烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羥基、（C_1-C_4）烷氧基或胺基甲醯基單或二取代；

Z係羧基、（C_1-C_6）烷氧基羰基、四唑基、1，2，4－噁二唑基、5－酮基－1，2，4－噁二唑基、（C_1-C_4）烷基磺醯基胺基甲醯基或苯基磺醯基胺基甲醯基；

K係一個鍵、（C_1-C_8）伸烷基、硫（C_1-C_4）伸烷基或氧基（C_1-C_4）伸烷基，該（C_1-C_8）伸烷基選擇性經單不飽和，其中K係選擇性各以氟、甲基或氯單、二或三取代；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

M係－Ar、－Ar^{1}－V－Ar^{2}、－Ar^{1}－S－Ar^{2}或－Ar^{1}－O－Ar^{2}，其中Ar、Ar^{1}與Ar^{2}彼此獨立，是爲部分飽和、完全飽和或完全不飽和五至八員環，其選擇性具有一至四個各選自氧、氮與硫之雜原子，或由兩個部分飽和、完全飽和或完全不飽和五或六員環稠環組成之雙環，其各選擇性具有一至四個各選自氮、硫與氧之雜原子；

若Ar、Ar^{1}與Ar^{2}部分係單環其環上，或該部分係雙環其中之一個環或兩個環上之碳具有高達三個取代基，其分別選自R^{1}、R^{2}與R^{3}，其中R^{1}、R^{2}與R^{3}係H、羥基、硝基、鹵素基、（C$_{1}$－C$_{6}$）烷氧基、（C$_{1}$－C$_{4}$）烷氧基（C$_{1}$－C$_{4}$）烷基、（C$_{1}$－C$_{4}$）烷氧基羰基、（C$_{1}$－C$_{7}$）烷基、（C$_{3}$－C$_{7}$）環烷基、（C$_{3}$－C$_{7}$）環烷基（C$_{1}$－C$_{4}$）烷基、（C$_{3}$－C$_{7}$）環烷基（C$_{1}$－C$_{4}$）烷醯基、甲醯基、（C$_{1}$－C$_{8}$）烷醯基、（C$_{1}$－C$_{6}$）烷醯基（C$_{1}$－C$_{6}$）烷基、（C$_{1}$－C$_{4}$）烷醯基胺基、（C$_{1}$－C$_{4}$）烷醯基羰基胺基、磺醯胺基、（C$_{1}$－C$_{4}$）烷基磺醯胺基、胺基、單－N－或二－N，N－（C$_{1}$－C$_{4}$）烷基胺基、胺基甲醯基、單－N－或二－N，N－（C$_{1}$－C$_{4}$）烷基胺基甲醯基、氰基、硫醇、（C$_{1}$－C$_{6}$）烷基硫基、（C$_{1}$－C$_{6}$）烷基亞磺醯基、（C$_{1}$－C$_{4}$）烷基磺醯基或單－N－或二－N，N－（C$_{1}$－C$_{4}$）烷基胺基亞磺醯基；

R^{1}、R^{2}與R^{3}係選擇性於碳上各以鹵素或羥基單、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

二或三取代；以及

V係一個鍵或（C_1-C_3）伸烷基，其選擇性以氫或氟單或二取代；

但是當K爲（C_2-C_4）伸烷基，M係Ar且Ar係環戊－1－基、環己－1－基、環庚－1－基或環辛－1－基時，此環烷基之1－位置上不由羥基取代；

但是不包括6－〔（3－苯基－丙基）－（2－丙基－戊醯基）胺基〕－己酸與其乙酯

或（iii）

B係C（H）；

A係（C_1-C_6）烷醯基或（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_6）烷醯基，該A部分之碳上選擇性以羥基或鹵素單、二或三取代；

Q係

－（C_2-C_6）伸烷基－W－（C_1-C_3）伸烷基，

－（C_4-C_8）伸烷基－，該－（C_4-C_8）伸烷基－選擇性由至多四個選自氟或－（C_1-C_4）烷基之取代基取代，

－X－（C_2-C_5）伸烷基－，

－（C_1-C_5）伸烷基－X－，

－（C_1-C_3）伸烷基－X－（C_1-C_3）伸烷基－，

－（C_2-C_4）伸烷基－W－X－（C_0-C_3）伸烷基－，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

（C_0 C_4）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_2－C_5）伸烷基－W－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，其中兩個W彼此獨立，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1－C_4）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－（C_0－C_5）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_0－C_2）伸烷基－X－W－（C_1－C_3）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－（C_1－C_4）伸烷基－，

－（C_1－C_4）伸烷基－伸乙基－X－（C_0－C_3）伸烷基－；

W係氧基、硫基、亞磺酸基、磺醯基、胺基磺醯基、－單－N－（C_1－C_4）伸烷基胺基磺醯基、磺醯基胺基、N－（C_1－C_4）伸烷基磺醯基胺基、甲醯胺基、N－（C_1－C_4）伸烷基甲醯胺基、甲醯胺基氧基、N－（C_1－C_4）伸烷基甲醯胺基氧基、胺基甲醯基、－單－N－（C_1－C_4）伸烷基胺基甲醯基、胺基甲醯基氧基、或－單－N－（C_1－C_4）伸烷基胺基甲醯基氧基，其中W的烷基選擇性於碳上以一至三個氟取代；

X係五或六員芳族環，其選擇性具有一或兩個各別選自氧、氮與硫之雜原子；該環選擇性以鹵素、（C_1－C_3

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

）烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羥基、（C_1-C_4）烷氧基或胺基甲醯基單或二取代；

Z係羧基、（C_1-C_6）烷氧基羰基、四唑基、1，2，4－噁二唑基、5－酮基－1，2，4－噁二唑基、（C_1-C_4）烷基磺醯基胺基甲醯基或苯基磺醯基胺基甲醯基；

K係一個鍵、（C_1-C_8）伸烷基、硫（C_1-C_4）伸烷基或氧基（C_1-C_4）伸烷基，該（C_1-C_8）伸烷基選擇性經單不飽和，其中K係選擇性各以氟、甲基或氯單、二或三取代；

M係－Ar、－Ar^1－V－Ar^2、－Ar^1－S－Ar^2或－Ar^1－O－Ar^2，其中Ar、Ar^1與Ar^2彼此獨立，是爲部分飽和、完全飽和或完全不飽和五至八員環，其選擇性具有一至四個各選自氧、氮與硫之雜原子，或由兩個部分飽和、完全飽和或完全不飽和五或六員環稠環組成之雙環，其各選擇性具有一至四個各選自氮、硫與氧之雜原子；

若Ar、Ar^1與Ar^2部分係單環其環上，或該部分係雙環其中之一個環或兩個環上之碳具有高達三個取代基，其分別選自R^1、R^2與R^3，其中R^1、R^2與R^3係H、羥基、硝基、鹵素基、（C_1-C_6）烷氧基、（C_1-C_4）烷氧基（C_1-C_4）烷基、（C_1-C_4）烷氧基羰基、（C_1-C_7）烷基、（C_3-C_7）環烷基、（C_3-C_7）環烷基（C_1-C_4）烷基、（C_3-C_7）環烷基（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

C_1 C_4）烷醯基、甲醯基、（C_1-C_8）烷醯基、（C_1-C_6）烷醯基（C_1-C_6）烷基、（C_1-C_4）烷醯基胺基、（C_1-C_4）烷醯基羰基胺基、磺醯胺基、（C_1-C_4）烷基磺醯胺基、胺基、單－N－或二－N，N－（C_1-C_4）烷基胺基、胺基甲醯基、單－N－或二－N，N－（C_1-C_4）烷基胺基甲醯基、氰基、硫醇、（C_1-C_6）烷基硫基、（C_1-C_6）烷基亞磺醯基、（C_1-C_4）烷基磺醯基或單－N－或二－N，N－（C_1-C_4）烷基胺基亞磺醯基；

R^1、R^2與R^3係選擇性於碳上各以鹵素或羥基單、二或三取代；以及

V係一個鍵或（C_1-C_3）伸烷基，其選擇性以氫或氟單或二取代；

當K係（C_2-C_4）伸烷基，M係Ar且Ar係環戊－1－基、環己－1－基、環庚－1－基或環辛－1－基時，此環烷基之1－位置上不由羥基取代。

2．如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其係用於治療骨質疏鬆症、截骨、兒童原發性骨質流失或伴隨齒周膜病之骨質流失。

3．如申請專利範圍第2項之藥學組成物，其係用於治療骨質疏鬆症。

4．如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該哺乳類係人類。

5．如申請專利範圍第4項之藥學組成物，其中該人

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

類係停經後女性或大於６０歲男性。

６．如申請專利範圍第１項之藥學組成物，其中該ＥＰ２激動素對於ＥＰ２受體亞型之選擇性至少爲ＥＰ１、ＥＰ３與ＥＰ４受體亞型的１０倍。

７．如申請專利範圍第６項之藥學組成物，其中該ＥＰ２激動素對於ＥＰ２受體亞型之選擇性至少爲ＥＰ１、ＥＰ３與ＥＰ４受體亞型的１００倍。

８．如申請專利範圍第１項之藥學組成物，其中所施用之ＥＰ２激動素大約０．００１至１００ｍｇ／ｋｇ／日。

９．如申請專利範圍第１項之藥學組成物，其中所施用之ＥＰ２激動素大約０．００１至５０ｍｇ／ｋｇ／日。

１０．如申請專利範圍第１項之藥學組成物，其中該ＥＰ２激動素係

（３－｛〔（４－丁基苄基）－甲烷磺醯基－胺基〕甲基｝苯基）－醋酸；

７－｛〔４－（１－羥基－己基）苄基〕－甲烷磺醯基－胺基｝－庚酸；

７－〔（４－羥基－壬基）－甲烷磺醯基－胺基〕－庚酸；

７－〔（２‘－羥基甲基－聯苯－４－基甲基）－甲烷磺醯基－胺基〕－庚酸；

７－〔（４－丁基－苄基）－甲烷磺醯基－胺基〕－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

庚酸；

7－｛〔2－（3，5－二氯苯氧基）乙基〕－甲烷磺醯基－胺基｝－庚酸，以及

5－（3－｛〔3－（3－氯苯基）丙基〕－甲烷磺醯基－胺基｝丙基）噻吩－2－羧酸；

反式－〔3－（｛〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕甲烷磺醯基－胺基｝甲基）－苯基〕－醋酸；或

N－〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－N－〔6－（1H－四唑－5－基）己基〕－甲烷磺醯胺。

11．如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其係用於治療二級骨質疏鬆症。

12．如申請專利範圍第11項之藥學組成物，其係用於治療類皮質糖誘發之骨質疏鬆症、甲狀腺機能亢進誘發之骨質疏鬆症、固定型誘發之骨質疏鬆症、肝素誘發之骨質疏鬆症或免疫抑制誘發之骨質疏鬆症。

13．一種用以治療哺乳類骨折之藥學組成物，其包括一種治療有效量之如式I化合物的選擇性EP2亞型激動素，其中該式I化合物如申請專利範圍第1項定義。

14．如申請專利範圍第13項之藥學組成物，其中將EP2激動素局部施用於骨折處。

15．如申請專利範圍第13項之藥學組成物，其中該哺乳類係人類。

16．如申請專利範圍第13項之藥學組成物，其中該EP2激動素對於EP2受體亞型之選擇性至少爲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

ＥＰ１、ＥＰ３與ＥＰ４受體亞型的１０倍。

１７．如申請專利範圍第１３項之藥學組成物，其中該ＥＰ２激動素對於ＥＰ２受體亞型之選擇性至少爲ＥＰ１、ＥＰ３與ＥＰ４受體亞型的１００倍。

１８．如申請專利範圍第１３項之藥學組成物，其中所施用之ＥＰ２激動素大約０．０１至１０ｍｇ／ｋｇ／日。

１９．一種用以加強哺乳類顏面重建、上頷重建或下頷重建後之骨骼治療、長骨伸展、骨移治療率、彌補物向內生長或椎骨骨性接合之藥學組成物，其包括治療有效量之如式Ｉ化合物的選擇性ＥＰ２受體亞型激動素，其中該式Ｉ化合物如申請專利範圍第１項定義。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（1）

實施例1

7－〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

步驟A：烷基化作用

7－〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸乙酯

將7－甲磺醯基－胺基－庚酸乙酯（250毫克，1.0毫莫耳）在DMF（2毫升）中所成之溶液，滴入0°C下在DMF中之NaH（48毫克，1.19毫莫耳，在油中60%）中。在室溫下予以攪拌45分鐘後，將1－溴甲基－4－丁基－苯（271毫克，1.19毫莫耳）滴入其中。攪拌該反應液2小時，並抽真空移除DMF。以CH_2Cl_2稀釋餘留物，並連續以1N HCl（1x）、水（2x）及鹽水（1x）清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮。以徑向層析法（15%EtOAc／己烷至40%EtOAc／己烷）純化產物，而得步驟A之標題化合物（379毫克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.12－7.30（m，4H），

4.35（s，2H），4.12（q，2H），

3.10－3.19（m，2H），

2.80（s，3H），2.60（t，2H），

2.25（t，2H），

1.46－1.62（m，7H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（２）

１．１８－１．３９（ｍ，６Ｈ），

０．９２（ｔ，３Ｈ）；ＭＳ　４１５（Ｍ＋１８）

。

步驟Ｂ：酯水解作用

７－〔（４－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

將ＮａＯＨ（１．０毫升，５Ｎ）加入步驟Ａ標題化合物（３７９毫克，０．９５毫莫耳）在ＭｅＯＨ（６毫升）中所成之溶液中。於室溫下攪拌該反應液２４小時，並以含水ＨＣｌ（１Ｎ）酸化之。抽真空移除ＭｅＯＨ，並將餘留物溶於CH_2Cl_2中。連續以ＨＣｌ（１Ｎ，１ｘ）、水（２ｘ）及鹽水（１ｘ）清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮。以徑向層析法（CH_2Cl_2至６％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）進行純化處理，而得標題化合物（３５６毫克）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

７．３０－７．１２（ｍ，４Ｈ），

４．３５（ｓ，２Ｈ），

３．１０－３．１９（ｍ，２Ｈ），

２．８０（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｔ，２Ｈ），

２．３１（ｔ，２Ｈ），

１．４８－１．６５（ｍ，７Ｈ），

１．２０－１．４０（ｍ，６Ｈ），

０．９７（ｔ，３Ｈ）；ＭＳ　３８７（Ｍ＋１８）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（3）

。

實施例2－44

實施例2－44係利用示意圖1及2中所述之方法，以類似於實施例1的方式但如所示改變步驟A中之反應溫度及時間，而由適當之起始物製得。

實施例2

（3－{〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.32－7.14（m，5H），

4.32（s，2H），4.29（s，2H），

3.66（s，2H），2.76（s，3H），

2.60（t，2H），1.59（m，2H），

1.34（m，2H），0.93（t，3H）；

MS 388（M+）

實施例3

7－{〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸

步驟A：室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.00（m，1H），6.80（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（4）

4.12（t，2H），3.60（t，2H），
3.26（t，2H），2.90（s，3H），
2.37（t，2H），1.65（m，4H），
1.39（m，4H）；MS 412（M+）。

實施例4

4－（2－｛〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－乙基）－苯甲酸

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
8.02（d，2H），7.30（d，2H），
7.20（s，1H），7.19（s，2H），
6.39（d，1H），6.08（m，1H），
3.94（m，2H），3.50（t，2H），
3.00（t，2H），2.78（s，3H）。

實施例5

7－〔甲磺醯基－（4－三氟甲基－苄基）－胺基〕－庚酸

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.60（d，2H），7.48（d，2H），
4.41（s，2H），3.16（t，2H），
2.87（s，3H），2.29（t，2H），
1.40－1.61（m，4H），
1.13－1.33（m，4H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（5）

實施例6

反式－7－〔甲磺醯基－（3－苯基－烯丙基）－胺基〕－庚酸

步驟A：90°C下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.2－7.4（m，5H），

6.59（d，1H），

6.12－6.21（m，1H），

4.0（d，2H），3.21（t，2H），

2.32（t，2H），

1.55－1.70（m，4H），

1.27－1.40（m，4H）；

MS 338.1（M－1）。

實施例7

反式－（4－｛〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丁氧基）－醋酸

步驟A：100°C下反應2小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.37（m，2H），7.23（m，1H），

6.42－6.52（m，1H），

6.15－6.28（m，1H），

3.96（m，4H），3.52（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（６）

３．２３（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），
１．５５－１．７２（ｍ，４Ｈ）；
ＭＳ　４１１．５（Ｍ＋１）。

實施例８

７－｛〔４－（１－羥基－己基）－苄基〕－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

步驟Ａ：９０°Ｃ下反應２４小時。熔點６８－７０℃；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ
７．２０－７．３８（ｍ，４Ｈ），
４．６２－４．６６（ｍ，１Ｈ），
４．３４（ｓ，２Ｈ），
３．１０－３．１８（ｍ，２Ｈ），
２．９４（ｓ，１Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），
２．１７－２．３９（ｍ，３Ｈ），
１．１０－１．８３（ｍ，１６Ｈ），
０．８０－０．９０（ｍ，３Ｈ）。

實施例９

７－〔甲磺醯基－（２’－三氟甲基－聯苯基－４－基甲基）－胺基〕－庚酸

步驟Ａ：室溫下反應２４小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（7）

7.75－7.23（m，8H），
4.46（s，2H），3.21（t，2H），
2.84（s，3H），2.34（t，2H），
1.57（m，4H），1.28（m，4H）。

實施例10

7－〔（2'，6'－二氯－聯苯基－4－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

步驟A：室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（$CDCl_3$，400MHz）δ
7.60－7.20（m，7H），
4.41（s，2H），3.21（t，2H），
2.82（s，3H），2.30（t，2H），
1.56（m，4H），1.27（m，4H）；
MS 458（M+）。

實施例11

7－〔甲磺醯基－（2－苯氧基－乙基）－胺基〕－庚酸

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.25－7.36（m，2H），
6.85－7.03（m，3H），
4.11（t，2H），3.62（t，2H），
3.27（t，2H），2.91（s，3H），
2.34（t，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（８）

１．７２－１．５４（ｍ，４Ｈ），

１．４５－１．２５（ｍ，４Ｈ）。

實施例１２

７－〔（甲磺醯基）〔〔４－（２－吡啶基）苯基〕甲基〕胺基〕－庚酸鹽酸鹽

步驟Ａ：室溫下反應４５分鐘。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

８．７２（ｂｓ，１Ｈ），

７．６４－７．９５（ｍ，４Ｈ），

７．４８（ｄ，２Ｈ），

７．２１－７．３２（ｍ，１Ｈ），

４．４０（ｓ，２Ｈ），３．１４（ｔ，２Ｈ），

２．８５（ｓ，３Ｈ），

２．１５－２．３５（ｍ，２Ｈ），

１．４０－１．６０（ｍ，４Ｈ），

１．０８－１．３０（ｍ，４Ｈ）。

實施例１３

７－〔甲磺醯基－（５－苯基－戊基）－胺基〕－庚酸

步驟Ａ：室溫下反應２小時及７０°Ｃ下反應１８小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．２８－７．１４（ｍ，５Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（９）

３．１２（ｍ，４Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），
２．６０（ｔ，２Ｈ），２．３４（ｔ，２Ｈ），
１．６２（ｍ，８Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ）。

實施例１４

７－｛〔２－（２，４－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸

步驟Ａ：６５°Ｃ下反應２０小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ
７．３３（ｄ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，１Ｈ），
６．８３（ｄ，１Ｈ），４．１３（ｔ，２Ｈ），
３．６２（ｔ，２Ｈ），３．３１（ｔ，２Ｈ），
２．９４（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｍ，２Ｈ），
１．６１（ｍ，４Ｈ），１．３３（ｍ，４Ｈ）。

實施例１５

反式－〔３－（｛〔３－（３，５－二氯－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ
７．３２－７．１３（ｍ，７Ｈ），
６．３３（ｄ，１Ｈ），６．０９（ｍ，１Ｈ），
４．３８（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｄ，２Ｈ），
３．６１（ｓ，２Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（10）

實施例16

7－{〔3－（3，5－二氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸

步驟A：60°C下反應72小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.25（s，1H），7.19（s，2H），

3.15（m，4H），2.81（s，3H），

2.60（t，2H），2.34（t，2H），

1.89（m，2H），1.60（m，4H），

1.32（m，4H）。

實施例17

〔3－（{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－甲基）－苯基〕－醋酸

步驟A：室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.31－6.91（m，8H），

4.34（s，2H），3.64（s，2H），

3.18（t，2H），2.81（s，3H），

2.49（t，2H），1.78（m，2H）；

MS 413（M＋18）

實施例18

7－〔（2－茚滿－2－基－乙基）－甲磺醯基－胺基〕

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（11）

－庚酸

步驟A：室溫下反應4小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.13（m，4H），3.24（t，2H），

3.17（t，2H），3.08（m，2H），

2.83（s，3H），2.62（m，2H），

2.48（m，1H），2.35（t，2H），

1.81（m，2H），1.62（m，4H），

1.37（m，4H）。

實施例19

7－〔甲磺醯基－（4－苯基－丁基）－胺基〕－庚酸

步驟A：60°C下反應72小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.26（m，2H），7.17（m，3H），

3.16（t，2H），3.10（t，2H），

2.78（s，3H），2.63（t，2H），

2.34（t，2H），

1.70－1.51（m，8H），

1.32（m，4H）。

實施例20

〔3－（{〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－甲基）－苯基〕－醋酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（12）

步驟A：室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.27（m，5H），4.48（s，2H），

3.97（t，2H），3.64（s，2H），

3.57（t，2H），2.92（s，3H）。

實施例21

4－（4－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－苯基）－丁酸

步驟A：室溫下反應1小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.32－6.97（m，8H），

3.67（t，2H），2.85（s，3H），

2.68（t，2H），2.63（t，2H），

2.40（t，2H），1.97（m，2H），

1.77（m，2H）。

實施例22

〔2－（2－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－乙基）－苯氧基〕－醋酸

步驟A：室溫下反應1小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.29－6.71（m，8H），

4.64（s，2H），3.44（t，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（13）

3.23（m，2H），2.95（t，2H），
2.71（s，3H），2.58（t，2H），
1.89（m，2H）。

實施例23

〔3－（｛甲磺醯基－〔3－（3－三氟甲基－苯基）－丙基〕－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸

步驟A：室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（$CDCl_3$，400MHz）δ
7.42－7.21（m，4H），
4.34（s，2H），3.62（s，2H），
3.22（t，2H），2.81（s，3H），
2.56（t，2H），1.79（m，2H）；
MS 447（M＋18）。

實施例24

｛4－〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－丁氧基｝－醋酸

步驟A：100°C下反應2小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.23（m，2H），7.14（m，2H），
4.34（s，2H），4.03（s，2H），
3.48（t，2H），3.19（t，2H），
2.79（s，3H），2.59（t，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（14）

1.57（m，6H），1.32（m，2H），
0.91（t，3H）；MS 370（M－1）。

實施例25

5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：100°C下反應5小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.71（m，1H），
7.24－7.15（m，3H），
7.03（m，1H），6.83（m，1H），
3.19（m，4H），2.89（t，2H），
2.81（s，3H），2.61（t，2H），
1.94（m，4H）。

實施例26

7－{〔5－（1－羥基－己基）－噻吩－2－基甲基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
6.87（d，1H），6.81（d，1H），
4.86（t，1H），4.53（s，2H），
3.20（t，2H），2.76（s，3H），
2.33（t，2H），1.79（m，2H），
1.22－1.68（m，14H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（15）

0.82－0.92（m，3H）。

實施例27

5－｛3－〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸

步驟A：100°C下反應4小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.65（s，1H），7.20（m，4H），

6.68（s，1H），4.33（s，2H），

3.22（m，2H），2.81（m，5H），

2.59（m，2H），1.84（m，2H），

1.57（m，2H），1.33（m，2H），

0.91（m，3H）；MS 408（M－1）。

實施例28

反式－7－｛〔3－（3，5－二氟－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.87（m，2H），6.70（m，1H），

6.50（d，1H），

6.14－6.25（m，1H），

3.98（d，2H），3.20（t，2H），

2.85（s，3H），2.32（t，2H），

1.61（m，4H），1.35（m，4H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（16）

實施例２９

７－｛〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸

步驟Ａ：室溫下反應２４小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．０４－７．３０（ｍ，４Ｈ），

３．１５（ｍ，４Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），

２．６２（ｔ，２Ｈ），２．３５（ｔ，２Ｈ），

１．９０（ｍ，２Ｈ），

１．５０－１．６７（ｍ，４Ｈ），

１．２５－１．４０（ｍ，４Ｈ）。

實施例３０

反式－５－（３－｛〔３－（３，５－二氯－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧酸

步驟Ａ：１００°Ｃ下反應４小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ

７．１５－７．４６（ｍ，４Ｈ），

６．７９（ｓ，１Ｈ），６．５５（ｄ，１Ｈ），

６．３５（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｄ，２Ｈ），

３．２９（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｍ，５Ｈ），

１．９９（ｍ，２Ｈ）；

ＭＳ　４４７．７（Ｍ－１）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（17）

實施例３１

７－〔（４－異丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

步驟Ａ：室溫下反應７２小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．２４（ｄ，２Ｈ），７．１２（ｄ，２Ｈ），

４．３２（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｔ，２Ｈ），

２．７９（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｄ，２Ｈ），

２．３０（ｔ，２Ｈ），１．８５（ｍ，１Ｈ），

１．４５－１．６２（ｍ，４Ｈ），

１．１６－１．３２（ｍ，４Ｈ），

０．９０（ｄ，６Ｈ）。

實施例３２

７－｛〔３－（２－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸

步驟Ａ：室溫下反應２４小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．１０－７．３９（ｍ，４Ｈ），

３．２２（ｔ，２Ｈ），３．１０（ｔ，２Ｈ），

２．８２（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｔ，２Ｈ），

２．３５（ｔ，２Ｈ），

１．８６－２．００（ｍ，２Ｈ），

１．５２－１．７０（ｍ，４Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（18）

1.28－1.45（M，4H）；

MS 376（M＋1）。

實施例33

7－〔（2'－氯－聯苯基－4－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

步驟A：室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.21－7.50（m，8H），

4.44（s，2H），

3.15－3.26（m，2H），

2.86（s，3H），

2.27－2.38（m，2H），

1.48－1.68（m，5H），

1.20－1.38（m，4H）。

實施例34

7－〔（4－苄基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.13－7.30（m，9H），

4.32（s，2H），3.98（s，2H），

3.12（t，2H），2.90（s，3H），

2.30（t，2H），

2.45－2.60（m，4H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（19）

1.16－1.32（m，4H）。

實施例35

反式－〔3－（｛〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－苯氧基〕－醋酸

步驟A：100°C下反應4小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.30－7.22（m，3H），

7.14（m，1H），

6.98－6.82（m，3H），

6.34（d，1H），6.09（m，1H），

4.66（s，2H），4.38（s，2H），

3.93（d，2H），2.89（s，3H）；

MS 443.8（M－1）。

實施例36

（4－｛〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯氧基）－醋酸

步驟A：100°C下反應4小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.29－7.13（m，5H），

6.98－6.82（m，3H），

4.65（s，2H），4.29（s，4H），

2.76（s，3H），2.58（t，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（20）

1.57（m，2H），1.33（m，2H），
0.91（t，3H）；MS 405（M+）。

實施例37

3－（2－{〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－乙氧基）－苯甲酸

步驟A：室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，CD_3OD）δ
7.60（d，1H），7.51（s，1H），
7.34（t，1H），7.11（m，1H），
6.95（m，1H），6.83（s，1H），
4.20（m，4H），3.73（m，4H），
3.01（s，3H）；
MS 447.8（M－1）。

實施例38

7－{〔2－（3－氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸

步驟A：65°C下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.19（m，1H），6.94（m，1H），
6.86（m，1H），6.76（m，1H），
4.09（t，2H），3.59（t，2H），
3.25（t，2H），2.89（s，3H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（21）

2.33（t，2H），1.63（m，4H），

1.35（m，4H）；MS 395（M+18）

。

實施例39

7－〔（2'－氰基－聯苯基－4－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

步驟A：90°C下反應6小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.75（d，1H），7.65（t，1H），

7.40－7.60（m，6H），

4.20（s，2H），3.20（t，2H），

2.85（s，3H），2.25（t，2H），

1.55（m，4H），1.25（m，4H）；

MS 414（M+1）。

實施例40

5－（3－{〔2－（3，5－二甲基－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：室溫下反應72小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.69（d，1H），6.84（d，1H），

6.62（s，1H），6.46（s，2H），

4.08（t，2H），3.62（t，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（22）

3.35（t，2H），2.92（m，5H），
2.27（s，6H），2.07（m，2H）；
MS 411（M+）。

實施例41

5－（3－{〔2－（3，5－二甲氧基－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.69（d，1H），6.84（d，1H），
6.09（m，1H），6.01（m，2H），
4.08（t，2H），3.74（s，6H），
3.61（t，2H），3.34（t，2H），
2.93（t，2H），2.90（s，3H），
2.07（m，2H）；MS 444（M+1）

實施例42

5－（3－{〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：100°C下反應5小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.70（d，1H），6.97（m，1H），
6.84（d，1H），7.22（d，2H），
4.08（t，2H），3.59（t，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（23）

3.33（t，2H），2.92（t，2H），

2.89（s，3H），2.06（m，2H）；

MS 452（M+1）

實施例43

〔3-（{〔3-（3-氯-苯基）-丙基〕-甲磺醯基-胺基}-甲基）-苯氧基〕-醋酸

步驟A：100°C下反應5小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.30-6.85（m，8H），

4.66（s，2H），4.32（s，2H），

3.18（t，2H），2.82（s，3H），

2.49（t，2H），1.76（m，2H）；

MS 412（M+）。

實施例44

〔3-（{〔2-（3，5-二氯-苯氧基）-乙基〕-甲磺醯基-胺基}-甲基）-苯氧基〕-醋酸

步驟A：100°C下反應5小時。

^{1}H NMR（400MHz，CD_3OD）δ

7.24（t，1H），6.98（m，3H），

6.84（m，1H），6.78（d，2H），

4.60（s，2H），4.44（s，2H），

3.99（t，2H），3.57（t，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（24）

2.98（s，3H）；MS 448（M+）。

實施例45

反式－7－{〔3－（3－羥基－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸

步驟A：黑克（Heck）偶合作用

反式7－{〔3－（3－羥基－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸乙酯

將醋酸鈀（25毫克）加入7－（烯丙基－甲磺醯基－胺基）－庚酸乙酯（250毫克，0.86毫莫耳）、1－乙醯氧基－3－碘－苯（225毫克，0.86毫莫耳）及三乙胺（139毫升，1毫莫耳）在DMF（3毫升）中所成之溶液中。於氮氣下將該反應液加熱至80°C 24小時。冷卻該混合物至室溫，並加入含水硫代硫酸鈉及CH_2Cl_2。以CH_2Cl_2（2x）萃取該水溶液，混合有機層，並以水（1x）及鹽水（1x）清洗之。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予以過濾及抽真空濃縮。以徑向層析法（己烷至25%EtOAc／己烷）純化產物，而得步驟A之標題化合物（95毫克）。

^1H NMR（$CDCl_3$，400MHz）δ

6.88－7.34（m，4H），

6.53－6.60（m，1H），

6.13－6.20（m，1H），

4.10（q，2H），3.95（d，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（25）

3.17－3.21（m，2H），
2.85（s，3H），
2.24－2.31（m，2H），
2.31（s，3H），
1.56－1.62（m，4H），
1.27－1.33（m，4H），
1.23（t，3H）。

步驟B：酯水解作用

反式－7－{〔3－（3－羥基－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸

以類似於實施例1步驟B中所述程序的方式，將步驟A之標題化合物水解而得標題化合物（53毫克）。

^{1}HNMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.14－7.25（m，1H），
6.81－6.89（m，2H），
6.74－6.77（m，1H），
6.50（d，1H），
6.08－6.15（m，1H），
3.95（d，2H），
3.16－3.20（m，2H），
2.85（s，3H），
2.26－2.33（m，2H），
1.50－1.65（m，4H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（26）

1.20－1.38（m，4H）；

MS 353.9（M－1）

實施例46－50

實施例46－50係以類似於實施例45的方式由適當之起始物製得。

實施例46

反式－7－{〔3－（2－羥基－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.49（d，1H），6.12（m，1H），

3.94（d，2H），3.18（t，2H），

2.85（s，3H），2.31（t，2H），

1.58（m，4H），1.32（m，4H）；

MS 353.9（M－1）。

實施例47

反式－7－{〔3－（3－羥甲基－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.19－7.41（m，4H），

6.58（d，1H），

6.13－6.25（m，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（27）

4.70（s，2H），
3.92－4.02（m，2H），
3.15－3.25（m，2H），
2.85（s，3H），2.29（t，2H），
1.52－1.68（m，4H），
1.18－1.39（m，4H）；
MS 368（M－1）。

實施例48

反式－7－｛〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.25（m，3H），4.80（d，1H），
6.15－6.28（m，1H），
3.98（m，2H），3.22（t，2H），
2.87（s，3H），2.35（m，2H），
1.48－1.72（m，4H），
1.19－1.42（m，4H）。

實施例49

反式－7－｛〔3－（3，5－雙－三氟甲基－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：
7.77（m，3H），6.66（m，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（28）

6.36（m，1H），4.02（d，2H），

3.24（t，2H），2.89（s，3H），

2.33（t，2H），1.62（m，4H），

1.35（m，4H）。

實施例５０

反式－７－〔甲磺醯基－（４－苯基－丁－３－烯基）－胺基〕－庚酸

^{1}H NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ

7.23（m，5H），6.46（d，1H），

6.13（m，1H），3.31（t，2H），

3.19（t，2H），2.83（s，3H），

2.52（m，2H），2.34（m，2H），

1.62（m，4H），1.35（m，4H）；

MS ３５３（M＋）。

實施例５１

７－｛〔３－（３，５－雙－三氟甲基－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸

氫化作用

將反式－７－｛〔３－（３，５－雙－三氟甲基－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸（２１０毫克，０.４４毫莫耳）在ＭｅＯＨ（１０毫升）中所成之溶液，加入１０％ Ｐｄ／碳（２００毫克）中。將此混合

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（29）

物置於50 psi（磅／平方英吋）下的帕爾（Parr）氫化器上，並予以氫化處理20小時。藉MeOH之助透過塞里塑料（Celite）過濾該反應液，並抽真空移除溶劑。以徑向層析法（2毫米旋轉盤，20：80：0.1體積比 EtOAc／己烷／AcOH）進行純化處理，而得標題化合物（190毫克）。

^{1}H NMR（$CDCl_3$，400MHz）δ

7.69（s，1H），7.63（s，2H），

3.20（t，2H），3.14（t，2H），

2.81（m，5H），2.28（m，2H），

1.94（m，2H），1.32（m，4H）；

MS 495（M+18）。

實施例52－54

實施例52－54係以類似於實施例51的方式由適當之起始物製得。

實施例52

7－〔甲磺醯基－（3－苯基－丙基）－胺基〕－庚酸

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.10－7.30（m，5H），

3.18（t，2H），3.13（t，2H），

2.80（s，3H），2.63（t，2H），

2.34（t，2H），1.92（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（30）

1.48－2.72（m，4H），
1.09－1.42（m，4H）。

實施例53

7－〔甲磺醯基－（3－間－甲苯基－丙基）－胺基〕－庚酸

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ
6.94－7.21（m，4H），
3.18（t，2H），3.13（t，2H），
2.80（s，3H），2.59（t，2H），
2.34（t，2H），2.32（s，3H），
2.85－2.97（m，2H），
2.50－2.68（m，5H），
1.23－1.40（m，5H）。

實施例54

7－{〔3－（3，5－二氟－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ
6.60－6.78（m，3H），
3.12（m，4H），2.82（s，3H），
2.64（t，2H），2.37（t，2H），
1.92（m，2H），
1.50－1.70（m，4H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（31）

1.18－1.42（m，4H）。

實施例55

7－{〔4－（1－羥基－3－苯基－丙基）－苄基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸

步驟A：格納得（Grignard）反應

7－{〔4－（1－羥基－3－苯基－丙基）－苄基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸乙酯

將7－〔（4－甲醯基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸乙酯（200毫克，0.54毫莫耳）在CH_2Cl_2（2.5毫升）中所成之溶液冷卻至0°C。滴入氯化苯乙基鎂（0.6毫升，在THF中1M，0.6毫莫耳），並於室溫下攪拌此反應混合物24小時。加入水及HCl（1N），並以CH_2Cl_2萃取此水溶液。以水（1x）及後續之鹽水（1x）清洗有機溶液，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及抽真空濃縮。以急驟層析法（10% EtOAc／己烷至40%EtOAc／己烷）純化產物，而得步驟A之標題化合物（40毫克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.95（d，1H），7.45（d，1H），

7.13－7.40（m，7H），

4.65－4.73（m，1H），

4.32－4.46（m，2H），

4.11（q，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（32）

3.25－3.35（m，1H），
3.00－3.22（m，2H），
2.83（s，3H），
2.60－2.81（m，1H），
1.96－2.34（m，4H），
1.15－1.70（m，12H）；
MS 493（M＋18）。

步驟B：酯水解作用

7－{〔4－（1－羥基－3－苯基－丙基）－苄基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸

以類似於實施例1步驟B中所述程序的方式，將步驟A之標題化合物水解而得標題化合物（11毫克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.93（d，1H），7.48（d，1H），
7.15－7.38（m，7H），
4.31－4.50（m，2H），
3.02－3.35（m，4H），
2.83（s，3H），
2.60－2.80（m，1H），
1.96－2.33（m，4H），
1.12－1.61（m，8H）。

實施例56－58

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（33）

實施例５６－５８係以類似於實施例５５的方式由適當之起始物製得。

實施例５６

７－｛〔４－（１－羥基－戊基）－苄基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．３５－７．２５（ｍ，４Ｈ），

４．６６（ｔ，１Ｈ），４．３４（ｓ，２Ｈ），

３．１５（ｔ，２Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），

２．２５（ｔ，２Ｈ），

１．８５－１．６１（ｍ，２Ｈ），

１．５５－１．１２（ｍ，１３Ｈ），

０．９０－０．８２（ｍ，３Ｈ）；

ＭＳ　４１７（３９９＋１８）。

實施例５７

７－｛〔４－（１－羥基－２－苯基－乙基）－苄基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．１５－７．３５（ｍ，９Ｈ），

４．８５－４．９７（ｍ，１Ｈ），

４．３５（ｓ，２Ｈ），３．１５（ｔ，２Ｈ），

２．９８－３．０５（ｍ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（34）

2.82（s，3H），2.28（t，2H），
1.40－1.60（m，4H），
1.14－1.32（m，4H）；
MS 451（M＋18）。

實施例58

7－{〔2'－（1－羥基－己基）－聯苯基－4－基甲基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸

^{1}H NMR（$CDCl_3$，400MHz）δ
7.55－7.62（m，1H），
7.15－7.45（m，7H），
4.74（t，1H），4.41（s，2H），
3.12－3.28（m，2H），
2.88（s，3H），2.30（t，3H），
1.43－1.75（m，6H），
1.05－1.32（m，11H），
0.80（t，3H）；MS 507（M＋18）。

實施例59

反式－N－〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕－N－〔6－（1H－四唑－5－基）－己基〕－甲磺醯胺

步驟A：烷基化作用

反式－N－（6－氰基－己基）－N－〔3－（3，5－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（35）

二氯－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯胺

以類似於實施例1步驟A中所述程序的方式，在室溫下以7－溴庚烷腈（781毫克，2.94毫莫耳）將反式－N－〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯胺（500毫克，2.45毫莫耳）烷基化24小時，而得步驟A之標題化合物（760毫克）。

^{1}H NMR（$CDCl_3$，400MHz）δ

7.26（m，3H），6.49（d，1H），

6.22（m，1H），3.98（m，2H），

3.22（t，2H），2.88（s，3H），

2.36（t，2H），

1.68－1.35（m，8H）。

步驟B：四唑形成作用

反式－N－〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕－N－〔6－（1H－四唑－5－基）－己基〕－甲磺醯胺

將三甲基甲矽烷基疊氮化物（0.136毫升，1.026毫莫耳）及氧化二丁基錫（38毫克，0.15毫莫耳），加入反式－N－（6－氰基－己基）－N－〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯胺（59A）（199毫克，0.52毫莫耳）在甲苯（4毫升）中所成之溶液中。迴流加熱該反應液過夜。以CH_2Cl_2稀釋該反應液，並連續以HCl（1N，1x

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（36）

）、水（1x）及鹽水（1x）清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮。以徑向層析法（CH_2Cl_2至5% MeOH／CH_2Cl_2）純化產物，而得標題化合物（120毫克）。

^1H NMR（$CDCl_3$，400MHz）δ

7.26（m，3H），6.50（d，1H），

6.22（m，1H），4.00（m，2H），

3.23（t，2H），3.02（t，2H），

2.90（s，3H），1.83（t，2H），

1.62（t，2H），1.38（m，4H）；

MS 132（M+）。

實施例60－61

實施例60－61係以類似於實施例59的方式由適當之起始物製得。

實施例60

N－（4－丁基－苄基）－N－〔6－（2H－四唑－5－基）－己基〕－甲磺醯胺

^1H NMR（$CDCl_3$ 400MHz）δ

7.26－7.17（m，4H），

4.36（s，2H），3.17（t，2H），

3.00（t，2H），2.81（s，3H），

2.59（t，2H），1.88（t，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（37）

1.54（m，6H），1.15（m，4H），
0.93（t，3H）；MS 394（M+1）。

實施例61

N-〔2-（3，5-二氯-苯氧基）-乙烯〕-N-〔6-（1H-四唑-5-基）-己基〕-甲磺醯胺

^{1}H NMR（CDCl$_3$ 400MHz）δ
6.99（m，1H），6.78（m，2H），
4.10（t，2H），3.61（t，2H），
3.25（t，2H），3.02（t，2H），
2.96（s，3H），1.84（m，2H），
1.64（m，2H），1.40（m，4H）；
MS 436（M+）。

實施例62

7-〔（2'-羥甲基-聯苯基-4-基甲基）-甲磺醯基-胺基〕-庚酸

步驟A：還原作用

7-〔（2'-羥甲基-聯苯基-4-基甲基）-甲磺醯基-胺基〕-庚酸乙酯

於-78°C下將硼氫化鈉（37毫克，0.95毫莫耳）加入7-{〔2'-（1-甲醯基）-聯苯基-4-基甲基〕}-庚酸乙酯（415毫克，0.95毫莫耳）在MeOH（4毫升）中所成之溶液中。於-20°C下攪

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（38）

拌該反應液１．５小時，並加入水。以CH_2Cl_2稀釋該反應液，並以水（１ｘ）及鹽水（１ｘ）清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮。以急驟層析法（１０％ＥｔＯＡｃ／己烷至５０％ＥｔＯＡｃ／己烷）純化產物，而得步驟Ａ之標題化合物（３９７毫克）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．５５－７．６２（ｍ，１Ｈ），

７．２３－７．４５（ｍ，７Ｈ），

４．６２（ｓ，２Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），

４．０９（ｑ，２Ｈ），３．２０（ｔ，２Ｈ），

２．８９（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｔ，２Ｈ），

１．１９－１．７０（ｍ，１１Ｈ）；

ＭＳ　４６５（Ｍ＋１８）。

步驟Ｂ：水解作用

７－〔（２’－羥甲基－聯苯基－４－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

以類似於實施例１步驟Ｂ中所述程序的方式，將步驟Ａ之標題化合物水解而得標題化合物（３００毫克）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．５１－７．５９（ｍ，１Ｈ），

７．２２－７．４３（ｍ，７Ｈ），

４．６０（ｓ，２Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（39）

3.20（t，2H），2.90（s，3H），
2.30（t，2H），
1.45－1.62（m，4H），
1.20－1.30（m，4H）；
MS 437（M＋18）。

實施例63

7－（聯苯基－4－基甲基－甲磺醯基－胺基）－庚酸

步驟A：鈴木偶合作用

7－（聯苯基－4－基甲基－甲磺醯基－胺基）－庚酸乙酯

將四（三苯膦）鈀（0）（102毫克，0.09毫莫耳）、含水Na_2CO_3（0.9毫升，1M）及苯基硼酸（216毫克，1.77毫莫耳），加入7－{〔4－碘苄基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸乙酯（415毫克，0.89毫莫耳）在甲苯（37毫升）及EtOH（7毫升）中所成之溶液中。迴流加熱該反應混合物3小時。以EtOAc稀釋該溶液，並以水（2x）及後續之鹽水（1x）清洗之。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮。以徑向層析法（10%EtOAc／己烷至30%EtOAc／己烷）進行純化處理，而得步驟A之標題化合物（298毫克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：
7.62－7.30（m，4H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（40）

4.41（s，2H），4.12（q，2H），
3.20（t，2H），2.82（s，3H），
2.23（t，3H），1.58（m，4H），
1.35（m，7H）；MS 418.3（M+）
。

步驟B：水解作用

7－（聯苯基－4－基甲基－甲磺醯基－胺基）－庚酸

以類似於實施例1步驟B中所述程序的方式，將步驟A之標題化合物（298毫克，0.71毫莫耳）水解而得標題化合物（200毫克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.62－7.30（m，9H），
4.42（s，2H），3.20（t，2H），
2.87（s，3H），2.30（t，2H），
1.58（m，4H）；MS 407（M+18）
。

實施例64

7－〔（2'－甲醯基－聯苯基－4－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

步驟A：鈴木偶合作用

7－{〔2'－（1－甲醯基）－聯苯基－4－基甲基〕}－庚酸乙酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（41）

將四（三苯膦）鈀（0）（85毫克，0.07毫莫耳）、Na_2CO_3（0.8毫升，1M）及2－甲醯基苯硼酸，加入7－{〔4－碘苄基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸乙酯（345毫克，0.74毫莫耳）在甲苯（30毫升）及EtOH（6毫升）中所成之溶液中。予以迴流加熱3小時後，以EtOAc稀釋該溶液，並以水（2x）及後續之鹽水（1x）清洗之。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮。以徑向層析法純化產物，而得7－{〔2'－（1－甲醯基）－聯苯基－4－基甲基〕}－庚酸乙酯（320毫克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

9.95（s，1H），8.05（d，1H），

7.35－7.70（m，7H），

4.46（s，2H），4.10（q，2H），

3.19－3.28（m，2H），

2.90（s，3H），2.28（t，2H），

1.50－1.62（m，5H），

1.20－1.35（m，6H）；

MS 463（M＋18）。

步驟B：水解作用

7－〔（2'－甲醯基－聯苯基－4－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

以類似於實施例1步驟B中所述程序的方式，將7－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（42）

{〔2'-（1-甲醯基）-聯苯基-4-基甲基〕}-庚酸乙酯（75毫克，0.172毫莫耳）水解而得標題化合物（55毫克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

9.93（s，1H），8.04（d，1H），

7.63（m，1H），

7.52-7.37（m，6H），

4.43（s，2H），3.22（t，2H），

2.91（s，3H），2.32（t，2H），

1.56（m，4H），1.30（m，4H）。

實施例65

7-{〔4-（3-羥甲基-噻吩-2-基）-苄基〕-甲磺醯基-胺基}-庚酸

步驟A：鈴木偶合作用

7-{〔4-（3-甲醯基-噻吩-2-基）-苄基〕-甲磺醯基-胺基}-庚酸乙酯

將四（三苯膦）鈀（0）（91毫克，0.08毫莫耳）、Na_2CO_3（0.87毫升，1M）及5-甲醯基-2-噻吩硼酸（247毫克，1.58毫莫耳），加入7-{〔4-碘苄基〕-甲磺醯基-胺基}-庚酸乙酯（371毫克，0.79毫莫耳）在甲苯（33毫升）及EtOH（6.5毫升）中所成之溶液中。迴流加熱該反應混合物3小時。以EtOAc稀釋該溶液，並以水（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（43）

２ｘ）及後續之鹽水（１ｘ）清洗有機溶液。以ＭｇＳＯ$_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮。以徑向層析法（２５％ＥｔＯＡｃ／己烷至５０％ＥｔＯＡｃ／己烷）純化產物，而得步驟Ａ之標題化合物（７５毫克）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

９．８９（ｓ，１Ｈ），

７．４４－７．６０（ｍ，５Ｈ），

７．２１－７．３１（ｍ，１Ｈ），

４．４５（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｑ，２Ｈ），

３．２０（ｔ，２Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），

２．２５（ｔ，３Ｈ），１．５８（ｍ，４Ｈ），

１．３５（ｍ，７Ｈ）；ＭＳ　４５２（Ｍ＋）。

步驟Ｂ：還原作用

７－｛〔４－（３－羥甲基－噻吩－２－基）－苄基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸乙酯

於－７８°Ｃ下將硼氫化鈉（６．０毫克，０．１６毫莫耳）加入步驟Ａ之標題化合物（７０毫克，０．１６毫莫耳）在ＭｅＯＨ（１毫升）中所成之溶液中。於－２０℃下攪拌該反應液２小時，並加入水。以ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$稀釋該混合物，並以水（１ｘ）及鹽水（１ｘ）清洗該有機溶液。以ＭｇＳＯ$_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮，而得６５Ｂ（６２毫克），其不需進一步純化而直接用於下一步驟。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（44）

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.15-7.52（m，6H），
4.68（s，2H），4.40（s，2H），
4.09（q，2H），3.19（t，2H），
2.86（s，3H），2.24（t，2H），
1.82（bs，1H），
1.18-1.60（m，11H）。

步驟C：水解作用

7-{〔4-（3-羥甲基-噻吩-2-基）-苄基〕-甲磺醯基-胺基}-庚酸

以類似於實施例1步驟B中所述程序的方式，將步驟B之標題化合物（60毫克，0.13毫莫耳）水解而得標題化合物（29毫克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.15-7.52（m，7H），
4.68（s，2H），4.40（s，2H），
3.19（t，2H），2.88（s，3H），
2.30（t，2H），1.52（m，4H），
1.33（m，4H）；MS 443（M+18）。

實施例66

7-〔（4-己醯基-苄基）-甲磺醯基-胺基〕-庚酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（45）

將7－｛〔4－（1－羥基－己基）－苄基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸（88毫克，0.21毫莫耳）及代斯－馬丁試劑（Dess-Martin reagent）（145毫克，0.34毫莫耳）在CH_2Cl_2（2毫升）中所成之溶液，於室溫下攪拌72小時。加入硫代硫酸鈉溶液，並攪拌此反應混合物直到所有的固體溶解。以CH_2Cl_2（2x）萃取含水層，並以$MgSO_4$乾燥有機溶液，且予過濾及抽真空濃縮。以徑向層析法（CH_2Cl_2至5%MeOH／CH_2Cl_2）進行純化處理，而得標題化合物（93.6毫克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.92（d，2H），7.43（d，2H），

4.40（s，2H），3.15（t，2H），

2.95（t，2H），2.85（s，3H），

2.28（t，2H），1.71（m，2H），

1.50（m，4H），

1.15－1.40（m，8H），

0.85－0.95（m，3H）。

實施例67

（4－｛2－〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－乙基｝－苯基）－醋酸

步驟A：烷基化作用

（4－｛2－〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（46）

－乙基｝－苯基）－醋酸甲酯

將〔4－〔2－甲磺醯基胺基－乙基〕－苯基〕－醋酸甲酯（38毫克，0.14毫莫耳）、1－溴甲基－4－丁基苯（35毫克，0.15毫莫耳）、K_2CO_3（25毫克，0.182毫莫耳）及乙腈所成之混合物，迴流加熱1小時。將含水HCl（2毫升，1N）及EtOAc（30毫升）加入該反應液中。以$MgSO_4$乾燥有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮。以急驟層析法（30%EtOAc／己烷）純化產物，而得步驟A之標題化合物。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.28－7.05（m，8H），

4.37（s，2H），3.65（s，3H），

3.58（s，2H），3.26（t，2H），

2.77（t，2H），2.69（s，3H），

2.60（t，2H），1.59（m，2H），

1.37（m，2H），0.94（t，3H）。

步驟B：水解作用

（4－｛2－〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－乙基｝－苯基）－醋酸

以類似於實施例1步驟B的方式，將步驟A之標題化合物水解而得標題化合物。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（47）

7.15（m，8H），4.35（s，2H），
3.66（s，2H），3.35（t，2H），
2.75（t，2H），2.65（s，3H），
2.59（m，2H），1.58（m，2H），
1.34（m，2H），0.91（t，3H）。

實施例68

7－〔〔4－（1－羥基－己基）－苄基〕－（丙烷－1－磺醯基）－胺基〕－庚酸

步驟A：還原性胺化作用

7－甲基－{〔4－（1－羥基－己基）－苄基〕－胺基}－庚酸酯

將7－胺基庚酸甲酯鹽酸鹽（1.57克，8.02毫莫耳）、4－（1－羥基－己基）苯甲醛（1.98克，9.63毫莫耳）、醋酸鈉（1.32克，16.05毫莫耳）及$NaBH_3CN$（605毫克，9.63毫莫耳）在MeOH（50毫升）中所成之溶液，於室溫下攪拌24小時。將該反應混合物抽真空濃縮，並以EtOAC稀釋之。連續以$NaHCO_3$（1x）、水（1x）及鹽水（1x）清洗該溶液。以$MgSO_4$乾燥有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮。以急驟層析法（1%MeOH／$CHCl_3$至5% MeOH／$CHCl_3$）純化產物，而得7－甲基－{〔4－（1－羥基－己基）－苄基〕－胺基}－庚酸酯（1.28克）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（48）

步驟B：醯胺形成作用

7－〔〔4－（1－羥基－己基）－苄基〕－（丙烷－1－磺醯基）－胺基〕－庚酸甲酯

將7－甲基－{〔4－（1－羥基－己基）－苄基〕－胺基}－庚酸酯（82.2毫克，0.235毫莫耳）、1－丙烷磺醯基氯（29.1微升，0.259毫莫耳）及4－甲基嗎啉（28.5微升，0.259毫莫耳）在CH_2Cl_2（10毫升）中所成之溶液，於室溫下攪拌24小時。再加入1－丙烷磺醯基氯（14.5微升）及4－甲基嗎啉（14.3微升），並攪拌此反應液5天。連續以5.5%HCl、水、含水$NaHCO_3$及鹽水清洗該有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得7－〔〔4－（1－羥基－己基）－苄基〕－（丙烷－1－磺醯基）－胺基〕－庚酸甲酯，其係不經進一步純化而直接用於下一步驟。

步驟C：水解作用

7－〔〔4－（1－羥基－己基）－苄基〕－（丙烷－1－磺醯基）－胺基〕－庚酸

以類似於實施例1步驟B中所述程序的方式，將7－〔〔4－（1－羥基－己基）－苄基〕－（丙烷－1－磺醯基）－胺基〕－庚酸甲酯於室溫下水解24小時，而得油狀之標題化合物（43毫克）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（49）

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.35-7.22（d，2H），
7.11-7.00（d，2H），
4.61（q，1H），4.50（s，2H），
3.31（t，2H），
2.40-2.20（m，4H），
2.81-1.43（m，10H），
1.41-1.22（m，8H），
1.31-0.81（m，6H）；
MS 440（M-1）。

實施例69

實施例69係以類似於實施例68的方式由適當之起始物製得。

實施例69

7-〔甲磺醯基-（4-苯基-噻吩-2-基甲基）-胺基〕-庚酸

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.55（d，1H），
7.40-7.20（m，6H），
4.65（s，2H），3.20（t，2H），
3.02（s，3H），2.25（t，2H），
1.60（m，4H），1.25（m，4H）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（50）

ＭＳ　３９４（Ｍ－１）。

實施例７０

７－｛〔４－（１－羥基－己基）－苄基〕－丙醯基－胺基｝－庚酸

步驟Ａ：醯胺形成作用

７－甲基－｛〔４－（１－羥基－己基）－苄基〕－丙醯基－胺基｝－庚酸酯

將７－甲基－｛〔４－（１－羥基－己基）－苄基〕－胺基｝－庚酸酯（３１４毫克，０．９０毫莫耳）、丙酸（７３．０２毫克，０．９９毫莫耳）及ＤＣＣ（２０３．６毫克，０．９９毫莫耳）在CH_2Cl_2（２０毫升）中所成之溶液，於室溫下攪拌２４小時。濾除固體，並抽真空濃縮濾液。將ＥｔＯＡｃ加入餘留物中，並濾除不溶物。連續以含水ＨＣｌ（５．５％，１ｘ）、水（１ｘ）、含水$NaHCO_3$（１ｘ）及鹽水（１ｘ）清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得油狀之７－甲基－｛〔４－（１－羥基－己基）－苄基〕－丙醯基－胺基｝－庚酸酯（４０３毫克），其係不經進一步純化而直接用於下一步驟。

步驟Ｂ：水解作用

７－｛〔４－（１－羥基－己基）－苄基〕－丙醯基－胺基｝－庚酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（51）

以類似於實施例1步驟B中所述程序的方式，將7－甲基－{〔4－（1－羥基－己基）－苄基〕－丙醯基－胺基}－庚酸酯（365毫克，0.90毫莫耳）於室溫下水解24小時，而得油狀之標題化合物（254毫克）。

^{1}H NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.33－7.11（m，4H），

4.43－4.66（m，3H），

3.33（t，1H），3.17（t，1H），

2.25－2.47（m，4H），

1.02－1.87（m，19H），

0.86（m，3H）；MS 391.4（M+）。

實施例71－72

實施例71－72係以類似於實施例70的方式由適當之起始物製得。

實施例71

7－{丁醯基－〔4－（1－羥基－己基）－苄基〕－胺基}－庚酸

^{1}H NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.32－7.21（d，2H），

7.15－7.02（d，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（52）

4.60（q，1H），4.40（s，2H），
3.22（t，2H），2.70（t，2H），
2.41－2.20（t，2H），
1.85－1.55（m，10H），
1.45－1.22（m，8H），
1.01－0.85（m，6H）；
MS 404（M－1）。

實施例72

7－〔（4－丁基－苄基）－丙醯基－胺基〕－庚酸

^{1}H NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
7.32－7.21（d，2H），
7.10－7.00（d，2H），
4.50（s，2H），3.30（t，2H），
2.50（m，2H），2.32（m，4H），
1.50（m，4H），1.22（m，8H），
1.20（t，3H），0.95（t，3H）；
MS348（M＋）。

實施例73

7－〔甲磺醯基－（4－苯乙基－苄基）－胺基〕－庚酸

步驟A：烷基化作用

反式－7－〔甲磺醯基－（4－苯乙烯基－苄基）－胺基〕－庚酸乙酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（53）

以類似於實施例1步驟A中所述程序的方式，利用反式－4－氯甲基苄（502.7毫克，2.2毫莫耳）將7－胺基－庚酸乙酯（502毫克，2毫莫耳）於室溫下烷基化24小時，而得反式－7－〔甲磺醯基－（4－苯乙烯基－苄基）－胺基〕－庚酸乙酯（0.90克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.50（m，4H），

7.40－7.20（m，5H），

7.10（m，2H），4.36（s，2H），

4.09（q，2H），3.15（t，2H），

2.81（s，3H），2.22（t，2H），

1.54（m，4H），

1.15－1.32（m，7H）。

步驟B：氫化作用

7－〔甲磺醯基－（4－苯乙基－苄基）－胺基〕－庚酸乙酯

將反式－7－〔甲磺醯基－（4－苯乙烯基－苄基）－胺基〕－庚酸乙酯（0.60克）在MeOH（5毫升）及EtOAc（50毫升）中所成之溶液，加入10% Pd／碳（0.2克）中。將此反應混合物置於帕爾氫化器上，並於50psi（磅／平方英吋）下予以氫化處理20小時。透過塞里塑料過濾該反應混合物，並予抽真空濃縮，而得7－〔甲磺醯基－（4－苯乙基－苄基）－胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（54）

基〕－庚酸乙酯（０．６０克）。

^{1}H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．３０－７．１０（ｍ，９Ｈ），

４．３２（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｑ，２Ｈ），

３．１２（ｔ，２Ｈ），２．９０（ｓ，４Ｈ），

２．７９（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｔ，２Ｈ），

１．６０－１．４５（ｍ，４Ｈ），

１．３０－１．１９（ｍ，７Ｈ）。

步驟Ｃ：酯水解作用

７－〔甲磺醯基－（４－苯乙基－苄基）－胺基〕－庚酸

以類似於實施例１步驟Ｂ中所述程序的方式，將７－〔甲磺醯基－（４－苯乙基－苄基）－胺基〕－庚酸乙酯（６００毫克）水解，而得標題化合物。

^{1}H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．３０－７．１０（ｍ，９Ｈ），

４．３２（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｔ，２Ｈ），

２．９１（ｓ，４Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），

２．３０（ｔ，２Ｈ），

１．６１－１．４７（ｍ，４Ｈ），

１．３２－１．１８（ｍ，４Ｈ）。

實施例７４

反式－４－｛２－〔甲磺醯基－（３－苯基－烯丙基）－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（55）

胺基〕－乙氧基｝－苯甲酸

步驟A：烷基化作用

反式－4－｛2－〔甲磺醯基－（3－苯基－烯丙基）－胺基〕－乙氧基｝－苯甲酸甲酯

將雙（三甲基甲矽烷基）醯胺（在THF中1.0M，0.24毫升，0.24毫莫耳）滴入0°C下4－（2－甲磺醯基胺基－乙氧基）－苯甲酸甲酯（62毫克，0.23毫莫耳）在DMF（10毫升）中所成之溶液中。20分鐘後，加入肉桂基溴（51毫克，0.26毫莫耳），並於室溫下攪拌此反應液2小時。加入含水1N HCl，並將產物萃取至EtOAc中。以1N HCl（3x）以及後續之鹽水清洗該有機溶液。以Na_2SO_4乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮。以徑向層析法（20%在已烷中之EtOAc）進行處理，而得反式－4－｛2－〔甲磺醯基－（3－苯基－烯丙基）－胺基〕－乙氧基｝－苯甲酸甲酯（70毫克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.97（d，2H），

7.35－7.23（m，5H），

6.88（d，2H），6.58（d，1H），

6.18（m，1H），4.20（t，2H），

4.12（d，2H），3.88（s，3H），

3.68（t，2H），2.95（s，3H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（56）

步驟B：水解作用

反式－4－｛2－〔甲磺醯基－（3－苯基－烯丙基）－胺基〕－乙氧基｝－苯甲酸

以類似於實施例1步驟B中所述程序的方式，將反式－4－｛2－〔甲磺醯基－（3－苯基－烯丙基）－胺基〕－乙氧基｝－苯甲酸甲酯（60毫克）水解，而得標題化合物（35毫克）。

^{1}H NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ 8.04（d，2H），7.30（m，5H），6.92（d，2H），6.60（d，1H），6.19（m，1H），4.24（t，2H），4.15（d，2H），3.71（t，2H），2.98（s，3H）；MS 375（M+）

製備例A1

N－（4－丁基－苄基）－甲磺醯胺

步驟A：腈還原作用

4－丁基苄基胺

將4－丁基苄腈（3.63克，22.8毫莫耳）在THF（10毫升）中所成之溶液，置於備有維格羅分餾柱（vigreux column）及短管蒸餾頭的三頸圓底燒瓶中。將該溶液加熱至迴流，並於15分鐘內將BH_3－二甲硫絡合物（在THF中2.0M，15毫升，30毫莫耳）滴入

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（57）

其中。於1小時內將二甲硫自該反應混合物中蒸餾去除，並將所得溶液冷卻至室溫。透過添液漏斗緩慢加入含水HCl（6N，25毫升），並迴流加熱此混合物30分鐘。冷卻該反應液至0°C，並分份加入NaOH（7.0克）。以EtOAc（3x）萃取該水溶液，並以$MgSO_4$乾燥有機溶液，且予過濾及濃縮。所得產物（4.01克）不經進一步純化而直接用於下一步驟中。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 7.34（m，2H），7.24（m，2H），4.04（s，2H），2.62（t，2H），1.58（m，2H），1.34（m，2H），0.92（t，3H）。

步驟B：磺醯胺形成作用

將吡啶（4.0毫升，49毫莫耳）加入4－丁基苄基胺（4.01克，24.6毫莫耳）在CH_2Cl_2（75毫升）中所成之溶液中，隨後滴入甲磺醯氯（2.5毫升，32.3毫莫耳）。於室溫下攪拌此反應液24小時，並加入水。將產物萃取至CH_2Cl_2（2x）中，並以$MgSO_4$乾燥有機溶液，且予過濾及濃縮。以急驟層析法（2：1至1：1之己烷：EtOAc）進行處理，而得白色固體之標題化合物（3.4114克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 7.23（d，2H），7.15（d，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（58）

4.84（m，1H），4.25（d，2H），
2.82（s，3H），2.58（t，2H），
1.56（m，2H），1.33（m，2H），
0.91（t，3H）。

以類似的方式，利用上述製備例A1的一般程序，而由適當之起始物製得下列化合物。

製備例A2

N－〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯胺

製備例A3

N－〔2－（3－氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯胺

製備例A4

4－碘苄基－甲磺醯胺

以類似於製備例A1步驟B的方式，由4－碘苄基胺製得標題化合物。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.69（d，2H），7.10（d，2H），
4.82（bs，1H），4.28（d，2H），
2.87（s，3H）。

製備例A5

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（59）

N－〔3－（2－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯胺

製備例B1

7－{〔4－碘苄基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸乙酯

以類似於實施例1步驟A中所述程序的方式，利用7－溴庚酸乙酯（2.00克，8.44毫莫耳）將4－碘苄基－甲磺醯胺（2.67克，8.59毫莫耳）於50℃下烷基化2小時，再於室溫下烷基化24小時，而得標題化合物（3.61克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.68（d，2H），7.12（d，2H），

7.31（s，2H），4.12（q，2H），

3.13（t，2H），2.83（s，3H），

2.27（t，2H），

1.42－1.65（m，5H），

1.15－1.35（m，6H）；

MS 468（M+）。

以類似的方式，利用上述製備例B1的一般程序但如所示改變反應溫度及時間，而由適當之起始物製得下列化合物。

製備例B2

7－（烯丙基－甲磺醯基－胺基）－庚酸乙酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（60）

製備如製備例Ｂ１中所述：但在室溫下處理２４小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

５．７１－５．８１（ｍ，１Ｈ），

５．１６－５．２４（ｍ，２Ｈ），

４．０１－４．１０（ｍ，２Ｈ），

３．７０－３．８０（ｍ，２Ｈ），

３．０７－３．１５（ｍ，２Ｈ），

２．７７（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｔ，２Ｈ），

１．４７－１．５８（ｍ，４Ｈ），

１．２２－１．３４（ｍ，４Ｈ），

１．１８（ｔ，３Ｈ）。

製備例Ｂ３

７－（丁－３－烯基－甲磺醯基－胺基）－庚酸乙酯

製備如製備例Ｂ１中所述：但在９０°Ｃ下處理２４小時。

製備例Ｂ４

Ｎ－（６－氰基－己基）－甲磺醯

製備如製備例Ｂ１中所述：但在９０°Ｃ下處理２４小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

４．２４（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｑ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（61）

2.83（s，3H），2.35（t，2H），
1.70－1.37（m，8H）；
MS 222（M＋18）。

製備例C1

5－（3－甲磺醯基胺基－丙基）－噻吩－2－羧酸甲酯

步驟A

5－（3－甲磺醯基胺基－丙－1－炔基）－噻吩－2－羧酸甲酯

將$Pd(PPh_3)_4$（462毫克，0.4毫莫耳）以及後續之CuI（76毫克，0.4毫莫耳），加入由5－溴－噻吩－2－羧酸甲酯（1.66克，8.0毫莫耳）、N－丙－2－炔基－甲磺醯胺（1.09克，8.2毫莫耳）、Et_3N（1.7毫升，12.1毫莫耳）及CH_3CN（30毫升）所組成之溶液中。迴流加熱該反應液24小時，並予冷卻至室溫。抽真空移除揮發物，並以急驟層析法（己烷中20%EtOAc至己烷中33%EtOAc）純化餘留物，而得淺黃色固體之5－（3－甲磺醯基胺基－丙－1－炔基）－噻吩－2－羧酸甲酯（1.1克）。

^1H NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
7.64（d，1H），7.14（d，1H），
4.60（m，1H），4.22（d，2H），
3.88（s，3H），3.10（s，3H）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（62）

ＭＳ　２７４（Ｍ＋）。

步驟Ｂ：氫化作用

於５０　ｐｓｉ（磅／平方英吋）下，利用１０％Ｐｄ／Ｃ（６８０毫克）將５－（３－甲磺醯基胺基－丙－１－炔基）－噻吩－２－羧酸甲酯（３．０克，１０．９毫莫耳）在ＥｔＯＡｃ（１００毫升）及ＭｅＯＨ（５０毫升）中所成之溶液氫化７小時。藉ＭｅＯＨ之助透過塞里塑料墊過濾該溶液，並予抽真空濃縮，而得雜白色固體之標題化合物（２．９５克）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．６２（ｄ，１Ｈ），７．２３（ｄ，１Ｈ），

４．２９（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），

３．１８（ｑ，２Ｈ），２．９３（ｍ，５Ｈ），

１．９６（ｍ，２Ｈ）。

以類似的方式，利用上述製備例Ｃ１的一般程序，而由適當之起始物製得下列化合物。

製備例Ｃ２

Ｎ－〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯胺

製備例Ｃ３

Ｎ－〔３－（３－三氟甲基－苯基）－丙基〕－甲磺醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（63）

製備例D 1

1－溴甲基－4－丁基苯

將HBr吹入（4－丁基－苯基）－甲醇（10.0克，60.9毫莫耳）在CH_2Cl_2（100毫升）中所成之溶液中15分鐘。再攪拌該反應液45分鐘，然後倒在冰水上。以CH_2Cl_2（2x）萃取該水溶液，並以$MgSO_4$乾燥之，且予過濾及濃縮，而得標題化合物，其係不經進一步純化而直接使用。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.29（d，2H），7.14（d，2H），

4.49（s，2H），2.60（t，2H），

1.58（m，2H），1.36（m，2H），

0.92（t，3H）。

以類似的方式，利用上述製備例D 1的一般程序，而由適當之起始物製得下述化合物。

製備例D 2

1－溴甲基－4－異丙基－苯

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.31（d，2H），7.19（d，2H），

4.49（s，2H），2.90（m，1H），

1.24（d，6H）。

製備例E 1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（64）

4'－溴甲基－2－氯－聯苯

步驟A：鈴木偶合作用

4'－甲基－2－氯－聯苯

將四（三苯膦）鈀（0）（637毫克，0.551毫莫耳）、Na_2CO_3（5毫升，1M）及4－甲基苯硼酸（1.5克，11.0毫莫耳），加入2－氯碘苯（1.315克，5.514毫莫耳）在甲苯（98毫升）及EtOH（20毫升）中所成之溶液中。迴流加熱該反應混合物3小時。以EtOAc稀釋經冷卻之該溶液，並以水（2x）及後續之鹽水（1x）清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮。以急驟層析法（己烷至10%EtOAc／己烷）純化產物，而得4'－甲基－2－氯－聯苯（1.08克）。

^1H NMR（$CDCl_3$ 400MHz）δ

7.49－7.21（m，8H），

2.39（s，3H）。

步驟B：苄基溴化作用

將4'－甲基－2－氯－聯苯（1.08克，5.33毫莫耳）、NBS（1.14克，6.40毫莫耳）及AIBN（175毫克，1.06毫莫耳）在CCl_4（37毫升）中所成之混合物，迴流加熱3小時。以CH_2Cl_2稀釋該反應混合物，並連續以含水飽和$NaHCO_3$（2x）、水（1x）及鹽水（1x）清洗有

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（65）

機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮。以急驟層析法（己烷至5%EtOAc／己烷）純化產物，而得標題化合物（920毫克）。

^1H NMR（$CDCl_3$ 400MHz）δ

7.63－7.25（m，8H），

4.56（s，2H）。

以類似的方式，利用上述製備例E1的一般程序，而由適當之起始物製得下列化合物。

製備例E2

4'－溴甲基－2－三氟甲基－聯苯

製備例E3

4'－溴甲基－2，6－二氯－聯苯

製備例F1

（3－溴甲基－苯基）－醋酸甲酯

將間－甲苯基－醋酸甲酯（11.41克，69.49毫莫耳）、N－溴琥珀醯亞胺（12.59克，70.73毫莫耳）及AIBN（100毫克）在CCl_4（200毫升）中所成之溶液，迴流加熱16小時。冷卻該反應液至室溫，並加入含水飽和$NaHCO_3$。以CH_2Cl_2（2x）萃取該水溶液，並以$MgSO_4$乾燥有機溶液，且予過濾及濃縮。以急驟層析法（己烷至9：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（66）

1己烷：EtOAc）進行純化處理，而得澄清無色液體狀之標題化合物（11.99克）。

^{1}H NMR（CDCl$_3$ 400MHz）δ

7.27（m，4H），4.47（s，2H），

3.69（s，3H），3.62（s，2H）。

以類似的方式，利用上述製備例F1的一般程序，而由適當之起始物製得下述化合物。

製備例F2

2－（4－溴甲基－苯基）－吡啶

製備例G1

4－〔（1－乙醯氧基）－己基〕－苄基溴

步驟A：格納得反應及保護作用

4－〔（1－乙醯氧基）－己基〕－甲苯

將溴化戊基鎂（在Et$_2$O中2.0M，25毫升，50毫莫耳）緩慢加入0°C下之對－甲苯基苯甲醛（5.0毫升，42.4毫莫耳）在THF（50毫升）中所成之溶液中。將該反應液溫暖至室溫，並予攪拌3小時。加入1N HCl，並以EtOAc萃取該水溶液。以鹽水清洗有機溶液，以MgSO$_4$乾燥之，並予過濾及濃縮。將餘留物溶於吡啶（35毫升）中，並加入Ac$_2$O（10毫升）。攪拌該反應液24小時，並以水稀釋之。將產物萃取至EtOAc（3x）中，並以1N HCl及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（67）

後續之鹽水清洗有機溶液，然後以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（10%EtOAc／己烷）純化產物，而得4－〔（1－乙醯氧基）－己基〕－甲苯（2.082克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.12－7.28（m，4H），

5.69（t，1H），2.33（s，3H），

2.04（s，3H），1.88（m，1H），

1.74（m，1H），1.27（m，6H），

0.86（m，3H）；MS 252（M＋18）

。

步驟B：苄基溴化作用

將4－〔（1－乙醯氧基）－己基〕－甲苯（2.082克，8.89毫莫耳）、NBS（1.58克，8.89毫莫耳）及催化用AIBN在CCl_4（30毫升）中所成之混合物，迴流加熱2小時。冷卻該反應液，並以含水飽和$NaHCO_3$清洗之，然後以$MgSO_4$加以乾燥，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（5%EtOAc／己烷）純化產物，而得標題化合物（2.67克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.34－7.40（m，4H），

5.70（t，1H），4.47（s，2H），

2.06（s，3H），1.86（m，1H），

1.73（m，1H），1.27（m，6H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（68）

0.85（m，3H）。

以類似的方式，利用上述製備例G1的一般程序，而由適當之起始物製得下述化合物。

製備例G2

醋酸1－（5－溴甲基－噻吩－2－基）－己酯

製備例H1

反式－1－（3－溴－丙烯基）－3，5－二氯－苯

步驟A：格納得反應

1－（3，5－二氯－苯基）－丙－2－烯－1－醇

將3，5－二氯苯甲醛（7.5克，43毫莫耳）在THF中所成之溶液冷卻至0°C，並滴入溴化乙烯基鎂（在THF中1M，48毫升，48毫莫耳）。將該反應液溫暖至室溫，並予攪拌過夜。加入HCl（1N）及EtOAc。以EtOAc萃取該水溶液，並以$MgSO_4$乾燥有機溶液，且予過濾及濃縮。餘留物不需經進一步純化而直接用於下一步驟中。

步驟B：溴化作用

將步驟A中所製得之餘留物溶於Et_2O中，並將HBr氣體緩慢吹入此溶液中約15分鐘。於室溫下攪拌此反應液24小時，並加入水及EtOAc。以EtOAc萃取該水溶液，並以$MgSO_4$乾燥有機溶液，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（69）

且予過濾及濃縮。以急驟層析法（己烷）進行純化處理，而得標題化合物（6.91克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.24（s，3H），6.53（d，1H），

6.40（m，1H），4.10（m，2H）。

以類似的方式，利用上述製備例H1的一般程序，而由適當之起始物製得下述化合物。

製備例H2

反式－1－（3－溴－丙烯基）－3，5－二氟－苯

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.83－6.95（m，2H），

6.65－6.75（m，1H），

6.55（d，1H），

6.34－6.45（m，1H），

4.10（d，2H）。

製備例I1

4－異丁基苄基溴

步驟A：還原作用

（4－異丁基－苯基）－甲醇

將氫化鋰鋁（30毫升，在THF中1M，30毫莫耳），滴入0°C下4－異丁基苯甲酸（5.34克，30毫莫耳）在THF（50毫升）中所成之溶液中。移走冰

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（70）

浴，並於室溫下攪拌該反應液1小時。將該反應液小心倒入冰與含水HCl（10毫升，6N）的混合物上。將產物萃取至EtOAc中，並以$MgSO_4$乾燥有機溶液，且予過濾及濃縮，而得（4－異丁基－苯基）－甲醇，其不需經進一步純化而直接用於下一步驟中。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.26（d，2H），7.13（d，2H），

4.65（s，2H），2.46（d，2H），

1.85（m，1H），0.89（d，6H）。

步驟B：溴化作用

將HBr氣體吹入（4－異丁基－苯基）－甲醇（5克，28毫莫耳）在Et_2O（50毫升）中所成之溶液中10－15分鐘。攪拌此反應液1小時，然後將其倒在冰（100克）上。加入Et_2O，並以鹽水（2x）清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得標題化合物（6克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.28（d，2H），7.10（d，2H），

4.49（s，2H），2.45（d，2H），

1.84（m，1H），0.89（d，6H）。

以類似的方式，利用上述製備例I1的一般程序，而由適當之起始物製得下述化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（71）

製備例I-2

1－（溴甲基）－4－（苯基甲基）－苯

製備例J1

7－〔（4－甲醯基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

步驟A

1－溴甲基－4－乙烯基－苯

將溴（16.4克，103毫莫耳）緩慢加入0°C下三苯膦（28.87克，110.1毫莫耳）在CH_2Cl_2（260毫升）中所成之溶液中。10分鐘後，加入4－乙烯基苄基醇（12.5克，93.3毫莫耳），並於0°C下攪拌此反應混合物2小時。以水（1x）及後續之鹽水（1x）清洗該反應混合物。以$MgSO_4$乾燥有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮。以石油醚（3x）碾製產物，並抽真空濃縮此醚溶液。以急驟層析法（己烷）純化餘留物，而得4－乙烯基－苄基溴（6.23克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.32－7.45（m，4H），

6.72（dd，1H），5.77（d，1H），

5.28（d，1H），4.50（s，2H）。

步驟B：烷基化作用

7－〔（4－乙烯基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（72）

乙酯

依製備例B1中所述之程序，在室溫下以4－乙烯基－苄基溴（1.77克，9.02毫莫耳）將7－甲磺醯基－胺基－庚酸乙酯（2.30克，9.02毫莫耳）烷基化3小時，然後以急驟層析法（10% EtOAc／己烷至50% EtOAc／己烷）進行處理，而得7－〔（4－乙烯基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸乙酯（2.21克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.23－7.45（m，4H），

6.72（dd，1H），5.76（d，1H），

5.28（d，1H），4.38（s，2H），

4.12（q，2H），3.14（t，2H），

2.83（s，3H），2.24（t，2H），

1.15－1.64（m，11H）；

MS 385（M＋18）。

步驟C：氧化作用

將7－〔（4－乙烯基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸乙酯（2.2克，6.0毫莫耳）在二噁烷（45毫升）中所成之溶液，加入N－甲基嗎啉N－氧化物（1.47克，12.5毫莫耳）在水（45毫升）中所成之溶液中。將四氧化鋨（4.6毫升，在2－甲基－2－丙醇中2.5重量%）加入其中，並於室溫下攪拌此混合

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（73）

物１小時。以１Ｎ　ＨＣｌ（５０毫升）驟冷該反應液，並以CH_2Cl_2萃取此水溶液。以水（１ｘ）及後續之鹽水（１ｘ）清洗有機層，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及抽真空濃縮。將餘留物溶於３５％含水ＴＨＦ（１００毫升）中，並加入$NaIO_4$（１．４１克，６．５９毫莫耳）。於室溫下攪拌此混合物２小時，並以ＥｔＯＡｃ及水稀釋之。以水（１ｘ）及後續之鹽水（１ｘ）清洗有機溶液，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及抽真空濃縮，而得標題化合物（１．９克），其係不經進一步純化而直接使用。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ
１０．０（ｓ，１Ｈ），
７．８２－７．９０（ｄ，１Ｈ），
７．５０－７．５９（ｄ，２Ｈ），
５．３０（ｓ，２Ｈ），４．４５（ｓ，２Ｈ），
４．０５－４．１８（ｍ，２Ｈ），
３．１２－３．２２（ｍ，２Ｈ），
２．８６（ｓ，３Ｈ），
２．１９－２．３０（ｍ，２Ｈ），
１．４２－１．６２（Ｍ，６Ｈ），
１．１８－１．３０（ｍ，３Ｈ）；
ＭＳ　３８７（Ｍ＋１８）。

製備例Ｋ１

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（74）

（４－甲磺醯基胺基－丁氧基）－醋酸乙酯.

步驟Ａ：烷基化作用

（４－溴－丁氧基）－醋酸乙酯

將乙醇酸乙酯（４．６克，４４毫莫耳）在ＤＭＦ（５０毫升）中所成之溶液冷卻至０°Ｃ，並緩慢加入雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鈉（在ＴＨＦ中１．０Ｍ，５３毫升，５３毫莫耳）。攪拌此反應液１５分鐘，並加入１，４－二溴丁烷（５．６毫升，４８．４毫莫耳）。將該反應液溫暖至室溫，並予攪拌２４小時。加入Et_2O，並連續以ＨＣｌ（１Ｎ，３ｘ）、水（３ｘ）及鹽水（１ｘ）清洗該有機溶液。以Na_2SO_4乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮。進行抽真空蒸餾移除大部份的雜質，而得產物與１，４－二溴丁烷的混合物（３．５３９克）。以急驟層析法（９：１己烷：ＥｔＯＡｃ）處理該混合物，而得（４－溴－丁氧基）－醋酸乙酯（１．８６２克）。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

４．１９（ｑ，２Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），

３．５４（ｔ，２Ｈ），３．４５（ｔ，２Ｈ），

１．９７（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｍ，２Ｈ），

１．２６（ｔ，３Ｈ）；ＭＳ　２３９．１（Ｍ＋）

。

步驟Ｂ：烷基化作用

將甲磺醯胺（３９８毫克，４．１８毫莫耳）在

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（75）

ＤＭＦ（５毫升）中所成之溶液，加入ＮａＨ（在油中６０％，１６７毫克，４．１８毫莫耳）與ＤＭＦ（１０毫升）所成之混合物中。於１００°Ｃ下加熱此混合物１．５小時，然後予以冷卻至室溫。將（４－溴－丁氧基）－醋酸乙酯（１．０００克，４．１８２毫莫耳）在ＤＭＦ（１０毫升）中所成之溶液加入其中，並於１００℃下加熱此反應液２１小時。將水加入經冷卻的反應混合物中，並以濃ＨＣｌ酸化此水溶液至ｐＨ＝２。以ＥｔＯＡｃ（４ｘ）萃取此水溶液，並以$MgSO_4$乾燥有機溶液，且予過濾及濃縮。以急驟層析法（６０％ＥｔＯＡｃ／己烷）純化產物，而得標題化合物（１８１毫克）。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ４．９０（ｍ，１Ｈ），４．２０（ｑ，２Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．５４（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｓ，２Ｈ），１．６９（ｍ，４Ｈ），１．２６（ｔ，３Ｈ）；ＭＳ　２５４·１（Ｍ＋１）。

製備例Ｌ１

１－（２－溴－乙氧基）－３，５－二氯－苯

將３，５－二氯苯酚（５克，３０．７毫莫耳）加入ＮａＯＨ（２．４５克，６１．３毫莫耳）的水（２０毫升）溶液中。迴流加熱該溶液１小時，然後冷卻至室溫。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（76）

加入二溴乙烷（11.52克，61.3毫莫耳），並迴流加熱此反應液24小時。以EtOAc稀釋經冷卻之溶液，並連續以HCl（1N，1x）、水（1x）及鹽水（1x）清洗該有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（己烷至在己烷中之5% EtOAc）進行純化處理，而得標題化合物（3.79克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.98（m，1H），6.82（m，2H），

4.25（t，2H），3.61（t，2H）。

以類似的方式，利用上述製備例L1的一般程序，而由適當之起始物製得下列化合物。

製備例L2

1－（2－溴－乙氧基）－3，5－二甲基－苯

製備L3

1－（2－溴－乙氧基）－3，5－二甲氧基－苯

製備例M1

4－（1－羥基－己基）－苯甲醛

將4－二乙氧基甲基－苯甲醛（0.300毫升，1.51毫莫耳）在THF（3毫升）中所成之溶液冷卻至0°C。將溴化戊基鎂（3.0毫升，在THF中2.0

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（77）

M，6毫莫耳）滴入其中。於0°C下攪拌該反應液1小時，然後予以溫暖至室溫。加入飽和含水NH_4Cl，並以EtOAc萃取此水溶液。以鹽水清洗有機溶液，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及濃縮。將餘留物溶於10%含水丙酮（50毫升）中，並加入溼 Amberlyst－15樹脂（1.5克）。攪拌該混合物24小時，並透過塞里塑料濾出樹脂。抽真空濃縮溶液。以急驟層析法（4：1己烷：EtOAc）進行純化處理，而得標題化合物（1.15克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 9.99（s，1H），7.86（d，2H），7.51（d，2H），4.77（m，1H），1.89（m，1H），1.74（m，2H），1.48－1.28（m，6H），0.87（m，3H）。

製備例N1

1－（3－溴－丙基）－3－氯－苯

步驟A：還原作用

3－（3－氯－苯基）－丙－1－醇

將氫化鋰鋁（2.08克，54.7毫莫耳）在THF（100毫升）中所成之漿液冷卻至－78°C。將3－氯肉桂酸（5.00克，27.4毫莫耳）在THF（25毫升）中所成之溶液滴入其中。移走冷卻浴，並將

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（78）

該混合物溫暖至室溫。6小時後，加入硫酸鈉十水合物驟冷該反應液，並攪拌此混合物過夜。藉EtOAc之助濾除固體，並以鹽水清洗有機溶液，以$MgSO_4$乾燥之，且予過濾及抽真空濃縮，而得油狀之3－（3－氯－苯基）－丙－1－醇（5.17克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.30－7.07（m，4H），

5.06（bs，1H），3.67（m，2H），

2.69（m，2H），1.89（m，2H）。

步驟B：溴化作用

將3－（3－氯－苯基）－丙－1－醇（12.54克，73.6毫莫耳）及N，N'－羰基二咪唑（13.12克，81毫莫耳）在CH_3CN中所成之溶液，於室溫下攪拌1小時。加入烯丙基溴（53.43克，442毫莫耳），並迴流加熱此反應液24小時。冷卻該反應液至室溫，並加入鹽水及EtOAc。以EtOAc萃取該水溶液，並以$MgSO_4$乾燥有機溶液，且予過濾及濃縮。以急驟層析法進行處理，而得產率約85%之標題化合物。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.30－7.09（m，4H），

3.38（t，2H），2.76（t，2H），

2.15（t，2H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（79）

製備例Ｏ１

２－茚滿基－乙基溴

步驟Ａ：還原作用

２－茚滿基乙醇

將氫化鋰鋁（在Ｅｔ$_2$Ｏ中１Ｍ，１４毫升，１４毫莫耳）緩慢加入２－茚滿基醋酸（２．５克，１４毫莫耳）在Ｅｔ$_2$Ｏ中所成之溶液中。迴流加熱該反應混合物２小時，然後予以冷卻至室溫。加入水及ＥｔＯＡｃ，並以水（２ｘ）及鹽水（１ｘ）清洗有機溶液，以ＭｇＳＯ$_4$乾燥之，且予過濾及濃縮，而得２－茚滿基乙醇（２．１克），其不需經進一步純化而直接用於下一步驟中。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．０８－７．２４（ｍ，４Ｈ），

３．７５（ｔ，２Ｈ），３．０７（ｍ，２Ｈ），

２．６１（ｍ，３Ｈ），１．８０（ｍ，２Ｈ）；

ＭＳ　１８０（Ｍ＋１８）。

步驟Ｂ：溴化作用

２－茚滿基－乙基溴

將Ｎ，Ｎ－羰基二咪唑（２．０克，１２．３毫莫耳）加入２－茚滿基乙醇（２．０克，１２．３毫莫耳）在乙腈中所成之溶液中。於室溫下攪拌該反應混合物１小時，並加入烯丙基溴（８．９３克，７３．８毫莫耳）。將

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（80）

該反應混合物加熱至70°C 24小時，然後倒在水上。以Et_2O萃取該水溶液，並以水（1x）及後續之鹽水（1x）清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得標題化合物（2.54克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.10－7.25（m，4H），

3.48（t，2H），3.11（m，2H），

2.63（m，3H），2.07（m，2H）。

製備例P1

反式－3－〔（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯胺

將甲磺醯胺（3.27克，34.4毫莫耳）、反式－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基溴（1.83克，6.88毫莫耳）、K_2CO_3（0.95克，6.88毫莫耳）及CH_3CN所成之混合物，加熱至55°C 24小時。將該反應混合物倒在EtOAc及1N HCl上。以1N HCl清洗有機溶液數次，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（30% EtOAc／己烷至40% EtOAc／己烷）純化產物，而得標題化合物（1.40克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.24（m，3H），6.50（d，1H），

6.25（m，1H），4.45（m，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（81）

3.94（m，2H），3.00（s，3H）。

製備例Q1

（4－甲磺醯基胺基－苯基）－丁酸乙酯

步驟A：酯化作用

4－（4－胺基－苯基）－丁酸乙酯

將催化用硫酸加入4－（4－胺基苯基）丁酸（6.0克，33.48毫莫耳）在EtOH中所成之溶液中。於室溫下攪拌該反應混合物24小時。加入HCl（5毫升，6N），並迴流加熱此反應混合物24小時。抽真空濃縮該反應混合物，並加入CH_2Cl_2及水。以含水飽和$NaHCO_3$調整pH至7.0。以水（1x）及鹽水（1x）清洗有機溶液，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及濃縮，而得4－（4－胺基－苯基）－丁酸乙酯（1.53克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.95（d，2H），6.61（d，2H），

4.10（q，2H），3.66（bs，2H），

2.53（t，2H），2.29（t，2H），

1.88（m，2H），1.24（t，3H）。

步驟B：磺醯胺形成作用

將吡啶（0.87毫升，10.9毫莫耳）加入4－（4－胺基－苯基）－丁酸乙酯（1.50克，7.25

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（82）

毫莫耳）在CH_2Cl_2中所成之溶液中。冷卻該反應混合物至0°C，並加入甲磺醯氯（913毫克，7.97毫莫耳）。於0°C下攪拌該反應液1小時，然後於室溫下攪拌2小時。將該混合物倒入水中，並加入CH_2Cl_2。以1N HCl調整pH至1.0。以水（1x）及鹽水（1x）清洗有機溶液，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及抽真空濃縮。靜置後產物結晶，而得標題化合物（2.03克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.09－7.32（m，4H），

4.12（q，2H），2.97（s，3H），

2.60（t，2H），2.30（t，2H），

1.91（m，2H），1.24（t，3H）。

製備例R1

〔2－（2－甲磺醯基胺基－乙基）－苯氧基〕－醋酸乙酯

步驟A：磺醯胺形成作用

N－〔2－（2－甲氧基－苯基）－乙基〕－甲磺醯胺

將吡啶（12.0毫升，150毫莫耳）加入2－甲氧基苯乙基胺（15.1克，100毫莫耳）在CH_2Cl_2（100毫升）中所成之溶液中。冷卻該反應液至0°C，並加入甲磺醯氯（12.6克，110毫莫耳）。於0°C下攪拌該反應液0.5小時，然後於室溫下攪

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（83）

拌2小時。加入水並以CH_2Cl_2（2x）萃取含水層。以水（1x）及鹽水（1x）清洗有機溶液，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及濃縮，而得N－〔2－（2－甲氧基－苯基）－乙基〕－甲磺醯胺（18.5克）。

步驟B：脫甲基作用

N－〔2－（2－羥基－苯基）－乙基〕－甲磺醯胺

將三溴化硼（在CH_2Cl_2中1.0M，80.8毫升，80.8毫莫耳）加入N－〔2－（2－甲氧基－苯基）－乙基〕－甲磺醯胺（18.5克，80.8毫莫耳）在CH_2Cl_2（200毫升）中所成之溶液中。於室溫下攪拌該反應液2小時，並將其倒在水（200毫升）上。以CH_2Cl_2（2x）萃取含水層，並以水（1x）及飽和含水$NaHCO_3$（1x）清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得N－〔2－（2－羥基－苯基）－乙基〕－甲磺醯胺（16.8克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.11（m，2H），6.86（m，1H），

6.80（m，1H），4.79（m，1H），

3.39（t，2H），2.88（t，2H），

2.77（s，3H）。

步驟C：烷基化作用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（84）

將N－〔2－（2－羥基－苯基）－乙基〕－甲磺醯胺（4.3克，20毫莫耳）、NaI（1.2克，8.0毫莫耳）、K_2CO_3（6.07克，44毫莫耳）、溴醋酸乙酯（3.34克，20毫莫耳）及DMF（70毫升）所成之混合物，於室溫下攪拌24小時。將該反應液倒入水中，並以CH_2Cl_2萃取此水溶液。以水（1x）及後續之鹽水（1x）清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（己烷至7：3己烷：EtOAc）進行處理，而得標題化合物（800毫克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 7.18（m，2H），6.93（t，1H），6.71（d，1H），4.97（m，1H），4.65（s，2H），4.24（q，2H），3.42（m，2H），2.94（t，2H），2.75（s，3H），1.27（t，3H）；MS 319（M+18）。

製備例S1

1－（3，5－二氯苯基）－丙基溴

步驟A

3－（3，5－二氯苯基）－丙烯酸

將3，5－二氯苯甲醛（15.0克，85.7毫莫耳）、丙二酸（12.5克，120.2毫莫耳）及哌啶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（85）

（５毫升）所成之混合物，於１００°C下加熱２小時，然後在１５０°C下加熱１小時。將該反應液倒在３Ｎ ＨＣｌ（２００毫升）上，並濾除沉澱物。以再結晶處理（１００毫升熱ＥｔＯＨ）純化產物，而得３－（３，５－二氯苯基）－丙烯酸（１１．５克）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（２５０ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ

１２．６（ｂｓ，１Ｈ），７．８３（ｍ，２Ｈ），

７．６４－７．５１（ｍ，２Ｈ），

６．７２（ｄ，１Ｈ）。

步驟Ｂ：氫化作用

３－（３，５－二氯苯基）－丙酸

將３－（３，５－二氯苯基）－丙烯酸（１１．５克）加入１０％ Ｐｄ／Ｃ（１．５克）在ＴＨＦ（２００毫升）中所成之溶液中。將此反應液置於５０ ｐｓｉ（磅／平方英吋）下的帕爾搖晃器上予以氫化處理３小時。透過塞里塑料濾除催化劑，並抽真空濃縮有機溶液，而得３－（３，５－二氯苯基）－丙酸（１１．３克）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．００－７．３５（ｍ，３Ｈ），

２．８９（ｔ，２Ｈ），２．６６（ｔ，２Ｈ）。

步驟Ｃ：還原作用

３－（３，５－二氯苯基）－丙醇

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（86）

將LiAlH$_4$（在Et$_2$O中1M，10毫升，10毫莫耳）緩慢加入3－（3，5－二氯苯基）－丙酸（2.19克，10毫莫耳）在Et$_2$O（50毫升）中所成之溶液中。迴流加熱該反應液2小時。然後予以冷卻至室溫，並小心加入2N NaOH（1毫升）及含水飽和NH$_4$Cl（3毫升）。透過塞里塑料過濾該溶液，並以MgSO$_4$乾燥濾液，且予過濾及濃縮。以急驟層析法（25% EtOAc／己烷）純化產物，而得3－（3，5－二氯苯基）－丙醇（640毫克）。

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ 7.17（m，1H），7.07（m，2H），3.64（m，2H），2.65（t，2H），1.84（m，2H）。

步驟D：溴化作用

將三苯膦（315毫克，1.20毫莫耳）加入3－（3，5－二氯苯基）－丙醇（200毫克，0.98毫莫耳）在CH$_2$Cl$_2$（20毫升）中所成之溶液中。冷卻該反應混合物至0°C，並滴入溴（207毫克，1.30毫莫耳）。於0°C下攪拌該反應液1小時，然後予以溫暖至室溫。將該反應液倒入水中，並以CH$_2$Cl$_2$萃取此水溶液。以鹽水清洗有機溶液，並以MgSO$_4$乾燥之，且予過濾及抽真空濃縮。以急驟層析法（己烷）純化產物，而得標題化合物（134毫克）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（87）

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 7.21（m，1H），7.08（m，2H），3.37（t，2H），2.74（t，2H），2.13（m，2H）。

製備例T1

4－（2－甲磺醯基胺基－乙氧基）－苯甲酸甲酯

步驟A：去保護作用

4－（2－胺基－乙氧基）－苯甲酸甲酯鹽酸鹽

將濃HCl（3毫升）加入0°C下4－〔2－（2，2－二甲基－丙醯胺基）－乙氧基〕－苯甲酸甲酯（350毫克）在EtOH（6毫升）中所成之溶液中。將該溶液溫暖至室溫，並予抽真空濃縮，而得白色固體之4－（2－胺基－乙氧基）－苯甲酸甲酯的鹽酸鹽（266毫克），其係不需經進一步純化而直接用於下一步驟中。

步驟B：磺醯胺形成作用

將甲磺醯氯（144毫克，1.27毫莫耳）加入0℃下4－（2－胺基－乙氧基）－苯甲酸甲酯（266毫克，1.15毫莫耳）與吡啶（255毫克，2.52毫莫耳）在CH_2Cl_2（10毫升）中所成之溶液中。將該溶液溫暖至室溫，並予攪拌24小時。加入EtOAc，並以HCl（1N，2x）清洗有機溶液。以Na_2SO_4乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得白色固體之標題

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（88）

化合物（２４０毫克）。

^{1}H NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ

７．９９（ｄｄ，２Ｈ），６．９０（ｄｄ，２Ｈ），４．７７（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｔ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．５８（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ ２７４（Ｍ＋１）。

製備例Ｕ１

７－（４－丁基－苯基胺基）－庚酸甲酯

依實施例６８步驟Ａ中所述之程序，利用７－胺基庚酸甲酯鹽酸鹽（１．５１克，７．７２毫莫耳）將４－丁基－苯甲醛（１．５０克，９．２６毫莫耳）還原性胺化，而得標題化合物（９５５毫克）。

^{1}H NMR（３００MHz，CDCl$_3$）δ

７．２９（ｄ，２Ｈ），７．１６（ｄ，２Ｈ），３．８５（ｓ，２Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．５４（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｔ，２Ｈ），２．５９（ｔ，２Ｈ），２．２９（ｔ，２Ｈ），１．６０（ｍ，６Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），０．９２（ｔ，３Ｈ）；ＭＳ ３０６（Ｍ＋１）。

製備例Ｖ１

〔３－（甲磺醯基胺基－甲基）－苯氧基〕－醋酸

步驟Ａ：磺醯胺形成作用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（89）

N－（3－甲氧基－苄基）－甲磺醯胺

將甲磺醯氯（4.170克，36.4毫莫耳）加入室溫下3－甲氧基苄基胺（5.000克，36.4毫莫耳）與三乙胺（3.946克，39.0毫莫耳）在THF（100毫升）中所成之溶液中。攪拌該混合物18小時，並濾除不溶物。將有機溶液濃縮成黃色油，其經急驟層析法（6：4己烷：EtOAc至1：1己烷：EtOAc）純化後，獲得N－（3－甲氧基－苄基）－甲磺醯胺（7.431克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 7.26（m，1H），6.92－6.82（m，3H），4.62（m，1H），4.28（d，2H），3.08（s，3H），2.87（s，3H）；MS 214（M－1）。

步驟B：脫甲基作用

N－（3－羥基－苄基）－甲磺醯胺

將BBr_3（在CH_2Cl_2中1.0M，111毫升，111毫莫耳）加入0°C下N－（3－甲氧基－苄基）－甲磺醯胺（12.000克，55.7毫莫耳）在CH_2Cl_2（200毫升）中所成之溶液中。將該反應液溫暖至室溫，並予攪拌4小時。小心加入甲醇（100毫升），並抽真空濃縮此溶液。以急驟層析法（1：1己烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 90）

：ＥｔＯＡｃ）進行處理，而得Ｎ－（３－羥基－苄基）－甲磺醯胺（１１．５０克）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．２０（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｍ，２Ｈ），

６．７７（ｍ，１Ｈ），４．８３（ｂｓ，１Ｈ），

４．２４（ｓ，２Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ）；

ＭＳ　２０１（Ｍ＋）。

步驟Ｃ：烷基化作用

將Ｎ－（３－羥基－苄基）－甲磺醯胺（６．０００克，２９．８２毫莫耳）、溴醋酸甲酯（４．５６２克，２９．８２毫莫耳）、K_2CO_3（４．１２１克，２９．８２毫莫耳）及丙酮（２５０毫升）所成之混合物，於室溫下攪拌６８小時。濾除固體並抽真空濃縮溶液。以急驟層析法（１：１己烷：ＥｔＯＡｃ）進行純化處理，而得標題化合物（５．６３７克）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．２５（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｍ，１Ｈ），

６．８９（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｍ，１Ｈ），

４．６３（ｍ，３Ｈ），４．２８（ｍ，２Ｈ），

３．８０（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ）；

ＭＳ　２７４（Ｍ＋１）。

應瞭解的是，本發明並不受限於在此所述之特別體系，在不偏離本發明申請專利範圍所定義之新穎概念的精神

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（91）

及範圍下，可以有多種的改變及修正。

製備例W1

〔3－（甲磺醯基胺基－甲基）－苯基〕－醋酸乙酯

步驟A：酯形成作用

（3－溴－苯基）－醋酸乙酯

將K_2CO_3（7.39克，53.5毫莫耳）以及後續之乙基碘（5.6毫升，70.0毫莫耳），加入3－溴苯基醋酸（10.0克，46.5毫莫耳）在CH_3CN（150毫升）中所成之溶液中。迴流加熱該混合物2.5小時，然後冷卻至室溫。抽真空移除揮發物並加入水。以EtOAc（3x）萃取該水溶液，混合有機萃出物，並以鹽水清洗之。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得油狀之（3－溴－苯基）－醋酸乙酯（9.30克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.43（s，1H），7.38（m，1H），

7.21－7.16（m，2H），

4.14（q，2H），3.56（s，2H），

1.24（t，3H）。

步驟B：腈形成作用

（3－氰基－苯基）－醋酸乙酯

將（3－溴－苯基）－醋酸乙酯（9.15克，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（92）

３７．６毫莫耳）、氰化銅（５．０６克，５６．５毫莫耳）及１－甲基－２－吡咯烷酮（８０毫升）所成之混合物，置於在保護板後１２０°C下加熱之油浴中。加熱該反應液至２００°C　１小時，並加入另外的氰化銅（刮勺量）。再予加熱０．５小時後，冷卻該反應液至室溫。以ＥｔＯＡｃ稀釋該反應液，並以水／氫氧化銨溶液（２：１體積比）清洗有機溶液，直到不再呈現藍色。以鹽水清洗該有機溶液，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（９：１己烷：ＥｔＯＡｃ）進行處理，而得澄清油狀且靜置後固化的（３－氰基－苯基）－醋酸乙酯（６．３１克）。

^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

７．５７－７．５０（ｍ，３Ｈ），

７．４２（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｑ，２Ｈ），

３．６３（ｓ，２Ｈ），１．２４（ｔ，３Ｈ）。

（３－胺基甲基－苯基）－醋酸乙酯鹽酸鹽

將（３－氰基－苯基）－醋酸乙酯（６．３克，３３．２９毫莫耳）在ＥｔＯＨ（５０毫升）中所成之溶液，加入氮氣下１０％　Ｐｄ／Ｃ（１．２６克）在ＥｔＯＨ（５０毫升）中所成之混合物中。加入另外的ＥｔＯＨ（１５０毫升），繼而加入ＨＣｌ的二噁烷溶液（４Ｍ，１１．４毫升，４５．６毫莫耳）。將該混合物置於４５　ｐｓｉ（磅／平方英吋）下的帕爾搖晃器上予

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 93）

以氫化處理２０小時，並透過塞里塑料濾除催化劑。濃縮該溶液，而得成鹽酸鹽形式之（３－胺基甲基－苯基）－醋酸乙酯（７．３１克）。

^{1}H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ

７．４２－７．３２（ｍ，４Ｈ），

４．１２（ｑ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），

３．６８（ｓ，２Ｈ），１．２３（ｔ，３Ｈ）。

步驟Ｄ：磺醯胺形成作用

〔３－（甲磺醯基胺基－甲基）－苯基〕－醋酸乙酯

將甲磺醯氯（２．６毫升，３４毫莫耳）緩慢加入０℃下（３－胺基甲基－苯基）－醋酸乙酯鹽酸鹽（７．３１克，３４毫莫耳）與三乙胺（９．８毫升，７０毫莫耳）在ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１００毫升）中所成之溶液中。攪拌該混合物１小時，並加入１Ｎ　ＨＣｌ水溶液。以ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３ｘ）萃取該水溶液，然後混合有機萃出物，並以鹽水清洗之。以ＭｇＳＯ$_4$乾燥有機溶液，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（１：１己烷：ＥｔＯＡｃ）進行純化處理，而得澄清無色油狀之標題磺醯胺（８．５６克）。

^{1}H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．３４－７．２１（ｍ，４Ｈ），

４．７０（broad，１Ｈ），

４．２９（ｄ，２Ｈ），４．１２（ｑ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（94）

3.60（s，2H），2.86（s，3H），
1.24（t，3H）。

補充一般實驗程序

中壓層析法係在 Flash 40 Biotage System(由位於 Charlottesville, Va 的 Biotage Inc., Dyax Corp.,公司產製）上進行。

實施例75－110

實施例75－110係以類似於實施例1的方式所製得，其中在步驟A的烷基化作用中，以適當的烷基化劑及磺醯胺類起始，繼之以步驟B的酯水解作用，但如所示改變步驟A中之反應溫度及時間。

實施例75

5－{3－〔（6－氯－喹啉－2－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸

步驟A：室溫下反應2小時及75°C下24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
8.01（d，1H），7.80（d，1H），
7.70（s，1H），
7.52－7.54（m，2H），
7.35（d，1H），6.50（d，1H），
4.54（s，2H），4.02（bs，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（95）

3．19－3．24（m，2H），
2．89（s，2H），2．62（t，2H），
1．72（t，2H）；MS 453（M＋14）
。

實施例76

5－（3－{〔2－（3，5－雙－三氟甲基－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7．69（d，1H），7．48（s，1H），
7．25（s，2H），6．84（d，1H），
4．22（t，2H），3．63（t，2H），
3．36（t，2H），
2．91－2．96（m，5H），
2．10（t，2H）；MS 519（M＋1）。

實施例77

5－（3－{甲磺醯基－〔2－（3－甲氧基－苯氧基）－乙基〕－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：室溫下反應30分鐘。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7．70（d，1H），
7．15－7．19（m，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（96）

6.84（d，1H），
6.51－6.54（m，1H），
6.39－6.47（m，2H），
4.10（t，2H），3.77（s，3H），
3.62（t，2H），3.35（t，2H），
2.91－2.97（m，5H），
2.07（t，2H）；MS 412（M－1）。

實施例78

7－{〔3－（3－氯－5－甲氧基－苯氧基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸

步驟A：室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
6.48－6.51（m，2H），
6.32（s，1H），3.97（t，2H），
3.76（s，3H），3.33（t，2H），
3.16（t，2H），2.82（s，3H），
2.33（t，2H），2.07（t，2H），
1.60－1.61（m，4H），
1.31－1.33（m，4H）；
MS 420（M－1）。

實施例79

5－（3－{〔3－（3－氯－5－甲氧基－苯氧基）－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（97）

丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.69（d，1H），6.81（d，1H），

6.47－6.50（m，2H），

6.30－6.31（m，1H），

3.97（t，2H），3.75（s，3H），

3.36（t，2H），3.24（t，2H），

2.90（t，2H），2.83）s，2H），

1.98－2.11（m，4H）；

MS 460（M－1）。

實施例80

5－（3－｛〔3－（3，5－二氯－苯氧基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.69（d，1H），6.94（t，1H），

6.82（d，1H），6.76（s，2H），

3.99（t，2H），3.35（t，2H），

3.24（t，2H），2.90（t，2H），

2.84（s，3H），

1.98－2.12（m，4H）；

MS 466（M－1）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（98）

實施例８１

５－（３－｛〔２－（３－乙基－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧酸

步驟Ａ：室溫下反應２４小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．７０（ｄ，１Ｈ），７．１９（ｔ，１Ｈ），

６．８１－６．８５（ｍ，２Ｈ），

６．６５－６．６８（ｍ，２Ｈ），

４．１１（ｔ，２Ｈ），３．６４（ｔ，２Ｈ），

３．３６（ｔ，２Ｈ），

２．９１－２．９５（ｍ，２Ｈ），

２．９２（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｑ，２Ｈ），

２．０６－２．１２（ｍ，２Ｈ），

１．１９－１．２５（ｍ，３Ｈ）；

ＭＳ　４１０（Ｍ$^+$－１）。

實施例８２

５－（３－｛〔２－（３－異丙基－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧酸

步驟Ａ：室溫下反應２４小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．７０（ｄ，１Ｈ），７．２０（ｔ，１Ｈ），

６．８４－６．８６（ｍ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（99）

6.65－6.71（m，2H），

4.11（t，2H），3.64（t，2H），

3.37（t，2H），

2.92－2.95（m，2H），

2.92（s，3H），

2.82－2.89（m，1H），

2.08（t，2H），1.22（d，6H）；

MS 424（M^+－1）。

實施例83

5－（3－｛甲磺醯基－〔2－（3－三氟甲基－苯氧基）－乙基〕－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.68（d，1H），7.37（t，1H），

7.21－7.23（m，1H），

7.05（s，1H），7.00（d，1H），

6.82（d，1H），4.14（t，2H），

3.62（t，2H），3.34（t，2H），

2.92（t，2H），2.90（s，3H），

2.07（t，2H）；MS 450（M^+－1）。

實施例84

2－（3－｛〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（100）

－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－４－羧酸

步驟Ａ：１００°Ｃ下反應５小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

８．２０（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），

６．８９（ｓ，２Ｈ），４．１６（ｔ，２Ｈ），

３．６２（ｔ，２Ｈ），３．３７（ｔ，２Ｈ），

３．０８（ｔ，２Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），

２．１５（ｔ，２Ｈ）；ＭＳ　４５２（Ｍ$^{+}$－１）。

實施例８５

５－｛３－〔甲磺醯基－（３－苯基－丙基）－胺基〕－丙基｝－噻吩－２－羧酸

步驟Ａ：１００°Ｃ下反應５小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．５７（ｄ，１Ｈ），

７．２２－７．２６（ｍ，２Ｈ），

７．１２－７．１８（ｍ，３Ｈ），

６．８６（ｄ，１Ｈ），

３．１６－３．２２（ｍ，４Ｈ），

２．８７（ｔ，２Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），

２．６１（ｔ，２Ｈ），

１．８４－１．９７（ｍ，４Ｈ）；

ＭＳ　３８０（Ｍ$^{+}$－１）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（101）

實施例８６

７－｛〔３－（３，５－二氯－苯氧基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸

步驟Ａ：室溫下反應２４小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．７０（ｄ，１Ｈ），

７．１９－７．２３（ｍ，１Ｈ），

６．８４（ｄ，１Ｈ），

６．６１－６．７０（ｍ，２Ｈ），

６．５６（ｄ，１Ｈ），４．１０（ｔ，２Ｈ），

３．６２（ｔ，２Ｈ），３．３４（ｔ，２Ｈ），

２．９０（ｓ，３Ｈ），

２．８６－２．９５（ｍ，２Ｈ），

２．０７（ｔ，２Ｈ）；ＭＳ　４０１（Ｍ$^+$－１）。

實施例８７

５－（３－｛甲磺醯基－〔２－（３－氟－苯氧基）－乙基〕－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧酸

步驟Ａ：室溫下反應２４小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．７０（ｄ，１Ｈ），

７．１９－７．２３（ｍ，１Ｈ），

６．８４（ｄ，１Ｈ），

６．６１－６．７０（ｍ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（102）

6.56（d，1H），4.10（t，2H），
3.62（t，2H），3.34（t，2H），
2.90（s，3H），
2.86－2.95（m，2H），
2.07（t，2H）；MS 400（M^+－1）。

實施例88

5－（3－{甲磺醯基－〔3－（3－甲氧基－苯基）－丙基〕－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：室溫下反應2小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.71（d，1H），7.20（t，1H），
6.83（d，1H），
6.71－6.78（m，3H），
3.78（s，3H），
3.17－3.22（m，4H），
2.89（t，2H），2.81（s，3H），
2.61（t，2H），
1.88－2.01（m，4H）；
MS 411（M+）。

實施例89

5－〔3－（苯並呋喃－2－基甲基－甲磺醯基－胺基）－丙基〕－噻吩－2－羧酸

步驟A：室溫下反應2小時。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（103）

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.68（d，1H），7.54（d，1H），
7.42（d，1H），
7.22－7.32（m，2H），
6.82（d，1H），6.68（s，1H），
4.58（s，2H），3.32（t，2H），
2.92（t，2H），2.86（s，3H），
2.01－2.08（m，2H）；
MS 393（M＋）。

實施例90

5－（3－{〔2－（3－氯－5－甲氧基－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.71（d，1H），6.84（d，1H），
6.53（s，1H），6.44（s，1H），
6.28（s，1H），4.08（t，2H），
3.75（s，3H），3.60（t，2H），
3.34（t，2H），
2.90－2.95（m，3H），
2.07（t，2H）；MS 448（M＋）。

實施例91

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（104）

5－（3－｛〔2－（3－乙氧基－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.69（d，1H），7.16（t，1H），

6.83（d，1H），

6.50－6.53（m，1H），

6.39－6.44（m，1H），

4.10（t，2H），3.98（q，2H），

3.62（t，2H），3.35（t，2H），

2.86－2.94（m，5H），

2.04－2.11（m，2H），

1.39（t，3H）；MS 428（M+）。

實施例92

（4－｛〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丁氧基）－醋酸

步驟A：室溫下反應2小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.96（s，1H），6.77（s，2H），

4.10（s，4H），

3.56－3.60（m，4H），

3.30（t，2H），2.89（s，3H），

1.73－1.80（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（105）

1.63－1.69（m，2H）；

MS 415（M＋1）。

實施例93

（3－{〔（4－丁氧基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸

步驟A：室溫下反應2小時及70°C下3小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.28－7.33（m，1H），

7.17－7.25（m，5H），

6.85（d，2H），4.29（s，2H），

4.24（s，2H），3.94（t，2H），

3.64（s，3H），2.73（s，3H），

1.72－1.79（m，2H），

1.44－1.53（m，2H），

0.97（t，3H）；

MS 423（M＋18）。

實施例94

7－〔（4－丁氧基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

步驟A：室溫下反應2小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.23（d，2H），6.85（d，2H），

4.29（s，2H），3.94（t，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（106）

3.11（t，2H），2.77（s，3H），
2.29（t，2H），1.75（m，2H），
1.58－1.43（m，6H），
1.24（m，4H），0.96（t，3H）；
MS 403（M＋18）。

實施例95

7－〔（6－氯－喹啉－2－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

步驟A：室溫下反應2小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
8.13（d，1H），8.03（d，1H），
7.81（s，1H），7.67（m，2H），
4.72（s，2H），3.26（t，2H），
2.99（s，3H），2.25（t，2H），
1.52（m，4H），1.22（m，4H）；
MS 417（M＋18）。

實施例96

{3－〔（苯並呋喃－2－基甲基－甲磺醯基－胺基）－甲基〕－苯基}－醋酸

步驟A：室溫下反應2小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.52－7.19（m，8H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（107）

4.42（s，2H），4.37（s，2H），
3.63（s，2H），2.91（s，3H）。

實施例97

（3－{〔（4－乙基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸

步驟A：（3－{〔（4－乙基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸甲酯。室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.29－7.33（m，1H），7.16－
7.25（m，7H），4.30（d，4H），
3.69（s，3H），3.62（s，2H），
2.76（s，3H），2.64（q，2H），
1.54（t，3H）；MS 376（M^++1）。

步驟B：（3－{〔（4－乙基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.30－7.34（m，1H），
7.15－7.25（m，7H），
4.29（d，4H），3.65（s，2H），
2.75（s，3H），2.63（q，2H），
1.20－1.24（m，3H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（108）

實施例９８

（３－｛〔甲磺醯基－（４－丙基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

步驟Ａ：（３－｛〔甲磺醯基－（４－丙基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸甲酯。室溫下反應２４小時。

ＭＳ　４０８（M^+＋１８）。

步驟Ｂ：（３－｛〔甲磺醯基－（４－丙基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸。

ＭＳ　３７４（M^+－１）。

實施例９９

（３－｛〔（４－苄基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

步驟Ａ：（３－｛〔（４－苄基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸甲酯。室溫下反應２４小時。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．１４－７．２９（ｍ，１３Ｈ），

４．２８（ｄ，４Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），

３．６７（ｓ，３Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），

２．７５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ　４５６（M^+＋１８）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（109）

。

步驟B：（3－{〔（4－苄基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.12-7.29（m，13H），

4.27（d，4H），3.94（s，2H），

3.61（s，2H），3.73（s，3H）；

MS 422（M^+－1）。

實施例100

（3－{〔（4－丁基－苄基）－（丙烷－1－磺醯基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸

步驟A：（3－{〔（4－丁基－苄基）－（丙烷－1－磺醯基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

4.30（d，4H），3.69（s，3H），

3.61（s，2H），

2.82-2.86（m，2H），

2.59（t，2H），

1.78-1.84（m，2H），1.58（t，2H）。

步驟B：（3－{〔（4－丁基－苄基）－（丙烷－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（110）

1－磺醯基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ

7.12-7.32（m，8H），

4.30（d，4H），3.64（s，2H），

2.81-2.90（m，2H），

2.59（t，2H），

1.74-1.83（m，2H），

1.54-1.61（m，2H），

1.31-1.40（m，2H），

0.87-0.97（m，6H）；

MS 416（M^+－1）。

實施例101

7－｛甲磺醯基－〔3－（5－甲基－噻吩－2－基）－丙基〕－胺基｝－庚酸

步驟A：7－｛甲磺醯基－〔3－（5－甲基－噻吩－2－基）－丙基〕－胺基｝－庚酸甲酯。60°C下反應1小時。

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ

6.55（d，2H），3.66（s，2H），

3.12-3.21（m，4H），

2.80（s，3H），

2.76-2.80（m，2H），

2.42（s，3H），2.30（t，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（111）

1.89－1.97（m，2H），
1.53－1.65（m，4H），
1.31－1.36（m，4H）；
MS 376（M^+＋1），393（M^+＋18）。

步驟B：7－｛甲磺醯基－〔3－（5－甲基－噻吩－2－基）－丙基〕－胺基｝－庚酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
6.53－6.57（m，2H），
3.12－3.21（m，4H），
2.80（s，3H），2.78（t，2H），
2.42（s，3H），2.34（t，2H），
1.89－1.97（m，2H），
1.54－1.66（m，4H），
1.30－1.40（m，4H）；
MS 379（M^+＋18）。

實施例102

5－｛3－〔（3－呋喃－2－基－丙基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸

步驟A：5－｛3－〔（3－呋喃－2－基－丙基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸甲酯。室溫下反應2小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（112）

7.62（d，1H），7.29（d，1H），
6.80（d，1H），
6.26－6.28（m，1H），
6.00（d，1H），3.85（s，3H），
3.18－3.23（m，4H），
2.88（t，2H），2.81（s，3H），
2.66（t，2H），
1.90－2.03（m，4H）。

步驟B：5－{3－〔（3－呋喃－2－基－丙基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.71（d，1H），7.29（d，1H），
6.84（d，1H），
6.26－6.28（m，1H），
6.00－6.01（m，1H），
3.22（q，4H），2.90（t，2H），
2.82（s，3H），2.67（t，2H），
1.88－2.03（m，4H）；
MS 370（M^+－1）。

實施例103

7－{甲磺醯基－〔3－（3－甲氧基苯基）－丙基〕－胺基}－庚酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (113)

步驟A：7－{甲磺醯基－〔3－（3－甲氧基苯基）－丙基〕－胺基}－庚酸甲酯。室溫下反應2小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.18-7.22（m，1H），

6.75-6.78（m，2H），

6.73（s，1H），3.79（s，3H），

3.66（s，3H），

3.11-3.20（m，4H），

2.80（s，3H），2.61（t，2H），

2.29（t，2H），

1.88-1.95（m，2H），

1.52-1.64（m，4H），

1.28-1.32（m，4H）。

步驟B：7－{甲磺醯基－〔3－（3－甲氧基苯基）－丙基〕－胺基}－庚酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.18-7.22（m，1H），

6.75-6.78（m，2H），

6.73（s，1H），3.79（s，3H），

3.11-3.20（m，4H），

2.80（s，3H），2.61（t，2H），

2.34（t，2H），

1.89-1.95（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（114）

1.53－1.66（m，4H），

1.29－1.36（m，4H）。

實施例104

〔3－（｛〔4－（1－羥基－己基）－苄基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸

步驟A：〔3－（｛〔4－（1－羥基－己基）－苄基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸乙酯。

室溫下反應2小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.17－7.31（m，8H），

5.70（t，1H），4.31（s，4H），

4.12－4.17（m，4H），

3.60（s，2H），2.76（s，3H），

2.06（s，3H），

1.83－1.88（m，1H），

1.57－1.75（m，1H），

1.20－1.27（m，9H），

0.85（t，3H）；

MS 525（M^+＋18）。

步驟B：〔3－（｛〔4－（1－羥基－己基）－苄基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（115）

7.13－7.28（m，7H），

7.02（s，1H），4.61（t，1H），

4.29（d，4H），3.53（s，2H），

2.79（s，3H），

1.60－1.77（m，2H），

1.18－1.36（m，6H），

0.83（t，3H）；MS 432（M^+－1）。

實施例105

5－（3－{〔2－（3－氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：5－（3－{〔2－（3－氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸甲酯。60°C下反應18小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.60－7.62（m，1H），

7.15－7.20（m，1H），

6.93－6.95（m，1H），

6.79－6.80（m，2H），

6.71－6.73（m，1H），

4.09（t，2H），3.84（s，3H），

3.60（t，2H），3.32（t，2H），

2.89（s，3H），

2.86－2.94（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（116）

2.01－2.08（m，2H）。

步驟B：5－（3－｛〔2－（3－氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ

7.67（d，1H），

7.11－7.22（m，1H），

6.91－6.93（m，1H），

6.81（s，2H），

6.69－6.72（m，1H），

4.07（t，2H），3.59（t，2H），

3.31（t，2H），2.88（s，3H），

2.78－2.91（m，2H），

2.01－2.05（m，2H）。

實施例106

2－｛3－〔甲磺醯基－（3－苯基－丙基）－胺基〕－丙基｝－噻唑－4－羧酸

步驟A：2－｛3－〔甲磺醯基－（3－苯基－丙基）－胺基〕－丙基｝－噻唑－4－羧酸乙酯。100°C下反應5小時。

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ

8.03（s，1H），

7.23－7.27（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (117)

7.13－7.18（m，3H），
4.38（q，2H），
3.18－3.25（m，4H），
3.06（t，2H），2.79（s，3H），
2.61（t，2H），
2.05－2.13（m，2H），
1.86－1.94（m，2H），
1.37（t，3H）；MS 411（M^++1）。

步驟B：2－{3－〔甲磺醯基－（3－苯基－丙基）－胺基〕－丙基}－噻唑－4－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
8.20（s，1H），
7.10－7.24（m，5H），
3.17－3.28（m，4H），
3.04（t，2H），2.83（s，3H），
2.61（t，2H），
2.02－2.09（m，2H），
1.85－1.92（m，2H）；
MS 381（M^+－1）。

實施例107

2－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－噻唑－4－羧酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (118)

步驟A：2－（3－｛〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻唑－4－羧酸乙酯。100°C下反應5小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

8.06（s，1H），

7.16－7.23（m，3H），

7.05（d，1H），4.40（q，2H），

3.09（t，2H），

3.19－3.28（m，4H），

2.83（s，3H），2.62（t，2H），

2.08－2.17（m，2H），

1.87－1.95（m，2H），

1.39（t，3H）；MS 445（MH^+）。

步驟B：2－（3－｛〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻唑－4－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

8.22（s，1H），

7.21－7.25（m，2H），

7.12－7.16（m，2H），

3.20－3.30（m，4H），

3.07（t，2H），2.86（s，3H），

2.63（t，2H），

2.05－2.12（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（119）

1.86－1.94（m，2H）；

MS 415（M^+－1）。

實施例108

2－{3－〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－噻唑－4－羧酸

步驟A：2－{3－〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－噻唑－4－羧酸乙酯。100°C下反應5小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

8.00（s，1H），7.21（d，2H），

7.11（d，2H），4.38（q，2H），

4.33（s，2H），3.23（t，2H），

2.96（t，2H），2.78（s，3H），

2.56（t，2H），

1.96－2.03（m，2H），

1.50－1.58（m，2H），

1.37（t，3H），

1.26－1.33（m，2H），

0.89（t，3H）；MS 439（M＋1）。

步驟B：2－{3－〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－噻唑－4－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (120)

8.15(s,1H),7.25(d,2H),
7.12(d,2H),4.32(s,2H),
3.22-3.28(m,2H),
2.88-2.91(m,2H),
2.88(s,3H),2.57(t,2H),
1.87(m,2H),1.54(m,2H),
1.27-1.32(m,2H),
0.90(t,3H);MS 409(M-1)。

實施例109

(5-{〔(4-異丁基-苄基)-甲磺醯基-胺基〕-甲基}-噻吩-2-基)-醋酸

步驟A:(5-{〔(4-異丁基-苄基)-甲磺醯基-胺基〕-甲基}-噻吩-2-基)-醋酸甲酯。室溫下反應24小時。

步驟B:(5-{〔(4-異丁基-苄基)-甲磺醯基-胺基〕-甲基}-噻吩-2-基)-醋酸。

^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ
6.80-7.32(m,6H),
4.40(s,2H),3.80(s,2H),
2.75(s,3H),1.80(m,2H),
0.85(d,6H);MS 394(M-1)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（121）

實施例110

2－{3－〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－噻唑－4－羧酸

步驟A：2－{3－〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－噻唑－4－羧酸乙酯。100°C下反應5小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

8.00（s，1H），7.21（d，2H），

7.11（d，2H），4.38（q，2H），

4.33（s，2H），3.23（t，2H），

2.96（t，2H），2.78（s，3H），

2.56（t，2H），

1.96－2.03（m，2H），

1.50－1.58（m，2H），

1.37（t，3H），

1.26－1.33（m，2H），

0.89（t，3H）；MS 439（M^++）。

步驟B：2－{3－〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－噻唑－4－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

8.15（s，1H），7.25（d，2H），

7.12（d，2H），4.32（s，2H），

3.22－3.28（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（122）

2.88－2.91（m，2H），
2.88（s，3H），2.57（t，2H），
1.87（m，2H），1.54（m，2H），
1.27－1.32（m，2H），
0.90（t，3H）；MS 409（M^+－1）。

實施例111

7－{〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸

步驟A：2－〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－異吲哚－1，3－二酮。將1－（2－溴－乙氧基）－3，5－二氯－苯（2.41克，8.93毫莫耳）與酞醯胺鉀（2.00克，10.64毫莫耳）在DMF（7.6毫升）中所成之溶液，於85°C下加熱1小時。冷卻該反應液至室溫，並加入氯仿。以0.2N含水NaOH及後續之水清洗有機溶液。以Na_2SO_4乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮。將餘留物懸浮於Et_2O中，並過濾收集固體，而得標題化合物（2.21克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.82（m，2H），7.77（m，2H），
6.89（m，1H），6.88（m，2H），
4.16（t，2H），4.05（t，2H）；
MS 336（M+）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（123）

步驟B：2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基胺。將2－〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－異吲哚－1，3－二酮（1.29克，3.84毫莫耳）與聯氨水合物（202毫克，4.05毫莫耳）在MeOH（16毫升）中所成之溶液，迴流加熱2小時。冷卻該混合物至室溫，並加入Et_2O。將該懸浮液與40%含水氫氧化鉀一起搖晃。以Et_2O（3x）萃取該水溶液，混合有機層，以K_2CO_3乾燥之，並予過濾及濃縮，而得標題化合物（870毫克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.95（m，1H），6.80（m，2H），

3.95（m，2H），3.07（t，2H），

1.70（bs，2H）。

步驟C：N－〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯胺。利用製備例A1步驟B中所述之程序，由2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基胺、Et_3N及甲磺醯氯製得標題化合物。經以EtOH進行再結晶處理後，獲得標題化合物。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.93（m，1H），6.74（m，2H），

5.09（m，1H），4.01（t，2H），

3.47（q，2H），2.96（s，3H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（124）

步驟D：7－{〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸乙酯。將NaH（在油中60%，338毫克，8.45毫莫耳）在DMF（23毫升）中所之溶液冷卻至0°C，然後加入N－〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯胺（2.0克，7.04毫莫耳）。於室溫下攪拌該反應液0.5小時，接著予以冷卻至0°C，然後加入7－溴庚酸乙酯（2.0克，8.45毫莫耳）。於65°C下加熱該反應液3小時，然後冷卻至室溫。加入EtOAc，並連續以1N HCl、水及鹽水清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（4：1己烷：EtOAc）進行純化處理，而得標題化合物（2.84克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.95（m，1H），6.75（m，2H），

4.06（m，5H），3.56（t，2H），

3.22（t，2H），2.86（s，3H），

2.26（t，2H），1.60（m，4H），

1.32（m，4H），1.22（t，3H）。

步驟E：7－{〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸。利用實施例1步驟B中所述之程序以及2N NaOH，由7－{〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（125）

酸乙酯製得標題化合物。以急驟層析法（在CH_2Cl_2中的1% MeOH）進行純化處理後，獲得標題酸化合物。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 6.95（m，1H），6.75（m，2H），4.07（t，2H），3.56（t，2H），3.23（t，2H），2.86（s，3H），2.33（t，2H），1.61（m，4H），1.33（m，4H）；MS 411（M－1）。

實施例123－137

實施例123－137係以類似於實施例1的方式所製得，其中在步驟A的烷基化作用中，以適當的烷基化劑及磺醯胺類起始，繼之以步驟B的酯水解作用，但如所示改變步驟A中之反應溫度及時間。

實施例123

〔5－（{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－甲基）－噻吩－2－基〕－醋酸

步驟A：〔5－（{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－甲基）－噻吩－2－基〕－醋酸甲酯。室溫下反應24小時。

步驟B：〔5－（{〔3－（3－氯－苯基）－丙基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（126）

〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－噻吩－2－基〕－醋酸

。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.06－7.36（m，4H），

6.86（m，2H），4.40（s，2H），

3.80（s，2H），2.90（s，3H），

3.00（t，2H，J＝7.0），

2.40（t，2H，J＝7.0），

1.70（m，2H）；MS 399（M－1）。

實施例124

〔5－（｛〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－噻吩－2－基〕－醋酸

步驟A：〔5－（｛〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－噻吩－2－基〕－醋酸甲酯。室溫下反應24小時。

步驟B：〔5－（｛〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－噻吩－2－基〕－醋酸

。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.60－7.60（m，5H），

4.60（s，2H），4.10（m，2H），

3.80（s，2H），3.60（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（127）

2.90（s，3H）；MS 436（M+1）。

實施例125

（5－{〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基}－噻吩－2－基）－醋酸

步驟A：（5－{〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基}－噻吩－2－基）－醋酸甲酯。室溫下反應24小時。

步驟B：（5－{〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基}－噻吩－2－基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.00-7.30（m，4H），

6.80（d，1H，J=4.0），

6.70（d，1H，J=4.0），

4.40（s，2H），4.30（s，2H），

3.80（s，2H），2.90（s，3H），

2.60（m，2H），1.60（m，2H），

1.30（m，2H），

0.90（t，3H，J=7.0）；

MS 394（M－1）。

實施例126

5－（3－{〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（128）

－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－吠喃－2－羧酸

步驟A：5－（3－｛〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－吠喃－2－羧酸甲酯。室溫下反應72小時；MS 450（M+1）。

步驟B：5－（3－｛〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－吠喃－2－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.80－7.70（m，5H），

6.19（d，1H，J＝3.8），

4.20（t，2H，J＝7.0），

3.80（m，2H），

3.25－3.40（m，4H），

2.95（s，3H），2.65（m，2H），

1.80－2.00（m，2H）；

MS 435（M－1）。436（M＋1）。

實施例127

反式－5－（3－｛〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－吠喃－2－羧酸

步驟A：反式－5－（3－｛〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－吠喃

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（129）

－２－羧酸甲酯。室溫下反應７２小時；ＭＳ　４４６（Ｍ＋）。

步驟Ｂ：反式－５－（３－｛〔３－（３，５－二氯－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－呋喃－２－羧酸。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．００－７．５０（ｍ，４Ｈ），

６．００－６．６０（ｍ，３Ｈ），

４．００（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．０），

３．２０（ｍ，２Ｈ），

２．６０－２．７０（ｍ，２Ｈ），

１．７０－２．００（ｍ，２Ｈ）；

ＭＳ　４３０（Ｍ－１），４３２（Ｍ＋１）。

實施例１２８

３－（２－｛〔２－（３，５－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－乙基）－苯甲酸

步驟Ａ：３－（２－｛〔２－（３，５－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－乙基）－苯甲酸甲酯。室溫下反應２小時；ＭＳ　４４６　（Ｍ＋）。

步驟Ｂ：３－（２－｛〔２－（３，５－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－乙基）－苯甲酸。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（130）

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
6.80－7.90（m，7H），
4.20（t，2H，J＝6.7），
3.20－3.30（m，4H），
2.85（s，3H），
2.30（t，2H，J＝6.8）；
MS 431（M－1）。

實施例129

〔3－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－苯基〕－醋酸

步驟A：〔3－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－苯基〕－醋酸甲酯。室溫下反應2小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.03－7.29（m，8H），
3.68（s，3H），3.59（s，2H），
3.15－3.20（m，4H），
2.80（s，3H），
2.58－2.64（m，4H），
1.84－1.94（m，4H）。

步驟B：〔3－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－苯基〕－醋酸。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（131）

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.02－7.29（m，8H），

3.61（s，2H），

3.14－3.19（m，4H），

2.78（s，3H），

2.57－2.80（m，4H），

1.82－1.93（m，4H）。

實施例130

5－{3－〔（3－苯並〔1，3〕二噁茂烷－5－基－丙基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸

步驟A：5－{3－〔（3－苯並〔1，3〕二噁茂烷－5－基－丙基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸甲酯。室溫下反應2小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.61（d，1H），6.79（d，1H），

6.58－6.72（m，3H），

5.91（s，2H），3.85（s，3H），

3.14－3.21（m，4H），

2.87（t，2H），2.80（s，3H），

2.55（t，2H），

1.82－1.99（m，4H）。

步驟B：5－{3－〔（3－苯並〔1，3〕二噁茂

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（132）

烷－5－基－丙基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.70（d，1H），6.83（d，1H），
6.59－6.73（m，3H），
5.91（s，2H），
3.15－3.22（m，4H），
2.89（t，2H），2.81（s，3H），
2.55（t，2H），
1.83－2.01（m，4H）；
MS 424（M－1）。

實施例131

（3－｛〔（4－異丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

步驟A：（3－｛〔（4－異丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸甲酯。室溫下反應2小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.20－7.32（m，6H），
7.11（d，2H），4.30（d，4H），
3.69（s，3H），3.62（s，3H），
3.62（s，3H），2.75（s，3H），
2.46（s，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（133）

1.81－1.88（m，1H），
0.88（d，6H）；MS 404（M＋1），
426（M＋23）。

步驟B：（3－｛〔（4－異丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.18－7.31（m，6H），
7.10（d，2H），4.29（d，4H），
3.63（s，2H），2.73（s，3H），
2.45（d，2H），
1.80－1.87（m，1H），
0.88（d，6H）。

實施例132

7－〔（4－異丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸

步驟A：7－〔（4－異丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸乙酯。室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.20－7.30（m，4H），
4.35（s，2H），4.10（q，2H），
3.15（t，2H），
2.85－2.95（m，1H），
2.80（s，3H），2.25（t，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（134）

1.48－1.62（m，4H），
1.18－1.32（m，13H）；
MS 384（M＋1）。

步驟B：7－〔（4－異丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸。MS 356（M＋1）。

實施例133

7－{〔2－（3，5－二氟－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸

步驟A：7－{〔2－（3，5－二氟－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸甲酯。50°C下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
6.39－6.45（m，3H），
4.08（t，2H），3.65（s，2H），
3.58（t，2H），
3.23－3.27（m，2H），
2.88（s，3H），2.30（t，2H），
1.57－1.65（m，5H），
1.33－1.35（m，4H）；
MS 394（M＋1）。

步驟B：7－{〔2－（3，5－二氟－苯氧基）－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（135）

乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.39－6.45（m，3H），

4.08（t，2H），3.58（t，2H），

3.25（t，2H），2.35（t，2H），

1.64（m，5H），

1.24－1.37（m，4H）；

MS 380（M－1）。

實施例134

7－｛〔2－（3，5－二甲基－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸

步驟A：7－｛〔2－（3，5－二甲基－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－庚酸甲酯。50°C下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.61（s，1H），6.49（s，2H），

4.06－4.14（m，2H），

3.65（s，3H），3.61（t，2H），

3.26（t，2H），2.90（s，3H），

2.27－2.33（m，8H），

1.55－1.63（m，4H），

1.25（bs，4H）；

MS 385（M＋1）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（136）

步驟B：7－{〔2－（3，5－二甲基－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.61（s，1H），6.49（s，2H），

4.06－4.07（m，2H），

3.59－3.61（m，2H），

3.27（t，2H），2.91（s，3H），

2.34（t，2H），2.27（s，6H），

1.63－1.65（m，4H），

1.36（bs，4H）；

MS 370（M－1）。

實施例135

（2－{3－〔（4－異丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－苯基）－醋酸

步驟A：（2－{3－〔（4－異丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.11－7.23（m，7H），

6.99－7.01（m，1H），

4.31（s，2H），3.63（s，3H），

3.54（s，2H），3.19（t，2H），

2.78（s，3H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（137）

2.49－2.59（m，4H），
1.72－1.80（m，2H），
1.54－1.59（m，2H），
1.27－1.36（m，2H），
0.89（t，3H）；MS 432（M＋1）。

步驟B：（2－{3－〔（4－異丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.13－7.27（m，7H），
7.02（d，1H），4.32（s，2H），
3.59（s，2H），3.21（t，2H），
2.79（s，3H），
2.50－2.61（m，4H），
1.73－1.81（m，2H），
1.54－1.62（m，2H），
1.29－1.38（m，2H），
0.92（t，3H）；MS 416（M－1）。

實施例136

5－（3－{〔2－（苯並〔1，3〕二噁茂烷－5－基氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：5－（3－{〔2－（苯並〔1，3〕二噁

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（138）

茂烷－5－基氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸甲酯。室溫下反應24小時。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.61（d，1H），6.80（d，1H），
6.67－6.70（m，1H），
6.41（d，1H），
6.24－6.27（m，1H），
5.91（s，2H），4.03（t，2H），
3.85（s，3H），3.59（t，2H），
3.33（t，2H），2.89（s，3H），
2.88－2.92（m，2H），
2.01－2.08（m，2H）；
MS 442（M＋1）。

步驟B：5－（3－｛〔2－（苯並〔1，3〕二噁茂烷－5－基氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.69（d，1H），6.84（d，1H），
6.68（d，1H），6.40（s，1H），
6.24－6.27（m，1H），
5.91（s，2H），4.03（t，2H），
3.60（t，2H），3.34（t，2H），
2.90（s，3H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（139）

2.90－2.94（m，2H），
2.02－2.10（m，2H）；
MS 426（M－1）。

實施例137

〔3－（{〔2－（3－氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－甲基）－苯基〕－醋酸

步驟A：〔3－（{〔2－（3－氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－甲基）－苯基〕－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.15－7.33（m，5H），
6.93－6.95（m，1H），
6.80－6.81（m，1H），
6.69－6.71（m，1H），
4.49（s，2H），
3.96－4.02（m，2H），
3.67（s，2H），
3.54－3.67（m，4H），
2.94（s，3H）。

步驟B：〔3－（{〔2－（3－氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－甲基）－苯基〕－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.13－7.33（m，5H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（140）

6.91（d，1H），6.78（s，1H），
6.66－6.69（m，1H），
4.48（s，2H），3.98（t，2H），
3.62（s，2H），3.56（t，2H），
2.92（s，3H）。

實施例138

〔3－（2－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－乙基）－苯基〕－醋酸

步驟A：烷基化作用

〔3－（2－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－乙基）－苯基〕－醋酸第三丁酯

以類似於實施例1步驟A的方式，由適當之起始物進行此步驟A，但在室溫下反應24小時；MS 466（M＋）。

步驟B：酯水解作用

〔3－（2－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－乙基）－苯基〕－醋酸

將〔3－（2－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－乙基）－苯基〕－醋酸第三丁酯（170毫克，0.36毫莫耳）在HCl／二噁烷（5毫升）中所成之溶液，於室溫下攪拌48小時。濃縮該反應

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（141）

液，並以稀含水NaOH（10毫升，pH=9.3）承載餘留物。以EtOAc（10毫升）清洗該水溶液，並分離各層。以EtOAc（10毫升）萃取含水層，並以稀含水HCl將其酸化至pH 2.5。以EtOAc（10毫升）萃取該酸性含水層，並以$MgSO_4$乾燥有機溶液，且予過濾及濃縮，而得油狀之標題化合物（20毫克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.90-7.50（m，8H），

3.00-3.30（m，4H），

2.95（s，3H），

2.45-2.85（m，4H），

1.80（m，2H）；MS 408（M-1）。

實施例139-140

實施例139-140係以類似於實施例138的方式所製得，其中在步驟A的烷基化作用中，以適當的烷基化劑及磺醯胺類起始，繼之以步驟B的酯水解作用，但如所示改變步驟A中之反應溫度及時間。

實施例139

〔3-（2-{〔2-（3，5-二氯-苯氧基）-乙基〕-甲磺醯基-胺基}-乙基）-苯基〕-醋酸

步驟A：〔3-（2-{〔2-（3，5-二氯-苯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（142）

氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－乙基）－苯基〕－醋酸第三丁酯。室溫下反應4小時。

步驟B：〔3－（2－｛〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－乙基）－苯基〕－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.70－7.50（m，7H），

4.20（m，2H），3.25（m，4H），

2.95（s，3H），

2.35－2.65（m，2H）；

MS 445（M－1）。

實施例140

5－（3－｛〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－三氟乙醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：5－（3－｛〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－三氟乙醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸第三丁酯。室溫下反應24小時。MS 508（M＋18）。

步驟B：5－（3－｛〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－三氟乙醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（143）

6.60－7.80（m，6H），
3.22（m，4H），2.80（m，2H），
2.63（m，2H），
1.60－2.02（m，4H）；
MS 433（M－1）。

實施例141

（3－{〔（2，3－二氫－苯並〔1，4〕二噁星－5－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸

步驟A：還原性胺化作用

（3－{〔（2，3－二氫－苯並〔1，4〕二噁星－5－基甲基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸乙酯

將三乙胺（65毫克，0.646毫莫耳）加入1，4－苯並二噁烷－6－羧醛（100毫克，0.609毫莫耳）及（3－胺基甲基－苯基）－醋酸乙酯鹽酸鹽（148毫克，0.645毫莫耳）在MeOH（2.5毫升）中所成之溶液中。攪拌該反應液3小時，然後冷卻至0°C，並加入$NaBH_4$（37毫克，0.975毫莫耳）。於室溫下攪拌10分鐘後，加入飽和含水$NaHCO_3$與H_2O之1：1混合物。將產物萃取至CH_2Cl_2中，並以水及後續之鹽水清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得標題化合物（202毫克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（144）

7.14－7.27（m，4H），
6.84（s，1H），6.78（s，2H），
4.22（s，4H），4.12（q，2H），
3.75（s，2H），3.67（s，2H），
3.57（s，2H）；MS 343（M＋1）。

步驟B：磺醯胺形成作用

（3－{〔（2，3－二氫－苯並〔1，4〕二噁星－5－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸乙酯

將甲磺醯氯（0.05毫升，0.643毫莫耳）加入（3－{〔（2，3－二氫－苯並〔1，4〕二噁星－5－基甲基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸乙酯（200毫克，0.585毫莫耳）與三乙胺（71毫克，0.702毫莫耳）在CH_2Cl_2（10毫升）中所成之溶液中。攪拌該反應液16小時，並CH_2Cl_2稀釋之。以水及後續之鹽水清洗該有機溶液，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（己烷中之20％ EtOAc至己烷中之40％ EtOAc）純化產物，而得標題化合物（210毫克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.20－7.31（m，4H），
6.75－6.82（m，3H），
4.30（s，2H），4.24（s，4H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（145）

4.20（s，2H），4.13（q，2H），
3.59（s，2H），2.74（s，3H），
1.24（t，3H）；MS 420（M+），
437（M+17）。

步驟C：酯水解作用

（3－{〔（2，3－二氫－苯並〔1，4〕二噁星－5－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸

將含水NaOH（2N，0.5毫升）加入0°C下（3－{〔（2，3－二氫－苯並〔1，4〕二噁星－5－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸乙酯（210毫克，0.5毫莫耳）在MeOH（3毫升）中所成之溶液中。於室溫下攪拌該反應液16小時，並以1N HCl稀釋之。將產物萃取至CH_2Cl_2中，並以水及後續之鹽水清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得標題化合物（165毫克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.19－7.32（m，4H），
6.73－6.81（m，3H），
4.29（s，2H），4.22（s，4H），
4.18（s，2H），3.63（s，2H），
2.75（s，3H）。

實施例142－162

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（146）

實施例１４２－１６２係以類似於實施例１４１的方式所製得，其中在步驟Ａ中以適當的醛及胺試劑起始，繼之以步驟Ｂ中所企求之磺醯胺的形成作用，以及步驟Ｃ的酯水解作用。

實施例１４２

（３－｛〔（５－乙基－噻吩－２－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

步驟Ａ：（３－｛〔（５－乙基－噻吩－２－基甲基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸乙酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．１５－７．２９（ｍ，４Ｈ），

６．７０（ｄ，１Ｈ），６．５９（ｄ，１Ｈ），

４．１１－４．１５（ｍ，２Ｈ），

３．９０（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），

３．５８（ｓ，２Ｈ），

２．７６－２．８２（ｍ，２Ｈ），

１．８４（ｂｓ，１Ｈ），

１．２０－１．２９（ｍ，６Ｈ）；

ＭＳ　３１８（M^+＋１）。

步驟Ｂ：（３－｛〔（５－乙基－噻吩－２－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸乙酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（147）

7.23－7.35（m，4H），
6.77（d，1H），
6.63－6.64（m，1H），
4.40（s，2H），4.38（s，2H），
4.15（q，2H），3.62（s，2H），
2.82（q，2H），2.77（s，3H），
1.23－1.31（m，6H）；
MS 413（M^++18）。

步驟C：（3－｛〔（5－乙基－噻吩－2－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.23－7.33（m，4H），
6.74（s，1H），6.61（s，1H），
4.38（s，2H），4.36（s，2H），
3.66（s，2H），2.80（q，2H），
2.75（s，3H），
1.25－1.30（m，3H）；
MS 366（M^+－1）。

實施例143

（3－｛〔甲磺醯基－（5－苯基－呋喃－2－基甲基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

步驟A：（3－｛〔（5－苯基－呋喃－2－基甲基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (148)

）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ

7.62（d，2H），7.34（t，2H），

7.14－7.29（m，5H），

6.55（d，1H），6.24（d，1H），

3.81（d，4H），3.66（s，3H），

3.59（s，2H），1.73（bs，1H）。

步驟B：（3－｛〔甲磺醯基－（5－苯基－呋喃－2－基甲基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ

7.62（d，2H），

7.38－7.42（m，2H），

7.23－7.38（m，5H），

6.60－6.61（m，1H），

6.34（d，1H），4.37（d，4H），

3.69（s，3H），3.63（s，2H），

2.89（s，3H）；MS 436（M^+＋23）

。

步驟C：（3－｛〔甲磺醯基－（5－苯基－呋喃－2－基甲基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ

7.60（d，2H），7.37（t，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（149）

7.22－7.33（m，5H），
6.57（d，1H），6.31（d，1H），
4.36（s，2H），4.33（s，2H），
3.64（s，2H），2.87（s，3H），
398MS（M^+－1）。

實施例144

（3－｛〔（3－羥基－4－丙氧基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

步驟A：｛3－〔（3－羥基－4－丙氧基－苄基胺基）－甲基〕－苯基｝－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.24－7.30（m，3H），
7.16（d，1H），6.91（s，1H），
6.79（s，2H），3.98（t，2H），
3.77（s，2H），3.70（s，2H），
3.68（s，3H），3.61（s，2H），
1.82（q，2H），1.03（t，3H）；
MS 365（M^+＋22）。

步驟B：（3－｛〔甲磺醯基－（3－甲磺醯基氧基－4－丙氧基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (150)

7.31－7.17（m，6H），
6.93（d，1H），4.28（s，2H），
4.23（s，2H），3.97（t，2H），
3.68（s，3H），3.61（s，2H），
3.16（s，3H），2.78（s，3H），
1.82（m，2H），1.03（t，3H）。

步驟C：（3－｛〔（3－羥基－4－丙氧基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.34－7.20（m，4H），
6.84－6.78（m，3H），
4.31（s，2H），4.20（s，2H），
3.98（t，2H），3.65（s，2H），
2.76（s，3H），1.83（m，2H），
1.04（t，3H）。

實施例145

〔3－（｛〔2－（4－氯－苯基硫烷基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）苯基〕－醋酸

MS 414（M＋）。

實施例146

（3－｛〔甲磺醯基－（4－苯乙基硫烷基－苄基）－胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（151）

基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

步驟A：（3－｛〔（4－苯乙基硫烷基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.16－7.33（m，13H），

3.78（d，4H），3.68（s，3H），

3.61（s，2H），

3.12－3.16（m，2H），

2.89－2.93（m，2H）；

MS 406（M＋1）。

步驟B：（3－｛〔甲磺醯基－（4－苯乙基硫烷基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.18－7.31（m，13H），

4.30（d，4H），3.69（s，3H），

3.61（s，2H），

3.13－3.19（m，2H），

2.84－2.94（m，2H），

2.78（s，3H）；MS 505（M＋22）。

步驟C：（3－｛〔甲磺醯基－（4－苯乙基硫烷基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（152）

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.13-7.29（m，13H），
4.27（d，4H），3.61（s，2H），
3.12-3.16（m，2H），
2.88-2.92（m，2H），
2.76（s，3H）；MS 468（M-1）。

實施例147

〔3-（{〔3-（3，5-二氯-苯氧基）-苄基〕-甲磺醯基-胺基}-甲基）-苯基〕-醋酸

步驟A：〔3-（{〔3-（3，5-二氯-苯氧基）-苄基〕-胺基}-甲基）-苯基〕-醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.21-7.33（m，4H），
7.15（d，2H），
7.03-7.04（m，2H），
6.88-6.90（m，1H），
6.84（s，2H），3.78（d，4H），
3.66（s，3H），3.59（s，2H），
1.82（bs，1H）。

步驟B：〔3-（{〔3-（3，5-二氯-苯氧基）-苄基〕-甲磺醯基-胺基}-甲基）-苯基〕-醋酸甲酯。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (153)

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ
6.81－7.17（m，11H），
4.31（d，4H），3.65（s，3H），
3.58（s，2H），2.80（s，3H）。

步驟C：〔3－（｛〔3－（3，5－二氯－苯氧基）－苄基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ
7.07－7.35（m，8H），
6.92－6.93（m，2H），
6.82（s，1H），4.32（d，4H），
3.62（s，2H），2.81（s，3H）。

實施例148

（3－｛〔甲磺醯基－（4－嘧啶－2－基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

步驟A：（3－｛〔（4－嘧啶－2－基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ
8.77（d，2H），8.37（d，2H），
7.44（d，2H），
7.23－7.29（m，3H），
7.14－7.16（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（154）

3.86（s，2H），3.79（s，2H），
3.66（s，2H），3.60（s，2H）；
MS 348（M+1）。

步驟B：（3-{〔甲磺醯基-（4-嘧啶-2-基-苄基）-胺基〕-甲基}-苯基）-醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
8.83（s，2H），8.43（s，2H），
7.44-7.49（m，2H），
7.23-7.33（m，5H），
4.37-4.41（m，4H），
3.71（s，3H），
3.61-3.68（m，2H），
2.82（s，3H）；MS 426（M+1）。

步驟C：（3-{〔甲磺醯基-（4-嘧啶-2-基-苄基）-胺基〕-甲基}-苯基）-醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
8.82（d，2H），8.15（d，2H），
7.30（d，2H），
7.24-7.27（m，3H），
7.15-7.17（m，1H），
7.03（s，1H），4.42（s，2H），
4.37（s，2H），3.52（s，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（155）

2.90（s，3H）。

實施例149

（3－{〔甲磺醯基－（4－噻唑－2－基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸

步驟A：（3－{〔（4－噻唑－2－基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.82－7.91（m，3H），

7.38－7.40（m，2H），

7.22－7.29（m，4H），

7.14－7.16（m，1H），

3.82（s，2H），3.78（s，2H），

3.66（s，3H），3.59（s，2H）；

MS 353（M＋1）。

步驟B：（3－{〔甲磺醯基－（4－噻唑－2－基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.92（d，2H），7.84（d，1H），

7.17－7.37（m，7H），

4.33（d，4H），3.67（s，3H），

3.59（s，2H），2.80（s，3H）；

MS 431（M＋1）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（156）

步驟C：（3－｛〔甲磺醯基－（4－噻唑－2－基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
6.98－7.85（m，10H），
4.30－4.40（d，4H），
3.45（s，2H），2.82（s，3H）；
MS 415（M－1）。

實施例150

（3－｛〔（4－苄基－3－羥基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

步驟A：（3－｛〔（4－苄基－3－羥基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.24－7.43（m，11H），
7.16（d，1H），6.93（d，2H），
3.78（s，2H），3.74（s，2H），
3.68（s，3H），3.61（s，2H）；
MS 376（M＋1）。

步驟B：（3－｛〔（4－苄基－3－羥基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（157）

7.20－7.43（m，12H），
6.94（d，2H），4.30（s，2H），
4.26（s，2H），3.69（s，3H），
3.62（s，2H），2.75（s，3H）；
MS 475（M＋22）。

步驟C：（3－｛〔（4－苄基－3－羥基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ
7.20－7.43（m，12H），
6.93（d，2H），4.29（s，2H），
4.25（s，2H），3.64（s，2H），
2.74（s，3H）；MS 438（M－1）。

實施例151

（3－｛〔甲磺醯基－（4－吡嗪－2－基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

步驟A：（3－｛〔（4－吡嗪－2－基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ
9.00（s，1H），8.60（s，1H），
7.96－7.98（m，2H），
7.46－7.48（m，2H），
7.11－7.30（m，4H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（158）

3.77－3.88（m，4H），
3.58－3.69（m，5H）；
MS 348（M＋1）。

步驟B：（3－{〔甲磺醯基－（4－吡嗪－2－基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
9.03（s，1H），
8.63－8.64（m，1H），
8.52（d，1H），8.00（d，2H），
7.46（d，2H），
7.21－7.34（m，4H），
4.41（s，2H），4.36（s，2H），
3.70（s，3H），3.62（s，2H），
2.83（s，3H）；MS 426（M＋1）。

步驟C：（3－{〔甲磺醯基－（4－吡嗪－2－基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
8.96（s，1H），
8.61－8.62（m，1H），
8.56－8.57（m，1H），
7.78（d，2H），7.34（d，2H），
7.16－7.30（m，3H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（159）

7.05（s，1H），4.42（s，2H），
4.38（s，2H），3.52（s，2H），
2.91（s，3H）；MS 410（M－1）。

實施例152

（3－{〔甲磺醯基－（4－苯氧基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸

步驟A：（3－{〔（4－苯氧基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.20－7.34（m，7H），
7.17－7.19（m，2H），
7.06－7.11（m，2H），
6.96－7.00（m，4H），
3.79（d，4H），3.69（s，3H），
3.63（s，2H）；MS 362（M＋1）。

步驟B：（3－{〔甲磺醯基－（4－苯氧基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.20－7.37（m，9H），
7.12（t，1H），
6.95－7.01（m，3H），
4.32（d，4H），3.69（s，3H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（160）

3.62（s，2H），2.79（s，3H）；

457（M+18）。

步驟C：（3－{〔甲磺醯基－（4－苯氧基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.22－7.36（m，9H），

7.12（t，1H），

6.94－7.01（m，3H），

4.32（d，4H），3.65（s，2H），

2.79（s，3H）；MS 424（M－1）。

實施例153

〔3－（{甲磺醯基－〔4－（4－甲基－〔1，2，3〕三唑－1－基）－苄基〕－胺基}－甲基）－苯基〕－醋酸

步驟A：〔3－（{〔4－（4－甲基－〔1，2，3〕三唑－1－基）－苄基〕－胺基}－甲基）－苯基〕－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.55（d，2H），7.33（d，2H），

7.16－7.30（m，4H），

3.84（t，2H），3.77（s，4H），

3.68（s，3H），3.61（s，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（161）

2.59（t，2H），2.31（bs，1H），
2.14（t，2H）；MS 353（MH+）。

步驟B：〔3－（｛甲磺醯基－〔4－（4－甲基－〔1，2，3〕三唑－1－基）－苄基〕－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.61（d，2H），
7.20－7.33（m，6H），
4.30（s，4H），3.86（t，2H），
3.69（s，3H），3.62（s，2H），
2.77（s，3H），2.61（t，2H），
2.17（t，2H）。

步驟C：〔3－（｛甲磺醯基－〔4－（4－甲基－〔1，2，3〕三唑－1－基）－苄基〕－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.43（d，2H），
7.14－7.31（m，5H），
7.05（s，1H），4.28（d，4H），
3.82（t，2H），3.50（s，2H），
2.82（s，3H），2.60（t，2H），
2.13（t，2H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（162）

實施例１５４

〔３－（｛甲磺醯基－〔４－（２－合氧基－吡咯烷－１－基）－苄基〕－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸

步驟Ａ：〔３－（｛〔４－（２－合氧基－吡咯烷－１－基）－苄基〕－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸甲酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．６３－７．６８（ｍ，１Ｈ），

７．５２－７．５８（ｍ，２Ｈ），

７．４１－７．４７（ｍ，２Ｈ），

７．１７－７．３６（ｍ，４Ｈ），

３．９０（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），

３．６９（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，２Ｈ），

２．３４（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ　３５１（ＭＨ＋）。

步驟Ｂ：〔３－（｛甲磺醯基－〔４－（２－合氧基－吡咯烷－１－基）－苄基〕－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸甲酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．５７（ｓ，１Ｈ），

７．４１－７．４８（ｍ，４Ｈ），

７．２５－７．３０（ｍ，１Ｈ），

７．１７－７．２０（ｍ，３Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（163）

4.36（s，2H），4.14（s，2H），
3.68（s，3H），3.61（s，2H），
2.86（s，3H），2.33（s，3H）。

步驟C：〔3－（｛甲磺醯基－〔4－（2－合氧基－吡咯烷－1－基）－苄基〕－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.58（s，1H），
7.13－7.39（m，8H），
4.40（s，2H），4.37（s，2H），
3.56（s，2H），2.91（s，3H），
2.29（s，3H）。

實施例155

5－｛3－〔（2，3－二氫－苯並〔1，4〕二噁星－6－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸

步驟A：5－｛3－〔（2，3－二氫－苯並〔1，4〕二噁星－6－基甲基）－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸甲酯。在步驟A中，以N，N－二異丙基乙基胺替代三乙胺。MS 348（M＋1）。

步驟B：5－｛3－〔（2，3－二氫－苯並〔1，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（164）

4〕二喔星－6－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸甲酯。ＭＳ　４４３（Ｍ＋１８）。

步驟Ｃ：5－｛3－〔（2，3－二氫－苯並〔1，4〕二喔星－6－基甲基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８），

６．５０－６．８０（ｍ，４Ｈ），

４．４０（ｓ，２Ｈ），３．２３（ｍ，２Ｈ），

２．８０（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｍ，２Ｈ）；

ＭＳ　４００（Ｍ＋１），３９８（Ｍ－１）。

實施例１５６

（3－｛〔（4－乙氧基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．１６－７．３１（ｍ，６Ｈ），

６．８３（ｄ，２Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），

４．２２（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｑ，２Ｈ），

３．６２（ｓ，２Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），

１．３８（ｔ，３Ｈ）；３７６（Ｍ－１）。

實施例１５７

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（165）

（３－｛〔（４－二甲基胺基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

^{1}H NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ
７．１４－７．３７（ｍ，６Ｈ），
６．６６（ｄ，２Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），
４．１９（ｓ，２Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），
２．９１（ｓ，６Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ）；
３７５（Ｍ－１）。

實施例１５８

（３－｛〔（４－環己基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

^{1}H NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ
７．３２－７．１６（ｍ，８Ｈ），
４．３１（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｓ，２Ｈ），
３．６４（ｓ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），
２．４８（ｍ，１Ｈ），１．８３（ｍ，５Ｈ），
１．３８（ｍ，５Ｈ）。

實施例１５９

５－｛３－〔（４－二甲基胺基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基｝－噻吩－２－羧酸

步驟Ａ：５－〔３－（４－二甲基胺基－苄基胺基）－丙基〕－噻吩－２－羧酸甲酯。步驟Ａ之標題化合物係

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（166）

依實施例１４１步驟Ａ中所述之程序製備，但以Ｎ，Ｎ－二異丙基乙基胺替代三乙胺。

步驟Ｂ：5－{3－〔（4－二甲基胺基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸甲酯。

ＭＳ　４１１（Ｍ＋１）。

步驟Ｃ：5－{3－〔（4－二甲基胺基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．７０（ｄ，１Ｈ），７．１５（ｄ，２Ｈ），

６．７２（ｍ，３Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），

３．２２（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｓ，６Ｈ），

２．８５（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），

１．８２（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ　３９５（Ｍ－１）。

實施例１６０

（3－{〔甲磺醯基－（4－戊基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸

步驟Ａ：{3－〔（4－戊基－苄基胺基）－甲基〕－苯基}－醋酸甲酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．２９－７．１２（ｍ，８Ｈ），

３．７８（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｓ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（167）

3.68（s，3H），3.61（s，2H），

2.57（t，2H），1.59（t，2H），

1.59（t，2H），1.31（m，4H），

0.88（t，3H）；MS 340（M+1）。

步驟B：（3－{〔甲磺醯基－（4－戊基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.32－7.14（m，8H），

4.31（s，2H），4.29（s，2H），

3.69（s，3H），3.62（s，2H），

2.75（s，3H），2.59（t，2H），

1.59（m，2H），1.31（m，4H），

0.88（t，3H）。

步驟C：（3－{〔甲磺醯基－（4－戊基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.34－7.13（m，8H），

4.31（s，2H），4.28（s，2H），

3.66（s，2H），2.75（s，3H），

2.58（t，2H），1.59（m，4H），

1.31（m，4H），0.88（t，3H）；

MS 402（M－1）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（168）

實施例１６１

（３－｛〔（４－異丙氧基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

步驟Ａ：｛３－〔（４－異丙氧基－苄基胺基）－甲基〕－苯基｝－醋酸甲酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．２９－７．１５（ｍ，６Ｈ），

６．８４（ｄ，２Ｈ），４．５２（ｍ，１Ｈ），

３．７８（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），

３．６８（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），

１．３２（ｄ，６Ｈ）。

步驟Ｂ：（３－｛〔（４－異丙氧基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．３２－７．１９（ｍ，６Ｈ），

６．８４（ｄ，２Ｈ），４．５３（ｍ，１Ｈ），

４．３０（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），

３．６９（ｓ，３Ｈ），３．６６（ｓ，２Ｈ），

３．６２（ｓ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），

１．３２（ｄ，６Ｈ）。

步驟Ｃ：（３－｛〔（４－異丙氧基－苄基）－甲磺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（169）

醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ

7.33－7.17（m，6H），

6.83（d，2H），4.52（m，1H），

4.29（s，2H），4.24（s，2H），

3.65（s，2H），2.74（s，3H），

1.32（d，6H）；MS 390（M－1）。

實施例162

（3－｛〔甲磺醯基－（4－嘧啶－5－基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

步驟A：｛3－〔（4－嘧啶－5－基－苄基胺基）－甲基〕－苯基｝－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ

9.19（s，1H），8.95（s，2H），

7.52（m，4H），

7.32－7.15（m，4H），

3.88（s，2H），3.82（s，2H），

3.69（s，3H），3.63（s，2H）。

步驟B：（3－｛〔甲磺醯基－（4－嘧啶－5－基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸甲酯。

MS 425（M＋）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（170）

步驟C：（3－{〔甲磺醯基－（4－嘧啶－5－基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 9.20（s，1H），8.95（s，2H），7.52（d，2H），7.43（d．2H），7.34－7.15（m，4H），4.41（s，2H），4.37（s，2H），3.65（s，2H），2.86（s，3H）；MS 410（M－1）。

實施例163

（3－{〔甲磺醯基－（4－甲基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸

步驟A：還原性胺化作用

（3－{〔（4－甲基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸乙酯

將4－甲基苄基胺（0.097毫升，0.76毫莫耳）與（3－甲醯基－苯基）醋酸乙酯（138毫克，0.72毫莫耳）在MeOH（2毫升）中所成之溶液，於室溫下攪拌3小時。冷卻該反應液至0°C，並加入$NaBH_4$（43毫克，1.15毫莫耳）。於室溫下攪拌10分鐘後，加入飽和含水$NaHCO_3$與H_2O之1：1混合物。將產物萃取至CH_2Cl_2（3x）中，並以$MgSO_4$乾燥有機溶液，且予過濾及濃縮，而得標題化合

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（171）

物（２３１毫克）。

^{1}H NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ

７．１３－７．３０（m，８H），

４．１４（q，２H），３．８３（d，４H），

３．７８（s，２H），２．３４（s，３H），

１．２５（t，３H）；MS ２９８（M＋１）。

步驟Ｂ：磺醯胺形成作用

（３－｛〔甲磺醯基－（４－甲基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸乙酯

將甲磺醯氯（０．０３１毫升，０．４０５毫莫耳）加入０°C下（３－｛〔（４－甲基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸乙酯（１１９毫克，０．４０１毫莫耳）與三乙胺（０．６１毫升，０．７２６毫莫耳）在CH_2Cl_2（２毫升）中所成之溶液中。於室溫下攪拌該反應液２．５小時，並加入１N HCl。將產物萃取至CH_2Cl_2（３x）中。以$MgSO_4$乾燥有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮。以中壓層析法（３：１己烷：EtOAc）純化產物，而得標題化合物（１０１．４毫克）。

^{1}H NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ

７．１３－７．３６（m，８H），

４．２７－４．３０（m，４H），

４．１４（q，２H），３．６０（s，２H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（172）

2.74（s，3H），2.33（s，3H）；

MS 376（M+1）。

步驟C：酯水解作用

（3-{〔甲磺醯基-（4-甲基-苄基）-胺基〕-甲基}-苯基）-醋酸

將含水NaOH（2N，0.4毫升）加入（3-{〔甲磺醯基-（4-甲基-苄基）-胺基〕-甲基}-苯基）-醋酸乙酯（101.4毫克，0.27毫莫耳）在MeOH（3毫升）中所成之溶液中。於室溫下攪拌該反應液1小時，並以1：1之1N HCl與水之混合物稀釋之。將產物萃取至CH_2Cl_2（3x）中，並以$MgSO_4$乾燥有機溶液，且予過濾及濃縮，而得標題化合物（87毫克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.13-7.34（m，8H），

4.28（d，4H），3.65（s，2H），

2.75（s，3H），2.33（s，2H）；

MS 346（M-1）。

實施例164-170

實施例164-170係以類似於實施例163的方式所製得，其中在步驟A中以適當的醛及胺試劑起始，繼之以步驟B中所企求之磺醯胺的形成作用，以及步驟C的

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (173)

酯水解作用。

實施例１６４

（３－｛〔（４－第三丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

步驟Ａ：｛３－〔（４－第三丁基－苄基胺基）－甲基〕－苯基｝－醋酸乙酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．３２－７．３４（ｍ，２Ｈ），

７．２４－７．２７（ｍ，５Ｈ），

７．１５－７．１６（ｍ，１Ｈ），

４．１３（ｑ，２Ｈ），３．７７（ｄ，４Ｈ），

３．５９（ｓ，２Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ），

１．２１－１．２６（ｍ，３Ｈ）；

ＭＳ　３４０（M^+＋１）。

步驟Ｂ：（３－｛〔（４－第三丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸乙酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．２０－７．３７（ｍ，８Ｈ），

４．３０（ｄ，４Ｈ），４．１４（ｑ，２Ｈ），

３．６０（ｓ，２Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），

１．３１（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｔ，３Ｈ）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (174)

步驟Ｃ：（３－｛〔（４－第三丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．２０－７．３６（ｍ，８Ｈ），

４．３１（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｓ，２Ｈ），

３．６４（ｓ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），

１．３０（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ　３８８（Ｍ$^+$－１）。

實施例１６５

（３－｛〔（４－第三丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯氧基）－醋酸

步驟Ａ：｛３－〔（４－第三丁基－苄基胺基）－甲基〕－苯氧基｝－醋酸甲酯。

步驟Ｂ：（３－｛〔（４－第三丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯氧基）－醋酸甲酯。

步驟Ｃ：（３－｛〔（４－第三丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯氧基）－醋酸。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．２０－７．３６（ｍ，５Ｈ），

６．８４－６．９５（ｍ，３Ｈ），

４．６６（ｓ，２Ｈ），４．３０（ｓ，４Ｈ），

２．７７（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (175)

ＭＳ　４０４（Ｍ－１）。

實施例１６６

（３－｛〔甲磺醯基－（４－三氟甲氧基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

步驟Ａ：（３－｛〔（４－三氟甲氧基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸乙酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．３４－７．３６（ｍ，２Ｈ），

７．１４－７．１６（ｍ，３Ｈ），

７．２１－７．３２（ｍ，３Ｈ），

４．１０－４．１６（ｍ，２Ｈ），

３．７７（ｄ，４Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），

１．２１－１．２５（ｍ，３Ｈ）；

ＭＳ　３６８（Ｍ＋１）。

步驟Ｂ：（３－｛〔甲磺醯基－（４－三氟甲氧基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸乙酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．１５－７．３３（ｍ，８Ｈ），

４．３１（ｄ，４Ｈ），４．１４（ｑ，２Ｈ），

３．５８（ｓ，２Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），

１．２５（ｔ，３Ｈ）；ＭＳ　４４６（Ｍ＋１）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (176)

步驟Ｃ：（３－｛〔甲磺醯基－（４－三氟甲氧基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．１０－７．３２（ｍ，８Ｈ），

４．３０（ｓ，４Ｈ），３．６２（ｓ，２Ｈ），

２．８０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ　４１６（Ｍ－１）。

實施例１６７

〔３－（｛〔３－（４－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸

步驟Ａ：〔３－（｛〔３－（４－氯－苯基）－丙基〕－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸乙酯。

步驟Ｂ：〔３－（｛〔３－（４－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸乙酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．１８－７．３１（ｍ，６Ｈ），

６．９５（ｄ，２Ｈ），４．３４（ｓ，２Ｈ），

４．１１（ｑ，２Ｈ），３．５９（ｓ，２Ｈ），

３．１３－３．１９（ｍ，２Ｈ），

２．８０（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｔ，２Ｈ），

１．７４－１．８２（ｍ，２Ｈ），

１．２３（ｔ，３Ｈ）；ＭＳ　４２４（Ｍ＋１）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（177）

步驟C：〔3－（｛〔3－（4－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸。

ＭＳ　３９３．９（Ｍ－１）。

實施例１６８

（３－｛〔甲磺醯基－（３－三氟甲氧基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸

步驟Ａ：（３－｛〔（３－三氟甲氧基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸乙酯。

步驟Ｂ：（３－｛〔甲磺醯基－（３－三氟甲氧基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸乙酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．１３－７．４０（ｍ，８Ｈ），

４．３３（ｄ，４Ｈ），４．１４（ｑ，２Ｈ），

３．５９（ｓ，２Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），

１．２５（ｔ，３Ｈ）；ＭＳ　４４６（ＭＨ＋）。

步驟Ｃ：（３－｛〔甲磺醯基－（３－三氟甲氧基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸。

ＭＳ　４１７（Ｍ－１）。

實施例１６９

〔３－（｛〔２－（３－氯－苯基硫烷基）－乙基〕－甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（178）

磺醯基－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ

6.98－7.37（m，8H），

4.32（s，2H），3.60（s，2H），

3.28（m，2H），

2.81－2.93（m，5H）；

412（M－1）。

實施例170

〔3－（｛〔4－（2－苯並〔1，3〕二噁茂－5－基－乙烯基）－苄基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－苯基〕－醋酸

MS 478（M－1）。

實施例171

（3－｛〔甲磺醯基－（4－噻唑－2－基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯氧基）－醋酸

步驟A：還原性胺化作用

｛3－〔（4－噻唑－2－基－苄基胺基）－甲基〕－苯氧基｝－醋酸第三丁酯

將（3－胺甲基－苯氧基）－醋酸第三丁酯（0.14克，0.59毫莫耳）與4－噻唑－2－基－苯甲醛（0.105克，0.55毫莫耳）在2毫升MeOH中所成之溶液，於室溫下攪拌1.5小時。冷卻

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（179）

至０°Ｃ後，加入ＮａＢＨ$_4$（０．０３３克，０．８８毫莫耳），並攪拌此反應液１０分鐘。以含水飽和ＮａＨＣＯ$_3$與Ｈ$_2$Ｏ之１：１混合物驟冷該混合物，並抽真空移除ＭｅＯＨ。將產物萃取至ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中，並以ＭｇＳＯ$_4$乾燥有機溶液，且予過濾及抽真空濃縮，而得棕色油。以矽膠急驟層析法（６／４　ＥｔＯＡｃ／己烷）純化產物，而得步驟Ａ之標題化合物（０．１４０克）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．９１（ｄ，２Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），

７．４０（ｄ，２Ｈ），

７．２３－７．３８（ｍ，２Ｈ），

６．９４（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，１Ｈ），

４．４９（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），

３．７６（ｓ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）；

ＭＳ　４１１（Ｍ＋１）。

步驟Ｂ：磺醯胺形成作用

（３－｛〔甲磺醯基－（４－噻唑－２－基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯氧基）－醋酸第三丁酯

將｛３－〔（４－噻唑－２－基－苄基胺基）－甲基〕－苯氧基｝－醋酸第三丁酯（０．０４５克，０．１０９毫莫耳）、三乙胺（１６．８毫升，０．１２０毫莫耳）與甲磺醯氯（８．６毫升，０．１１毫莫耳）在２毫升ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中所成之溶液，於室溫下攪

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（180）

拌2小時。以水驟冷該反應液。以CH_2Cl_2清洗該水溶液，並以Na_2SO_4乾燥有機溶液，且予過濾及濃縮。以矽膠急驟層析法（1／1 EtOAc／己烷）純化產物，而得澄清油狀之步驟B的標題化合物。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.97（d，2H），7.85（s，1H），

7.35（m，3H），7.32（m，1H），

6.80－6.90（m，3H），

4.48（s，2H），4.36（s，2H），

4.29（s，2H），2.79（s，3H），

1.47（s，9H）；MS 489（M＋1）。

步驟C：酯水解作用

（3－{〔甲磺醯基－（4－噻唑－2－基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯氧基）－醋酸

將（3－{〔甲磺醯基－（4－噻唑－2－基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯氧基）－醋酸第三丁酯（0.074克）在2毫升MeOH中所成之溶液冷卻至0℃，並加入2毫升三氟醋酸。於室溫下攪拌該反應液2小時。經由與CH_2Cl_2共沸蒸發移除溶劑，而得標題化合物（40毫克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

9.94（bs，1H），8.14（s，1H），

7.81（d，2H），7.55（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (181)

7.37（d，2H），7.18（m，1H），
6.90（d，1H），6.80（d，1H），
6.63（s，1H），4.58（s，2H），
4.35（s，2H），4.29（s，2H），
2.93（s，3H）；MS 431（M－1）。

實施例172－178

實施例172－178係以類似於實施例171的方式所製得，其中在步驟A中以適當的醛及胺試劑起始，繼之以步驟B中所企求之磺醯胺的形成作用，以及步驟C的酯水解作用。

實施例172

（3－｛〔甲磺醯基－（4－吡啶－2－基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯氧基）－醋酸鹽酸鹽

經由加入2當量之1N HCl，並隨後移除水及予抽真空乾燥，而將步驟C中所離析之TFA鹽轉化爲HCl鹽。MS 427（M＋1），425（M－1）。

實施例173

5－｛3－〔（2－苄基硫烷基－乙基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸

步驟A：5－｛3－〔（2－苄基硫烷基－乙基）－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (182)

胺基〕－丙基｝－噻吩－２－羧酸第三丁酯：

^{1}H NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ

７．５２（ｄ，１Ｈ），

７．１９－７．２９（ｍ，５Ｈ），

６．７３（ｄ，１Ｈ），３．６８（ｓ，２Ｈ），

２．８３（ｔ，２Ｈ），２．７１（ｔ，２Ｈ），

２．５３－２．５９（ｍ，４Ｈ），

１．８１（ｔ，２Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ）；

ＭＳ ３９２（Ｍ＋１）。

步驟Ｂ：５－｛３－〔（２－苄基硫烷基－乙基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基｝－噻吩－２－羧酸第三丁酯。

^{1}H NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ

７．５２（ｄ，１Ｈ），

７．２２－７．３０（ｍ，５Ｈ），

６．７４（ｄ，１Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），

３．２３（ｔ，２Ｈ），

３．０６－３．１５（ｍ，２Ｈ），

２．７７－２．８２（ｍ，５Ｈ），

２．５８（ｔ，２Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ）；

ＭＳ ４７０（Ｍ＋１）。

步驟Ｃ：５－｛３－〔（２－苄基硫烷基－乙基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基｝－噻吩－２－羧酸。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（183）

ＭＳ　４１２（Ｍ－１）。

實施例１７４

５－（３－｛〔２－（聯苯基－２－基氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧酸

步驟Ａ：５－（３－｛〔２－（聯苯基－２－基氧基）－乙基〕－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧酸第三丁酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．４９－７．５２（ｍ，３Ｈ），

７．２４－７．３９（ｍ，５Ｈ），

６．９０－７．２０（ｍ，２Ｈ），

６．６９（ｄ，１Ｈ），４．０８（ｔ，２Ｈ），

２．８９（ｔ，２Ｈ），２．７４（ｔ，２Ｈ），

２．５７（ｔ，２Ｈ），２．２２（ｂｓ，１Ｈ），

１．７１－１．７９（ｍ，２Ｈ），

１．５５（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ　４３８（Ｍ＋１）。

步驟Ｂ：５－（３－｛〔２－（聯苯基－２－基氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧酸第三丁酯。

ＭＳ　４６０（Ｍ－５６）。

步驟Ｃ：５－（３－｛〔２－（聯苯基－２－基氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（184）

酸。

ＭＳ　４５８（Ｍ－１）。

實施例１７５

５－（３－｛〔３－（１Ｈ－吲哚－３－基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧酸

步驟Ａ：５－（３－｛〔３－（１Ｈ－吲哚－３－基）－丙基〕－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧酸第三丁酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

８．１１（ｓ，１Ｈ），

７．４９－７．５７（ｍ，２Ｈ），

７．３２（ｄ，１Ｈ），

７．０７－７．１８（ｍ，２Ｈ），

６．９６（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｄ，１Ｈ），

２．６８－２．８１（ｍ，８Ｈ），

１．９１－２．０６（ｍ，４Ｈ），

１．５４（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ　３９９（Ｍ＋１）。

步驟Ｂ：５－（３－｛〔３－（１Ｈ－吲哚－３－基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧酸第三丁酯。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：

８．０７（ｂｓ，１Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（185）

7.50－7.55（m，2H），
7.34－7.36（m，1H），
7.08－7.20（m，2H），
6.98－6.99（m，1H），
6.70（d，1H），3.66（s，2H），
3.15－3.25（m，4H），
3.05－3.11（m，1H），
2.73－2.85（m，6H），
1.88－2.04（m，4H），
1.55（s，9H）；MS 475（M－1）。

步驟C：5－（3－{〔3－（1H－吲哚－3－基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸。

MS 419（M－1）。

實施例176

5－{3－〔（4－第三丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸

步驟A：5－{3－〔（4－第三丁基－苄基）－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸第三丁酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.51（d，1H），7.33（d，2H），
7.23－7.25（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (186)

6.72(d，1H)，3.74(s，2H)，
2.87(t，2H)，2.69(t，2H)，
1.90(t，2H)，1.54(s，9H)，
1.29(s，9H)；MS 388(M+1)。

步驟B：5－{3－〔(4－第三丁基－苄基)－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸第三丁酯。

^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ
7.47－7.49(m，1H)，
7.34－7.36(m，2H)，
7.23－7.25(m，2H)，
6.59(d，1H)，4.33(s，2H)，
3.21(t，2H)，2.81(s，3H)，
2.73(t，2H)，1.83(t，2H)，
1.54(s，9H)，1.30(s，9H)；
MS 483(M+18)。

步驟C：5－{3－〔(4－第三丁基－苄基)－甲磺醯基－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸。

^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ
7.64(d，1H)，7.36(d，1H)，
7.25－7.26(m，2H)，
6.66(d，1H)，4.34(s，2H)，
3.23(t，2H)，2.82(s，3H)，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (187)

2.77 (t , 2H) ,

1.79－1.87 (m , 2H) ,

1.30 (s , 9H) ; MS 408 (M－1) 。

實施例177

5－(3－{〔2－(3－氯－苯基硫烷基) －乙基〕－甲磺醯基－胺基} －丙基) －噻吩－2－羧酸

步驟A：5－(3－{〔2－(3－氯－苯基硫烷基) －乙基〕－胺基} －丙基) －噻吩－2－羧酸第三丁酯。

^{1}H NMR (400MHz , $CDCl_3$) δ

7.48－7.53 (m , 1H) ,

7.12－7.31 (m , 4H) ,

6.74 (d , 1H) , 3.06 (t , 2H) ,

2.85 (q , 4H) , 2.65 (t , 2H) ,

1.80－1.87 (m , 2H) ,

1.55 (s , 9H) ; MS 412 (MH^+) 。

步驟B：5－(3－{〔2－(3－氯－苯基硫烷基) －乙基〕－甲磺醯基－胺基} －丙基) －噻吩－2－羧酸第三丁酯。

^{1}H NMR (400MHz , $CDCl_3$) δ

7.52 (d , 1H) ,

7.14－7.31 (m , 4H) ,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（188）

6.75（d，1H），
3.31－3.35（m，2H），
3.21（t，2H），
3.11－3.15（m，2H），
2.82－2.87（m，2H），
2.82（s，3H），1.94（t，2H），
1.54（s，9H）；MS 508（M＋18）
。

步驟C：5－（3－｛〔2－（3－氯－苯基硫烷基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.72（d，1H），7.31（s，1H），
7.15－7.25（m，3H），
6.97（d，1H），
3.34－3.42（m，2H），
3.24（t，2H），3.14（t，2H），
2.91（t，2H），2.85（s，3H），
1.93－2.10（m，2H）；
MS 434（M＋1）。

實施例178

（3－｛〔甲磺醯基－（4－吡啶－3－基－苄基）－胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（189）

基〕－甲基｝－苯氧基）－醋酸

步驟A：｛3－｛〔（4－吡啶－3－基－苄基胺基）－甲基〕－苯氧基｝－醋酸第三丁酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 8.81（bs，2H），7.59（d，2H），7.47（m，2H），7.41（m，2H），7.22（t，1H），6.94（m，2H），6.78（m，1H），4.50（s，2H），3.82（s，2H），3.78（s，2H），1.45（s，9H）；MS 405（M+1）。

步驟B：（3－｛〔甲磺醯基－（4－吡啶－3－基－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯氧基）－醋酸第三丁酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 8.83（bs，1H），8.59（m，1H），7.85（m，1H），7.55（m，2H），7.40（d，2H），7.36（m，1H），7.24（m，1H），6.91（d，1H），6.86（m，1H），6.82（dd，1H），4.49（s，2H），4.39（s，2H），4.32（s，2H），2.81（s，3H），1.48（s，9H）；MS 483（M+1）。

步驟C：（3－｛〔甲磺醯基－（4－吡啶－3－基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (190)

－苄基）－胺基〕－甲基｝－苯氧基）－醋酸。

ＭＳ　４２５（Ｍ－１）。

實施例１７９

5－（3－｛〔3－（3－溴－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟Ａ：還原性胺化作用

5－（3－｛〔3－（3－溴－苯基）－丙基〕－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸第三丁酯

依實施例１４１步驟Ａ中所述之方法，由5－（3－胺基－丙基）－噻吩－2－羧酸第三丁酯鹽酸鹽及3－（3－溴－苯基）－丙醛製得標題化合物。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．５０（ｄ，１Ｈ），

７．２８－７．３０（ｍ，２Ｈ），

７．０６－７．１４（ｍ，２Ｈ），

６．７５（ｄ，１Ｈ），２．８５（ｔ，２Ｈ），

２．６５－２．７８（ｍ，４Ｈ），

２．６０（ｔ，２Ｈ），

１．９２－２．０４（Ｍ，４Ｈ），

１．５２－１．５４（ｍ，９Ｈ）；

ＭＳ　４３８（Ｍ＋）。

步驟Ｂ：磺醯胺形成作用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (191)

5－(3－{〔3－(3－溴－苯基)－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基)－噻吩－2－羧酸第三丁酯

依實施例141步驟B中所述之方法，由5－(3－{〔3－(3－溴－苯基)－丙基〕－胺基}－丙基)－噻吩－2－羧酸第三丁酯製得標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ

7.52(d，1H)，

7.30－7.32(m，2H)，

7.07－7.16(m，2H)，

6.74(d，1H)，

3.15－3.20(m，4H)，

2.84(t，2H)，2.80(s，3H)，

2.59(t，2H)，

1.85－1.98(m，4H)，

1.54(s，9H)；MS 533(M+17)

。

步驟C：酯水解作用

5－(3－{〔3－(3－溴－苯基)－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基)－噻吩－2－羧酸

依實施例171步驟C中所述之方法，由5－(3－{〔3－(3－溴－苯基)－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基)－噻吩－2－羧酸第三丁酯製得標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (192)

7.71（d，1H），

7.31－7.33（m，2H），

7.08－7.17（m，2H），

6.84（d，1H），

3.11－3.22（m，4H），

2.90（t，2H），2.81（s，3H），

2.60（t，2H），

1.82－1.99（m，4H）；

MS 458（M－1）。

實施例１８０

實施例１８０係以類似於實施例１７９的方式所製得，其中在步驟A中以適當的醛及胺試劑起始，繼之以步驟B中所企求之磺醯胺的形成作用，以及步驟C的酯水解作用。

實施例１８０

5－（3－{（丁烷－1－甲磺醯基）－〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸第三丁酯。依實施例１７９步驟A中所述之程序製備標題化合物，但以二異丙基乙基胺替代三乙胺。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（193）

步驟B：5－（3－｛（丁烷－1－甲磺醯基）－〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸第三丁酯。

MS 531（M+18）。

步驟C：5－（3－｛（丁烷－1－甲磺醯基）－〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.72（d，1H，J＝4.0），

7.00－7.40（m，4H），

6.70（d，1H，J＝4.0），

3.25（m，4H），2.82（m，2H），

2.60（m，2H），

1.60－2.25（m，6H），

1.07（t，3H，J＝7.0）；

MS 457（M－1）。

實施例181

5－｛3－〔環丙烷羰基－（2，3－二氫－苯並〔1，4〕二噁星－6－基甲基）－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸

步驟A：還原性胺化作用

5－｛3－〔（2，3－二氫－苯並〔1，4〕二噁星－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（194）

6－基甲基）－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸甲酯

以類似於實施例163步驟A的方式進行此步驟A。

步驟B：醯胺形成作用

5－｛3－〔環丙烷羰基－（2，3－二氫－苯並〔1，4〕二噁星－6－基甲基）－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸甲酯

將5－｛3－〔（2，3－二氫－苯並〔1，4〕二噁星－6－基甲基）－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸甲酯（0.435克，0.125毫莫耳）、DCC（0.0284克，0.137毫莫耳）及環丙烷羧酸（0.0119克，0.137毫莫耳）在10毫升CH_2Cl_2中所成之溶液，於室溫下攪拌16小時。過濾該混合物，並抽真空濃縮母液。將餘留物溶於15毫升EtOAc中並予過濾。以水及後續之鹽水清洗有機溶液，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及抽真空濃縮，而得油狀之步驟B的標題化合物（53毫克）。

MS 416（M+）。

步驟C：酯水解作用

5－｛3－〔環丙烷羰基－（2，3－二氫－苯並〔1，4〕二噁星－6－基甲基）－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸

以類似於實施例141步驟C的方式進行此步驟C。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（195）

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.70（bs，1H），
6.50－7.00（m，4H），
4.50（s，2H），4.20（bs，4H），
3.32（m，2H），2.70（m，2H），
1.70－1.80（m，2H），
1.00－0.70（m，4H）；
MS 402（M＋1），400（M－1）。

實施例182－184

實施例182－184係以類似於實施例181的方式所製得，其中在步驟A中以適當的醛及胺試劑起始，繼之以步驟B中所企求之醯胺的形成作用，以及步驟C的酯水解作用。

實施例182

5－〔3－（苯並呋喃－2－基甲基－環丙烷羰基－胺基）－丙基〕－噻吩－2－羧酸

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.70（bs，1H），
7.00－7.60（m，4H），
6.60－6.95（m，2H），
4.60（s，2H），3.20（m，2H），
2.70（m，2H），1.80（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（196）

1.00－0.70（M，4H）；

MS 384（M＋1），382（M－1）。

實施例183

5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－丙醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ

7.74（d，1H），

7.30－7.00（m，4H），

6.73（d，1H），3.20（m，4H），

2.92（m，2H），2.71（m，2H），

2.20（m，2H），

1.89－1.70（m，4H），

1.20（t，3H）；MS 392（M－1）。

實施例184

5－（3－{乙醯基－〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸甲酯。

MS 352（M＋1）。

步驟B：5－（3－{乙醯基－〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸甲酯。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (197)

ＭＳ　３９４（Ｍ＋１）。

步驟Ｃ：５－（３－｛乙醯基－〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧酸。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０），

７．００－７．６０（ｍ，４Ｈ），

６．８０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０），

３．２５（ｍ，４Ｈ），２．８２（ｍ，２Ｈ），

２．６０（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），

１．６０－２．００（ｍ，２Ｈ）；

ＭＳ　３７８（Ｍ－１），３８０（Ｍ＋１）。

實施例１８５

５－｛３－〔（４－丁基－苄基）－（丙烷－１－磺醯基）－胺基〕－丙基｝－噻吩－２－羧酸

步驟Ａ：還原性胺化作用

５－｛３－〔（４－丁基－苄基）－胺基〕－丙基｝－噻吩－２－羧酸甲酯

將４－丁基苯甲醛（２５０毫克，１．５４１毫莫耳）、５－（３－胺基－丙基）－噻吩－２－羧酸甲酯鹽酸鹽（４０３毫克，１．６９５毫莫耳）及Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$（２．１８９克，１５．４１毫莫耳）在ＭｅＯＨ（１０毫升）中所成之混合物，迴流加熱４．５小時，並再加入

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（198）

Na_2SO_4（2.19克）。迴流加熱該反應液1小時，然後冷卻至室溫。透過MeOH之助濾除固體，並抽真空移除揮發物。將餘留物溶於THF（10毫升）及CH_2Cl_2（10毫升）中，並冷卻此溶液至0°C。加入醋酸（185毫克，3.082毫莫耳），接著加入三乙醯氧基硼氫化鈉（653毫克，3.082毫莫耳），並於室溫下攪拌此反應液16小時。以 EtOAc稀釋此反應液，並以含水$NaHCO_3$及後續之鹽水清洗所得之有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（99：1 $CHCl_3$：MeOH至97.5：2.5 $CHCl_3$：MeOH）進行純化處理，而得標題化合物（309毫克）。

MS 346（MH+）。

步驟B：磺醯胺形成作用

5－{3－〔（4－丁基－苄基）－（丙烷－1－磺醯基）－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸甲酯

依實施例141步驟B中所述之方法製備標題化合物，但以N－甲基嗎啉替代三乙胺。

步驟C：酯水解作用

5－{3－〔（4－丁基－苄基）－（丙烷－1－磺醯基）－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸

依實施例141步驟C中所述之方法製得標題化合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（199）

。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.72（d，1H，J＝4.0），

7.00－7.40（m，4H），

6.70（d，1H，J＝4.0），

3.22（t，2H，J＝6.8），

2.65（t，2H，J＝6.8），

1.60－2.25（m，6H），

1.02－1.10（m，6H）；

MS 436（M－1），438（P＋1）。

實施例186

（3－{〔（苯並〔1，2，5〕噁二唑－4－磺醯基）－（4－丁基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸

步驟A：磺醯胺形成作用

（3－{〔（苯並〔1，2，5〕噁二唑－4－磺醯基）－（4－丁基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸甲酯

將苯並呋咱－4－磺醯基氯（109毫克，0.50毫莫耳）加入{3－〔（4－丁基－苄基胺基）－甲基〕－苯基}－醋酸甲酯（163毫克，0.50毫莫耳）與N，N－二異丙基乙基胺（65毫克，0.50毫莫耳）在1，2－二氯乙烷中所成之溶液中。於室溫下攪拌此反應混合物20小時。以 EtOAc稀釋此反應液，並以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（200)

水及後續之鹽水清洗所得之有機溶液。以MgSO4乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得（3－{〔（苯並〔1，2，5〕噁二唑－4－磺醯基）－（4－丁基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ

7.95（d，1H），7.88（d，1H），

7.37－7.41（m，1H），

7.06－7.10（m，2H），

6.90－6.97（m，6H），

4.56（s，2H），4.51（s，2H），

3.66（s，3H），3.45（s，2H），

2.48（t，2H），

1.45－1.53（m，2H），

1.23－1.32（m，2H），

0.89（t，3H）；MS 508（M＋18）

。

步驟B：酯水解作用

（3－{〔（苯並〔1，2，5〕噁二唑－4－磺醯基）－（4－丁基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸

依實施例138步驟C中所述之程序，將（3－{〔（苯並〔1，2，5〕噁二唑－4－磺醯基）－（4－丁基－苄基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸甲酯水解，而製得標題化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（201）

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.93（d，1H），7.87（d，1H），
7.34-7.38（m，1H），
7.07-7.09（m，2H），
6.90-6.96（m，6H），
4.54（s，2H），4.49（s，2H），
3.47（s，2H），2.46（t，2H），
1.44-1.51（m，2H），
1.21-1.31（M，2H），
0.88（t，3H）；MS 492（M-1）。

實施例187-188

實施例187-188係以類似於實施例186的方式所製得，其中在步驟A中以適當的胺進行磺醯胺形成作用，繼之以步驟B的酯水解作用。

實施例187

（3-{〔（4-丁基-苄基）-（丙烷-1-磺醯基）-胺基〕-甲基}-苯基）-醋酸

步驟A：（3-{〔（4-丁基-苄基）-（丙烷-1-磺醯基）-胺基〕-甲基}-苯基）-醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
4.30（d，4H），3.69（s，3H），
3.61（s，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（202）

2.82－2.86（m，2H），
2.59（t，2H），
1.78－1.84（m，2H），
1.58（t，2H）。

步驟B：（3－{〔（4－丁基－苄基）－（丙烷－1－磺醯基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.12－7.32（m，8H），
4.30（d，4H），3.64（s，2H），
2.81－2.90（m，2H），
2.59（t，2H），
1.74－1.83（m，2H），
1.54－1.61（m，2H），
1.31－1.40（m，2H），
0.87－0.97（m，6H）；
MS 416（M^+－1）。

實施例188

（3－{〔（4－丁基－苄基）－（噻吩－2－磺醯基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸

步驟A：（3－{〔（4－丁基－苄基）－（噻吩－2－磺醯基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸甲酯。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（203）

7.51－7.57（m，2H），
7.12－7.20（m，2H），
6.95－7.08（m，7H），
4.30（d，4H），3.68（s，3H），
3.52（s，2H），2.55（t，2H），
1.51－1.58（m，2H），
1.27－1.36（m，2H），
0.91（t，3H）；MS 472（M＋1）。

步驟B：（3－{〔（4－丁基－苄基）－（噻吩－2－磺醯基）－胺基〕－甲基}－苯基）－醋酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.50－7.54（m，2H），
7.10－7.18（m，2H），
6.89－7.05（m，7H），
4.27（d，4H），3.52（s，2H），
2.52（t，2H），
1.48－1.56（m，2H），
1.21－1.34（m，2H），
0.89（t，3H）；MS 456（M－1）。

實施例189

3－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－苯甲酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（204）

步驟A：磺醯胺形成作用

3－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－苯甲酸甲酯

於0°C下將甲磺醯氯（18.3毫克，0.16毫莫耳）加入3－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－胺基}－丙基）－苯甲酸甲酯（50.3毫克，0.145毫莫耳）與三乙胺（32.4毫克，0.32毫莫耳）在CH_2Cl_2（10毫升）中所成之溶液中。於室溫下攪拌該反應混合物24小時，並以CH_2Cl_2稀釋之。連續以含水HCl（5.5%，1x）、H_2O（1x）、$NaHCO_3$（1x）及鹽水（1x）清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得油狀之步驟A標題產物（71毫克）。

MS 424（M+1）。

步驟B：酯水解作用

3－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－苯甲酸

依實施例141步驟C中所述之程序，將3－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－苯甲酸甲酯水解，而製得標題化合物。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.00－8.00（m，8H），

3.19（m，4H），3.00（s，3H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（205）

2.70（m，2H），2.60（m，2H），
1.79－2.03（M，4H）；
MS 408（M－1），410（M＋1）。

實施例190－197

實施例190－197係以類似於實施例189的方式所製得，其中在步驟A中以適當的胺進行磺醯胺形成作用，繼之以步驟B的酯水解作用。

實施例190

5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－吠喃－2－羧酸

步驟A：5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－吠喃－2－羧酸甲酯。 MS 414（M＋1）。

步驟B：5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－吠喃－2－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
6.75－7.50（m，5H），
6.20（d，1H，J＝4），
2.95（s，3H），2.80（m，2H），
2.65（m，2H），
1.80－2.00（m，4H）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（206）

ＭＳ　３９８（Ｍ－１），４００（Ｍ＋１）。

實施例１９１

５－（３－｛〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－四氫呋喃－２－羧酸

步驟Ａ：５－（３－｛〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－四氫呋喃－２－羧酸甲酯。ＭＳ　４１８（Ｍ＋１）。

步驟Ｂ：５－（３－｛〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－四氫呋喃－２－羧酸。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．００－７．３０（ｍ，１４Ｈ），

３．２０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８），

２．８５（ｓ，３Ｈ），

２．６５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７），

１．９０（ｍ，２Ｈ）；

ＭＳ　４０２（Ｍ－１），４０４（Ｍ＋１）。

實施例１９２

５－（３－｛〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－乙磺醯基－胺基｝－丙基）－呋喃－２－羧酸

步驟Ａ：５－（３－｛〔３－（３－氯－苯基）－丙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（207）

基〕－乙磺醯基－胺基｝－丙基）－呋喃－2－羧酸甲酯。ＭＳ　４２８（Ｍ＋１）。

步驟Ｂ：5－（3－｛〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－乙磺醯基－胺基｝－丙基）－呋喃－2－羧酸。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

６．８０－７．７０（ｍ，５Ｈ），

６．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４），

３．２２（ｍ，４Ｈ），２．８１（ｍ，２Ｈ），

２．６２（ｍ，２Ｈ），

１．８０－２．２０（ｍ，６Ｈ），

１．０５（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７）；

ＭＳ　４１２（Ｍ－１），４１４（Ｍ＋１）。

實施例１９３

5－｛3－〔（4－丁基－苄基）－乙磺醯基－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸

步驟Ａ：5－｛3－〔（4－丁基－苄基）－乙磺醯基－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸甲酯。

ＭＳ　４５７（Ｍ＋１８）。

步驟Ｂ：5－｛3－〔（4－丁基－苄基）－乙磺醯基－胺基〕－丙基｝－噻吩－2－羧酸。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（208）

7.70（d，1H，J＝3.9），
7.00－7.40（m，4H），
6.72（d，1H，J＝3.8），
3.22（t，2H，J＝6.9），
2.60（t，2H，J＝7.0），
1.72－2.30（m，6H），
1.03－1.09（m，6H）；
MS　422（M－1）。

實施例194

5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－乙磺醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－乙磺醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸甲酯。MS　461（M＋18）。

步驟B：5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－乙磺醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸。

^{1}H　NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
6.62－7.71（m，6H），
3.26（m，4H），2.83（m，2H），
2.63（m，2H），
1.60－2.25（m，6H），
1.06（t，3H，J＝7.0）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（209）

ＭＳ　４２８（Ｍ－１），４２９（Ｍ＋１）。

實施例１９５

３－（３－｛〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－乙磺醯基－胺基｝－丙基）－苯甲酸

步驟Ａ：５－（３－｛〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－乙磺醯基－胺基｝－丙基）－苯甲酸甲酯。

ＭＳ　４３８（Ｍ＋１）。

步驟Ｂ：５－（３－｛〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－乙磺醯基－胺基｝－丙基）－苯甲酸。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．００－８．００（ｍ，８Ｈ），

３．２１（ｍ，４Ｈ），２．７８（ｍ，２Ｈ），

２．５０（ｍ，２Ｈ），

１．８２－２．２０（ｍ，６Ｈ），

１．０５（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．０）；

ＭＳ　４２２（Ｍ－１），４２４（Ｍ＋１）。

實施例１９６

５－｛３－〔〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－（丙烷－１－磺醯基）－胺基〕－丙基｝－噻吩－２－羧酸

步驟Ａ：５－｛３－〔〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－（丙烷－１－磺醯基）－胺基〕－丙基｝－噻吩－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（210）

2－羧酸甲酯。ＭＳ　４７６　（Ｍ＋１８）。

步驟Ｂ：5－{3－〔〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－（丙烷－1－磺醯基）－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０），

７．００－７．３０（ｍ，４Ｈ），

６．８０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０），

３．２０（ｍ，４Ｈ），２．７０（ｍ，４Ｈ），

２．５０（ｍ，２Ｈ），

１．７０－２．００（ｍ，６Ｈ），

１．００（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．０）；

ＭＳ　４４４（Ｍ＋１），４４２（Ｍ－１）。

實施例１９７

5－{3－〔〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－（3－氯－丙烷－1－磺醯基）－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸

步驟Ａ：5－{3－〔〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－（3－氯－丙烷－1－磺醯基）－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸第三丁酯。

以類似於實施例１８９步驟Ａ中所述之方法，由適當的起始物製得步驟Ａ之標題化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（211）

步驟B：5－{3－〔〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－（3－氯－丙烷－1－磺醯基）－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸。

以類似於實施例171步驟C中所述方法的方式，將5－{3－〔〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－（3－氯－丙烷－1－磺醯基）－胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸第三丁酯水解，而製得標題化合物。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.60－7.72（m，6H），

3.19（m，4H），2.79（m，2H），

2.60（m，2H），

1.60－2.20（m，6H）；

MS 477（M－1）。

實施例198

5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－羥基乙醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：醯胺形成作用

5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－羥基乙醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸甲酯

將5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕}－丙基）－噻吩－2－羧酸甲酯（80.7毫克，0.23毫莫耳）、乙醯氧基醋酸（30毫克，0.25

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（212）

毫莫耳）及DCC（52毫克，0.25毫莫耳）在CH_2Cl_2（10毫升）中所成之溶液，於室溫下攪拌24小時。過濾該反應混合物，並濃縮濾液。將餘留物溶於EtOAc（15毫升）中並予過濾。連續以HCl（5.5%，1x）、H_2O（1x）、$NaHCO_3$（1x）及鹽水（1x）清洗濾液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得油狀之產物（90毫克）。

MS 452（M+1）。

步驟B：酯水解作用

5-（3-{〔3-（3-氯-苯基）-丙基〕-羥基乙醯基-胺基}-丙基）-噻吩-2-羧酸

以類似於實施例141步驟C中所述方法的方式，將5-（3-{〔3-（3-氯-苯基）-丙基〕-羥基乙醯基-胺基}-丙基）-噻吩-2-羧酸甲酯水解，而製得標題化合物。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.70-7.80（m，6H），

3.24（m，4H），2.81（m，2H），

2.60（m，2H），

1.20-2.02（m，4H）；

MS 394（M-1），396（M+1）。

實施例199-205

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (213)

實施例１９９－２０５係以類似於實施例１９８的方式所製得，其中在步驟Ａ中以適當的胺進行醯胺形成作用，繼之以步驟Ｂ的酯水解作用。

實施例１９９

５－（３－｛〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－環丙烷羰基－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧酸

步驟Ａ：５－（３－｛〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－環丙烷羰基－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧酸甲酯。

步驟Ｂ：５－（３－｛〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－環丙烷羰基－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧酸。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

６．６０－７．８０（ｍ，６Ｈ），

３．２５（ｍ，４Ｈ），２．７５（ｍ，２Ｈ），

２．６０（ｍ，２Ｈ），

１．８０－２．００（ｍ，４Ｈ），

０．７０－１．００（ｍ，４Ｈ）；

ＭＳ　４０４（Ｍ－１），４０６（Ｍ＋１）。

實施例２００

５－（３－｛〔３－（３－氯－苯基）－丙基〕－環丁烷羰基－胺基｝－丙基）－噻吩－２－羧酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（214）

步驟A：5－（3－｛〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－環丁烷羰基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸甲酯。

步驟B：5－（3－｛〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－環丁烷羰基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6.60－7.70（m，6H），

3.22（m，4H），2.86（m，2H），

2.66（m，2H），

1.66－1.99（m，10H）；

MS 418（M－1），420（M＋1）。

實施例201

5－（3－｛〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲氧基乙醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：5－（3－｛〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲氧基乙醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸甲酯。

步驟B：5－（3－｛〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲氧基乙醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（215）

6.60－7.82（m，6H），
3.25（m，4H），3.20（s，3H），
2.80（t，2H，J＝7.0），
2.60（t，2H，J＝7.0），
1.60－2.00（m，4H）；
MS 408（M－1），410（M＋1）。

實施例202

5－（3－{丁醯基－〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸

步驟A：5－（3－{丁醯基－〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸甲酯。

MS 422（M＋1）。

步驟B：5－（3－{丁醯基－〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
6.66－7.70（m，6H），
3.20（m，4H），2.81（m，2H），
2.62（m，2H），
1.70－2.20（m，6H），
1.04（t，3H，J＝6.7）；
MS 408（M＋1），406（M－1）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（216）

實施例203

5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－丙醯基－胺基}－丙基）－呋喃－2－羧酸

步驟A：5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－丙醯基－胺基}－丙基）－呋喃－2－羧酸甲酯。

MS　392（M＋1）。

步驟B：5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－丙醯基－胺基}－丙基）－呋喃－2－羧酸。

^{1}H　NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ

6.80－7.70（m，5H），

6.21（d，1H，J＝3.9），

3.20（m，4H），2.83（m，2H），

2.60（m，2H），

1.80－2.20（m，6H），

1.04（t，3H，J＝6.8）；

MS　376（M－1），378（M＋1）。

實施例204

5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－環丙烷羰基－胺基}－丙基）－呋喃－2－羧酸

步驟A：5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－環丙烷羰基－胺基}－丙基）－呋喃－2－羧酸甲酯。MS　404　（M＋1）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（217）

步驟B：5－（3－｛〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－環丙烷羰基－胺基｝－丙基）－呋喃－2－羧酸。

（請打上譯文所附原稿p．77之（2））

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6．80－7．40（m，5H），

6．19（d，1H，J＝4．0），

3．25（m，4H），2．81（m，2H），

2．60（m，2H），

1．60－2．00（m，4H）；

MS 388（M－1），390（M＋1）。

實施例205

5－（3－｛乙醯基－〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－胺基｝－丙基）－呋喃－2－羧酸

步驟A：5－（3－｛乙醯基－〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－胺基｝－丙基）－呋喃－2－羧酸甲酯。

MS 378（M＋1）。

步驟B：5－（3－｛乙醯基－〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－胺基｝－丙基）－呋喃－2－羧酸。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

6．82－7．70（m，5H），

6．20（d，1H，J＝4），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (218)

3.20（m，4H），2.80（m，2H），
2.60（m，2H），2.10（s，3H），
1.60－2.04（m，4H）；
MS 362（M－1），364（M＋1）。

實施例206

5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸鈉鹽

將$NaHCO_3$（1.490克，17.74毫莫耳）加入5－（3－{〔3－（3－氯－苯基）－丙基〕－甲磺醯基－胺基}－丙基）－噻吩－2－羧酸（7.378克，17.74毫莫耳）在MeOH（325毫升）及水（25毫升）中所成之溶液中，並於室溫下攪拌此反應液3小時。抽真空濃縮該反應液，並將餘留物與MeOH（2 x 50毫升）及後續之$CHCl_3$（2x50毫升）進行共沸處理，而得白色固體之鈉鹽（7.661克）。

^1H NMR（400MHz，CD_3OD）δ
7.35（d，1H），7.28（m，2H），
7.14（m，2H），6.73（d，1H），
3.23（m，4H），2.83（s，3H），
2.82（m，2H），2.62（t，2H），
1.94（m，2H），1.88（m，2H）。

實施例207－216

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（219）

依實施例２０６中所述之一般程序，以所示之變化製得下列鈉鹽（實施例２０７－２１６）。

實施例２０７

3－｛〔（４－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸鈉鹽

依實施例２０６中所述之程序製得該鈉鹽。將該鈉鹽置於３％ ＥｔＯＨ／ＥｔＯＡｃ中並於４５°Ｃ下攪拌２０小時，然後冷卻至室溫，並予過濾，而得白色固體。熔點１５８°Ｃ；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ

７．２６－７．１１（ｍ，８Ｈ），

４．２８（ｓ，４Ｈ），３．４５（ｓ，２Ｈ），

３．２９（ｓ，２Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），

２．５８（ｔ，２Ｈ），１．５７（ｍ，２Ｈ），

１．３３（ｍ，２Ｈ），０．９２（ｔ，３Ｈ）。

實施例２０８

〔3－（｛〔3－（3，5－二氯－苯基）－烯丙基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－苯氧基〕－乙酸鈉鹽

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ

７．２９－７．２１（ｍ，４Ｈ），

６．９４（ｍ，２Ｈ），６．８４（ｄ，１Ｈ），

６．４４（ｄ，１Ｈ），６．２４（ｍ，１Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（220）

4.37（s，2H），4.35（s，2H），
3.94（d，2H），2.94（s，3H）。

實施例209

〔3－（｛〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－甲基）－苯氧基〕－乙酸鈉鹽

^{1}H NMR（400MHz，CD_3OD）δ
7.21（m，1H），6.96（m，3H），
6.83（m，3H），4.44（s，2H），
4.35（s，2H），4.01（t，2H），
3.56（t，2H），2.97（s，3H）。

實施例210

2－（3－｛〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－4－羧酸鈉鹽

^{1}H NMR（400MHz，CD_3OD）δ
7.82（bs，1H），6.99（m，1H），
6.92（m，2H），4.15（t，2H），
3.62（m，2H），3.36（m，2H），
3.03（m，2H），2.94（s，3H），
2.14（m，2H）。

實施例211

N－〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－N－〔

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（221）

6－（1-H四唑－5－基）－己基〕－甲磺醯胺鈉鹽

^{1}H NMR（400MHz，CD_3OD）δ

7.00（s，1H），6.93（s，2H），

4.14（t，2H），3.58（t，2H），

3.23（t，2H），2.91（s，3H），

2.80（t，2H），1.73（m，2H），

1.62（m，2H），1.36（m，4H）。

實施例212

7－{〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基}－庚酸鈉鹽

依實施例206中所述之程序製得該鈉鹽。將該鈉鹽置於2%在EtOAc中的水中並於65°C下攪拌20小時。將該混合物冷卻至室溫，並予過濾，而得白色固體。熔點166°C；

^{1}H NMR（400MHz，CD_3OD）δ

7.00（s，1H），6.94（s，2H），

4.14（t，2H），3.59（t，2H），

3.29（t，2H），2.92（s，3H），

2.14（t，2H），1.60（m，4H），

1.35（m，4H）。

實施例213

7－〔（4－丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－庚酸鈉

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（222）

鹽

依實施例２０６中所述之程序製得該鈉鹽。將該鈉鹽置於１０％在ＥｔＯＡｃ中的ＥｔＯＨ中並於６５°Ｃ下攪拌２０小時。將該混合物冷卻至室溫，並予過濾，而得白色固體。熔點１３７°Ｃ；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ

７．２７（ｄ，２Ｈ），７．１５（ｄ，２Ｈ），

４．３２（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｔ，２Ｈ），

２．８５（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｔ，２Ｈ），

２．０９（ｔ，２Ｈ），

１．６０－１．２０（ｍ，１２Ｈ），

０．９２（ｔ，３Ｈ）。

實施例２１４

（３－｛〔（４－環己基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯基）－醋酸鈉鹽

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ

７．３３－７．１５（ｍ，８Ｈ），

４．３１（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｓ，２Ｈ），

３．６４（ｓ，２Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），

２．４８（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｍ，４Ｈ），

１．７４（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｍ，４Ｈ），

１．２４（ｍ，１Ｈ）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（223）

實施例215

（3－｛〔（4－第三丁基－苄基）－甲磺醯基－胺基〕－甲基｝－苯氧基）－醋酸鈉鹽

依實施例206中所述之程序製得該鈉鹽。將該鈉鹽置於2%在EtOAc中的水中並於65°C下攪拌20小時。將該混合物冷卻至室溫，並予過濾，而得白色固體。熔點184－186°C；

^{1}H NMR（400MHz，D_2O）δ

7.19（d，2H），7.04（m，3H），

6.71（d，1H），6.63（d，1H），

6.49（s，1H），4.20（s，2H），

4.18（s，2H），4.17（s，2H），

2.88（s，3H），1.08（s，9H）。

實施例216

5－（3－｛〔2－（3，5－二氯－苯氧基）－乙基〕－甲磺醯基－胺基｝－丙基）－噻吩－2－羧酸鈉鹽

^{1}H NMR（400MHz，CD_3OD）δ

7.34（d，1H），6.99（t，1H），

6.90（d，2H），6.72（d，1H），

4.12（t，2H），3.60（t，2H），

3.31（t，2H），2.92（s，3H），

2.83（t，2H），2.00（m，2H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（224）

製備例C4－C6

製備例C4－C6係以類似於製備例C1的方式，由適當之起始物製得。

製備例C4

N－〔3－（5－甲基－噻吩－2－基）－丙基〕－甲磺醯胺

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ

6.57-6.53（m，2H），

4.35（m，1H），3.17（m，2H），

2.93（s，3H），2.83（t，2H），

2.42（s，3H），1.90（m，2H）。

製備例C5

〔3－（3－甲磺醯基胺基－丙基）－苯基〕－醋酸甲酯

^{1}H NMR（250MHz，CDCl$_3$）δ

7.30-7.06（m，4H），

4.34（m，1H），3.70（s，3H），

3.61（s，2H），3.27（m，2H），

2.94（s，3H），2.72（t，2H），

1.93（m，2H）。

製備例C6

〔2－（3－甲磺醯基胺基－丙基）－苯基〕－醋酸甲酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（225）

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.24－7.16（m，4H），
4.58（m，1H），3.69（s，3H），
3.66（s，2H），3.17（q，2H），
2.94（s，3H），2.72（t，2H），
1.88（m，2H）。

製備例D3－D4

製備例D3－D4係以類似於製備例D1的方式，由適當之起始物製得。

製備例D3

1－溴甲基－4－丙基－苯

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.30－7.25（m，2H），
7.14（m，2H），4.48（s，2H），
2.56（t，2H），1.62（m，2H），
0.93（t，3H）。

製備例D4

1－溴甲基－4－乙基－苯

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.28（m，2H），7.16（d，2H），
4.48（s，2H），2.63（q，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（226)

1 .. 2 2 （ t ， 3 H ）。

製備例Ｆ３－Ｆ４

製備例Ｆ３－Ｆ４係以類似於製備例Ｆ１的方式，由適當之起始物製得。

製備例Ｆ３

２－溴－甲基－苯並呋喃

製備例Ｆ４

６－氯－２－溴甲基－喹啉

製備例Ｌ４－Ｌ１７

製備例Ｌ４－Ｌ１７係以類似於製備例Ｌ１的方式，由適當之起始物製得。

製備例Ｌ４

１－（２－溴－乙氧基）－３－乙基－苯

製備例Ｌ５

１－（２－溴－乙氧基）－３－異丙基－苯

製備例Ｌ６

１－（２－溴－乙氧基）－３－三氟甲基－苯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（227）

製備例Ｌ７

１－（２－溴－乙氧基）－３，５－二氟－苯

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

６．４２（ｍ，３Ｈ），４．２４（ｔ，２Ｈ），

３．６２（ｔ，２Ｈ）。

製備例Ｌ８

１－（２－溴－乙氧基）－３，５－二氯－苯

製備例Ｌ９

１－（２－溴－乙氧基）－３－氟－苯

製備例Ｌ１０

１－（２－溴－乙氧基）－３－氯－５－甲氧基－苯

製備例Ｌ１１

１－（２－溴－乙氧基）－３－乙氧基－苯

製備例Ｌ１２

１－（２－溴－乙氧基）－３－氯－苯

製備例Ｌ１３

５－（２－溴－乙氧基）－苯並〔１，３〕二噁茂

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（228）

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 6.69（d，1H），6.50（s，1H），6.33（dd，1H），5.91（s，2H），4.20（t，2H），3.59（t，2H）。

製備例L14

1－（2－溴－乙氧基）－3，5－雙－三氟甲基－苯

製備例L15

1－（3－溴－丙氧基）－3－氯－5－甲氧基－苯

製備例L16

1－（3－溴－丙氧基）－3，5－二氯－苯

製備例L17

1－（2－溴－乙氧基）－3－甲氧基－苯

製備例W2

5－（3－合氧基－丙基）－噻吩－2－羧酸第三丁酯

步驟A：酯形成作用

5－溴－噻吩－2－羧酸第三丁酯

將濃H_2SO_4（1.45毫升，24.1毫莫耳）加入無水$MgSO_4$（11.60克，96.4毫莫耳）在100毫升CH_2Cl_2中所成之混合物中，並攪拌此混合

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（229）

物１５分鐘，然後加入５－溴－噻吩－２－羧酸（５．０克，２４．１毫莫耳）。予以攪拌１分鐘後，加入第三丁醇（１１．６克，２０毫莫耳），並於室溫下攪拌此反應液１８小時。以飽和$NaHCO_3$驟冷該反應液。分離各層，以CH_2Cl_2萃取含水層，混合有機層並以$MgSO_4$乾燥之。濃縮有機溶液而得澄清油，以中壓層析法（３％在己烷中之ＥｔＯＡｃ）純化之，而得標題化合物（４．９７克）。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．４５（ｄ，１Ｈ），７．０２（ｄ，１Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ）。

５－（３－合氧基－丙基）－噻吩－２－羧酸第三丁酯

將烯丙基醇（０．５１毫升，７．５７毫莫耳）和後續之$NaHCO_3$（０．３９７克，４．７２毫莫耳）、氯化四丁基銨（０．５２５克，１．８９毫莫耳）及醋酸鈀（０．０２１克，０．０９４毫莫耳），加入５－溴－噻吩－２－羧酸第三丁酯（０．５０克，１．８９毫莫耳）在５毫升ＤＭＦ中所成之溶液中。將該反應液置於經加熱至６５°Ｃ的油浴中，並予加熱至９０°Ｃ　２小時。以ＥｔＯＡｃ及２５毫升水稀釋該混合物，並透過塞里塑料濾除固體。分離各層，並以水（４ｘ）清洗有機溶液，以$MgSO_4$乾燥之並予濃縮，而得深黃色油，以中壓層析法（７：１己烷：ＥｔＯＡｃ）純化之，而得標題化合物（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（230）

０．１９０克）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

９．８０（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，１Ｈ），

６．７８（ｄ，１Ｈ），３．１４（ｔ，２Ｈ），

２．８６（ｔ，２Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ）。

製備例Ｘ１

３－（２－甲磺醯基胺基－乙基）－苯甲酸甲酯

步驟Ａ

３－氰基甲基－苯甲酸甲酯

將３－溴甲基－苯甲酸甲酯（３．００克，１３．１０毫莫耳）、氰化鉀（１．０２克，１５．７１毫莫耳）及ＤＭＦ（２５毫升）所成之混合物，於４０－４５°Ｃ下加熱４５分鐘，並於室溫下攪拌１８小時。於４０°Ｃ下加熱該反應液２４小時，然後冷卻至室溫，並加入另外的氰化鉀（１．０２克，１５．７１毫莫耳）。於４０°Ｃ下加熱該反應液１８小時，然後冷卻至室溫。加入水（２５毫升），並將產物萃取至ＥｔＯＡｃ（３ｘ２５毫升）中。混合有機層，以１Ｎ　ＬｉＣｌ及後續之鹽水清洗之，以ＭｇＳＯ$_{4}$加以乾燥，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（９：１己烷：ＥｔＯＡｃ至４：１己烷：ＥｔＯＡｃ）進行處理，而得３－氰基甲基－苯甲酸甲酯（１．３６克）。ＭＳ　１９３（Ｍ＋１８）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（231）

步驟B

3－（2－胺基－乙基）－苯甲酸甲酯

將3－氰基甲基－苯甲酸甲酯（1.36克）在EtOH（25毫升）中所成之溶液，以HCl（氣體）飽和之，並加入PtO_2（200毫克）。將該反應液置於50psi（磅／平方英吋）下的帕爾搖晃器上予以氫化處理2.5小時。透過塞里塑料濾除催化劑，並抽真空移除溶劑。將所得之固體置於Et_2O中攪拌之，並過濾該混合物，而得白色固體之標題化合物（1.18克）。

MS 180（M＋1）。

步驟C

3－（2－甲磺醯基胺基－乙基）－苯甲酸甲酯

將甲磺醯氯（292毫克，2.55毫莫耳）及三乙胺（1.6毫升，11.5毫莫耳），加入0°C下3－（2－胺基－乙基）－苯甲酸甲酯（500毫克）在CH_2Cl_2（35毫升）中所成之溶液中。於室溫下攪拌該反應液18小時，並連續以5.5%HCl、水、飽和$NaHCO_3$及鹽水清洗之。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得白色固體之標題化合物（522毫克）。MS 275（M＋18）。

製備例Y1

（3－甲醯基－苯基）－醋酸乙酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（232）

步驟A

方法A

（3－氰基－苯基）－醋酸乙酯

將氰化銅（I）（8.46克，94.4毫莫耳）加入（3－溴－苯基）－醋酸乙酯（15.3克，62.9毫莫耳）與1－甲基－2－吡咯烷酮（125毫升）所成之混合物中。將該混合物置於190°C的油浴中攪拌1小時。冷卻該反應液至室溫，並以EtOAc及2：1 H_2O／NH_4OH稀釋之。攪拌該反應液10分鐘，並透過塞里塑料過濾之。以EtOAc（2x）清洗含水層。以2：1 H_2O／NH_4OH清洗有機溶液，直到含水萃出物不再呈藍色。以$MgSO_4$乾燥有機溶液，並予過濾及濃縮，而得（3－氰基－苯基）－醋酸乙酯（11.95克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

7.51－7.58（m，3H），

7.43（t，1H），4.16（q，2H），

3.63（s，2H），1.25（t，3H）。

方法B

（3－氰基－苯基）－醋酸乙酯

將（3－溴－苯基）－醋酸乙酯（12.38克，54.05毫莫耳）、氰化鋅（4.33克，36.9毫莫耳）及DMF（150毫升）所成之混合物，利用氮予

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（233)

以脫氧處理，並加入Pd（PPh$_3$）$_4$（3.10克，2.68毫莫耳）。在90°C油浴中加熱該混合物2.5小時，然後冷卻至室溫。加入含水NH_4OH（5%），並將產物萃取至Et_2O（3x）中。混合有機萃出物，並以5% NH_4OH及後續之鹽水清洗之。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（9：1己烷：EtOAc）進行處理，而得淺黃色液體之（3－氰基－苯基）－醋酸乙酯（9.08克），其與上述方法A中所得者在光譜分析上完全相同。

步驟B

（3－甲醯基－苯基）－醋酸乙酯

將鎳－鋁合金（4.6克）加入（3－氰基－苯基）－醋酸乙酯（4.8克，25.4毫莫耳）在75%含水甲酸中所成之溶液中。迴流加熱（100°C）該混合物2.25小時。冷卻該反應混合物，並經由沸騰EtOH之助透過塞里塑料過濾之。以H_2O稀釋濾液，並將產物萃取至$CHCl_3$（3x）中。將有機溶液與飽和$NaHCO_3$溶液一起攪拌，直到達至pH 8爲止。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（5：1己烷：EtOAc）純化產物，而得標題化合物（3.33克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：

7.76－7.79（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（234）

7.47－7.57（m，2H），
4.15（q，2H），3.69（s，2H），
1.25（t，3H）；MS 193（M＋1）。

製備例Z1

（3－甲醯基－苯基）－醋酸甲酯

步驟A

（3－氰基－苯基）－醋酸甲酯

將氮氣吹入（3－溴－苯基）－醋酸甲酯（22.85克，99.78毫莫耳）、$Zn(CN)_2$（7.25克，61.75毫莫耳）及DMF（100毫升）所成之混合物中約5分鐘，然後加入四（三苯膦（0））鈀（4.60克，3.98毫莫耳）。於80°C下加熱該混合物3小時，然後冷卻至室溫。加入2N NH_4OH，並將產物萃取至EtOAc（3x）中。以2N NH_4OH（2x）及後續之鹽水（2x）清洗該有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮。以急驟層析法（6：1己烷：EtOAc）進行純化處理，而得油狀之標題化合物（15.19克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.57－7.41（m，4H），
4.706（s，3H），3.703（s，2H）
。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（235）

步驟B

（3－甲醯基－苯基）－醋酸甲酯

將（3－氰基－苯基）－醋酸甲酯（1.56克，8.91毫莫耳）、鎳－鋁合金（1.63克）及75%甲酸（25毫升）所成之混合物，迴流加熱1.75小時。冷卻該混合物至室溫，並經由沸騰EtOH之助透過塞里塑料濾除固體。加入水並以CH_2Cl_2（3x）清洗此水溶液。將含水飽和$NaHCO_3$小心加入有機溶液中，直到pH爲約8－9爲止。以鹽水清洗有機溶液，以$MgSO_4$乾燥之，且予濃縮。以急驟層析法（5：1己烷：EtOAc）進行純化處理，而得澄清無色油狀之標題化合物（870毫克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

9.98（s，1H），7.77（m，2H），

7.55－7.46（m，2H），

3.68（s，5H）。

製備例AA1

2－（3－甲磺醯基胺基－丙基）－噻唑－4－羧酸乙酯

步驟A

4－甲磺醯基胺基－丁酸乙酯

將甲磺醯氯（4.10克，35.8毫莫耳）加入4－胺基丁酸乙酯鹽酸鹽（6.00克，35.8毫莫耳）及Et_3N（10.8毫升，77.4毫莫耳）在THF（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（236)

２３０毫升）中所成之懸浮液中。將所得之懸浮液於室溫下攪拌４３小時。過濾該反應混合物並濃縮濾液。以急驟層析法（１：１　ＥｔＯＡｃ：己烷至ＥｔＯＡｃ）進行處理，而得標題化合物（７．０８克）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

４．５１（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｑ，２Ｈ），

３．１８（ｑ，２Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），

２．４０（ｔ，２Ｈ），

１．８５－１．９２（ｍ，２Ｈ），

１．２４（ｔ，３Ｈ）；ＭＳ　２１０（M^+＋１）。

步驟Ｂ

４－甲磺醯基胺基－丁醯胺

將４－甲磺醯基胺基－丁酸乙酯（７．０８克，３３．８毫莫耳）在濃ＮＨ$_4$ＯＨ（２００毫升）中所成之溶液，於室溫下攪拌６６小時。濃縮該反應混合物，而得白色固體之標題化合物（６．１６克）。該產物係不經進一步純化而直接用於下一步驟中。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

３．３０（ｓ，３Ｈ），

３．０５－３．０９（ｍ，２Ｈ），

２．９１（ｓ，３Ｈ），

２．２４－２．３０（ｍ，２Ｈ），

１．８０－１．８５（ｍ，２Ｈ）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（237）

MS 181（M^++1）。

步驟C

4－甲磺醯基胺基－硫代丁醯胺

將4－甲磺醯基胺基－丁醯胺（0.50克，2.8毫莫耳）及勞森試劑（Lawesson's reagent）（0.56克，1.4毫莫耳）在THF（50毫升）中所成之懸浮液，於室溫下攪拌45分鐘。在攪拌期間，所有的固體均溶解。濃縮該溶液，並以急驟層析法（79：1 EtOAc：MeOH）純化之，而得標題化合物（0.41克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

3.29（s，3H），

3.07－3.11（m，2H），

2.91（s，3H），

2.62－2.66（m，2H），

1.93－1.99（m，2H）；

MS 197（M^++1）。

步驟D

2－（3－甲磺醯基胺基－丙基）－噻唑－4－羧酸乙酯

將4－甲磺醯基胺基－硫代丁醯胺（0.35克，1.8毫莫耳）及溴丙酮酸乙酯（0.37克，1.9毫莫耳）在EtOH（50毫升）中所成之溶液，於室溫下

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（238）

攪拌17小時。再加入另外的溴丙酮酸乙酯（0.05克，0.26毫莫耳），並在室溫下攪拌此反應混合物5.5小時。濃縮該反應混合物，並以急驟層析法（79：1至19：1 EtOAc：MeOH）純化之，而得標題化合物（0.47克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 8.05（s，1H），4.40（q，2H），3.24（t，2H），3.17（t，2H），2.96（s，3H），2.10（t，2H），1.39（t，3H）；MS 293（M^++1）。

製備例BB1

N－（4－丁氧基－苄基）－甲磺醯胺

步驟A：腈還原作用

4－丁氧基苄基胺

將氫化鋰鋁（在THF中1.0M，26.2毫升，26.2毫莫耳）滴入4－丁氧基苄腈（4.6克，26.25毫莫耳）在Et_2O（50毫升）中所成之溶液中。迴流加熱該反應液1小時，然後冷卻至室溫。將該反應液小心倒入水（50毫升）中，並以Et_2O稀釋之。經由沸騰Et_2O之助透過塞里塑料濾除固體。以水及後續之鹽水清洗該有機溶液，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及抽真空濃縮，而得4－丁氧基苄基胺（2.68克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（239）

7.16（m，2H），6.82（m，2H），
3.91（m，2H），3.75（s，2H），
1.73（m，2H），1.46（m，2H），
1.39（m，2H），0.95（t，3H）。

步驟B：磺醯胺形成作用

N－（4－丁氧基－苄基）－甲磺醯胺

依製備例A1步驟2中所述之一般程序，而製得標題化合物。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
7.24（d，2H），6.86（d，2H），
4.76（bs，1H），4.23（m，2H），
3.94（m，2H），2.83（s，3H），
1.75（m，2H），1.47（m，2H），
0.96（t，3H）。

製備例CC1

3－（3－氯－苯基）－丙醛

將1－氯－3－碘苯（9.63克，40.38毫莫耳）、烯丙醇（5.86克，100.96毫莫耳）、碳酸氫鈉（8.48克，100.96毫莫耳）、氯化四丁基銨（11.22克，40.38毫莫耳）及$Pd(OAc)_2$（317毫克，1.413毫莫耳）在25毫升DMF中所成之溶液，於50°C下攪拌18小時。冷卻該

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（240）

混合物至室溫，以水稀釋之，並以ＥｔＯＡｃ清洗該水溶液。以水及後續之鹽水清洗該有機溶液，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及抽真空濃縮。以矽膠急驟層析法（９：１己烷：ＥｔＯＡｃ）純化產物，而得油狀之標題化合物（５．０４克）。

製備例ＣＣ２

３－（３－溴－苯基）－丙醛

利用上述製備例ＣＣ１的方法，但在９０°Ｃ下反應１小時，而製得標題化合物。

製備例ＤＤ１

５－（３－胺基－丙基）－噻吩－２－羧酸甲酯

步驟Ａ

５－（３－第三丁氧羰基胺基－丙－１炔基）－噻吩－２－羧酸甲酯

將在氮氣下丙－２－炔基－胺基甲酸第三丁酯（１．６７克，０．０１１毫莫耳）、５－溴－噻吩－２－羧酸甲酯（２．５０克，０．０１１毫莫耳）、四（三苯膦（０））鈀（０．６２２克，０．０５３８毫莫耳）、ＣｕＩ（０．１０２克，０．５３８毫莫耳）及三乙胺（１．５７毫升，０．０１１毫莫耳）在５０毫升乙腈中所成之混合物，迴流加熱１６小時。冷卻該反應液至室溫，以７５毫升ＥｔＯＡｃ稀釋之，以５．５％　ＨＣｌ、水

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（241）

及鹽水予以清洗，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及抽真空濃縮成油狀物。以急驟層析法（9：1至4：1己烷：EtOAc）純化該產物，而得油狀之標題化合物（2.06克）。MS 313（M+18）。

步驟B

5－（3－第三丁氧羰基胺基－丙基）－噻吩－2－羧酸甲酯

將5－（3－第三丁氧羰基胺基－丙－1炔基）－噻吩－2－羧酸甲酯（2.06克）及10%碳上鈀（1.03克）在50毫升MeOH中所成之混合物，置於50psi（磅／平方英吋）H_2下的帕爾搖晃器上予以氫化處理16小時。經由MeOH之助透過塞里塑料過濾該反應液，並抽真空濃縮濾液，而得固體之標題化合物（1.93克）。MS 317（M+18）。

步驟C

5－（3－胺基－丙基）－噻吩－2－羧酸甲酯

將5－（3－第三丁氧羰基胺基－丙基）－噻吩－2－羧酸甲酯（0.118克，0.5毫莫耳）在50毫升MeOH中所成之溶液冷靜至0°C，並以HCl（氣體）飽和之。於室溫下攪拌該反應液90分鐘。濃縮該溶液成固體，並將該固體分配於EtOAc及飽和$NaHCO_3$中。分離各層，並以鹽水清洗有機層，以$MgSO_4$乾燥之，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（242）

並予過濾及抽真空濃縮，而得油狀之標題化合物（３９９毫克）。ＭＳ　２００（Ｍ＋１）。

製備例ＤＤ２

５－（３－胺基－丙基）－呋喃－２－羧酸甲酯鹽酸鹽

以類似於製備例ＤＤ１的方式，由適當之起始物製得標題化合物，但其中有下述之改變。步驟Ｂ中的氫化作用係進行５．５小時。在步驟Ｃ中，於室溫下攪拌反應液１６小時，然後予以抽真空濃縮，而得鹽酸鹽形式之標題化合物。

製備例ＥＥ１

５－（３－胺基－丙基）－噻吩－２－羧酸第三丁酯

步驟Ａ

丙－２－炔基－胺基甲酸苄酯

將在１００毫升CH_2Cl_2中的氯甲酸苄酯（１３．３７克，７８．２毫莫耳），於０．５小時內加入炔丙基胺（６．４克，７１．２毫莫耳）在吡啶（１００毫升）中所成之溶液中。攪拌該反應液１６小時，並抽真空移除揮發物。將餘留物溶於ＥｔＯＡｃ中，並以水（２ｘ）清洗此有機溶液。以含水稀ＨＣｌ以及後續之飽和$NaHCO_3$清洗該有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及抽真空濃縮，而得標題化合物（４．４３克）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（243）

步驟B

5－（3－苄氧羰基胺基－丙－1－炔基）－噻吩－2－羧酸第三丁酯

以類似於製備例DD1步驟A的方式，由適當之起始物製得標題化合物。

步驟C

5－（3－胺基－丙基）－噻吩－2－羧酸第三丁酯鹽酸鹽

將Pd（OH）$_2$（1克）加入5－（3－苄氧羰基胺基－丙－1－炔基）－噻吩－2－羧酸第三丁酯（1.0克，2.69毫莫耳）在15毫升MeOH及2.69毫升1N HCl（水溶液）中所成之溶液中。在45 psi（磅／平方英吋）H_2下的帕爾搖晃器中搖晃該混合物16小時。透過塞里塑料濾除催化劑，並加入另外的Pd（OH）$_2$（1克）。在45 psi（磅／平方英吋）H_2下搖晃該反應液6小時，並透過塞里塑料濾除催化劑。抽真空濃縮該溶液。將餘留物與CCl_4一起共沸處理，並以Et_2O碾製之，而得標題胺（360毫克）。

製備例FF1

5－{3－〔3－（3－氯－苯基）－丙基胺基〕－丙基}－噻吩－2－羧酸甲酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (244)

將5－（３－胺基－丙基）－噻吩－２－羧酸甲酯（０．１１８克，０．５毫莫耳）及二異丙基乙基胺（０．０７１克，０．５５毫莫耳）在１０毫升ＭｅＯＨ中所成之溶液，於室溫下攪拌３０分鐘，並加入３－（３－氯－苯基）－丙醛（０．０９３克，０．５５毫莫耳）。攪拌該混合物９０分鐘。冷卻該反應液至０°Ｃ，加入$NaBH_4$（０．８３毫升，５．９８毫莫耳），並攪拌此混合物３０分鐘。以１：１ $NaHCO_3$：H_2O驟冷該反應液，並以CH_2Cl_2清洗之。以鹽水清洗CH_2Cl_2萃出物，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及抽真空濃縮，而得油狀之標題化合物（１７１毫克）。ＭＳ　３５２（Ｍ＋１）。

製備例ＦＦ２－ＦＦ４

以類似於製備例ＦＦ１的方式，由適當之起始物製得製備例ＦＦ２－ＦＦ４。

製備例ＦＦ２

５－｛３－〔３－（３－氯－苯基）－丙基胺基〕－丙基｝－噻吩－２－羧酸第三丁酯

^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

７．５１（ｄ，１Ｈ），

７．２５－７．０５（ｍ，４Ｈ），

６．７４（ｄ，１Ｈ），２．８３（ｔ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（245）

2.72－2.59（m，6H），

1.97－1.82（m，4H），

1.53（s，9H）；MS 394（M＋1）。

製備例FF3

5－{3－〔3－（3－氯－苯基）－丙基胺基〕－丙基}－呋喃－2－羧酸甲酯

MS 336（M＋1）。

製備例FF4

5－{3－〔3－（3－氯－苯基）－丙基胺基〕－丙基}－四氫呋喃－2－羧酸甲酯

MS 340（M＋1）。

製備例GG1

3－（3－氯－苯基）－丙基胺

步驟A

3－（3－氯－苯基）－丙烯醯胺

將3－（3－氯－苯基）－丙烯酸（15.0克，82.15毫莫耳）在50毫升亞硫醯氯中所成之溶液，迴流加熱30分鐘。利用大氣壓下的蒸餾作用移除過量之亞硫醯氯。將餘留物於抽真空中與苯共沸，而得17.288克之橙色油。將該油溶於25毫升CH_2Cl_2中，並將此溶液緩慢加入－78°C下在

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（246）

ＣＨＣｌ-３（５０毫升）中的液態ＮＨ３（２.０毫升，８０.０７毫莫耳）中。將所得之懸浮液溫暖至室溫，並予抽真空濃縮，而得灰色固體之標題化合物（１９.３８克）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ ７.５７（ｓ，１Ｈ），７.４５（ｍ，２Ｈ），７.３６（ｍ，１Ｈ），６.６４（ｄ，１Ｈ）；ＭＳ　１８２（Ｍ＋１），１８０（Ｍ－１）。

步驟Ｂ

３－（３－氯－苯基）－丙基胺

將ＬｉＡｌＨ４的１.０Ｍ　ＴＨＦ溶液（６.０毫升，６.０毫莫耳）滴入０°Ｃ下３－（３－氯－苯基）－丙烯醯胺（１.０克，５.５１毫莫耳）在３０毫升ＴＨＦ中所成之懸浮液中。溫暖該反應液至室溫，並予攪拌５小時。加入另外４毫升的１Ｍ　ＬｉＡｌＨ４，並攪拌此反應液１８小時。再加入另外２毫升的１Ｍ　ＬｉＡｌＨ４，並攪拌此反應液２４小時。經由滴入水而驟冷該反應混合物。抽真空濃縮該混合物而移除ＴＨＦ，然後以水稀釋之。以ＥｔＯＡｃ萃取該水溶液。以水清洗有機溶液，以ＭｇＳＯ４乾燥之，並予過濾及抽真空濃縮。將餘留物溶於ＣＨＣｌ３中，並以１Ｍ　ＨＣｌ清洗此有機溶液。以１ＭＮａＯＨ將水溶液鹼化至ｐＨ　１１，並將產物萃取至ＣＨＣｌ３中。以ＭｇＳＯ４乾燥該有機溶液，並予過濾及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（247）

抽真空濃縮，而得黃色油狀之標題化合物（0.134克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 7.20-7.22（m，3H），7.16（m，1H），2.74（t，2H），2.61（t，2H），1.74（m，2H）；MS 170（M+1）。

製備例HH1

4-嘧啶-2-基-苯甲醛

將2-溴嘧啶（1.00克，6.3毫莫耳）及四（三苯膦（0））鈀（0.218克，0.189毫莫耳）在乙二醇二甲醚（30毫升）中所成之溶液，於室溫下攪拌10分鐘。將4-甲醯基苯硼酸（1.14克，7.61毫莫耳）及碳酸氫鈉（1.58克，18.9毫莫耳）在15毫升水中所成之溶液加入其中，並迴流加熱此反應液18小時。以水及CH_2Cl_2稀釋該混合物。分離各層，並以CH_2Cl_2清洗水溶液。混合有機層，以$MgSO_4$乾燥之，並予過濾及抽真空濃縮。以急驟層析法（10%至30%在EtOAc中之己烷）純化餘留物，而得標題化合物（0.979克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 10.11（s，1H），8.83（s，2H），8.82（s，1H），7.98（s，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（248）

7..23（s，2H）。

製備例HH2－HH7

以類似於製備例HH1的方式，由適當之起始物製得製備例HH2－HH7。

製備例HH2

4－吡啶－2－基苯甲醛

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 10.09（s，1H），8.72（s，1H），8.16（s，2H），7.95（s，2H），7.79（s，2H），7.29（m，1H）；MS 184（M+1）。

製備例HH3

4－吡啶－3－基苯甲醛

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 10.04（s，1H），8.88（s，1H），8.64（s，1H），7.97（s，2H），7.91（m，1H），7.75（m，2H），7.39（m，1H）；MS 184（M+1）。

製備例HH4

4－吡啶－4－基苯甲醛

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（249）

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ
10.03（s，1H），8.70（s，2H），
7.99（s，2H），7.79（s，2H），
7.52（s，2H）；MS 184（M+1）。

製備例HH5

4－噻唑－2－基苯甲醛

MS 189（M+）。

製備例HH6

4－嘧啶－5－基苯甲醛

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ
10.03（s，1H），9.26（s，1H），
9.00（s，2H），8.03（m，2H），
7.76（m，2H）。

製備例HH7

4－吡嗪－2－基苯甲醛

^{1}H NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ
10.03（s，1H），9.10（s，1H），
8.69（s，1H），8.59（s，1H），
8.21（d，2H），8.03（d，2H）。

製備例II1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（250）

5－（3－合氧基－丙基）－1H－吡唑－3－羧酸乙酯

步驟A

5－（第三丁基－二甲基－甲矽烷氧基）－戊烷－2－酮

將3－乙醯基－1－丙醇（3.000克，29.37毫莫耳）、第三丁基二甲基甲矽烷基氯（4.522克，30.00毫莫耳）及咪唑（5.004克，73.5毫莫耳）在DMF（40毫升）中所成之溶液，於40°C下加熱5小時，然後於室溫下攪拌66小時。加入水（60毫升），並將產物萃取至EtOAc（4x50毫升）中。混合有機萃出物，以水（2x50毫升）清洗之，以$MgSO_4$予以乾燥，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（己烷：EtOAc 9：1）進行純化處理，而得標題化合物（3.722克）。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 3.59（t，2H），2.49（t，2H），2.13（s，3H），1.76（m，2H）；0.86（s，9H），0.02（s，6H）；MS 217（M+1）。

步驟B

7－（第三丁基－二甲基－甲矽烷氧基）－2，4－二合氧基－庚酸乙酯

將草酸二乙酯（4.048克，37.7毫莫耳）加入0°C下的固態乙醇鈉（0.472克，69.3毫莫耳

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（251）

）中，接著緩慢加入5－（第三丁基－二甲基－甲矽烷氧基）－戊烷－2－酮（1.500克，69.3毫莫耳）。將所產生之橙色溶液於0°C下攪拌10分鐘，然後於室溫下攪拌3小時。以急驟層析法（19：1己烷：EtOAc至9：1 EtOAc：MeOH）進行純化處理，而得標題化合物（1.982克）；MS 317（M＋1）。

步驟C

5－〔3－（第三丁基－二甲基－甲矽烷氧基）－丙基〕－1H－吡唑－3－羧酸乙酯

將7－（第三丁基－二甲基－甲矽烷氧基）－2，4－二合氧基－庚酸乙酯（1.627克，51.4毫莫耳）及聯氨（17毫升，55毫莫耳）在EtOH中所成之溶液，迴流加熱6小時。抽真空濃縮該反應液。以急驟層析法（6：4己烷：EtOAc）進行純化處理，而得標題化合物（333毫克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 6.64（s，1H），4.37（q，2H），3.67（t，2H），2.85（t，2H），1.88（m，2H），1.38（t，3H），0.88（s，9H），0.05（s，6H）；MS 313（M＋1）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（252）

步驟D

5－（3－羥基－丙基）－1H－吡唑－3－羧酸乙酯

將5－〔3－（第三丁基－二甲基－甲矽烷氧基）－丙基〕－1H－吡唑－3－羧酸乙酯（327毫克，1.05毫莫耳）及氟化四丁基銨（288毫克，1.10毫莫耳）在THF（50毫升）中所成之溶液，於室溫下攪拌1小時。抽真空濃縮該反應混合物。以急驟層析法（EtOAc至EtOAc：MeOH 19：1）進行處理，而得標題醇（165毫克）。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 6.58（s，1H），4.35（q，2H），3.71（t，2H），2.84（t，2H），1.91（m，2H），1.36（t，3H）；MS 199（M+1）。

步驟E

5－（3－合氧基－丙基）－1H－吡唑－3－羧酸乙酯

將二甲亞碸（0.14毫升，1.9毫莫耳）緩慢加入－78°C下草醯氯（0.137毫升，1.08毫莫耳）在CH_2Cl_2（1毫升）及THF（1毫升）中所成之溶液中。予以攪拌5分鐘後，將該溶液滴入－78°C下5－（3－羥基－丙基）－1H－吡唑－3－羧酸乙酯（178毫克，0.898毫莫耳）在THF（10毫升）中所成之溶液中。攪拌該反應液0.5小時，並加入三乙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（253）

胺（0.64毫升）。攪拌所得之懸浮液40分鐘，然後溫暖至室溫。以CH_2Cl_2：己烷（1：4，40毫升）稀釋該反應液，並以10%含水硫酸氫鈉（15毫升）及後續之水（2x10毫升）清洗此混合物。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得標題醛。

^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ

9.82（s，1H），6.59（s，1H），

4.35（q，2H），3.06（m，2H），

2.84（t，2H），1.91（m，2H），

1.34（t，3H）；MS 197（M+1）。

製備例JJ1

〔5－（甲磺醯基胺基－甲基）－噻吩－2－基〕－醋酸甲酯

於10分鐘內將濃HCl（0.4毫升，4.8毫莫耳）滴入噻吩－2－基醋酸甲酯（2毫升，12.8毫莫耳）在1，4－二噁烷（10毫升）中所成之溶液中。加入氯化鋅（78毫克，0.57毫莫耳），並將此反應液排送至在45°C下預熱之水浴中，且予攪拌15分鐘。將HCl（氣體）吹入該溶液中2至3分鐘。反應溫度升高至約60°C。冷卻時，滴入37%含水甲醛（1.24毫升，16毫莫耳），溫度升至70°C。冷卻該反應液至室溫，並分份加入甲磺醯胺（1.25克，12.8毫莫耳）。攪拌該反應液3小時，然後倒入EtOAc（60毫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（254）

升）中。以水清洗有機溶液，並以ＥｔＯＡｃ（６０毫升）清洗水溶液。混合有機溶液，以鹽水清洗之，以$MgSO_4$予以乾燥，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（$CHCl_3$）進行純化處理，而得金色油狀之標題化合物（產率６９％）。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

６．８５（ｄ，１Ｈ），６．７０（ｄ，１Ｈ），

５．２０（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），

３．８０（ｓ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），

２．８０（ｓ，３Ｈ）。

製備例ＫＫ１

５－（３－溴－丙基）－苯並〔１，３〕二噁茂

步驟Ａ

３－苯並〔１，３〕二噁茂－５－基－丙－１－醇

將氫化鋰鋁（在ＴＨＦ中１Ｍ，３０毫升，３０毫莫耳）緩慢加入０°Ｃ下３－苯並〔１，３〕二噁茂－５－基－丙酸（５．８３克，３０毫莫耳）在ＴＨＦ中所成之溶液中。將該反應液溫暖至室溫，並予攪拌２小時。將該溶液分份加入由冰（２００克）與濃ＨＣｌ（２毫升）所成之混合物中。將產物萃取至ＥｔＯＡｃ中。以$MgSO_4$乾燥有機溶液，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（己烷：ＥｔＯＡｃ　６：４）進行純化處理，而得標題醇（４．５１克）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（255）

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
6.73-6.62（m，3H），
5.91（s，2H），3.66（t，2H），
2.63（t，2H），1.84（m，2H）。

步驟B

5-（3-溴-丙基）-苯並〔1，3〕二噁茂

依製備例O1步驟B中所述之程序，將3-苯並〔1，3〕二噁茂-5-基-丙-1-醇轉化爲標題溴化物。

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ
6.74-6.63（m，3H），
5.92（s，2H），3.37（t，2H），
2.69（t，2H），2.11（m，2H）。

製備例LL1

2-（3-碘-丙基）-呋喃

將對甲苯磺醯氯（11.4克，60毫莫耳）分份加入-15°C下3-呋喃-2-基-丙-1-醇（6.3克，50毫莫耳）在吡啶（40毫升）中所成之溶液中，並攪拌此反應液3小時。加入水（10x0.5毫升），並將此混合物倒入濃HCl（65毫升）與冰（200克）所成之混合物中。將該產物萃取至Et_2O中，並以$MgSO_4$乾燥此有機溶液，且予過濾及濃縮，而得黃色油。將該油加入NaI（9克，60毫莫耳）在丙酮（70

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（256）

毫升）中所成之混合物中，並攪拌此反應液１５小時。濾除不溶物，並抽真空濃縮濾液。以急驟層析法（己烷）進行純化處理，而得標題化合物（７．２克）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．３０（ｍ，１Ｈ），６．２８（ｍ，１Ｈ），

６．０４（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｔ，２Ｈ），

２．７５（ｔ，２Ｈ），２．１４（ｍ，２Ｈ）。

製備例ＭＭ１

３－（３－胺基－丙基）－苯甲酸甲酯鹽酸鹽

步驟Ａ

３－（３－第三丁氧羰基胺基－丙－１－炔基）－苯甲酸甲酯

依製備例Ｃ１步驟Ａ中所述之一般程序，將丙－２－炔基－胺基甲酸第三丁酯偶合至３－溴甲基苯甲酸酯上，而得標題化合物。ＭＳ　３０７（Ｍ＋１８）。

步驟Ｂ

３－（３－第三丁氧羰基胺基－丙基）－苯甲酸甲酯

依製備例Ｃ１步驟Ｂ中所述之一般程序，氫化３－（３－第三丁氧羰基胺基－丙－１－炔基）－苯甲酸甲酯，而得標題化合物。ＭＳ　３１１（Ｍ＋１８）。

步驟Ｃ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（257）

3－（3－胺基－丙基）－苯甲酸甲酯鹽酸鹽

將3－（3－第三丁氧羰基胺基－丙基）－苯甲酸甲酯（565毫克）在MeOH（25毫升）中所成之溶液冷卻至0°C，並以HCl（氣體）飽和此溶液。於室溫下攪拌該反應液1.5小時，並予抽真空濃縮，而得標題胺（399毫克）。MS 194（M+1）。

製備例NN1

〔3－（2－甲磺醯基胺基－乙基）－苯基〕－醋酸第三丁酯

步驟A

3－溴－苯基醋酸第三丁酯

將3－溴－苯基醋酸（5.00克，23.24毫莫耳）、第三丁醇（1.89克，25.57毫莫耳）、DMAP（3.12克，25.57毫莫耳）及DCC（5.27克，25.57毫莫耳）在CH_2Cl_2（150毫升）中所成之混合物，於室溫下攪拌24小時。過濾該反應液，並抽真空濃縮濾液。將餘留物溶於EtOAc中，並過濾此混合物。連續以5.5% HCl、水、飽和$NaHCO_3$及鹽水清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得標題化合物（5.64克）。

步驟B

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（258）

{2－〔2－（1，3－二合氧基－1，3－二氫－異吲哚－2－基）－乙烯基〕－苯基}－醋酸第三丁酯

將3－溴－苯基醋酸第三丁酯（5.64克，20.80毫莫耳）、N－乙烯基酞醯亞胺（3.60克，20.80毫莫耳）、二異丙基乙基胺（3.63克，28.08毫莫耳）、醋酸鈀（107毫克，0.478毫莫耳）及三鄰甲苯基膦（475毫克，1.56毫莫耳）在乙腈（10毫升）中所成之混合物，於90°C下攪拌20小時。將該反應液冷卻至室溫，並加入冰水（50毫升）。加入EtOAc（50毫升），並以5.5% HCl及後續之鹽水清洗有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（己烷：EtOAc 9：1至4：1）進行純化處理，而得標題化合物（1.95克）。MS 381（M+18）。

步驟C

{2－〔2－（1，3－二合氧基－1，3－二氫－異吲哚－2－基）－乙基〕－苯基}－醋酸第三丁酯

將10%碳上Pd（1.00克）加入{2－〔2－（1，3－二合氧基－1，3－二氫－異吲哚－2－基）－乙烯基〕－苯基}－醋酸第三丁酯（1.95克）在THF（50毫升）中所成之溶液中，並在50psi（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（259）

磅／平方英吋）下的帕爾搖晃器上氫化此反應液２４小時。經由ＴＨＦ之助透過塞里塑料濾除催化劑。抽真空移除揮發物，而得標題化合物（１．９７克）。

ＭＳ　３８３（Ｍ＋１８）。

步驟Ｄ

〔２－（２－胺基－乙基）－苯基〕－醋酸第三丁酯

將｛２－〔２－（１，３－二合氧基－１，３－二氫－異吲哚－２－基）－乙基〕－苯基｝－醋酸第三丁酯（１．９７克）及聯氨水合物（１．９７毫升）在ＥｔＯＨ（７５毫升）中所成之溶液，迴流加熱９０分鐘。濾除固體並抽真空濃縮濾液。將餘留物溶於ＥｔＯＡｃ（５０毫升）中，並以飽和$NaHCO_3$及後續之鹽水清洗此溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮。以急驟層析法（$CHCl_3$：ＭｅＯＨ　９７．５：２．５至９５：５至９：１）進行純化處理，而得標題胺（８５３毫克）。ＭＳ　２３６（Ｍ＋１）。

步驟Ｅ

〔３－（２－甲磺醯基胺基－乙基）－苯基〕－醋酸第三丁酯

將〔２－（２－胺基－乙基）－苯基〕－醋酸第三丁酯（４２２．５毫克，１．７９５毫莫耳）、三乙胺（９０８毫克，８．９７７毫莫耳）及甲磺醯氯（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（260）

２２６．２毫克，１．９７５毫莫耳）在CH_2Cl_2（２０毫升）中混合而成之混合物，於０°C下攪拌１８小時。連續以稀ＨＣｌ、水、飽和$NaHCO_3$及鹽水清洗該有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得標題磺醯胺（５３５毫克）。

ＭＳ　３３１（Ｍ＋１８）。

製備例００１

５－（３－甲磺醯基胺基－丙基）－呋喃－２－羧酸甲酯

將甲磺醯氯（８６毫克，０．７５毫莫耳）加入０°C下５－（３－胺基－丙基）－呋喃－２－羧酸甲酯鹽酸鹽（請參見製備例ＤＤ２）（１５０毫克，０．６８３毫莫耳）及三乙胺（０．３１３毫升，２．２５毫莫耳）在CH_2Cl_2（１５毫升）中所成之溶液中。於室溫下攪拌該反應液１８小時。連續以稀ＨＣｌ、水、飽和$NaHCO_3$及鹽水清洗該有機溶液。以$MgSO_4$乾燥該有機溶液，並予過濾及濃縮，而得標題磺醯胺（１５６毫克）。ＭＳ　２６２（Ｍ＋１）。

製備例ＰＰ１

５－（３－胺基－丙基）－四氫呋喃－２－羧酸甲酯鹽酸鹽

步驟Ａ

５－（３－第三丁氧羰基胺基－丙－１－炔基）－呋喃－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（261）

2－羧酸甲酯

利用製備例ＤＤ１步驟Ａ中所述之方法製得標題化合物。

步驟Ｂ

5－（３－第三丁氧羰基胺基－丙基）－四氫呋喃－２－羧酸甲酯及

5－（３－第三丁氧羰基胺基－丙基）－呋喃－２－羧酸甲酯

將１０％碳上鈀（８５０毫克）加入5－（３－第三丁氧羰基胺基－丙－１－炔基）－呋喃－２－羧酸甲酯（１．６９克）在ＭｅＯＨ（５０毫升）中所成之溶液中，並在５０　ｐｓｉ（磅／平方英吋）下的帕爾搖晃器上氫化此混合物１８小時。透過塞里塑料濾除催化劑，並抽真空移除揮發物。以急驟層析法（己烷：ＥｔＯＡｃ　４：１）進行處理，而得5－（３－第三丁氧羰基胺基－丙基）－呋喃－２－羧酸甲酯（４２２毫克，ＭＳ２８４Ｍ＋），且隨後獲得5－（３－第三丁氧羰基胺基－丙基）－四氫呋喃－２－羧酸甲酯（９０３毫克）。

步驟Ｃ

5－（３－胺基－丙基）－四氫呋喃－２－羧酸甲酯鹽酸鹽

依製備例ＤＤ２步驟Ｃ中所述之程序，由5－（３－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（262）

第三丁氧羰基胺基－丙基）－四氫呋喃－2－羧酸甲酯製得標題化合物。

製備例ＱＱ１

３－（１Ｈ－吲哚－３－基）－丙基胺

標題試劑化合物可利用 Jackson 在 J. Am. Chem. Soc., 52, 5029-5033, 1930 中所述之方法製得。

製備例ＲＲ１

２－（聯苯基－２－基氧基）－乙基胺

標題試劑化合物可利用ＧＢ　５２１５７５中所述之方法製得。

製備例ＳＳ１

２－（３－氯－苯基硫烷基）－乙基胺

標題試劑化合物可利用 Fed. Rep. Ger. Sci. Pharm., 56, 4, 229-234, 1988 中所述之方法製得。

製備例ＴＴ１

２－（４－氯－苯基硫烷基）－乙基胺

標題試劑化合物可利用 Can. J. Chem., 37, 325-329, 1959 中所述之方法製得。

製備例ＵＵ１

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（263）

3－（4－氯－苯基）－丙基胺

標題試劑化合物可利用 J. Med. Chem., 39, 25, 4942-4951, 1996 中所述之方法製得。

製備例ＶＶ1

4－苯乙基硫烷基－苯甲醛

標題試劑化合物可利用ＥＰ　３３２３３１中所述之方法製得。

製備例ＷＷ1

4－（2－合氧基－吡咯烷－1－基）－苯甲醛

標題試劑化合物可利用 Kukalenko 在 Chem. Heterocycl. Compd.（英譯）, 8, 43, 1972 中所述之方法製得。

製備例ＸＸ1

4－環己基－苄基胺

標題試劑化合物可利用 Meglio 等人在 Farmaco Ed. Sci.; IT; 35, 3, 191-202, 1980 中所述之方法製得。

製備例ＹＹ1

3－羥基－4－丙氧基－苯甲醛

標題試劑化合物可利用 Beke 在 Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 14, 325-8, 1958 中所述之方法製得。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（264）

製備例 Z-Z 1

5－苯基－呋喃－2－羧醛

標題試劑化合物可利用 D'Auria 等人在 Heterocycles, 24, 6, 1575-1578, 1986 中所述之方法製得。

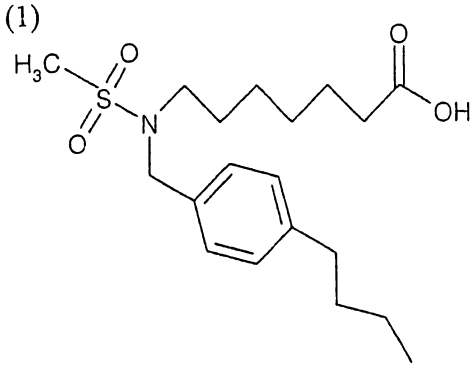
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

92.8.22 修正補充

附件 5A： 第 86119114 號專利申請案
中文補充頁 民國 92 年 8 月 22 日呈

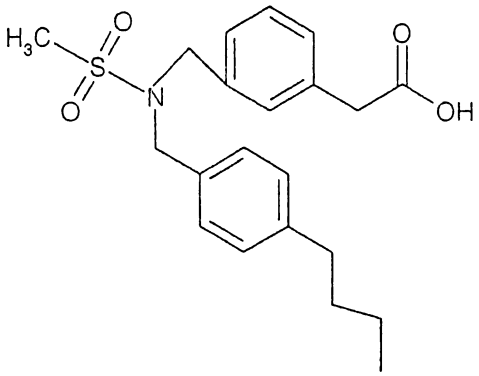
本案代表性化合物之代號與結構及對應於本案實施例編號（列有化學全名）係如下所列：

(1)



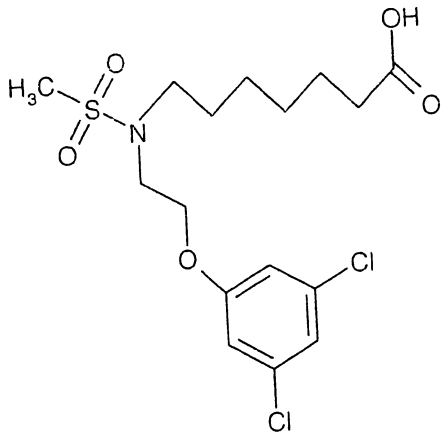
實施例1：CP-457894

(2)



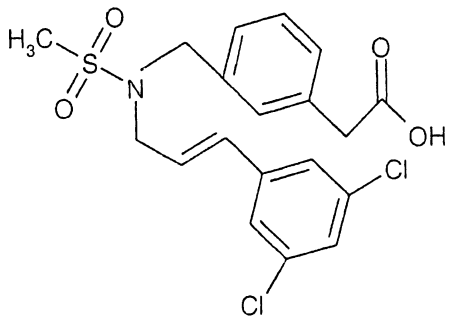
實施例2：CP-459310

(3)

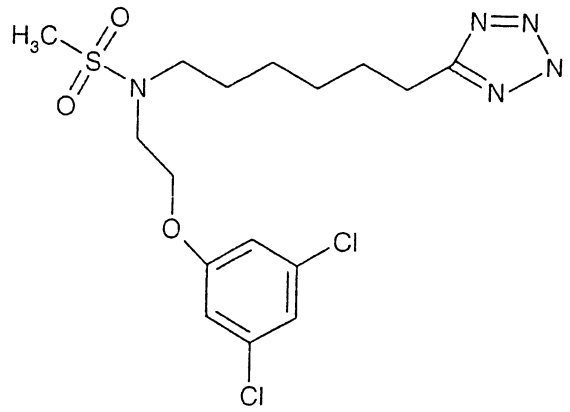


實施例３：CP-463755

(4)

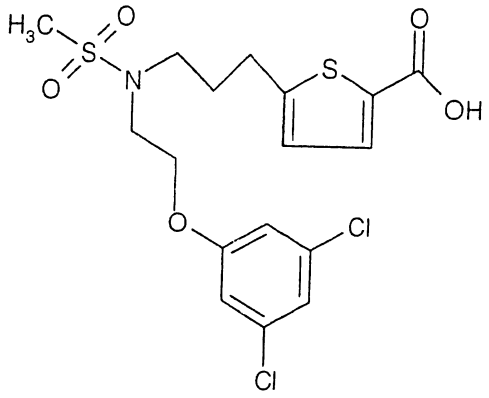


實施例１５：CP-464052

(5) 

實施例６１：CP-465958

(6)



實施例４２：CP-466004

562677

附件C：　　第86119114號專利申請案
中文補充藥理實驗數據　　民國89年2月呈

修正補充 88年2月3日

藥理報告

根據說明書(中文第101-102頁，英文第74頁)所載分析方法，得到如下數據。

實例編號	EP2 IC50(nM)
1	93.5
2	14
3	17
4	316
5	575
6	293
7	14
8	145
9	135
10	78.5
11	810
12	700
13	130
14	130.5
15	64
16	8.3
17	470
18	101.5
19	265
20	385
21	155
22	335
23	195
24	245
25	8.5
26	381.5
27	115
28	67.5
29	12.55
30	11
31	154
32	220
33	85.5
34	190
35	30.5
36	91.5
37	185
38	30.5
39	310
40	11
41	120
42	6.6
43	48.5
44	70.3
45	320

46	660
47	385
48	8.85
49	835
50	255
51	208
52	77.5
53	88.5
54	19.5
55	515
56	145
57	490
58	635
59	115
60	280
61	72.5
62	26
63	103
64	135
65	7.75
66	300
67	480
68	570
69	111.5
70	313
71	260
72	490
73	200
74	115
75	220
76	103
77	85
78	74.5
79	8.55
80	3.5
81	10.5
82	16.5
83	13.75
84	7.7
85	23
86	18.5
87	21.25
88	25.5
89	25.5
90	8.85
91	17
92	29.5
93	55
94	340
95	680
96	255

97	51
98	16.25
99	46
100	26
101	240
102	385
103	80.5
104	140
105	8.65
106	106
107	10.2
108	77
109	405
123	92.5
124	135
125	350
126	8.6
127	21.5
128	310
130	51.5
131	21.5
132	240
133	135
134	104
135	17
136	119.5
137	255
138	325
139	96
140	260
141	210
142	145
143	71.5
144	120
145	105.5
146	485
147	200
148	16.5
149	7.8
150	91
151	14.25
152	19.2
153	295
154	175
155	59
156	210
157	159
158	10.75
159	540
160	45.5
161	150

162	56.3
163	490
164	50
165	412.5
166	60.5
167	138
168	425
169	160
170	670
171	117
172	134.5
173	305
174	84.5
175	370
176	320
177	9.4
178	405
179	8.3
180	116
181	63.5
182	148
183	68
184	52
185	430
189	58
190	11.5
191	260
192	23
193	245
194	11.5
195	320
196	21
197	140
198	68.5
199	52
200	108.5
201	78
202	187.5
203	71.5
204	135
205	295
212	18.3
213	104

562677

N: 35769-12

92年8月22日修正補充

附件6: 原始藥理數據之中譯本

民國 92 年 8 月 22 日呈

研究法　　code： LI·18　　May.1 1997

目的:爲了測定 PGE2 化合物對 6 週齡雄性大鼠之局部合成代謝功效(近側脛骨)。

方法：總共 60 隻 6 週齡雄性大鼠之右近側脛骨的骨髓腔將被局部注射（10μL／每隻大鼠）

計劃表：

5/1 治療
5/8 將所有大鼠解剖
Calcein .5/1 或 5/6

終點：

組織形態：右脛骨

待測化合物：

Group 1	載劑	#1-8	載劑
Group 2	PGE2	#9-16	3mg/kg/天
Group 3	CP-481,896	#17-24a	3mg/kg/天
Group 4	CP-465,958	#25-31a	3mg/kg/天
Group 5	CP-472,984	#33-39a	3mg/kg/天
Group 6	PDF	#40-46	10μl/大鼠
Group 7	BGAL	#47-53	10μl/大鼠

June 27 97
7/2/97

562677

№ 35769-129

局部注射(18)

平均體重：140g

		Lot
載劑：	50 µl ETOH+ 950 µl H2O	
PGE2:	102 mg/0.42 mg*0.01=2.43 ml (121 µl ETOH+2301µl 食鹽水)	5340s
CP-481,896	40mg/0.42 mg*0.01=0.95ml (0 048 ml ETOH+0 904 ml dH2O)	38561-144
CP-465,958	99 mg/0.42*0 01=2.36 ml (0.120 ml ETOH+2 24 ml dH2O)	38561-050
CP-472,984	30 mg/0 42*0 01=0 71 ml (0 036ml ETOH+0 678ml dH2O)	22186-255-1

Witness

Date June 22 97
7/29/97

Sheet1

局部注射	1-May	8-May			1-May	8-May		
-18								
VEH	**B.W(g)**	**B.W(g) sac**	**notes**	**CP-472,984**	**B.W(g)**	**B.W(g) sac**	**notes**	
1	127	**186**		33	135	198		
2	135	207		34	144	219		
3	137	203		35	153	218		
4	150	204		36	156	229		
5	146	210		37	167	247		
6	148	214		38	176	253		
7	151	226		39	159	233		
8	123	195						
Mean	**139.6**	**205.6**		**Mean**	**155.7**	**228.1**		
sd	**10.8**	**12.0**		**sd**	**13.7**	**18.7**		
PGE2				**PDF**				
9	128	199		40	132	200	0.35ml Ketamine	
10	127	188		41	151	238		
11	136	204		42	124	死亡 2may		
12	132	206		43	147	220		
13	128	210		44	177	247		
14	120	186		45	135	208		
15	132	203		46	138	209		
16	120	190						
Mean	**127.9**	**198.3**		**Mean**	**143.4**	**220.3**		
sd	**5.7**	**9.1**		**sd**	**17.3**	**18.5**		
CP-481,896 3mg/kg/day				**BAL**				
17	134	207		47	151	222		
18	176	182		48	132	200		
19	123	185		49	137	186		
20	121	199		50	143	186		
21	123	189		51	127	192		
22	133	214		52	141	215		
23	129	196		53	148	201		
24	118							
24-a	125	182						
				Mean	**139.9**	**200.3**		
Mean	**131.3**	**196.0**		**sd**	**8.5**	**13.9**		
sd	**17.6**	**11.7**						
CP-465958 3mg/kg/day								
25	157	233						
26	146	226		32	死亡			
27	120	200		42	死亡			
28	126							
29	143	214						
30	120	182						
31	127	197						
29-a	134	192	tow time inj.					
Mean	**118.5**	**177.8**						
sd	**46.7**	**83.4**						

Signed [signature] Date June 27, 97

Witnessed [signature] Date 7/29/97

Witnessed Date

Sheet1

局部注射(18)-2					
載劑	新生骨體積	p- newB	CP-465,958 3	新生骨體積	p- newB
	(mm^2)	(mm^2)		(mm^2)	(mm^2)
1	0.696		25	3.77	1.6
2	0.444		26	1.632	0.449
3	0.177		27	4.003	0.281
4	0		28	2.16	0.668
5	0.773		29	4.515	2.37
6	0.091		29-a	3.93	0.325
7	0		30	1.98	0.518
8	0.708		31	3.26	3.02
mean	**0.361**		**mean**	**3.156**	**1.154**
SD	0.33		sd	1.09	1.05
sem	0.12		sem	0.38	0.37
			% V	774	
			T	-6.962	
PGE2 3mg/kg					
9	0.245				
10	0				
11	0.358				
12	0.219				
13	0.0185				
14	0.0527				
15	1.94				
16	0.353	0.089			
mean	**0.398**				
sd	0.64				
sem	0.23				
% V	10				
T	-0.146				
CP-481,896					
17	5.64	0.58			
18	4.75	0.617			
19	1.78	0.393			
20	4.74	2.64			
21	2.6	1.166			
22	1.81	4.42			
23	3.58	0.554			
24	3.78	1.39			
24-a	2.16	5.33			
mean	**3.427**	**1.899**			
sd	1.42	1.83			
sem	0.47	0.61			
% V	849				
T	-5.941				

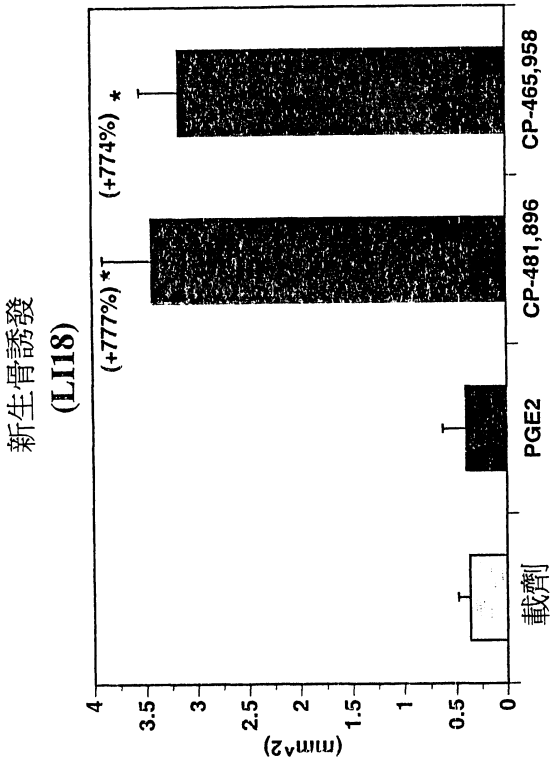
Signed [signature] Date June 27 97

Witnessed [signature] Date 7/29/97

Witnessed Date

562677

Nº 35769-132



Signed [signature] Date June 27 92.

Witnessed [signature] Date 7/29/97

Witnessed Date

研究法 code： LI 23 July 3, 1997

目的:爲了測定 PGE2 化合物對 6 週齡雄性大鼠之局部合成代謝功效(近側脛骨)。

方法：於第 0 天將計量好的溶液（10μL／每隻大鼠）注入 6 週齡雄性大鼠之右近側脛骨的骨髓腔。所有的大鼠於第 7 天解剖。

計劃表：

7/7 治療

7/14 將所有大鼠解剖

Groups 1-4 之 Calcein (10mg/kg)·7/11 與 7/13

終點：

Groups 1-4 與 Groups 7-11 組織形態與 pQCT：右近側脛骨

Groups 5-6： 生物機械測試：右近側脛骨

Group:

Part I. 組織形態與 pQCT:

Group 1	載劑		#1-10	n=10
Group 2	CP-457,894	0.3mg/kg	#11-20	n=10
Group 3	CP-457,894	13mg/kg	#21-30	n=10
Group 4	CP-457,894	3mg/kg	#31-40	n=10
生物機械測試：				
Group 5	載劑		#41-50	n=10
Group 6	CP-457,894	3mg/kg	#51-60	n=10
Part II. Part II 注射於骨膜表面：組織形態與 pQCT				
Group 7	載劑	0mg/kg	#61-66	n=6
Group 8	PGE2	3mg/kg	#67-72	n=6
Group 9	CP-457,894	3mg/kg	#73-78	n=6
Group 10	CP-463,755	3mg/kg	#79-84	n=6
Group 11	CP-457,958	3mg/kg	#85-90	n=6

July 24 97 7/29/97

562677

№ 42096- 18

LI-238 Sheet1

7/7/97

局部注射	Pre-treat B.W	Sac-B.W		Pre-treat B.W	Sac-B.W		Pre-treat B.W	Sac-B.W
	~~(7/3)~~ 7/7	(7/10)		(7/3)	(7/10)		(7/3)	(7/10)
載劑			~~CP-463,755 3mg/kg~~			CP-452,293 3mg/kg		
1	166		25	163		53	167	83
2	158		26	154		54	161	84
3	147	1mg/kg	27	155		55	166	
4	156		28	159		56	153	
5	181		29			57	172	85
6	166		30			58	177	86
7	149		31	166		59	170	87
8	168		32	159		60	172	88
10	~~169~~	3mg/kg				61	180	89
						62	155	90
~~Mean~~			~~Mean~~	#DIV/0!		Mean		
~~SD~~			~~SD~~	#DIV/0!		SD		
~~CP-463,755 3mg/kg/day~~			Vehicle			CP-463,755 3mg/kg		
9	169		33	168		63	171	
10	168		34	171		64	176	
11	183		35	158		65	166	
12	176		36	159		66	153	
13	166		37	166		67	180	
14	178		38	170		68	175	
15	174		39	168		69	164	
16	172		40			70	172	
			41	169		71	156	
			42	175		72	167	
~~Mean~~			~~Mean~~	~~#DIV/0!~~		~~Mean~~		
~~SD~~			~~SD~~	#DIV/0!		~~SD~~		
~~CP-463,755 1mg/kg~~			~~PGE2 3mg/kg~~			~~CP-463,950 3mg/kg~~		
17	153		43	157		73	163	
18	161		44	156		74	162	
19	176		45	154		75	174	
20	177		46	156		76	178	
21	166		47	166		77	175	=? leak out ?
22	168		48	171		78	—	
23	157		49	180		79	164	
24	160		50			80	167	
			51	170		81	169	
			52	152		82	166	
Mean			Mean			Mean		
SD			SD			SD		

VEH 897 0.3mg/kg VEH 897 3mg/kg VEH PGE2 CP 457 897 3mg/kg CP 463 755 3mg/kg

165 173 164 167 173 165 165

all give 0.2ml anesth.

boost (0.2ml) ++++ ++++ ++ ++++ ++++

boost (0.1ml) ++++ ||||

Total ketamine used . 22.5ml

Signed [signature] Date July 24 97

Witnessed [signature] Date 7/29/97

Witnessed Date

562677

N? 42096- 19

Sheet1

7/14/97

LI 23	Pre-treat B.W	Sac. B.W		Pre-treat B.W	Sac. B.W		Pre-treat B.W	Sac. B.W
	7-Jul	14-Jul	*	7-Jul	14-Jul		7-Jul	14-Jul
載劑		~~220~~	Vehicle			CP-463.755 3mg/kg		
1		~~205~~ 220	41		222	79		216
2		205	42		240	80		212
3		185	43		210	81		219
4		207	44		202	82		231
5		242	45		216	83		227
6		213	46		219	84		227
7		200	47		231	Mean		
8		Died ~~214~~	48		228	SD		
9		219	49		250	CP-465,958 3mg/kg		
10		229	50			85		224
Mean			Mean			86		228
SD			SD			87		233
CP-457,894 0.3 mg/kg			CP-457,894 3 mg/kg			88		224
11		248	51		232	89		225
12		238	52		204	90		
13		228	53		222	Mean		
14		238	54		218	SD		
15		243	55		223			
16		243	56		206			
17		222	57		227			
18		231	58		229			
19		240	59		234			
20		248	60		246			
Mean			Mean					
SD			SD					
CP-457,894 1 mg/kg			VEH					
21		235	61		243			
22		223	62		203			
23		221	63		239			
24		220	64		238			
25		211	65		208			
26		203	66		200			
27		212	Mean					
28		216	SD					
29		/	PGE2 3mg/kg					
30		/	67		288			
Mean			68		241			
SD			69		233			
CP-457,894 3 mg/kg			70		222			
31		222	71		225			
32		228	72		227			
33		232	Mean					
34		226	SD					
35		216	CP-457,894 3mg/kg					
36		223	73		221			
37		224	74		230			
38		224	75		234			
39		236	76		249			
40		/	77		243			
			78		/			
Mean			Mean					
SD			SD					

July 24 97

7/29/97

562677

№ 42096- 20

局部注射(23) July 7, 97

平均體重：175g

載劑:	50µl ETOH(100%) + 950µl H2O	
PGE2:	118mg/(0,175*3)*0 01ml = 2.25	Lot-5340am
	(0 112ml ETOH+2.14ml 食鹽水)	
CP-457,895 3mg/kg		
3mg/kg	84 5 mg/0,525mg*0.01 = 1 61ml	Lot-38782-080
1 mg/kg	取 0.3ml 貯液(3mg/kg)+0.6ml VEH	
0 3mg/kg	取 0 1ml 貯液(3mg/kg)+) 0.9ml VEH	
CP-463,755	41 4 mg/0,525mg*0.01 = 0.79 ml	Lot-34867-144-01
	(0 04ml ETOH+0.75ml H2O)	
CP-465,958	34.6 mg/0 525mg*0 01 = 0.66	Lot-38561-050
	(0 033 ml ETOH+0 626ml H2O)	

July 24 97

7/29/97

局部注射

	#	Tot_cnt (mg/mm)	Tot_den (mg/cm^3)	Tot_area (mm^2)	CrtSub_cnt (mg/mm)	CrtSub_den (mg/cm^3)	CrtSub_area (mm^2)	Trab_cnt (mg/mm)	Trab_den (mg/cm^3)	Trab_area (mm^2)	Crt_cnt (mg/mm)	Crt_den (mg/cm^3)	Crt_area (mm^2)	Crt_thk (mm)	Peri_c (mm)	Endo_c (mm)	t
載劑	1	5.74	423.8	13.53	3.96	537.8	7.36	1.32	271.4	4.87	3.19	619.4	5.15	0.471	12.398	9.435	8
	2	5.25	393.8	13.32	3.83	516.3	7.42	1.07	218.2	4.9	3.04	619.9	4.9	0.444	12.444	9.655	8
	3	5.02	367.7	13.65	3.64	478.8	7.6	1.01	201.4	5.03	2.75	582.6	4.72	0.419	12.596	9.965	8
	4	4.88	438.9	11.11	3.52	578.3	6.09	1.01	250.8	4.03	3.07	646.5	4.75	0.488	11.273	8.206	6
	5	6.32	366.1	17.26	4.34	456.5	9.51	1.47	232.7	6.3	3.14	570.5	5.51	0.433	14.093	11.373	11
	6	5.15	387.2	13.29	3.84	517.8	7.42	0.97	196.2	4.93	3.08	624.5	4.93	0.446	12.459	9.655	8
	7	4.28	360.3	11.87	3.37	513.1	6.57	0.57	130	4.36	2.74	651.3	4.21	0.403	11.719	9.19	6
	9	4.91	386.4	12.72	3.68	521.6	7.05	0.88	188	4.69	3.05	603.6	5.06	0.474	12.15	9.17	7
	10	4.99	338.6	14.74	3.65	449.5	8.11	0.89	166	5.36	2.74	591.6	4.63	0.393	13.012	10.54	8
	mean	5.1711	384.7556	13.4989	3.7589	507.7444	7.4589	1.0211	206.0778	4.9411	2.9778	612.2111	4.8733	0.4412	12.4604	9.6877	7.7778
	sd	0.5759	31.4522	1.7590	0.2807	40.5163	0.9679	0.2590	43.2479	0.6391	0.1818	27.5706	0.3638	0.0326	0.7944	0.8959	1.4814
	sem	0.1920	10.4841	0.5863	0.0936	13.5054	0.3226	0.0863	14.4160	0.2130	0.0606	9.1902	0.1213	0.0109	0.2648	0.2986	0.4938
CP-457,894	11	6.23	394	15.8	4.3	496.5	8.66	1.43	248.7	5.75	3.31	587.9	5.63	0.47	13.457	10.504	10
0.3mg/kg	12	6.14	422.5	14.53	4.19	529.9	7.9	1.45	276.5	5.24	3.43	590.6	5.81	0.518	12.85	9.595	9
	13	6.13	388.6	15.77	4.33	495.3	8.75	1.38	238.3	5.78	3.29	607	5.42	0.448	13.514	10.701	10
	14	6.28	452.7	13.87	4.28	566.1	7.57	1.52	305.1	5	3.72	613.6	6.06	0.56	12.565	9.044	9
	15	5.93	374.7	15.83	4.32	488.4	8.84	1.21	207.8	5.84	3.24	607.7	5.33	0.436	13.584	10.843	10
	16	5.62	359.1	15.65	3.96	462.1	14.26	1.16	203.4	5.69	2.91	585.4	4.97	0.41	13.386	10.807	9
	17	5.28	369.2	14.29	3.53	471.7	7.48	1.16	234.9	4.93	2.64	576.8	4.57	0.408	12.49	9.927	7
	18	5.75	349.1	16.47	4.21	454.1	9.26	1.19	193	6.15	3.01	585.1	5.15	0.407	13.916	11.357	11
	19	6.17	394.1	15.65	4.26	488.6	8.72	1.5	258.9	5.78	3.16	589	5.36	0.443	13.5	10.719	10
	20	6.08	365.9	16.62	4.19	453.6	9.23	1.43	234.1	6.12	2.88	559	5.15	0.408	13.889	11.323	10
	mean	5.9610	386.9900	15.4480	4.1570	490.6300	9.0670	1.3430	240.0700	5.6280	3.1590	590.2100	5.3450	0.4508	13.3151	10.4820	9.5000
	sd	0.3194	31.2816	0.9157	0.2449	35.2470	1.9319	0.1461	34.4032	0.4290	0.3102	16.1417	0.4258	0.0520	0.5079	0.7436	1.0801
	sem	0.1010	9.8921	0.2896	0.0774	11.1461	0.6109	0.0462	10.8792	0.1357	0.0981	5.1045	0.1347	0.0164	0.1606	0.2351	0.3416
	%veh	15.2750	0.5807	14.4390	10.5912	-3.3707	21.5597	31.5234	16.4949	13.9015	6.0858	-3.5937	9.6785	2.1707	6.8589	8.1994	22.1429
	t	-3.751	-0.1551	-3.0776	-3.3029	0.9849	-2.2513	-3.3838	-1.9059	-2.7777	-1.5295	2.1508	-2.5803	-0.4741	-2.8251	-2.1114	-2.9178
CP-457,894	21	6.93	466.9	14.84	4.75	576.7	8.24	1.79	327.3	5.48	4.55	592.1	7.69	0.705	13.128	8.701	12.0
1.0mg/kg	22	7.3	400.9	18.2	5.05	509.0	9.93	1.63	248.2	6.57	3.99	577.9	6.9	0.544	14.4	10.982	14.0
	23	6.41	441.8	14.5	4.42	545.2	8.11	1.61	299.1	5.39	3.83	599.3	6.39	0.568	13.026	9.456	10.0
	24	6.62	469.5	14.11	4.59	605.3	7.75	1.5	293.0	5.12	4.58	608.2	7.69	0.74	12.716	8.066	11.0
	25	6.51	509.4	12.78	4.65	612.4	7.6	1.55	360.2	4.3	4.7	610.6	7.69	0.789	12.228	7.272	10.0
	26	5.35	468.7	12.47	4.12	589.8	6.99	1.42	306.9	4.63	3.87	617.8	6.27	0.618	12.087	8.206	8.0
	27	6.28	466.2	13.47	4.21	564.9	7.45	1.69	341.7	4.93	3.84	597.9	6.42	0.607	12.474	8.657	9.0
	28	7.18	475.4	15.11	4.84	590.3	8.2	1.82	334.6	5.45	4.58	609.4	7.51	0.686	13.099	8.788	12.0
	mean	6.6350	462.3500	14.4350	4.5913	574.2000	8.0338	1.6263	313.8750	5.2338	4.2550	601.6500	7.0700	0.6571	12.8948	8.7660	10.7500
	sd	0.4833	30.9594	1.7903	0.3179	34.6458	0.8759	0.1378	34.9406	0.6823	0.4040	12.6420	0.6437	0.0863	0.7256	1.0980	1.9086
	sem	0.1709	10.9458	0.6330	0.1124	12.0370	0.3097	0.0487	12.3534	0.2412	0.1428	4.4696	0.2276	0.0305	0.2565	0.3882	0.6748
	%veh	28.3090	20.1672	6.9347	22.1438	13.0884	7.7071	59.2628	52.3090	5.9225	42.8918	-1.7251	45.0752	48.9329	3.4855	-9.5138	38.2143
	t	-5.3567	-4.8072	-1.0185	-5.3377	-3.4543	-1.208	-5.7609	-5.3413	-0.8532	-7.6841	0.9763	-7.9617	-6.2153	-1.1069	1.7636	-3.3299
CP-457,894	31	10.81	499.4	21.65	8.3	575.7	14.41	1.95	343.1	5.69	8.32	575.2	14.47	1.191	15.894	8.412	30.0
3.0mg/kg	32	9.9	495.3	19.98	7.16	572.8	12.5	2.08	369.7	5.63	7.22	571.7	12.63	1.078	15.096	8.321	24.0
	33	7.62	451.1	16.89	5.14	542.1	9.48	2.07	331.0	6.27	4.55	577.6	7.87	0.656	14.066	9.946	15.0
	34	8.76	527.9	16.59	6.98	599.1	11.66	1.39	359.4	3.88	7.0	598.7	11.69	1.117	13.971	6.951	18.0
	35	7.66	533.4	14.35	5.95	608.4	9.78	1.6	381.1	3.57	5.96	607.9	9.81	1.0	12.953	6.672	13.0
	36	8.34	567.7	14.68	7.15	618.0	11.57	0.87	388.5	2.24	7.15	618.0	11.57	1.252	13.172	5.306	15.0
	37	7.89	505.1	15.62	5.75	619.1	9.29	1.77	335.4	5.27	5.8	617.9	9.39	0.869	13.528	8.066	15.0
	38	8.96	514.5	17.41	6.65	612.2	10.87	1.85	351.7	5.27	6.67	611.9	10.9	0.975	14.24	8.113	19.0
	39	8.42	486.2	17.32	6.18	595.3	10.38	1.82	317.0	5.75	6.21	594.5	10.45	0.92	14.24	8.457	18.0
	mean	8.7067	508.9556	17.1656	6.5844	593.6333	11.1044	1.7111	352.9889	4.8411	6.5422	597.0444	10.9756	1.0064	14.1289	7.8049	18.5556
	sd	1.0651	32.7792	2.3721	0.9423	25.6150	1.6456	0.3840	23.8725	1.3174	1.0715	18.4372	1.9239	0.1809	0.9195	1.3259	5.3645
	sem	0.3550	10.9264	0.7907	0.3141	8.5383	0.5485	0.1280	7.9575	0.4391	0.3572	6.1457	0.6413	0.0603	0.3065	0.4420	1.7882
	%-veh	68.3713	32.2802	27.1627	75.1700	16.9158	48.8753	67.5734	71.2892	-2.0238	119.7015	-2.4774	125.2166	128.1038	13.3899	-19.4348	138.5714
	t	-8.7602	-8.202	-3.7248	-8.6211	-5.3754	-5.7285	-4.4692	-8.9219	0.2049	-9.8395	1.3718	-9.3498	-9.2226	-4.1192	3.5297	-5.8098

562677

№ 42096- 22

Sheet1

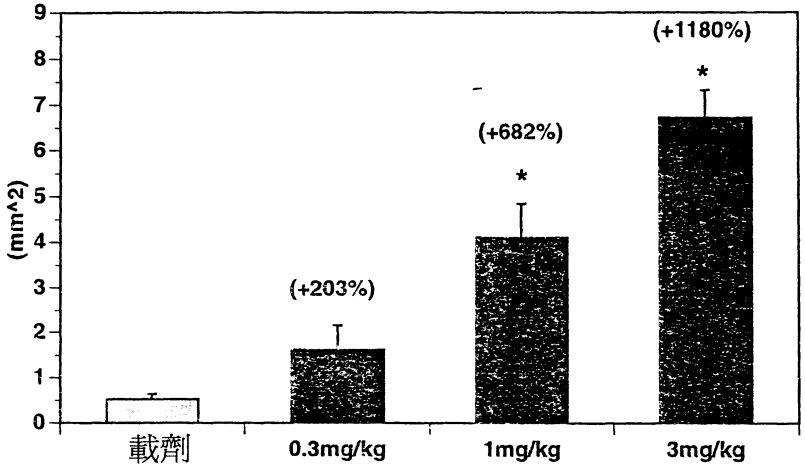
局部注射(23)							
載劑	新生骨面積 (mm^2)	骨膜表面之新生骨面積	總新生骨面積	CP-457,894 3mg/kg	新生骨面積 (mm^2)	骨膜表面之新生骨面積	總新生骨面積
1	0.653		0.653	31	1.2	7.35	8.55
2	0.34		0.34	32	9.1	0.385	9.485
3	0.403		0.403	33	7.77	0	7.77
4	0.808		0.808	34	1.48	3.58	5.06
5	0.531		0.531	35	7.91	0	7.91
6	0.562		0.562	36	4.76	0.344	5.104
7	0.238		0.238	37	3.02	2.29	5.31
9	1.2		1.2	38	2.32	4.35	6.67
10	0		0	39	3.6	1.13	4.73
mean	**0.526**		**0.526**	**mean**	**4.573**	**2.159**	**6.732**
SD	0.35		0.35	sd	2.98	2.52	1.76
sem	0.12		0.12	sem	0.99	0.84	0.59
				% V	769		1180
				T	-4.041		-10.369
CP-457,894			新生骨面積				
0.3mg/kg			(mm^2)				
11	1.044		1.044				
12	1.02		1.02				
13	4.11		4.11				
14	4.8	0.36	5.16				
15	1.57		1.57				
16	0.13		0.13				
17	0.537		0.537				
18	0.338		0.338				
19	1.62		1.62				
20	0.782		0.782				
mean	**1.595**		**1.631**				
sd	1.59		1.67				
sem	0.50		0.53				
% V	203		210				
T	-1.970		-1.940				
CP-457,894							
1 mg/kg							
21	3.3		3.3				
22	4.02	0.249	4.269				
23	2.42		2.42				
24	2.22		2.22				
25	2.06		2.06				
26	5.48	0.157	5.637				
27	4.81		4.81				
28	8.18		8.18				
mean	**4.061**		**4.112**				
sd	2.08		2.09				
sem	0.73		0.74				
% V	672		682				
T	-5.047		-5.080				

Signed [signature] Date July 24 97

Witnessed [signature] Date 7/29/97

Witnessed Date

新生骨誘發
(局部注射 23)



CP-457,894

*：p<0.05Vs.載劑組

562677

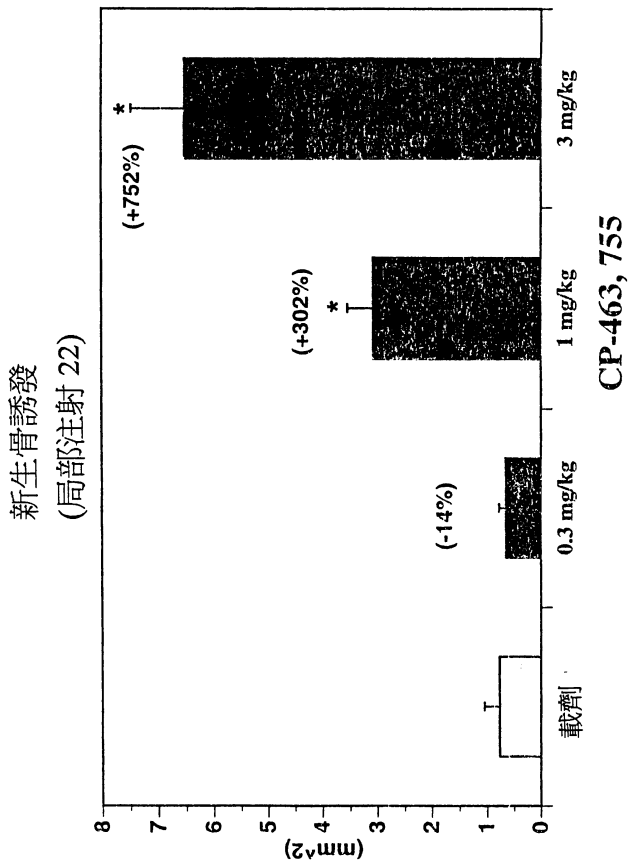
Nº 42096- 24

LI-23:近側脛骨之機械測試結果 7/23/97, HZK

		凹口測試	
	動物#	最大負載 (N)	硬度 (N/mm)
載劑	41	8 840	142 000
	42	2 840	35 000
	43	9 520	161 000
	44	5 380	80 000
	45	5 080	73 000
	46	2 820	45 000
	47	3 820	53 000
	48	12 400	202 000
	49	9 670	126 000
	MEAN	**6.71**	**101.89**
	SD	**3.47**	**58.22**
	SEM	**1.16**	**19.41**
CP-457,894 3 mg/kg	51	16 640	192 000
	52	32 880	412 000
	53	21 600	493 000
	54	17.280	206 000
	55	14 880	105.000
	56	45 000	344 000
	57	24 400	507 000
	58	32 880	348 000
	59	29 200	379 000
	60	17 200	65 000
	MEAN	**25.20**	**305.10**
	SD	**9.70**	**155.14**
	SEM	**3.07**	**49.06**
	% NT	275 6	199 4
	t	-5 4039	-3 6937
	p	0 0000	0 0018

July 29 97

7/29/97



*：p<0 05Vs.載劑組

July 24 97
7/29/97

562677

№ 42096- 14

U22 pQCT

局部注射#22 Pqct

	#	Tot_cnt (mg/mm)	Tot_den (mg/cm^3)	Tot_area (mm^2)	CrtSub_cnt (mg/mm)	CrtSub_den (mg/cm^3)	CrtSub_area (mm^2)	Trab_cnt (mg/mm)	Trab_den (mg/cm^3)	Trab_area (mm^2)	Crt_cnt (mg/mm)	Crt_den (mg/cm^3)	Crt_area (mm^2)	Crt_thk (mm)	Pen_c (mm)	Endo_c (mm)	I
載劑	1	6.22	380.3	16.35	4.39	483	9.08	1.38	229.8	6.02	3.33	590.5	5.63	0.456	13.779	10.913	11
	2	7.08	386	18.35	4.99	498.4	10.02	1.47	221.4	6.63	3.84	595.2	6.45	0.5	14.466	11.323	14
	3	7.03	407.9	17.23	5.1	534.7	9.54	1.44	227.9	6.33	4.11	628.8	6.54	0.524	14.12	10.825	13
	4	5.62	377	14.9	4.3	512.9	8.39	0.96	173.6	5.54	3.41	629.3	5.42	0.46	13.229	10.34	10
	5	6.19	345.8	17.89	4.46	453.7	9.84	1.17	179.6	6.54	3.12	592.7	5.27	0.403	14.347	11.815	12
	6	6.67	406.3	16.41	4.73	522.7	9.05	1.44	240.3	5.99	3.67	611.1	5.81	0.474	13.751	10.772	11
	7	6.71	372.5	18.01	4.79	474.6	10.08	1.5	223.5	6.69	3.5	589.2	5.93	0.453	14.518	11.671	13
	8	6.71	354.8	18.92	4.51	445.9	10.11	1.5	222.6	6.72	3.17	569.8	5.57	0.421	14.544	11.897	12
	mean	6.5388	378.8250	17.2575	4.6588	490.7375	9.5138	1.3575	214.8375	6.3075	3.5188	603.3250	5.8275	0.4614	14.0943	11.1946	12.0000
	sd	0.4894	21.9254	1.3106	0.2901	32.0862	0.6217	0.1929	24.3880	0.4222	0.3389	23.1824	0.4611	0.0391	0.4706	0.5667	1.3093
	sem	0.1730	7.7518	0.4634	0.1026	11.3442	0.2198	0.0682	8.6225	0.1493	0.1198	8.1962	0.1630	0.0138	0.1664	0.2003	0.4629
CP-463,755	9	6.18	387.3	15.96	4.61	526.3	8.75	1.09	187	5.81	3.58	639	5.6	0.464	13.528	10.612	10
0.3mg/kg	10	6.85	410.9	16.68	4.78	513.1	9.33	1.65	266.5	6.18	3.85	604.8	6.36	0.515	13.957	10.719	12
	11	6.87	425.6	16.14	4.73	515.3	9.17	1.83	300.7	6.09	3.83	588.2	6.51	0.535	13.847	10.486	12
	12	6.38	423.5	15.08	4.68	553.6	8.45	1.35	241.1	5.6	3.91	624	6.27	0.541	13.287	9.888	11
	13	5.9	342.1	17.26	4.39	455.7	9.63	1.07	167.2	6.39	3.29	585	5.63	0.44	14.187	11.424	12
	14	6.12	376.6	16.26	4.24	474.2	8.93	1.36	229.9	5.9	3.15	583.9	5.39	0.439	13.654	10.895	10
	15	6.91	394.8	17.5	4.95	502.8	9.84	1.56	238.8	6.54	3.78	603	6.27	0.489	14.347	11.273	13
	16	6.54	413.2	15.83	4.73	529.6	8.93	1.45	246.4	5.9	3.76	640.9	5.87	0.484	13.654	10.612	11
	mean	6.4688	396.7500	16.3388	4.6388	508.8250	9.1288	1.4200	234.7000	6.0513	3.6438	606.6000	5.9875	0.4884	13.8076	10.7386	11.3750
	sd	0.3859	28.0420	0.7880	0.2258	31.3037	0.4602	0.2622	42.1163	0.3115	0.2811	23.4021	0.4175	0.0397	0.3495	0.4780	1.0607
	sem	0.1364	9.9143	0.2786	0.0798	11.0675	0.1627	0.0927	14.8904	0.1101	0.0994	8.2739	0.1476	0.0140	0.1236	0.1690	0.3750
	%veh	-0.9190	4.7317	-5.3238	-0.4293	3.6858	-4.0468	4.6041	9.2454	-4.0626	3.5524	0.8743	2.7456	5.8521	-2.0336	-4.0734	-5.2083
	t	0.2723	-1.4243	1.6993	0.1539	-1.1413	1.4078	-0.543	-1.1543	1.3815	-0.8029	-0.4529	-0.7276	-1.3698	1.3829	1.7397	1.0491
CP-463,755	17	8.32	533.6	15.59	6.4	694.3	10.6	1.46	394.3	3.69	6.53	600.7	10.87	1.089	13.401	6.557	15.0
1.0mg/kg	18	7.34	482.7	15.2	5.13	598.8	8.57	1.86	327.6	5.69	4.98	609.7	8.17	0.739	13.386	8.745	13.0
	19	7.47	462.2	16.17	5.04	573.7	8.78	1.89	322.9	5.84	4.8	588.9	8.14	0.721	13.556	9.023	14.0
	20	9.32	450.8	20.68	6.39	561.6	11.38	2.31	305.3	7.57	6.09	574.7	10.6	0.925	15.433	10.247	23.0
	21	7.38	419.9	17.62	4.68	506.9	9.23	1.88	307.6	6.12	3.68	567.8	6.48	0.53	13.389	10.558	12.0
	22	7.56	446.9	16.92	5.05	546.5	9.23	1.94	317.4	6.12	4.48	582.4	7.69	0.649	13.389	9.811	14.0
	23	8.37	499.7	16.74	5.76	612.2	9.42	2.09	356.2	5.87	5.42	610.3	9.54	0.853	13.861	8.502	16.0
	24	11.12	512.8	21.68	8.09	600.4	13.47	2.48	369.3	7.43	8.12	599.8	13.53	1.079	15.93	9.149	29.0
	mean	8.3600	475.9500	17.5750	5.8175	575.3500	10.0850	1.9888	337.5750	6.7963	5.5625	591.7875	9.3775	0.8106	14.1681	9.0740	17.0000
	sd	1.3079	38.1936	2.3657	1.1209	36.0211	1.6606	0.3105	32.1451	2.8957	1.3866	15.9062	2.2432	0.1962	0.9658	1.2479	5.9040
	sem	0.4624	13.5035	0.8364	0.3963	12.7354	0.5871	0.1098	11.3650	1.0238	0.4902	5.6237	0.7931	0.0694	0.3415	0.4412	2.0874
	%veh	28.0490	25.6385	1.8398	24.8726	17.2827	6.0045	46.5099	57.1304	7.7487	58.0817	-1.9123	60.9191	75.6976	0.5241	-18.3432	41.6667
	t	-3.4837	-5.9127	-0.3144	-2.6471	-4.7831	-0.8558	-4.6401	-8.2271	-0.4404	-3.7854	1.1372	-4.0936	-4.6085	-0.1836	4.125	-2.1844
2P-463,755	26	9.81	510.1	19.23	7.67	596.3	12.87	1.6	333.3	4.81	7.69	596.0	12.9	1.138	14.906	7.753	23.0
3.0mg/kg	27	9.18	498.5	18.41	6.86	591.3	11.26	1.98	350.9	5.63	6.69	590.7	11.32	0.987	14.57	8.367	20.0
	28	7.83	462.9	16.92	5.37	565.0	9.51	2.08	338.9	6.33	4.97	586.2	8.48	0.715	14.106	9.615	16.0
	29	8.55	512.6	16.68	6.32	621.1	10.17	1.76	335.9	5.24	6.35	620.1	10.23	0.931	13.916	8.066	17.0
	30	7.85	491.8	15.96	5.39	593.7	9.08	2.02	360.2	5.6	5.44	592.6	9.17	0.838	13.584	8.321	15.0
	31	10.65	538.5	19.77	8.27	582.7	15.23	1.33	409.4	3.24	8.97	581.0	15.44	1.443	15.234	6.168	26.0
	mean	8.9783	502.4000	17.8283	6.7133	591.6833	11.3533	1.7950	353.1000	5.1417	6.6850	594.4333	11.2567	1.0087	14.3900	8.0483	19.5000
	sd	1.1227	25.1172	1.5302	1.3623	18.3498	2.3368	0.2904	29.9949	1.0580	1.4721	13.6145	2.5816	0.2558	0.5270	1.1183	4.3243
	sem	0.3742	8.3724	0.5101	0.4541	6.1166	0.7789	0.0968	9.9983	0.3527	0.4907	4.5382	0.8605	0.0853	0.2090	0.3728	1.4414
	%veh	37.5199	32.6206	3.3077	44.1016	20.5702	19.3360	32.2284	64.3568	-18.4833	89.9822	-1.4738	93.1646	118.6219	2.0700	-28.1054	62.5900
	t	-5.3583	-10.3022	-0.7865	-3.8932	-7.9576	-2.9137	-3.4282	-9.8935	2.7339	-5.5371	0.9622	-5.4556	-5.567	-1.024	6.7626	-4.4038

July 24 97

LI-22:近側脛骨之機械測試結果

凹口測試

	動物#	最大負載 (N)	硬度 (N/mm)
載劑	33	6 140	53 000
	34	4 920	113 000
	35	11 200	89 000
	36	13 040	165 000
	38	6 640	74 000
	39	6 400	78 000
	40	6 320	84 000
	MEAN	**7.81**	**93.71**
	SD	**3.04**	**36.20**
	SEM	**1.01**	**12.07**
PGE2 3 mg/kg	43	7 560	133 000
	44	22 640	373 000
	45	6 960	85 000
	46	14 000	171 000
	47	12 080	155 000
	48	8 600	99 000
	49	5 680	67 000
	50	8 120	138 000
	MEAN	**10.71**	**152.63**
	SD	**5.55**	**95.83**
	SEM	**1.96**	**33.88**
	%	37 1	62 9
	t	-1 321	-1 6393
	p	0 2421	0.1505
CP-452,293 3 mg/kg	53	16 720	288 000
	54	34 560	382 000
	55	25 600	324 000
	56	20 200	228 000
	57	36 480	256 000
	58	17 520	206 000
	59	20 400	396 000
	60	38 560	358 000
	61	7 280	64 000
	62	32 160	354 000
	MEAN	**24.95**	**285.60**
	SD	**10.23**	**101.39**
	SEM	**3.23**	**32.06**
	%	219 5	204 8
	t	-4 5564	-5 0742
	p	0 0007	0 0003

July 24 97

7/29/97

562677

№ 42096- 16

LI-22:近側脛骨之機械測試結果 7/23/97, HZK

	動物#	凹口測試 最大負載 (N)	硬度 (N/mm)
CP-463,755	63	32 780	454 000
3 mg/kg	64	31 200	486 000
	65	22.320	273 000
	66	5 440	60.000
	67	23 520	477 000
	68	38 080	674 000
	69	37 280	475 000
	70	31 360	513 000
	71	33 520	363 000
	72	31 520	308 000
	MEAN	**28.70**	**408.30**
	SD	**9.61**	**166.86**
	SEM	**3.04**	**52.77**
	% NT	267.6	335 7
	t	-5 8856	-5 205
	p	0 0001	0 0002
CP-465,958	74	17 200	247 000
3 mg/kg	75	32 080	371 000
	76	19 840	52 000
	77	20 080	111 000
	78	24.320	340.000
	79	11 780	118 000
	80	27 200	213 000
	82	17 280	66 000
	MEAN	**21.22**	**189.75**
	SD	**6.41**	**122.41**
	SEM	**2.27**	**43.28**
	%	171 8	102 5
	t	-5.0467	-1.9925
	p	0 0002	0 0677

Signed [signature] Date July 29:97

Witnessed [signature] Date 7/29.197

Witnessed Date

562677

№ 42096- 10

局部注射(22) July 3, 1997

平均體重:220g

		Lot
載劑:	50 µl ETOH+ 950 µl H2O	
PGE2:	113 mg/0 66 mg*0 01=1.71ml (86 µl ETOH+1630 µl 食鹽水)	5340am
CP-452,293	45 5mg mg/0.66 mg*0 01=.0 69 ml (0 034 ml ETOH+0.655 ml dH2O)	34867
CP-465,958	92 4 mg/.66 mg*0 01=1 4 ml (0.07ml ETOH+1 33 ml H20)	38561-050
CP-463,755		34867-103-01
3mg/kg	135 mg/0.66*0.01=2.05 (0.103ml ETOH+1.95 ml H20)	
1mg/kg	0.2ml 貯液+0.4ml 載劑	
0.3 mg/kg	0 07ml 貯液+0 63ml 載劑	

Signed [signature] Date July 24 97

Witnessed [signature] Date 7/29/97

Witnessed Date

研究法　　code： LI.23　　July 3, 1997

目的：爲了測定 PGE2 化合物對 6 週齡雄性大鼠之局部合成代謝功效（近側脛骨）。

方法：於第 0 天將計量好的溶液（10μL／每隻大鼠）注入 6 週齡雄性大鼠之右近側脛骨的骨髓腔。所有的大鼠於第 7 天解剖。

計劃表：

7/3 治療

7/10 將所有大鼠解剖

Groups 1-4 之 Calcein (10mg/kg)·7/7 與 7/9 *首次變更 calcein 注射時程，第 4 天與第 6 天（之前爲第 1 天與第 5 天）

終點：

Groups 1-4：組織形態與 pQCT：右近側脛骨

Groups 5-9：機械測試：右近側脛骨

Groups:

Part I. 組織形態與 pQCT:

Group 1	載劑	#1-8		n=8	Calcein 注射 0 3ml/rat sc
Group 2	CP-463,755	#9-16	0.3mg/kg	n=8	
Group 3	CP-463,755	#17-24	1mg/kg	n=8	
Group 4	CP-463,755	#25-32	3mg/kg	n=8	

Part II. 生物機械測試

Group 5	載劑	#33-42	0mg/kg	n=10
Group 6	PGE2	#43-52	3mg/kg	n=10
Group 7	CP-452,293	#53-62	3mg/kg	n=10
Group 8	CP-463,755	#63-72	3mg/kg	n=10
Group 9	CP-465,958	#73-82	3mg/kg	n=10

July 24 97

7/29/97

562677

No 42096- 11

Sheet1 J-22

L 2 22

局部注射	Pre-treat B.W (7/3)	Sac-B.W (7/10)		Pre-treat B.W (7/3)	Sac-B.W (7/10)		Pre-treat B.W (7/3)	Sac-B.W (7/10)
載劑			CP-463,755 3mg/kg			CP-452,293 3mg/kg		
1	230	278	25	212	261	53	229	267
2	243	301	26	226	276	54	220	262
3	248	310	27	227	279	55	227	290
4	212	250	28	240	292 284	56	234	281
5	228	287	29	232	Take left Tibia	57	210	256
6	223	280	30	229	288	58	223	284
7	218	284	31	238	297	59	198	247
8	236	307	32	no	/	60	245	308
						61	233	293
						62	212	267
Mean			Mean	#DIV/0!		Mean		
SD			SD	#DIV/0!		SD		
CP-463,755 0.3mg/kg/day			Vehicle			CP-463,755 3mg/kg		
9	204	262	33	241	301	63	231	299
10	233	302	34	215	263	64	225	287
11	223	281	35	221	272	65	238	303
12	223	284	36	213	252	66	227	278
13	220	273	37	237	293	67	237	295
14	222	265	38	215	268	68	219	265
15	230	274	39	229	293	69	250	312
16	231	290	40	225	278	70	239	295
			41	no		71	227	278
			42	no	/	72	231	287
Mean			Mean	#DIV/0!		Mean		
SD			SD	#DIV/0!		SD		
CP-463,755 1mg/kg			PGE2 3mg/kg			CP-465,958 3mg/kg		
17	223	264	43	218	277	73	233	died
18	214	276	44	242	303	74	226	274
19	241	299	45	240	272	75	221	278
20	240	300	46	228	296	76	225	274
21	231	277	47	206	239	77	220	264
22	240	319	48	234	284	78	232	290
23	222	303	49	235	285	79	241	281
24	no	/	50	243	313	80	224	282
			51	no	/	81	died	/
			52	no	/	82	237	301
Mean			Mean			Mean		
SD			SD			SD		
Total ketamine used								

T 11.1 ml + extra ml

3 died ||||

0.3 to all

boost (0.1 ml) ||

0.3 |||

new anesth 0.3 boost |||| ||| |||| ||||

25 ml

L 48 x 3 144 1.1

(15.5 ml 6/4 anesth)

0.35 all |||| ||| |||| |||| |||| ||| |||| ||| |||| ||||

July 29 97

7/29/97

562677
№ 42096- 12

Sheet1

局部注射(22)						
載劑	新生骨面積	CP-463,755	新生骨面積	骨膜上新生	總新生骨	
	(mm^2)	3mg/kg	(mm^2)	骨面積	面積	
1	0.084	25	8.35	2.91	11.26	
2	2.14	26	2.87	1.82	4.69	
3	0.371	27	4.75	1.63	6.38	
4	0	28	3.38	0	3.38	
5	1.33	29	4.36	1.33	5.69	
6	0	30	5.34	0	5.34	
7	0.987	31	8.51	0.415	8.925	
8	0.529					
mean	**0.765**	**mean**	**5.366**	**1.158**	**6.524**	
SD	0.78	sd	2.25	1.08	2.69	
sem	0.28	sem	0.80	0.38	0.95	
		% V	601	51	752	
		T	-5.448	0.796	5.436	
CP-463,755	新生骨面積					
0.3mg/kg	(mm^2)					
9	0.214					
10	1.072					
11	0.89					
12	0.703					
13	0.363					
14	0.256					
15	0.772					
16	0.972					
mean	**0.655**					
sd	0.33					
sem	0.12					
% V	-14					
T	0.367					
CP-463,755	新生骨面積					
1 mg/kg	(mm^2)					
17	3.02					
18	2.75					
19	1.19					
20	2.58					
21	4.38					
22	2.75					
23	4.87					
mean	**3.077**					
sd	1.22					
sem	0.46					
% V	302					
T	-4.436					

+L 1193. 17 July 2007

562677

№ 35769-118

研究法　　code： LI 16　　Jan 20, 1996

目的:爲了測定 PGE2 化合物對 6 週齡雄性大鼠之局部合成代謝功效(近側脛骨)。

方法：總共 60 隻 6 週齡雄性大鼠之右近側脛骨的骨髓腔將被局部注射（10μL／每隻大鼠）

計劃表：

1/22 治療
1/29 將所有大鼠解剖
Calcein 1/22

終點：

組織形態：右脛骨

待測化合物：

VEH	#-8	
CP-466004	#9-16	3mg/kg/day
CP-459,310	#17-24	3mg/kg/day
CP-452,293	#25-34	3mg/kg/day
CP-PGE2#	#35-41	3mg/kg/day
CP-464,052	#42-48	3mg/kg/day
CP-464,052	溶液經超音波振盪 10 分鐘	

大鼠以 1P Kelamine 與 Xylazine(8 份 Ket.6 份 Xyl)麻醉。注射部位爲右近側脛骨幹骺端的第二海綿區域，將 25G 針頭（備有氣密之 Hamiton 注射筒）插入近側幹骺端的骨髓腔。於第 7 天，以二氧化碳使大鼠安樂死後，取出右脛骨，置於 70%ETOH 中。

562677

№ 35769-119

Sheet1

局部注射 (16)	B.W		Sac. B.W 1/29
1	199		259
2	191		255
3	192		252
4	198		264
5	208		271
6	194		257
7	213		285
8	195		258
9	198		251
10	188		242
11	204		265
12	203		273
13	209		271
14	199		256
15	215		282
16	212		281
17	204		268
18	206		270
19	205		278
20	211	取左側	278
21	198		270
22	196		267
23	184		243
24	223		297
25	201		274
26	193		249
27	207		274
28	194		252
29	204		265
30	196		265
31	201		264
32	198		265
33	198		269
34	189		249
35	205		274
36	194		254
37	194		257
38	193		255
39	224		302
40	194		256
41	193	2 time inj.	260
41-a	196		258
42	189		259
43	201		263
44	205		254
45	190		276
46	193	取左側	263
47	210	取左側	274
48	201		259

(#a)

June 18 93

562677

N? 35769-120

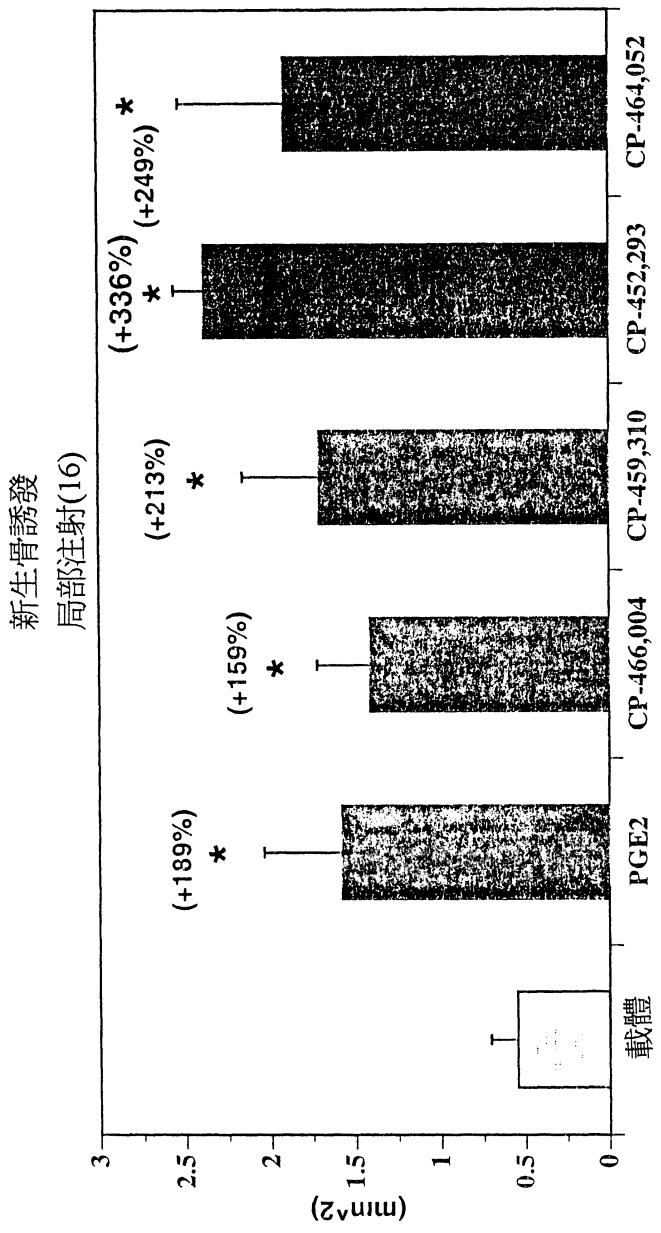
Sheet1

LI 16 (HC)

局部注射		B.W	B.W 1/29/97
	1	199	252
	2	191	255
	3	192	252
	4	198	264
載劑	5	208	271
	6	194	257
	7	213	285
	8	195	258
	9	198	251
	10	188	242
cp 46,004	11	204	263
	12	203	263
	13	209	271
	14	199	258
	15	215	282
	16	212	281
	17	204	268
	18	206	270
cp 45,310	19	205	278
	20	211	take left side 278
	21	198	270
	22	196	267
	23	184	243
	24	223	297
	25	201	274
45,293	26	193	249
	27	207	274
	28	194	252
	29	204	263
	30	196	263
	31	201	261
	32	198	265
	33	198	269
	34	189	249
	35	205	274
	36	194	254
	37	194	257
PGE2	38	193	255
	39	224	302
	40	194	256
	41	193	2 time inj. 260
	41-a	196	258
	42	189	254
	43	201	273
	44	205	254
cp 464 052	45	190	276
	46	193	take left side 263
	47	210	take left side 274
	48	201	259

Sheet1

局部注射(16)		By Hong Qi May 30	
載劑	新生骨體積 (mm^2)	**CP-452,293 3mg/kg 3mg/kg**	
1	0.253	25	2.18
2	0.219	26	2.09
3	0.535	27	2.1
4	0.943	28	1.83
5	0.04	29	2.24
6	0.91	30	3.09
7	1.31	31	3.28
8	0.168	32	2.26
mean	**0.547**	**mean**	**2.384**
sd	0.46	sd	0.51
sem	0.16	sem	0.18
		% V	336
		T	-7.544
CP-466,004 3mg/kg		**PGE2 3mg/kg**	
9	0.401	33	3.57
10	0.938	34	0.13
11	1.48	36	0
12	2.37	37	2.24
13	1.23	38	2.09
14	0.259	40	0.291
15	2.11	41	1.94
16	2.53	41-a	2.37
mean	**1.415**	**mean**	**1.579**
sd	0.87	sd	1.29
sem	0.31	sem	0.46
% V	159	% V	189
T	-2.502	T	-2.280
CP-459,310 3mg/kg		**CP-464,052 3mg/kg**	
17	3.36	42	3.23
18	1.079	43	2.83
19	0.194	44	1.38
20	0.383	45	0
21	2.16	46	3.56
22		47	0.456
23	3.24		
24	1.56		
mean	**1.711**	**mean**	**1.909**
sd	1.27	sd	1.51
sem	0.45	sem	0.62
% V	213	% V	249
T	-2.430	T	-2.446



*與載體組顯著不同 $p<0.05$