（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

國（地區）　申請專利，申請日期：　　案號：　　，☑有　☐無主張優先權

美

1999年1 月27日 09／238，255

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）

五、發明說明（1）

發明領域

本發明係關於一種乙炔系芳基磺醯胺異羥肟酸，其可作為TNF-α轉換酶（TACE）之抑制劑。本發明化合物可用於治療由TNF-α仲介之疾病，如風溼性關節炎，骨關節炎，敗血病，AIDS，潰瘍性結腸炎，多處硬化，Crohn氏病及變性軟骨流失。

發明背景

TNF-α轉換酶（TACE）可催化與膜結合之TNF-α前趨蛋白形成TNF-α。TNF-α為發炎前細胞素，其深信涉及於風溼性關節炎[Shire, M. G.; Muller,G. W. Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8(5), 531; Grossman, J. M.; Brahn, E. J. Women's Health 1997,6(6),627; Isomaki, P.; Punnonen, J. Ann. Med. 1997,29,499; Camussi, G.; Lupia, E. Drugs, 1998,55(5), 613.]，敗血病中風[Mathison, 等人 ,J. Clin. Invest. 1988, 81,1925; Miethke, 等人 ,J. Exp. Med. 1992, 175,91.]，移植排斥[Piguet, P. F.; Grau, G. E.; 等人 J. Exp. Med. 1987, 166, 1280.]，惡病質[Beutler, B.;Cerami, A. Ann. Rev. Biochem. 1988, 57, 505.]，厭食症，發炎[Ksontini, R,; MacKay, S. L. D.;Moldawer, L. L. Arch. Surg. 1998, 133,558.]，充血性心衰竭[Packer, M. Circulation, 1995, 92(6), 1379; Ferrari, R. ; Bachetti, T.; 等人 Circulation, 1995, 92(6), 1479.]，局部缺血後再灌注傷害，中樞神經系發炎，發

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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）

五、發明說明（2）

炎性腸炎，胰島素抗性[Hotamisligil, G. S.; Shargill, N. S.;Spiegelman, B. M.; 等人,Science, 1993, 259, 87.]及HIV感染[Peterson, P. K.; Gekker, G.; 等人J. Clin. Invest. 1992,89, 574; Pallares-Trujillo, J.; Lopez-Soriano, F. J. Argiles, J. M. Med. Res.Reviews, 1995, 15(6), 533.]], 除已完善報導之抗腫瘤性外[Old, L. Science, 1985, 230, 630.]。例如，抗TNF-α抗體及基因轉形動物之研究顯示阻礙形成TNF-α可抑制關節炎惡化[Rankin, E.C.; Choy, E.H.; Kassimos, D.; Kingsley, G.H.; Sopwith, A. M.; Isenberg, D. A.;Panayi, G. S. Br. J. Rheumatol. 1995, 34, 334; Pharmaprojects, 1996, Therapeutic Updates 17(Oct.), au197-M2Z.]。此發現亦延伸至人如於"TNF-α in Human Diseases", Current Pharmaceutical Design, 1996,2,662中所述。

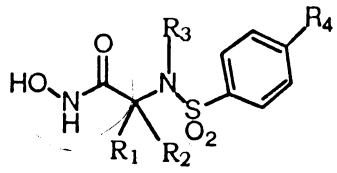
可預期TACE之小分子抑制劑具有治療一系列疾病之潛力。雖許多TACE抑制劑為已知，多數為胜肽及類胜肽，其有生物可得性及藥理動性問題。此外，許多此類分子為非選擇性，為強力基質金屬蛋白酶抑制劑，尤為MMP-1。於MMP抑制劑臨床試驗已建議抑制MMP-1(膠原酶-1)會引起關節疼痛[Scrip, 1998, 2349, 20]。因而極需可長期作用，有選擇性及由口投予之生物可得非胜肽之TACE之抑制劑以治療如上疾病。

美國專利號碼5,455,258, 5,506,242, 5,552,419,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（3）

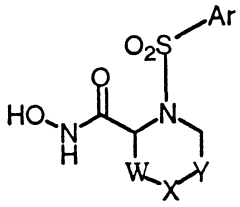
5,770,624, 5,804,593及5,817,822及歐洲專利公報EP606,046A1及WIPO國際公報WO96００214及WO97722587刊載基質金屬蛋白酶及/或TACE之非胜肽抑制劑，其中芳磺醯胺異羥肟酸如下所示，其中以1碳分隔異羥肟酸及磺醯胺氮原子為代表。額外公報刊載基於磺醯胺之MMP抑制劑，其為如下所示各種磺醯胺異羥肟酸，或磺醯胺羧酸類似物，其為歐洲專利公報EP-757037-A1及EP-757984-A1及WIPO國際公報WO95352７5, WO95352７6, WO96２７583, WO97１９068, WO97２７174, WO97４５４02, WO98０７697, 及WO98３１664, WO98３３768, WO98３９３１３, WO98３９３２９, WO98４２６５９及WO98４３９６３。此類MMP抑制劑之發現再由MacPherson, 等人於J. Med Chem., (1997), 40, 2525及Tamura, 等人於J. Med. Chem.(1998), 41, 640中闡述。



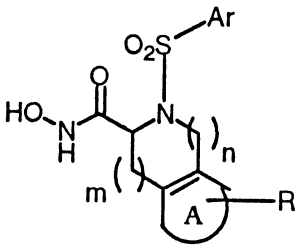
公報刊載MMPs及/或TACE之β-磺醯胺-異羥肟酸抑制劑，其中異羥肟酸以碳α連至磺醯胺氮原子者如下所示，含美國專利號碼5,753,653, WIPO國際公報WO96３３１７２, WO97２０８２４, WO98２７０６９, WO98０８８１５, WO98０８８２２, WO98０８８２３, WO98０８８２５, WO98３４９１８, WO98０８８２７, Levin, 等人, Bioorg. & Med. Chem. Letters 1998, 8, 2657及Pikul, 等人, J. Med. Chem. 1998,41,3568。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

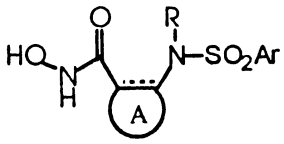
五、發明說明（ 4 ）



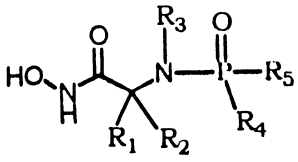
專利申請書DE19,542,189-A1, WO9718194, 及EP803505刊載額外作為MMPs及/或TACE抑制劑之環磺醯胺例子。此例中，含磺醯胺之環稠合至芳環或雜芳環。



磺醯胺異羥肟酸MMP／TACE抑制劑其中以2碳鍵分離異羥肟酸及磺醯胺之氮原子（如下所示），揭示於WIPO國際公報WO9816503, WO9816506, WO9816514及WO9816520及美國專利5,776,961。



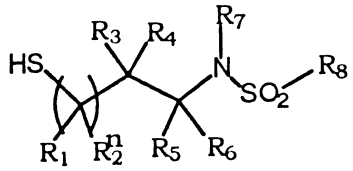
此磺醯胺類似物為如下所示膦酸醯胺異羥肟酸MMP/TACE抑制劑，其已刊載於WIPO國際公報WO9808853。



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（ 5 ）

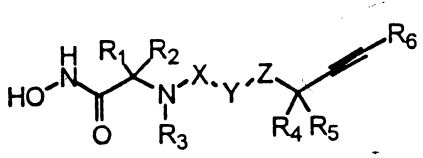
如下所示磺醯胺MMP/TACE抑制劑，其中硫氫基為鋅螯合基者已刊載於WIPO國際申請書9803166。



本發明目的之一為提供芳基磺醯胺及膦醯胺異羥肟酸MMP/TACE抑制劑，其中磺醯芳基為對位取代以已取代丁炔基或炔丙醚，胺或硫化物。

發明之詳細說明

本發明提供如下式TACE及MMP抑制劑或其製藥容許鹽：



B

式中

X為SO_2或$-P(O)R_{10}$；

Y為芳基或雜芳基；但X及Z不與Y之相鄰原子鍵結；

Z為O，NH，CH_2或S；

R_1為氫，芳基，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基；

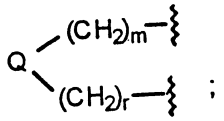
R_2為氫，芳基，芳烷基，雜芳基，雜芳烷基，C_{3-6}環烷基，C_{4-8}環雜烷基，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基；

或R_1及R_2與相連碳原子可形成環，其中R_1及R_2為

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

五、發明說明（ 6 ）

如下二價基：



式中：

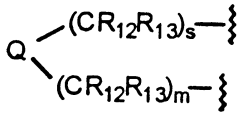
Q ＝ C-C單鍵或雙鍵，O，S，SO，SO_2，-N-R_{11} 或 -CONR_{14}；

m ＝ 1-3；

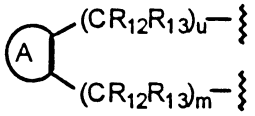
r ＝ 1 或 2，當 Q 為鍵結時 r＝ 2；

R_3 為氫，C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 環烷基，C_{4-8} 環雜烷基，芳烷基，或雜芳烷基；

或 R_1 及 R_3 與相連原子可形成 5～ 8員環，其中 R_1 及 R_3 為如下二價基：



；及



式中：Q 及 m 定義如上；

A 為芳基或雜芳基；

s 為 0-3；

u 為 1-4；

R_4 及 R_5 各為氫或 C_{1-6} 烷基，-CN或 -CCH；

R_6 為氫，芳基，雜芳基，C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，C_{3-6} 環烷基，或 C_5 -C_8 環雜烷基；

R_8 及 R_9 各為氫，C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，C_{3-6} 環烷基，芳基，芳烷基，雜芳基，雜芳烷基或 C_4 -C_8 環雜烷基；

R_{10} 為 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 環烷基，芳基或雜芳基；

（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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 7 ）

R_{11} 為氫，C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 環烷基，芳基，雜芳基，$-S(O)_n R_8$，$-COOR_8$，$-CONR_8R_9$，$SO_2NR_8R_9$ 或 COR_8；

R_{12} 及 R_{13} 各選自 H，$-OR_8$、NR_8R_9，C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，C_{3-6} 環烷基，芳基，雜芳基，$-COOR_8$，$-CONR_8R_9$；或 R_{12} 及 R_{13} 共形成 $-C_{3-6}$ 環烷基或 C_{5-8} 環雜烷環；或 R_{12} 及 R_{13} 與相連碳原子共形成羰基；

但 R_{10} 及 R_{12}，或 R_{11} 及 R_{12} 與相鄰原子連結時，可形成環雜烷環；

R_{14} 為氫，芳基，雜芳基，C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；且

n 為 0-2。

本發明較佳化合物含結構 B 之化合物或其製藥容許鹽，其中 Y 為苯環於 1 及 4 位各取代以 X 及 Z。

本發明又較佳化合物含結構 B 之化合物或其製藥容許鹽，其中 Y 為苯環於 1 及 4 位各取代以 X 及 Z，且 X 為 SO_2。

本發明再較佳化合物含結構 B 之化合物或其製藥容許鹽，其中 Y 為苯環於 1 及 4 位各取代以 X 及 Z，X為 SO_2，且 Z 為氧。

本發明再較佳合物含結構 B 之化合物，其中 Y 為苯環於 1 及 4 位各取代以 X 及 Z，X為 SO_2，Z為氧，且 R_4 及 R_5 為氫。

本發明又再較佳化合物含結構 B 之化合物，其中 Y 為

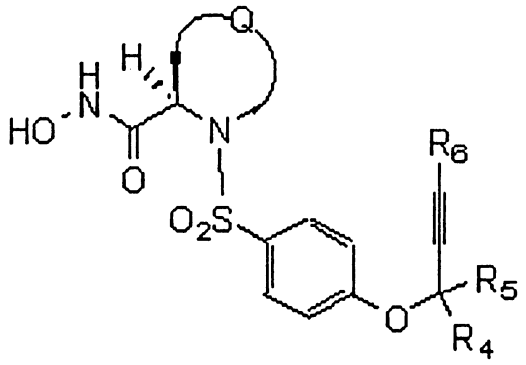
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 8 ）

苯環於1及4位各取代以X及Z，X為SO_2，Z為氧，且R_4及R_5為氫，且R_6為$-CH_2OH$或甲基。

本發明更佳化合物含結構B之化合物，其中R_1及R_3與相連原子共形成哌咁，哌啶，四氫異喹啉，嗎啉，硫嗎啉或二吖庚因環。

本發明又更佳化合物含結構B之化合物或其製藥容許鹽，其中R_1及R_3與相連原子共形成哌咁，哌啶，四氫異喹啉，嗎啉，硫嗎啉或二吖庚因環，且Y為苯環於1及4位各取代以X及Z，X為SO_2，且Z為氧。

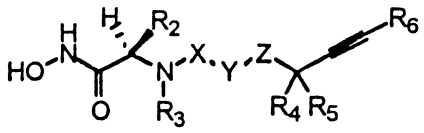


本發明再更佳化合物含結構B之化合物或其製藥容許鹽，其中R_1及R_3與相連原子共形成哌咁，哌啶，四氫異喹啉，嗎啉，硫嗎啉或二吖庚因環，且Y為苯環於1及4位各取代以X及Z，X為SO_2，Z為氧，且R_2為氫，此結構B有如上立體結構。

本發明再更佳化合物含結構B之化合物，其中R_1為氫，此化合物有如下D型結構：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（ 9 ）



本發明再更佳化合物含結構B之化合物或其製藥容許鹽，其中R_1為氫，此化合物有如上型結構，且R_3為氫。

本發明又再更佳化合物含結構B之化合物或其製藥容許鹽，其中R_1為氫，此化合物有如上型結構，R_3為氫，Y為苯環於1及4位各取代以X及Z，X為SO_2，Z為氧。

本發明最佳化合物如下或其製藥容許鹽：

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-乙醯胺；

N-羥基-2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-3-甲基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-N-羥基-乙醯胺鹽酸鹽；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-乙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-N-羥基-丙醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-N-羥基-丙醯胺鹽酸鹽；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（10）

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-2-甲基-丙醯胺；

4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺；

4-(4-庚炔-2-基氧基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-1-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸羥醯胺；

4-苄醯基-1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-[1,4]二吖庚環-2-羧酸羥醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-甲基-哌啉-2-羧酸羥醯胺鹽酸鹽；

4-[4-(4-羥基-丁炔-2-基氧基)-苯磺醯基]-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺；

4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-3-羥胺甲醯基-哌啉-1-羧酸第三丁酯；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-2-甲基-丙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-5-胍基-戊酸羥醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-5-(4-甲苯磺醯基-胍基)-戊酸羥醯胺；

3-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-琥珀醯胺酸環己酯；

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（11）

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-環己基-N-羥基-丙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-2-環己基-N-羥基-乙醯胺；

3-第三丁硫烷基-2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-丙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-3-(4-甲氧基-苯硫烷基)-丙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-丁二醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-環己基-N-羥基-丙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-2-環己基-N-羥基-乙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-4-甲基-戊酸羥醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-4-甲硫烷基-丁醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-3-苯基-丙醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡咯啶-2-羧酸羥醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-3-(1H-吲哚-3-基)-丙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-3-(4-羥苯基)-丙醯胺；

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（12）

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-4-甲基-戊酸羥醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-6-(2-氯苄胺基)-己酸羥醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-己酸羥醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-2-苯基-乙醯胺；

3-苄氧基-2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-丙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-乙醯胺；

(2R,3S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-甲基戊醯胺；

(2R)-2-({([4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3,3-二甲基丁醯胺；

(2S)-2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-丙醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-乙胺基]-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(2-丙炔基)胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-丙胺基]-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-(3-苯丙基)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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（13）

-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-環丙甲胺基]-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-異丁胺基]-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-2-環己基-N-羥基-乙醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-2-環己基-N-羥基-乙醯胺；

2-{(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)-苄基]胺基}-2-環己基-N-羥基-乙醯胺；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[3-(二乙胺基)丙基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[3-(4-嗎啉基)丙基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[3-(4-甲基-1-哌啡基)丙基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺鹽酸鹽；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(二乙胺基)丁基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(4-甲基-1-哌啡基)丁基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-[[[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基][2-(4-嗎啉基)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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（14）

基]胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-[{[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]-N-羥基乙醯胺鹽酸鹽；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(4-甲基-1-哌啡基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(二乙胺基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(甲胺基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

((2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)[(4-二乙胺基)環己基]-N-羥基乙醯胺；

(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基-N-羥基-2-(4-羥環己基)乙醯胺；

(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)-N-羥基-2-(4-羥環己基)乙醯胺；

2-[(6-丁炔-2-基氧基-吡啶-3-磺醯基)-甲胺基]-N-羥基乙醯胺；

2-[[(4-{[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]氧基}苯基)磺醯基](甲基)胺基]-N-羥基乙醯胺；

N-羥基-2-(甲基{[4-(丙炔-2-基胺基)苯基]磺醯基}胺基)乙醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基硫苯磺醯基)甲胺基]-N-羥基乙醯胺；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(4-甲基-1-哌啡基)-2-基}[4-(4-甲基-1-哌啡基)-2-丁炔基]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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（15）

-N-羥基丙醯胺；

1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基環己烷羧醯胺；

1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(3-吡啶甲基)胺基]-N-羥基-環己烷羧醯胺；

1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-N-羥環己烷-羧醯胺；

1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-N-羥環庚烷-羧醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-[(2-(4-嗎啉乙基)硫烷基]-丁醯胺鹽酸鹽；

2-(([4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(4-甲基-1-乙基-1-哌啉基)乙基]硫烷基}丁醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(二乙胺基)乙基]硫烷基}丁醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(1-吡咯啶基)乙基]硫烷基}丁醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]硫烷基}丁醯胺；

1-[2-({2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（16）

]胺基]-3-(羥胺基)-1,1-二甲基-3-氧丙基}硫烷基)乙基]-2-吡咯啶-羧酸甲酯；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-[(2-(4-嗎啉丙基)硫烷基]-丁醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-[(2-(4-甲基-1-乙基-1-哌啉基)丙基]硫烷基}丁醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(二乙胺基)丙基]硫烷基}丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-甲硫烷基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-乙硫烷基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-丙硫烷基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-(吡啶-3-基甲硫烷基)-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-苄硫烷基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-(甲硫烷基)-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-(吡啶-3-基甲硫烷基)-丁醯胺；

3-(苄硫基)-2-[[[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基]甲胺

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（17）

基]-N-羥基丙醯胺；

3-(苄硫基)-2-[[[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基]吡啶-3-基甲胺基]-N-羥基丙醯胺；

2-[[[4-(2-丁炔氧基-苯基]磺醯基]胺基]-N-羥基-3-甲基-(3-甲硫基)-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-乙硫烷基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-丙硫烷基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔氧基-苯磺醯基)胺基]-N-羥基-3-甲基-[(3-吡啶甲基)硫基]丁醯胺；

2-[(4-丁炔氧基-苯磺醯基)胺基]-N-羥基-3-甲基-(3-苄硫烷基)丁醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基-N-羥基-3-{[(甲基-1H-咪唑-2-基]甲硫烷基}丁醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(4-嗎啉基)乙基]硫烷基} 丁醯胺；

{[2-({[4-2-丁炔氧基)苯基]磺醯基} 胺基)-3-(羥胺基)-1,1-二甲基-3-氧丙基]硫烷基} 乙酸第三丁酯；

{[2-({[4-2-丁炔氧基)苯基]磺醯基} 胺基)-3-(羥胺基)-1,1-二甲基-3-氧丙基]硫烷基乙酸第三丁酯鈉鹽；

2-[(4-丁炔氧基-苯磺醯基)胺基]-N-羥基-3-(甲硫基)-丙醯胺；

2-[[4-丁炔氧基-苯磺醯基]胺基]-N-羥基-3-(苄硫基)

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（18）

-丙醯胺；

2-[[4-丁炔氧基-苯磺醯基]胺基]-N-羥基-3-(吡啶硫基)-丙醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-[(Z)-11-十四烯硫烷基]丙醯胺；

(2S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-N-羥基-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3-甲基丁醯胺；

(2S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-N-羥基-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3-丙醯胺；

(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-1,4-噻吖庚環-3-羧醯胺；

(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-噻吖庚環-3-羧醯胺；

(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-噻吖庚環-3-羧醯胺1,1-二氧化物；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-N-羥基-2-(4-羥苯基)乙醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-N-羥基-2-[4-(2-丙炔氧基)苯基]乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-(4-甲氧苯基)乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]苯基}乙醯胺；

2-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}乙胺甲酸第三丁酯；

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（19）

2-[4-(2-胺乙氧基)苯基]-2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-(甲基)胺基]-N-羥乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-{4-[2-(二甲胺基)乙氧基]苯基}-N-羥乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基}乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[2-(2-氧-1-吡咯啶基)乙氧基]苯基}乙醯胺；

4-(2-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}乙基)-1-哌啡羧酸第三丁酯；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[2-(1-哌啡基)乙氧基]苯基}乙醯胺；

3-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}丙胺甲酸第三丁酯；

2-[4-(3-胺丙氧基)苯基]-2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥乙醯胺；

(3S)-3-{4-[(1R)-1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}-1-吡咯啶-羧酸第三丁酯；

(2R)-2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[(3S)-吡咯啶氧基]苯基}乙醯胺；

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（20）

2-｛4-[1-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基)-2-(羥胺基)-2-氧乙基)苯氧基]乙基)-(甲基)胺甲酸第三丁酯；

2-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基)-N-羥基-2-｛4-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基｝乙醯胺；

3-｛4-[1-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基｝丙胺甲酸乙酯；

2-｛4-[3-(乙醯胺基)丙氧基]苯基｝-2-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-N-羥乙醯胺；

3-｛4-[1-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基｝丙胺甲酸丁酯；

3-｛4-[1-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基｝丙胺甲酸苄酯；

2-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-N-羥基-2-(4-｛3-[(甲磺醯基)胺基]丙氧基｝苯基)乙醯胺；

2-(4-｛3-[(苯胺羰基)胺基]丙氧基｝苯基)-2-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-N-羥乙醯胺；

2-｛4-[(1R)-1-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基｝乙基胺甲酸第三丁酯；

(2R)-2-[4-(2-胺乙氧基)苯基]-2-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝胺基｝-N-羥乙醯胺；

(2R)-2-｛4-[2-(乙醯胺基)乙氧基]苯基｝-2-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-N-羥乙醯胺；

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（21）

4-(2-{4-[1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-2-(羥胺基)-2-氧乙基)苯氧基]乙基)-1-哌啡羧酸第三丁酯；

4-(2-{4-[1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-2-(羥胺基)-2-氧乙基)苯氧基]乙基)-(甲基)胺甲酸第三丁酯；

2-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-{4-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基})乙醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-{4-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基}乙醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-{4-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]苯基}乙醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基){4-[2-(二甲胺基)乙氧基]苯基}-N-羥乙醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-{4-[2-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙氧基]苯基}乙醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-(4-{2-[2-(2-甲氧乙氧基)乙氧基]乙氧基}苯基)乙醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-{4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基}乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-苯基-乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（22）

(4-氯苯基)-N-羥乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-5-[(4-氯苯基)-硫烷基]-N-羥基戊醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡咯-2-羧酸羥醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-(嗎啉-4-羰基)-吡咯-2-羧酸羥醯胺；

4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡咯-1,3-二羧酸 1-二乙醯胺 3-羥醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-(吡咯啶-1-羰基)-吡咯-2-羧酸羥醯胺；

4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡咯-1,3-二羧酸 1-二異丙醯胺 3-羥醯胺；

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-3-[(羥胺基)羰基]-1-吡咯羧酸苄酯；

4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡咯-1,3-二羧酸 3-羥醯胺 1-(甲苯醯胺)；

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-3-羥基-N-1-(4-甲氧苯基)-1,3-吡咯二羧醯胺；

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-1-(4-氟苯基)-N-3-羥基-1,3-吡咯二羧醯胺；

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-1-(3,5-二氯苯基)-N-3-羥基-1,3-吡咯二羧醯胺；

4-乙醯基-1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-吡咯-2-羧酸羥醯胺；

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（23）

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-丙醯基-哌啡-2-羧酸羥醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-(嘧吩-2-羰基)-哌啡-2-羧酸羥醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-甲磺醯基-哌啡-2-羧酸羥醯胺；

4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-3-羥胺甲醯基-哌啡-1-羧酸甲酯；

{2-[4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-3-羥胺甲醯基-哌啡-1-基]-2-氧乙基}胺甲酸第三丁酯；

4-胺乙醯基-1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-哌啡-2-羧酸羥醯胺；

1-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-4-[(2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基)羰基]-2-哌啡羧醯胺；

1-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-4-[3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基丙醯基-2-哌啡羥醯胺；

4-(4-溴苄基)-1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-哌啡-2-羧酸羥醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-吡啶-3-基甲基-哌啡-2-羧酸羥醯胺；

(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺；

9({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-6-噻基-9-吖螺[4,5]-癸烷-10-羧醯胺；

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（24）

9-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-1-噻基-4-吖螺[5,5]-十一烷-5-羧醯胺；

4-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-2,2-二乙基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺；

4-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-硫嗎啉-3-羧醯胺；

4-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-3-硫嗎啉羧醯胺；

9-苄基-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-1-噻基-4,9-二吖螺[5.5]十一烷-5-羧醯胺；

9-甲基-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-1-噻基-4,9-二吖螺[5.5]十一烷-5-羧醯胺；

N-羥基-2,2-二甲基-4-[(4-｛[5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-戊炔基]氧基)苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧醯胺；

N-羥基-4-（｛4-[(5-羥基-2-戊炔基)氧基]苯基｝磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

5-[4-（｛3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲基-4-硫嗎啉基｝磺醯基)苯氧基]-3-戊炔基胺甲酸第三丁酯；

4-（｛4-[(5-胺基-2-戊炔基)氧基]苯基｝磺醯基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

4-[(4-｛[4-(苄氧基)-2-丁炔基]氧基｝苯基)磺醯基]-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

N-羥基-2,2-二甲基-4-[(4-｛[6-(四氫-2H-哌喃-2-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝·訂·線

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)

五、發明說明（25）

基氧基）-2-己炔基]氧基}苯基）磺醯基]-3-硫嗎啉羧醯胺；

N-羥基-4-({4-[(6-羥基-2-己炔基）氧基]苯基}磺醯基）-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

6-[4-({(3S)-3-[(羥胺基）羰基]-2,2-二甲基-硫嗎啉基}磺醯基）苯氧基]-4-己炔基胺甲酸第三丁酯；

(3S)-4-({4-[(6-胺基-2-己炔基）氧基]苯基}磺醯基）-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

7-[4-({(3S)-3-[(羥胺基）羰基]-2,2-二甲基-硫嗎啉基}磺醯基）苯氧基]-5-庚炔基胺甲酸第三丁酯；

(3S)-4-({4-[(7-胺基-2-庚炔基）氧基]苯基}磺醯基）-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S)-N-羥基-2,2-二甲基-4-({4-[(3-苯基-2-丙炔基）氧基]苯基}磺醯基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S)-4-{[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基）-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺(1S)-氧化物；

(3S)-4-{[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺(1R)-氧化物；

(3S)-4-{[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺1,1-二氧化物；

(3S)-N-羥基-2,2-二甲基-4-{[4-(2-丙炔氧基）苯基]磺醯基}-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S)-N-羥基-2,2-二甲基-4-{[4-(2-戊炔氧基）苯基]磺醯基}-3-硫嗎啉羧醯胺；

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（26）

(3S)-N-羥基-4-({4-[(4-羥基-2-丁炔基)氧基]苯基)磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

4-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-2-丁炔基乙酸鹽；

(3S)-N-羥基-4-({4-[(6-羥基-2,4-己二炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S)-N-羥基-2,2-二甲基-4-{[4-(2,4-戊二炔基)苯基]磺醯基}-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S)-4-({4-[(4-氟-2-丁炔基)氧基]苯基}磺醯基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

4-({4-[(4-胺基-2-丁炔基)氧基]苯基}磺醯基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

4-[4-({3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲基-4-硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-2-丁炔基胺甲酸第三丁酯；

4-[4-({3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲基-4-硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-2-丁炔基(甲基)胺甲酸第三丁酯；

7-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲基-4-硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-2-庚炔基乙酸鹽；

(3S)-N-羥基-4-({4-[(7-羥基-2-庚炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S,5R)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（27）

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2,6-三甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

{(2R,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基}甲胺甲酸第三丁酯；

{(2S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基}甲胺甲酸第三丁酯；

{(3S,6R)-反-6-(胺甲基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺鹽酸鹽；

(3S,6S)-順-6-(胺甲基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺鹽酸鹽；

{(2S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基}乙酸第三丁酯；

((2S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)碳基]-6,6-二甲硫嗎啉基}乙酸；

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-6-[2-(羥胺基)-2-氧乙基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S,6S)-6-(2-胺基-2-氧乙基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-6-[2-(二甲胺基)-2-氧乙基]-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（28）

基-2,2-二甲基-6-[2-(4-嗎啉基)-2-氧乙基]-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-6-[2-(4-甲基-1-哌啡基)-2-氧乙基]-3-硫嗎啉羧醯胺鹽酸鹽；

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6-(2-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基}-2-氧乙基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S,6S)-6-{[(第三丁氧羰基)胺基]甲基}-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯；

(4S)-3-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-5,5-二甲基-1,3-噻唑啶-4-羧醯胺；

4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-4-[(羥胺基)羰基]-1-哌啶羧酸第三丁酯；

4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-4-哌啶羧醯胺；

1-苄醯基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-二吖庚環-5-羧醯胺；

1-苄基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-1,4-二吖庚環-5-羧醯胺；

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-1,4-二吖庚環-1-羧酸第三丁酯；

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-二

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（29）

吖庚環-5-羧醯胺；

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1-甲基-1,4-二吖庚環-5-羧醯胺；

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-噻吖庚環-5-羧醯胺；

(2R)-5-(乙醯胺基)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基戊醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]噻吩-2-羧醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-{[(乙胺基)羰基]胺基}-N-羥基戊醯胺；

(2R)-5-[(苯胺羰基)胺基]-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基}-N-羥基戊醯胺；

(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基胺甲酸辛酯；

(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基胺甲酸4-甲氧苯酯；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-{[(二乙胺基)羰基]胺基}-N-羥基戊醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-{[(甲苯胺基)羰基]胺基}戊醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基]胺基}戊醯胺；

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（30）

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-[(2-嗎啉-4-基乙醯基)胺基]戊醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-{[2-(4-甲哌啡-1-基)乙醯基]胺基}戊醯胺；

(2R)-5-{[2-(苄胺基)乙醯基]胺基}-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基戊醯胺；

(3S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1,4-噻啡-3-羧醯胺；

(2R)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-[(亞胺基{[(4-{[(4-甲氧基-2,3,6-三甲苯基)磺醯基]胺基}甲基)胺基]-戊醯胺；

(2R)-2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-5-胍基-戊酸羥醯胺；

(2R)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-[(亞胺基{[(4-甲苯基)磺醯基]胺基}甲基)胺基]戊醯胺；

(3R)-3-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-4-(羥胺基)-4-氧丁酸；

(2S)-3-(第三丁硫基)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基丙醯胺；

(2S)-3-{[(乙醯胺基)甲基]硫基}-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基丙醯胺；

(2S)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（31）

-N-羥基-3-[(4-甲苄基)硫基]丙醯胺；

(2S)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-[(4-甲氧苄基)硫基]丙醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥戊烷二醯胺；

(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊酸；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-4-苯基-丁醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-(1H-咪唑-5-基)丙醯胺；

(2R,4S)-1-{[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}-N,4-二羥吡咯啶-2-羧醯胺；

(2R)-6-胺基-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-己醯胺；

(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基胺甲酸苄酯；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-(1-萘基)-丙醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-(2-萘基)-丙醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥己醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（32）

-N-羥基戊醯胺；

(2R)-5-胺基-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基戊醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-(3,4-二氟苯基)-N-羥基丙醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-(4-氟苯基)-N-羥基丙醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-(4-硝苯基)-丙醯胺；

(2R)-1-{[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}-N-羥哌啶-2-羧醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N,3-二羥基丙醯胺；

(2R)-3-(苄氧基)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基丙醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-噻吩-2-基-丙醯胺；

(2R,3S)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N,3-二羥基丁醯胺；

(2R,3S)-3-(苄氧基)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基丁醯胺；

(4S)-3-{[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,3-噻唑啶-4-羧醯胺；

(3R)-2-{[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}-N-羥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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)

五、發明說明（33）

基-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧醯胺；

(2R)-3-[4-(苄氧基)苯基]-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基丙醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-苯基乙醯胺；

(2R)-5-(乙醯胺基)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基戊醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5--氧戊基]苄醯胺；

4-溴-N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]苄醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(丁醯胺基)-N-羥基戊醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]-3-氯噻吩-2-羧醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]-4-氯苄醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]環己烷羧醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基)胺基)-5-{[2-(3,4-二氯苯基)-乙醯基]胺基}-N-羥基戊醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（34）

基）-5-（羥胺基）-5-氧戊基]-2,5-二甲基-3-三呋喃亞甲基二胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基)胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]-3,5-二甲異噁唑-4-羧醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-[(3-苯丙醯基)胺基]戊醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]異菸鹼醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]菸鹼醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]-2-甲氧苄醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]-4-甲氧苄醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-{[2-(4-硝苯基)乙醯基]胺基}戊醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-[(2-苯乙醯基)胺基]戊醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]喹啉-3-羧醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]喹啉-3-羧醯胺；

(E)-N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]-3-苯基丙烯-2-醯胺；

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（35）

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]苄醯胺；

4-溴-N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]苄醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]-3-氯噻吩-2-羧醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]-4-氯苄醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]環己烷羧醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-{[2-(3,4-二氯苯基)乙醯基]胺基}-N-羥基己醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基)胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]-2,5-二甲基-3-三呋喃亞甲基二胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]-3,5-二甲異噁唑-4-羧醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-6-[(3-苯丙醯基)胺基]己醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]異菸鹼醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（36）

基）-6-（羥胺基）-6-氧己基]-2-甲氧苄醯胺；

N-[(5R)-5-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-6-（羥胺基）-6-氧己基]-4-甲氧苄醯胺；

(2R)-2-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-N-羥基-6-{[2-（4-硝苯基）乙醯基]胺基}己醯胺；

(2R)-2-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基）胺基）-N-羥基-6-[（2-苯乙醯基）胺基]己醯胺；

N-[(5R)-5-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-6-（羥胺基）-6-氧己基]哇啉-3-羧醯胺；

N-[(5R)-5-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-6-（羥胺基）-6-氧己基]噻吩-3-羧醯胺；

(E)-N-[(5R)-5-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-6-（羥胺基）-6-氧己基]-3-苯基丙烯-2-醯胺；

(Z)-N-[(4R)-5-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-5-（羥胺基）-5-氧己基]-十八烷-9-醯胺；

N-[(4R)-4-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-5-（羥胺基）-5-氧戊基]噻吩-2-羧醯胺；

(2R)-2-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-5-{[（乙胺基）羰基]胺基}）-N-羥戊醯胺；

(2R)-5-[（苯胺羰基）胺基]-2-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-N-羥戊醯胺；

(4R)-4-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-5-（羥胺基）-5-氧戊基胺甲酸辛酯；

(4R)-4-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（37）

-5-（羥胺基）-5-氧戊基胺甲酸4-甲氧苯酯；

（2R）-2-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-5-{[二乙胺基）羰基]胺基}-N-羥戊醯胺；

（2R）-2-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-N-羥基-5-{[（甲苯胺基）羰基]胺基}戊醯胺；

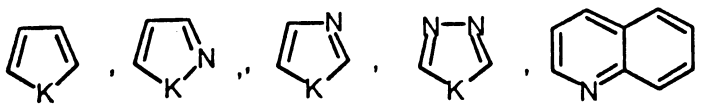
（2R）-2-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-N-羥基-5-{[（1-甲基-1H-咪唑-4-基）磺醯基]胺基）戊醯胺；

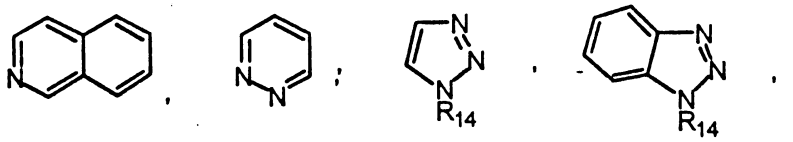
（2R）-2-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-N-羥基-5-{[（2-嗎啉-4-基乙醯基）胺基]戊醯胺；

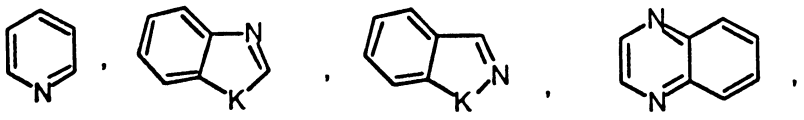
（2R）-2-（{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-N-羥基-5-{[2-（4-甲哌啡-1-基）乙醯基]胺基}戊醯胺；及

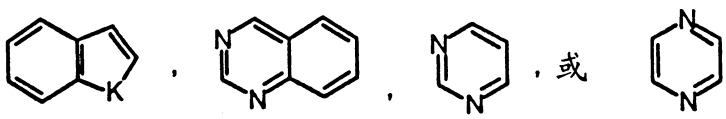
（2R）-5-{[2-（苄胺基）乙醯基]胺基}-2-（{{[4-（丁炔-2-基氧基）苯基]磺醯基}-N-羥戊醯胺。

此處所用雜芳基為5～10員單或二環其有1～3個雜原子選自N，NR_{14}，O或S。雜芳基宜為









（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

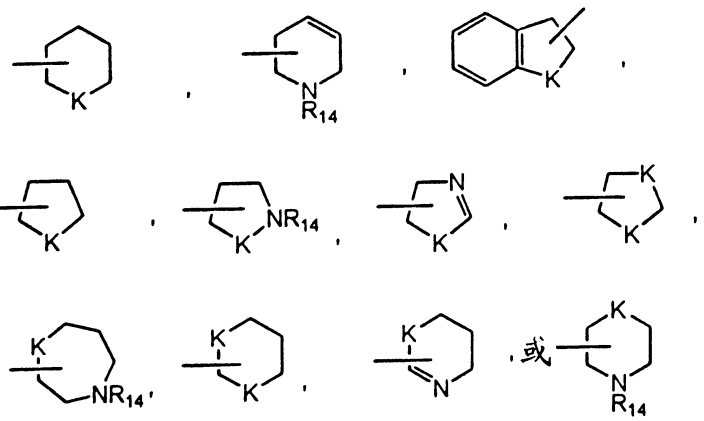
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 38 ）

式中K為O，S或-NR_{14}且R_{14}為氫，芳基，雜芳基，C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基。較佳雜芳環含吡咯，呋喃，噻吩，吡啶，嘧啶，嗒呯，吡呯，三唑，吡唑，咪唑，異噻唑，噻唑，異噁唑，噁唑，吲哚，異吲哚，苯并呋喃，苯并噻吩，喹啉，異喹啉，喹喔啉，喹唑啉，苯并三唑，吲唑，苯并咪唑，苯并噻唑，苯并異噁唑，及苯并噁唑，本發明雜芳基可任意為單或二被取代。

此處所用C_{4-8}環雜烷基為5～9員飽和或未飽和，單或二環，其有1～2個雜原子選自N，NR_{14}，O或S。本發明雜環烷基宜為



式中K為NR_{14}，O或S且R_{14}為鍵結，氫，芳基，雜芳基，C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基

。較佳雜環烷環含哌啶，哌呯，嗎啉，四氫哌喃，四氫呋喃或吡咯啶。本發明環雜烷基可任意為單或二被取代。

此處所用芳基為苯環或萘環其可任意為單，二或三被取代。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（39）

烷基，烯基，炔基，及全氟烷基含直鏈及分支鏈。烷基，烯基，炔基及全氟烷基可為未取代（碳結合至氫，或其它鏈或環中碳原子）或為單或多被取代。低烷基含1～6個碳原子。

此處所用芳烷基為已取代烷基，烷-芳基，其中烷基為低烷基且含1～3個碳原子，芳基可如上述。

此處所用雜芳烷基為已取代烷基，烷-雜芳基，其中烷基為低烷基且含1～3個碳原子，雜芳基可如上述。

鹵素為Br，Cl，F，及I。

芳基，芳烷基，雜芳基，烷基，烯基，炔基及環烷基適當取代基含如下，但不限於此;鹵素，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{3-6}環烷基，$-OR_8$，$[[O(CH_2)_p]_q]-OCH_3$，CN，-COR8，C1～4全氟烷基，-O-C1～4全氟烷基，$-CONR_8R_9$，$-S(O)_nR_8$，$-S(O)_nR_{18}C(O)OR_8$，$-S(O)_nR_{18}OR_9$，$-S(O)_nR_{18}NR_8R_9$，$-S(O)_nR_{18}NR_8R_9COOR_8$，$-S(O)_nR_{18}NR_8COR_9$，$-OPO(OR_8)OR_9$，$-PO(OR_8)R_9$，$-OC(O)NR_8R_9$，$-C(O)NR_8OR_9$，$-C(O)R_{18}NR_8R_9$，$-COOR_8$，$-SO_3H$，$-NR_8R_9$，$-N[(CH_2)_2]_2NR_8$，$-NR_8COR_9$，$-NR_8C(O)CH=CH$芳基，$-NR_8C(O)(CH_2)_nNR_8R_9$，$-NR_8C(O)CH_2NHCH_2$芳基，$NR_8C(O)R_{18}$，$-NR_8COOR_9$，$-SO_2NR_8R_9$，$-NO_2$，$-N(R_8)SO_2R_9$，$-NR_8CONR_8R_9$-$NR_8C(=NR_9)NR_8R_9$，$-NR_8C(=NR_9)N(SO_2R_8)R_9$，$NR_8C(=NR_9)N(C=OR_8)R_9$-四唑-5-基，$-SO_2NHCN$，$-SO_2NHCONR_8R_9$，$-(OR_{18})NR_8S(O)R_9$，$-(OR_{18})NR_8C(O)R_9$，$-(OR_{18})NR_8C(O)NR_8R_9$，$-(OR_{18})NR_8COO\,R_9$，$-(OR_{18})NR_8R_9$，苯基，雜芳基，或C4-8環雜烷基

其中$-NR_8R$可形成如上述雜環基，如吡咯啶，哌啶，嗎啉，硫嗎啉，哌唑啶，噻唑啶，吡唑啶，哌啉，及吖替啶環；p為1或2，q為1～3，且

R_{18}為C_{1-20}烷基。

於本發明部份較佳實施例中R_8及R_{18}可再取代以鹵素

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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）

五、發明說明（40）

，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基及OH，及NO_2。

當一基於同一處有一以上取代基時（即苯基三取代以R_1），各此取代基（即R_1）可相同或不同。

本發明化合物當有鹼基時，製藥容許鹽可由有機或無機或酸之形式製得，如己酸，丙酸，乳酸，檸檬酸，酒石酸，丁二酸，反丁烯二酸，順丁烯二酸，丙二酸，杏仁酸，蘋果酸，酞酸，氫氯酸，氫溴酸，磷酸，硝酸，硫酸，甲磺酸，酞磺酸，苯磺酸，甲苯磺酸，高硫酸，及相似已知容許酸。鹽亦可由有機及無機鹼形成，例如Na,Li或K，其係當本發明化合物有酸基時。

本發明化合物可含不對稱碳原子，且部份本發明化合物可含一以上對掌中心，因而可有光學異構物及非對映異構物。當不考慮立體化學時，本發明可含此光學異構物及非對映異構物；及消旋及解析物，對映體純R及S立體異構物；及R及S立體異構物混物及其製藥容許鹽。需知一個光學異構物，含非對映異構物及對映異構物，或立體異構物對特定物有較佳性質。因此當刊載及申請本發明時，當刊載一個消旋混物，係同時刊載及申請二個光學異構物，含非對映異構物及對映異構物或純立體異構物。

本發明化合物可抑制酵素MMP-1，MMP-9，MMP-13及TNF-α轉換酶（TACE），因而用以治療如關節炎，腫瘤轉移，組織潰瘍，異常傷口復原，牙周病，移植排斥，胰島素抗性，骨病及HIV感染。特言之，本發明化合物可

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

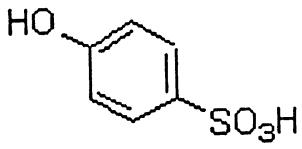
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（41）

提供活體外及細胞分析中TACE活性抑制作用之提高及/或對MMP-1選擇性之提高，因此，此化合物可用於治療由TNF仲介之疾病。

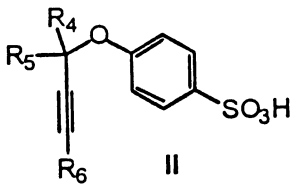
本發明亦關於製備結構B化合物之製法，含一以上如下反應：

1)烷化式I化合物，其鹽或其媒合物，



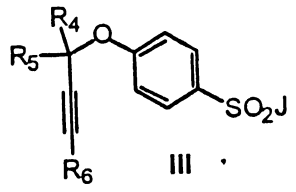
I

得式II化合物



II

2)將上式II化合物，其鹽或其媒合物，反應與氯化劑如磺醯氯，氯磺酸，草醯氯，五氯化磷，或其它鹵化劑如氟磺酸或磺醯溴，得式III化合物：



III，

式中J為F,Br,Cl。

所得磺醯氯，磺醯氟或磺醯溴，可再轉為三唑，咪唑

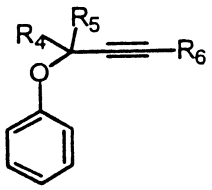
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（42）

或苯并噻唑衍生物，其中J為1,2,4-三唑基，苯并三唑基或咪唑基，係將化合物各反應與1,2,4-三唑，咪唑或苯并三唑。R_4，R_5及R_6定義如上。

本發明又關於製備結構B化合物之製法，含一以上如下反應：

1)烷化酚，其鹽或其媒合物得式IV化合物：



IV

2)將上式IV化合物，其鹽或其媒合物，反應與氯磺酸得上式II化合物。

當R_6不為氫時，較佳中間產物為式II及III化合物。

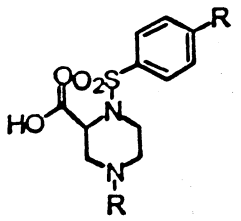
本發明化合物可由精於有機合成者熟知方法製備。製備化合物所用原料為市售可得或由已知方法製備。

下式（第1圖；V-XX）化合物及其製法為已知且列入參考。

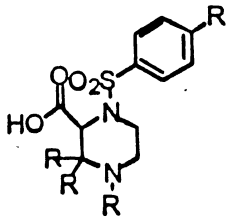
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（47）

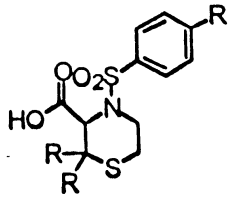
[第 1 圖]



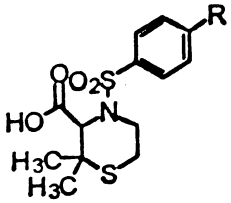
V



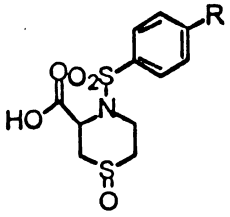
VI



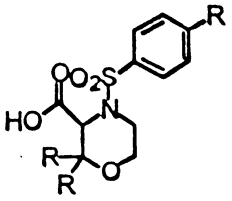
VII



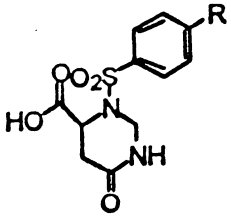
VIII



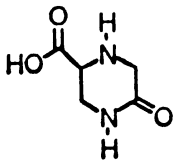
IX



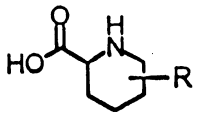
X



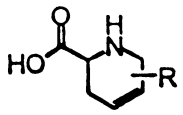
XI



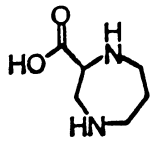
XII



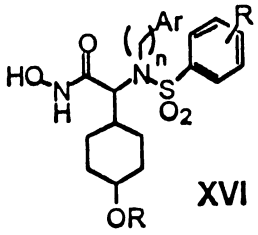
XIII



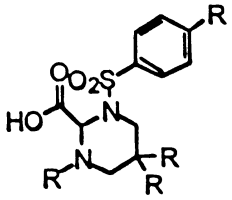
XIV



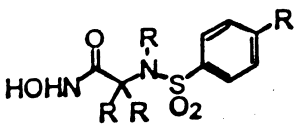
XV



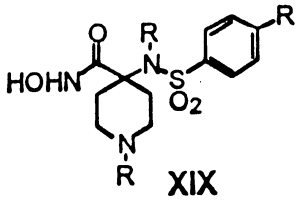
XVI



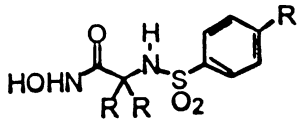
XVII



XVIII



XIX



XX

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（44）

化合物V-XII：

a)美國專利5,753,653。

b)Kogami, Yuji; Okawa, Kenji. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987, 60(8), 2963.

化合物XII：

Auvin, S.; Cochet, O.;Kucharczyk, N.;Le Goffic, F.;Badet, B. Bioorganic Chemistry, 1991, 19,143.

化合物XIII-XIV：

a)Angle, S. R.;Breitenbucher, J. G.;Arnaiz, D. O. J. Org. Chem.1992, 57, 5947.

b)Asher, Vikram; Becu, Christian; Anteunis, Marc. J. O.;Callens, Roland Tetrahedron Lett. 1981, 22 (2),141.

化合物XV:

Levin, J.I.;DiJoseph, J.F.;Killar, L. M.; Sung, A.;Walter, T.;Sharr, M.A.;Roth, C.E.;Skotnicki, ,J. S.;Albright, J. D. Bioorg. & Med. Chem. Lett. 1998, 8, 2657。

化合物XVI:

美國專利5,770,624

化合物XVII:

Pikul, S.;McDow Dunham, K. L.;Almstead, N.G.;De, B.;Natchus, M. G.;

Anastasio, M. V.;McPhail, S.J.;Snider, C.E.;Taiwo,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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)

五、發明說明（45）

Y.O.;Rydel, T.;Dunaway, C.M.;Gu, F.;Mieling, G. E.J. Med. Chem. 1998, 41, 3568.

化合物XVIII:

美國專利5,455,258, 5,506,242 ,5,552,419及5,770,624

MacPherson 等人 in J. Med. Chem.,1997,40,2525.

化合物XIX:

美國專利5,455,258及5,552,419

化合物XX:

美國專利5,804,593

Tamura等人in J. Med. Chem. 1998,41,640

精於此藝者應知特定反應需於分子中反應基予以阻礙或保護下進行，因而避免不欲得副作用及/或反應產率。最後，精於此藝者可使用保護基。保護基例子如T.W. Greene, P.G.M. Wuts"Protective Groups in Organic Synthesis" ,2nd, Edition, 1991, Wiley & Sons, New York所述。原料中胺基酸反應副鏈功能基宜被保護。特定反應所需及所用保護基為熟知，且視待保護功能基本質而定（羥基，胺基，羧基等），取代基結構及穩定性為反應一部份。

當製備本發明化合物其含雜環基時，精於此藝者應知環中取代基可於構建環之前，之後，或同時製得。為闡明，環中取代基於下列反應流程省略。

精於此藝者應知合成步驟之本質及順序可因改善製備本發明化合物而有所變異。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

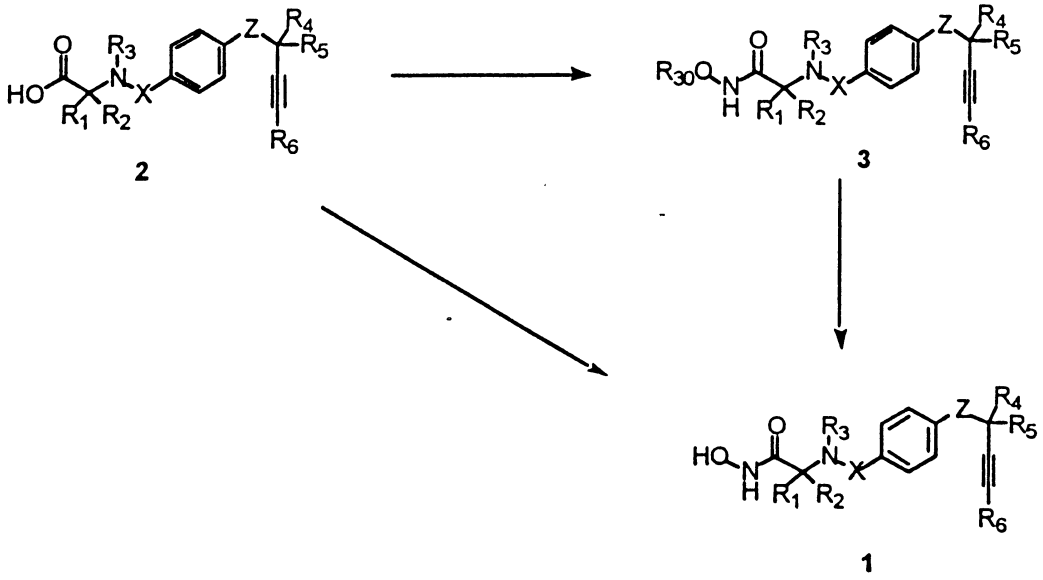
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 46 ）

本發明異羥肟酸化合物 1 可依反應流程 1，將羧酸 2 轉為相對醯氯或酐，係將其反應與適當胜肽偶合劑，再反應與羥胺可得 1，或反應與已保護羥胺衍生物可得 3。化合物 3，其中 R_{30} 為第三丁基，苄基，三烷矽烷基或其它適當阻礙劑可依已知方法去保護得異羥肟酸 1。

反應流程 1



羧酸 2 可依反應流程 2 製得。胺基酸衍生物 4，其中 R_{40} 為氫或適當羧酸保護基，可由反應與化合物 6，其中 J 為適當離去基但不限於氯，而磺醯化或磷醯化。N-H 化合物 7 可烷化以 R_3 J及鹼如碳酸鉀或 NaH，於極性非質子溶劑如丙腈，N,N-二甲基甲醯胺（DMF），或四氫呋喃（THF）可得磺醯胺 8。化合物 8 亦可由直接將 6 反應與 N-被取代胺基酸衍生物 5 而得。將 8 轉為羧酸可由酸，鹼水解，或其它與保護基 R_{40} 且存在 C-C三鍵相符之方法而進行。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

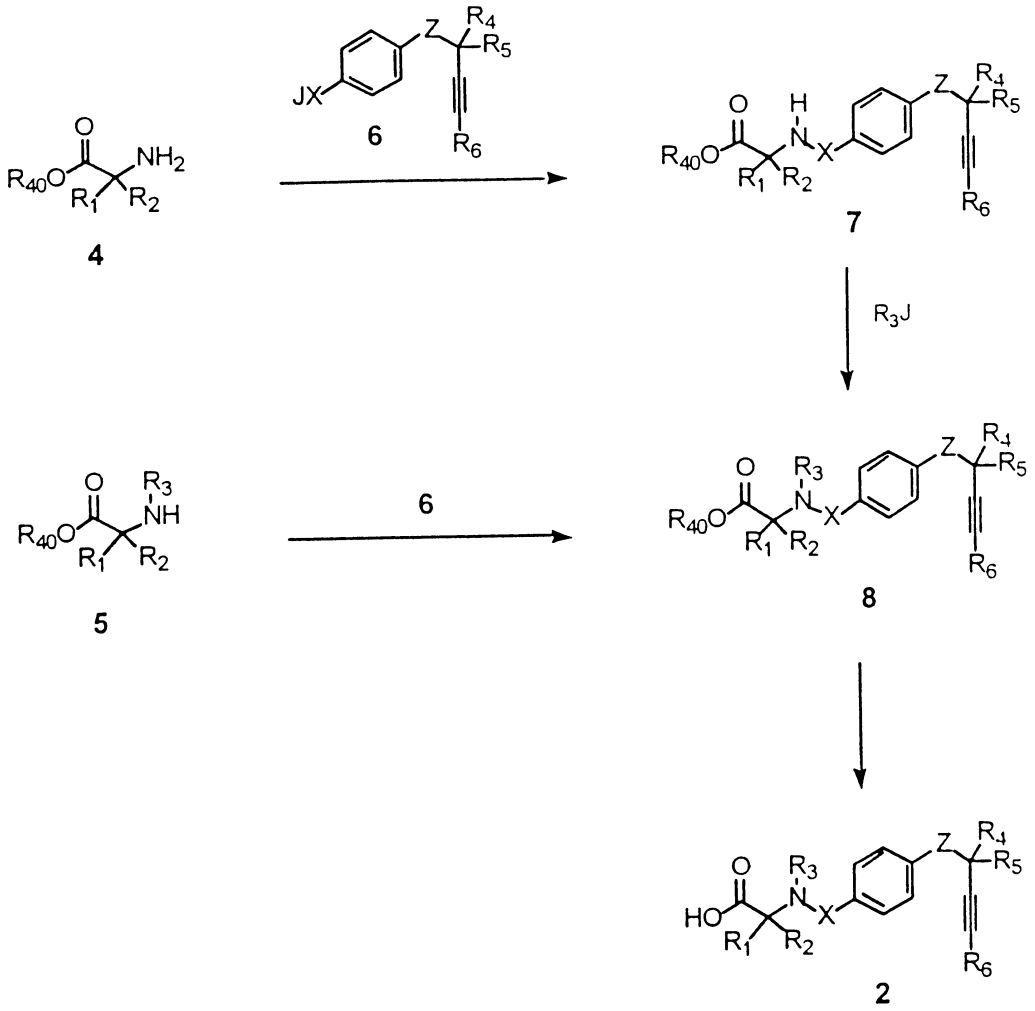
裝 訂 線

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）

五、發明說明（ 47 ）

反應流程2



式2化合物亦可不羥胺基酸衍生物4而得。如反應流程2A所示，將式I化合物反應與式II化合物（J為溴或氯，n為0～3，且R"為苯基，已取代苯基，或芳硫基），反應係於存在酸消除劑如乙基二異丙胺，碳酸鉀，碳酸鈉，二異丙醯胺鈉下，於如異丙醇，乙腈，N,N-二甲基甲醯胺之溶劑，於0～100℃下進行可得式III化合物，相當於化合物8。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

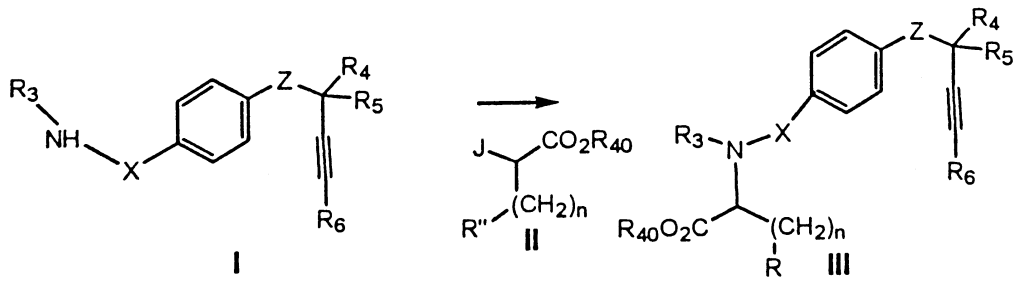
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

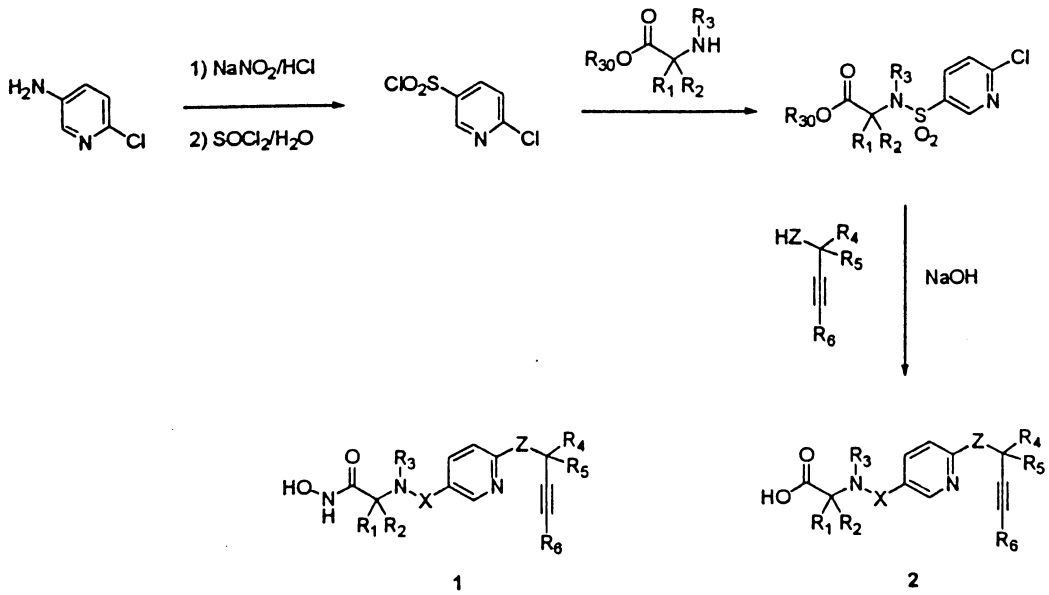
五、發明說明（ 48 ）

反應流程2A：



本發明化合物I其含雜芳磺醯胺者可依反應流程2B製得。6-氯吡啶-3-磺醯氯可得自相對胺基-吡啶。將適當胺基酸磺醯化以此吡啶磺醯氯可得6-氯吡啶磺醯胺。基於鹼取代6-氯吡啶-3-磺醯之氯取代基與目的炔丙醇，胺或硫醇，同時酯水解可得羧酸2。如反應流程I之方法轉換酸為相對異羥肟酸可得吡啶磺醯胺1。

反應流程2B：



製備磺醯劑6方法示於反應流程3。因此，磺酸鹽9，其中ZR50為羥基，硫氫基或已取代胺基者可烷化以乙炔

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（49）

10，其中J為適當離去基如鹵素，甲磺酸鹽，三苯甲磺酸鹽，或三氟甲磺酸鹽可得11。乙炔10為市售可得或已知化合物，或可由精於此藝者依已知方法製得。磺酸鹽11可依已知方法轉為相對磺醯氯或其它磺醯劑6，如與草醯氯或其它與取代基R_4，R_5及R_6及乙炔相當之試劑反應。此外，二硫化物12可轉為二乙炔13，係由反應以化合物10，再還原二硫鍵可得類似硫醇，再依已知方法轉為6。將酚，噻酚，苯胺或已保護苯胺14烷化以10可得15，再反應以氯磺酸可得磺酸16，其可以草醯氯或相似試劑轉為6。噻吩17亦為6之前物，係由保護硫氫基，烷化ZH，其中Z為O，N或S，去保護硫再氧化可得磺酸16。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

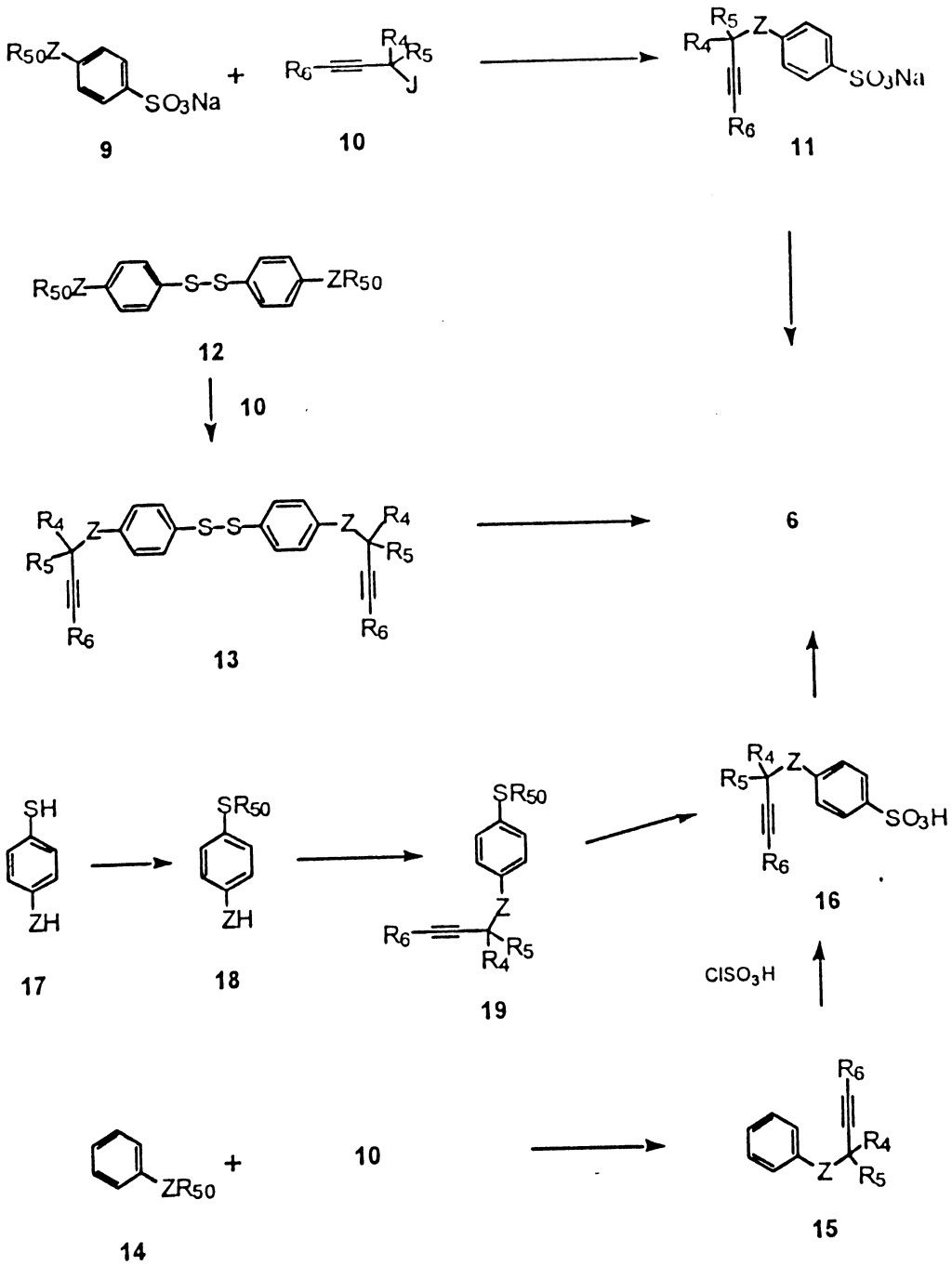
裝 訂 線

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）

五、發明說明（50）

反應流程 3



經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

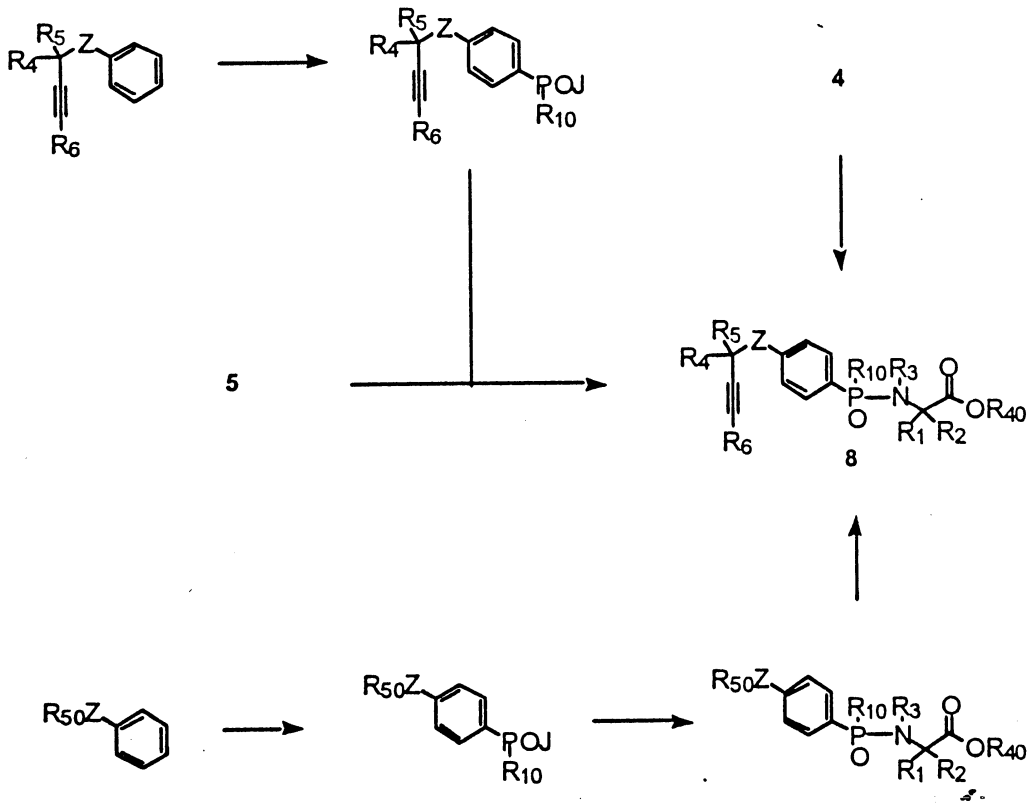
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（51）

含磷類似物8可依反應流程4製得。

反應流程4：



乙炔支鏈可如反應流程5所示於磺醯化及磷醯化胺基酸衍生物後加入。因此，胺基酸衍生物4及5可磺醯化或磷醯化與化合物20，其中ZR50為羥基或已保護羥基，硫醇基或胺基，且視需要如反應流程2所示烷化與R7J可得21。除去R50阻礙基可得22，烷化所得酚，硫醇或胺與10可得8。當ZR50為OH，則不需去保護可得22。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

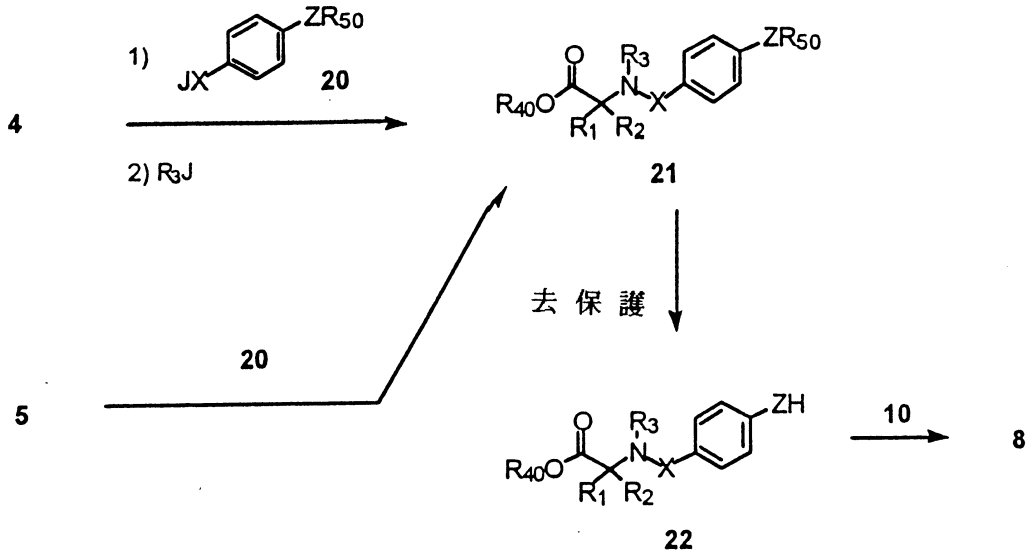
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（52）

反應流程5：



炔丙胺類似物8可如反應流程6所示，由胺基酸衍生物4及/或5合成。磺醯化或磷醯化與對硝芳基化合物23，例如4-硝苯磺醯氯，烷化與R3J(5)，使用鹼如碳酸鉀或NaH於DMF反應可得24。還原硝基以氫及Pd-C，氯化錫或其它已知方法可得苯胺25，再烷化與可得8。苯胺25可於烷化以10之前衍化，再去保護可得26。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

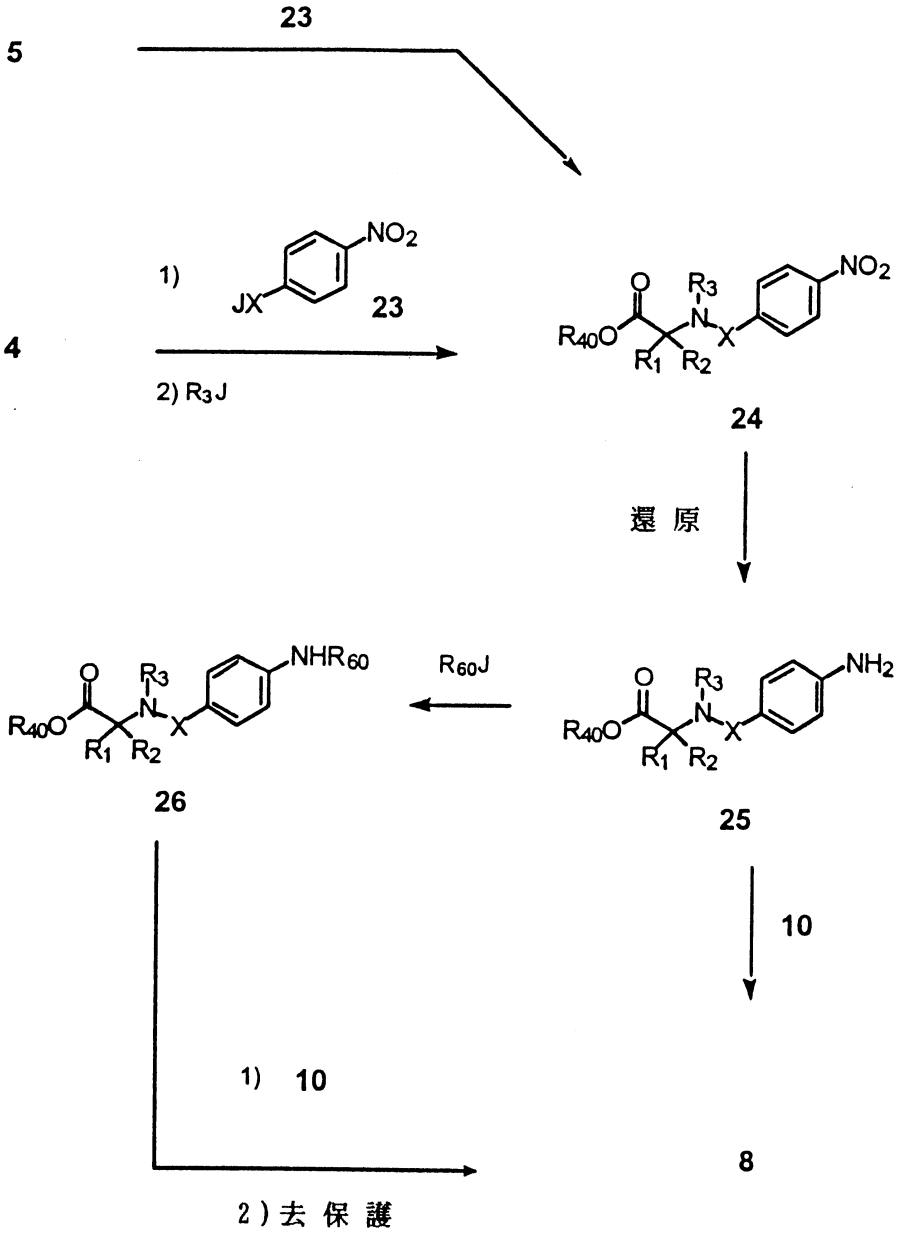
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 53 ）

反應流程 6：



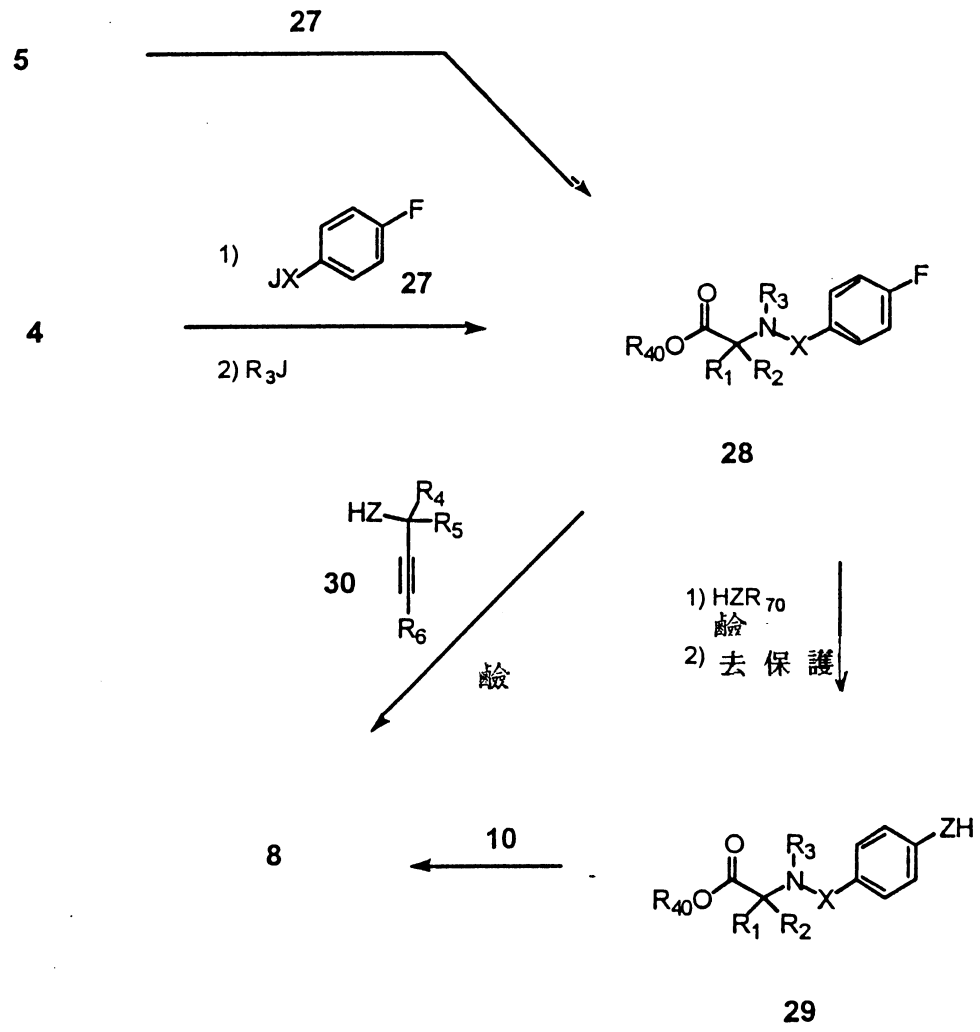
乙炔衍生物 8 亦可如反應流程 7 所示由氟化合物 28而得，其係由胺基酸衍生物 4 及/或 5 反應與氟芳基 27而得。於存在鹼如 NaH及於極性非質子溶劑如 DMF之下，取

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（ 54 ）

代28之氟與阻礙羥基，硫氫基或胺基（HZR_7，其中R_7為適當保護基），再去保護可得29，其可烷化與10可得8。轉換28至29，其中Z為S者，亦可由Na_2S，K_2S，NaSH或KS(C=S)OEt而得。此取代及氧化所得二硫鍵可使用三苯磷或相似還原劑還原得目的硫醇。28之氟亦可於極性非質子溶劑之下，取代與炔丙基衍生物30，其中Z為O,S或NH，於存在鹼如NaH之下反應可直接得8。

反應流程7：

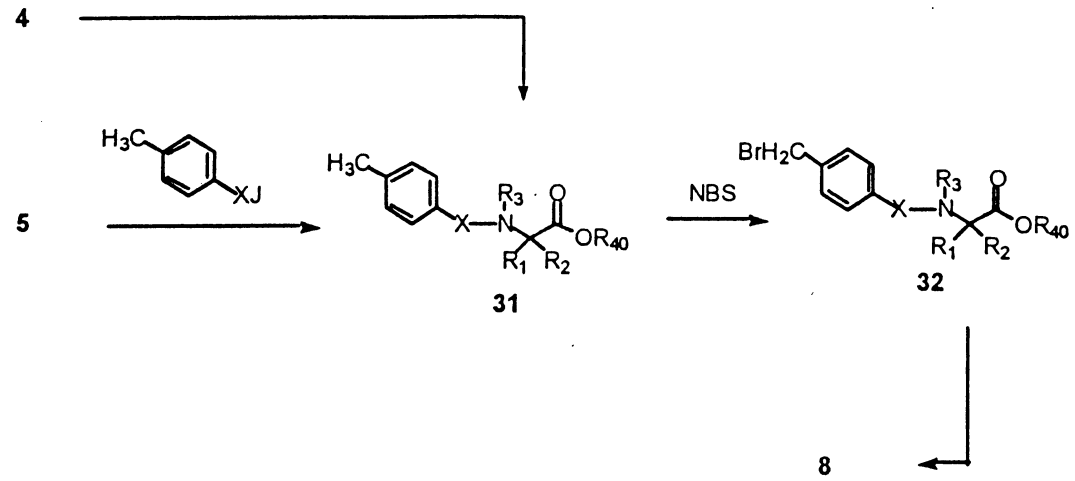


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 55 ）

化合物8，其中Z為亞甲基者，亦可如反應流程8所示由31而得。將31苄溴化以N-溴丁二醯亞胺於氯化煙溶劑可得溴化物32。再取代溴以適當丙炔銅可得磺醯胺8。

反應流程8：



固相合成本發明化合物之方法示於反應流程9及10。於反應流程9中，將Fmoc保護胺基酸或任何適當N-保護胺基酸結合至樹脂，係使用胜肽偶合劑如1,3-二異丙基碳化二亞醯胺（DIC）及1-羥苯并三唑（HOBT），於極性非質子溶劑如DMF於室溫下反應。將胺如哌啶於惰性溶劑如DMF，於室溫下反應以除去Fmoc保護基，將所得自由胺33可於存在三級胺鹼或吡啶下磺醯化與化合物6。將羧酸2（R_3 =H）由TFA或其它強酸自樹脂釋放。將所得羧酸如反應流程1轉為相對異羥肟酸1（R_3 =H）。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

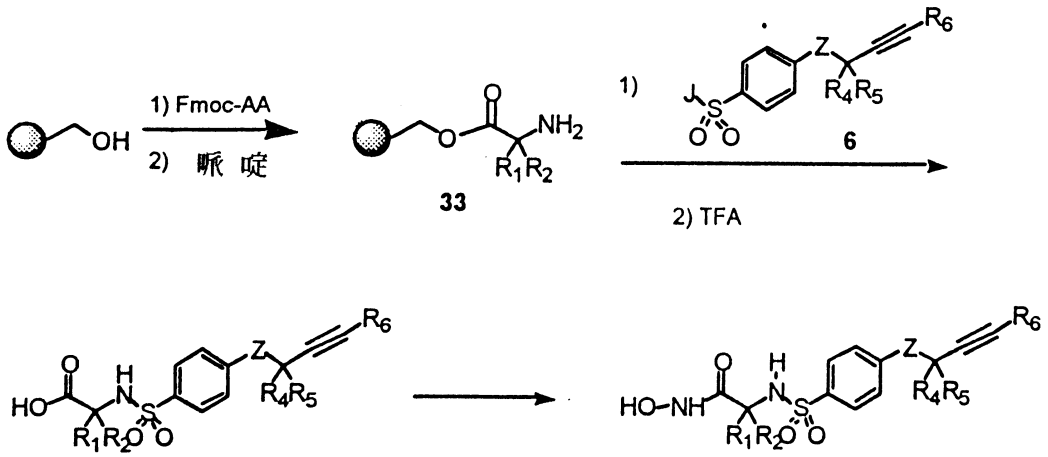
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

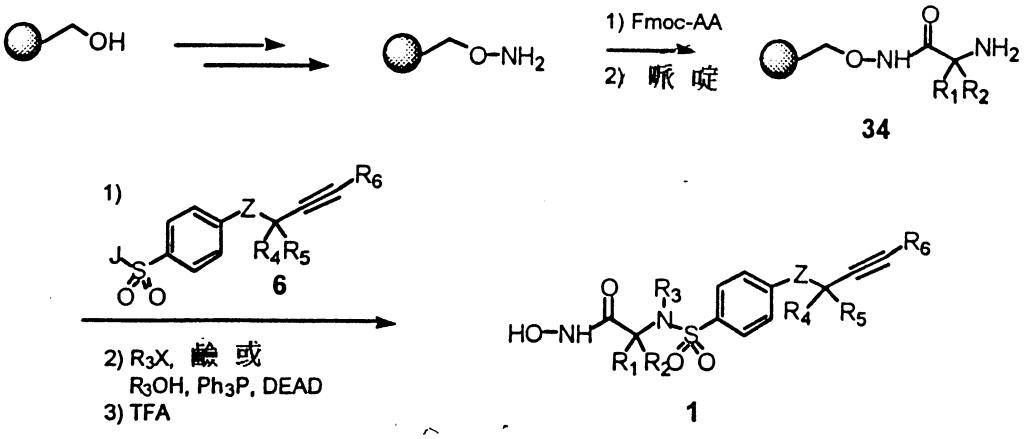
五、發明說明（ 56 ）

反應流程9：



於反應流程10中羥胺連接樹脂可依下法製得（Rickter, L. S.;Desai, M. C. Tetrahedron Lett. 1997,38, 321），再如反應流程9所示將適當保護胺基酸結合至樹脂並去保護可得34。將自由胺磺醯化，烷化NH-磺醯胺以R3J及鹼，其中J為如鹵磺酸鹽或三氟甲磺酸鹽之離去基，或由Mitsonobu方法進行。將異羥肟酸酯使用如三氯乙酸之強酸自樹脂切割可得1。此外，NH-磺醯胺可不經烷化自樹脂切割可得NH-磺醯胺異羥肟酸（1，R_3 =H）。

反應流程10：



經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

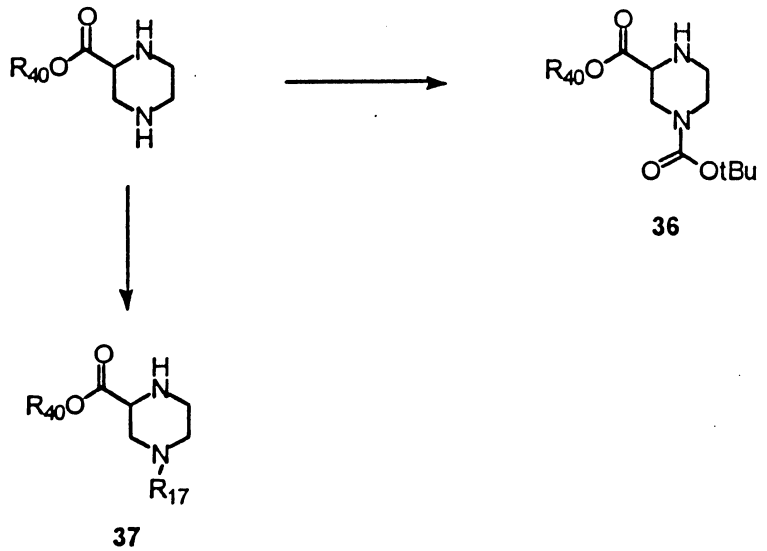
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 57 ）

於反應流程11中市售可得哌咁-2-羧酸(35)或其酯(Demaine, D.A.; Smith, S.;Barraclough, P. Synthesis 1992, 1065; Rissi, E.;Jucker, E.Rety. Chim, Acta 1962,45,2383)可如美國專利號碼753,653及Synthesis 1992, 1065及其參考文獻，主要功能化於N-4位得36或37。將N-1磺醯化或磷醯化以如反應流程2-8之功能基可得結構2化合物，其中R_1及R_3與相連原子形成哌咁環。化合物36之胺甲酸第三丁酯可於N-1磺醯化或磷醯化後移除，再衍化N-4與一系列功能基。如反應流程1轉為異羥肟酸。

反應流程11：



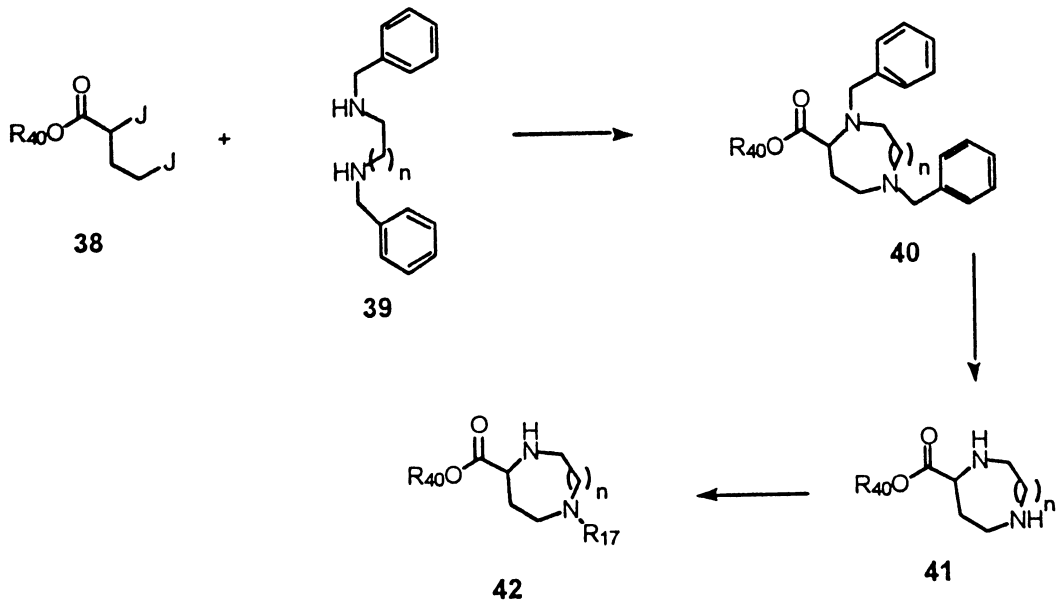
製備用以合成1之二吖庚因或二吖辛因類似物之中間產物可如反應流程12所示。酯衍生物38，如1,4-二溴丁酸乙酯有二個離去基，J，可反應與保護二胺39，如N,N-二苄伸乙二胺，於存在三級胺及於如苯之非極性溶劑中

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 58 ）

反應可得7或8-員環40。使用氫及鈀觸媒將40去保護可得環二胺41。將41主要功能化於N-5位可得42。化合物42可磺醯化，再視需要移除R_{17}，再烷化，醯化或磺醯化N-5。依反應流程1-8轉為化合物1。此外，N-5烷化合物之製備可由N-5胺甲酸第三丁酯經由異經肟酸期，移除胺甲酸酯及於存在異經肟酸下N-5烷化與烷鹵及三級胺鹼。

反應流程12：



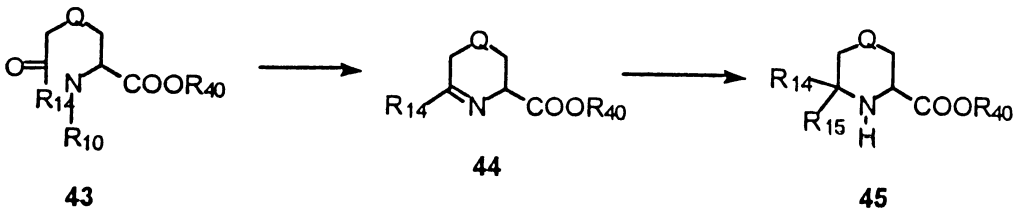
化合物1之哌啶，嗎啉及哌咔衍生物可反應流程13製備。胺基-酮43，其中Q為O，S或NR_{17}移除保護基R_{10}，其中R_{10}為苄基，第三丁氧羰基，苄氧羰基或其它適當保護基，再分子內還原性胺化可得環亞胺44。將亞胺44於醚溶劑中反應與親核劑，$R_{15}M$，其中M為鋰，鎂鹵或鉋鹵可得飽和6-員環45。一系列保護基可得自金屬化前將R_{15}功能化。化合物45可依反應流程1-8轉為結構1化

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（ 59 ）

合物。

反應流程13：



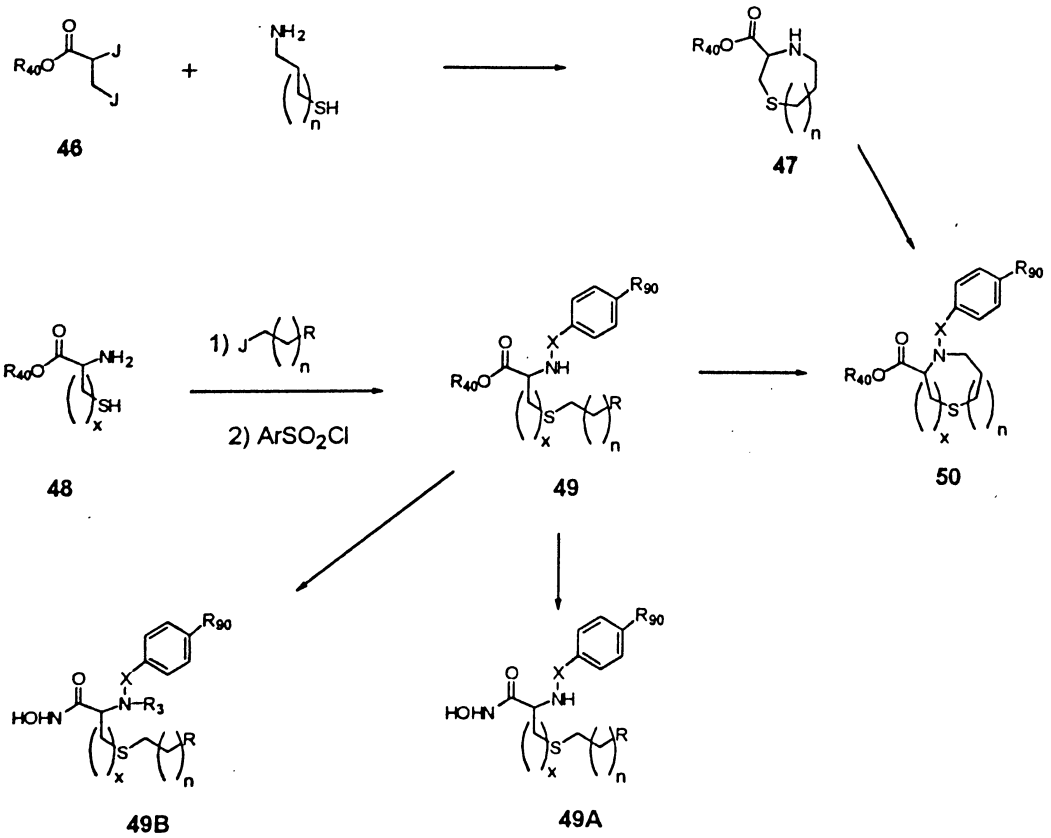
43　　44　　45

本發明硫嗎啉，噻吖庚因及噻吖辛因可依反應流程14製備。將酯46如1,3-二溴丙酸酯有二個離去基，J，可反應與胺基-硫醇可得噻吖庚因47，其可依反應流程1-8轉為結構1化合物。此外，半胱胺酸或高半胱胺酸衍生物48，於胺基酸或胺基酸酯形式，可烷化以烷鹵如2-溴乙醇或3-溴-1-丙醇，將自由胺基磺醯化或磷醯化可得醇49(R=OH)。化合物49之R_9如反應流程2-8所述可再轉為本發明化合物1，含硝基，氟，甲氧基，羥基及$-ZCR_4R_5CCR_6$，其中Z為O，NR_{17}或S。醇-磺醯胺49可為依Mitsonobu條件閉環可得硫嗎啉或噻吖庚因50，其可依反應流程1-8轉為結構1化合物。丙烯中間產物49可由酯水解及異羥肟酸酯形成，烷化或不烷化磺醯胺氮而得目的異羥肟酸49A及49B。化合物49之R其可於轉為49B之前變化。例如，當R為羥基時，將-OH基轉為離去基，再取代胺，酯水解及異羥肟酸酯形成可得化合物49B，其中R為二級胺。

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 60 ）

反應流程14：



二吖庚因或二吖辛因可依反應流程15，如Bioorg. & Med.Chem.Lett.1998, 8,2657之方法製備，依反應流程1-8修飾可得結構1之二吖庚因。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

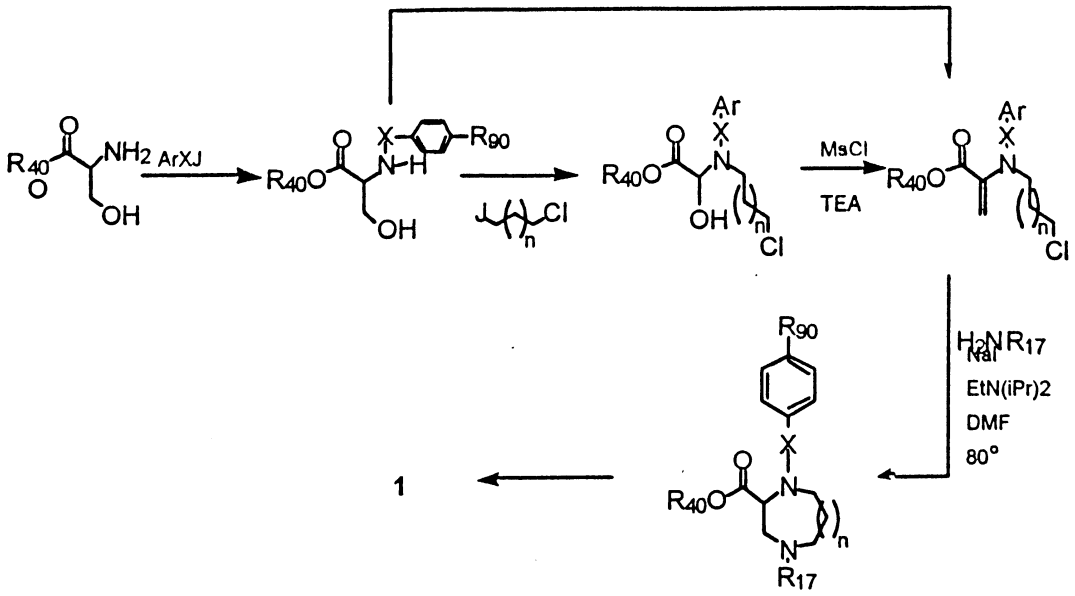
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明（ 61 ）

反應流程15：



如反應流程16所示可製備本發明嗎啉，哌庚因及哌辛因。絲胺酸衍生物，51a(x=1)，可磺醯化或磷醯化得51b，再轉為吖丙啶51c。將吖丙啶親核性開環以二功能醇，如2-溴乙醇，1,3-丙二醇或3-氯-1-丙醇，可得52(n=0,1)，其可由分子內烷化或Mitsonobu反應閉環可得53。化合物53可依反應流程1-8轉為結構1化合物。高絲胺酸衍生物51a(x=2)可磺醯化得51b，再O-烷化可得52，其視需要可保護磺醯胺-NH，再如前閉環可得53。此外，高絲胺酸衍生物51b可N-烷化可得51d，再分子內乙醚化可得53。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

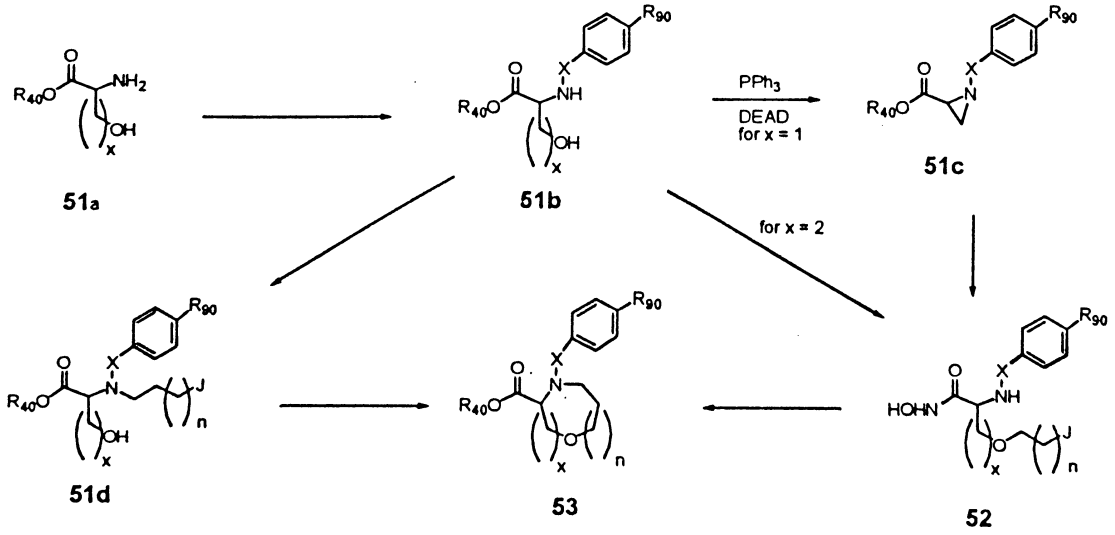
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（62）

反應流程16：



製備額外本發明雜環化合物之方法示於反應流程17及18。天冬胺酸衍生物可如反應流程17所示由直接磺醯化或磷醯化天冬胺酸可得54，再操作功能基。此外，縮合異腈55與α-鹵酯可得二酯，其可選擇性去保護並同時轉變異腈至胺，58，磺醯化或磷醯化58可得54。胜肽偶合一級胺及化合物54可得羧醯胺59，其可使用1,3,5-三噁烷環化可得雜環60。60之7及8員環類物可由偶合適當二級胺，其中胺取代基之一有醇或離去基，而得羧酸54。分子內烷化或Mitsonobu反應可得環結構化合物60。化合物60可依反應流程1-8轉為結構1化合物。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

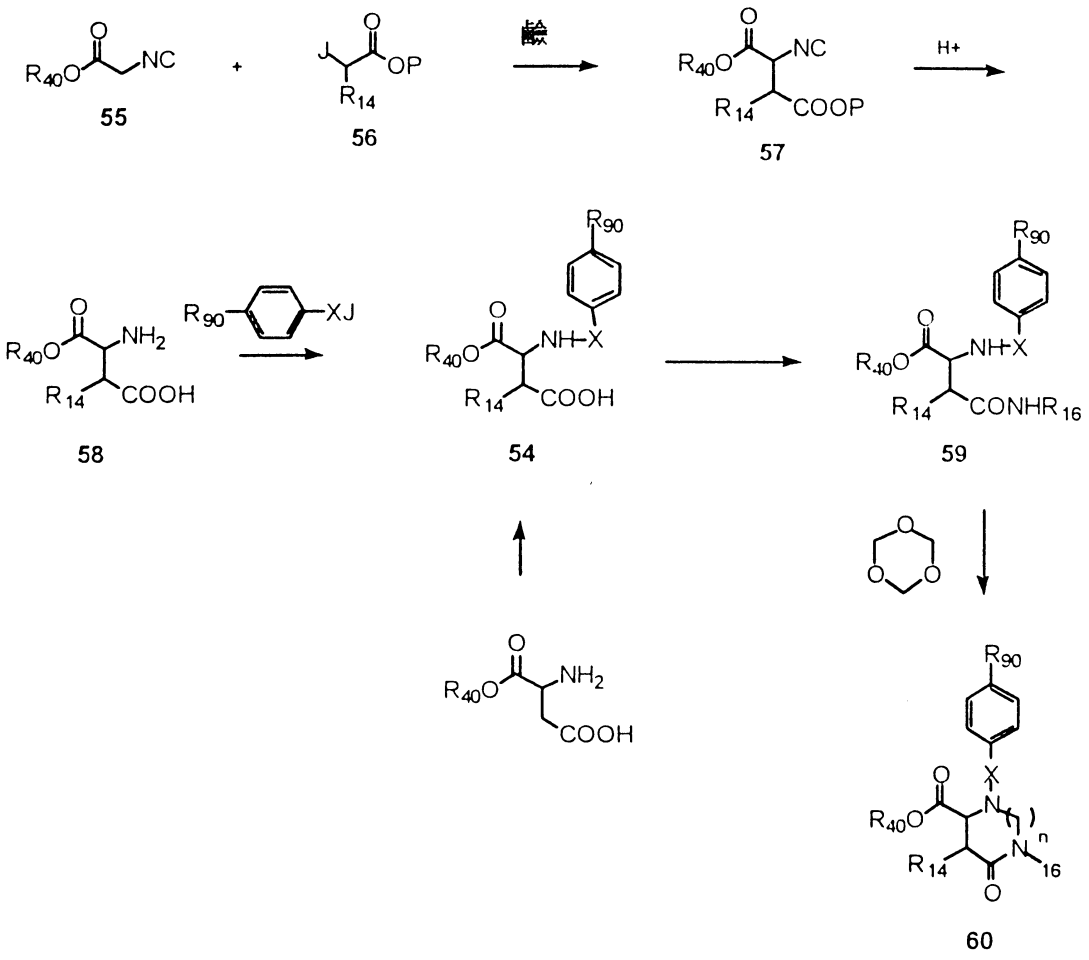
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 63 ）

反應流程17：

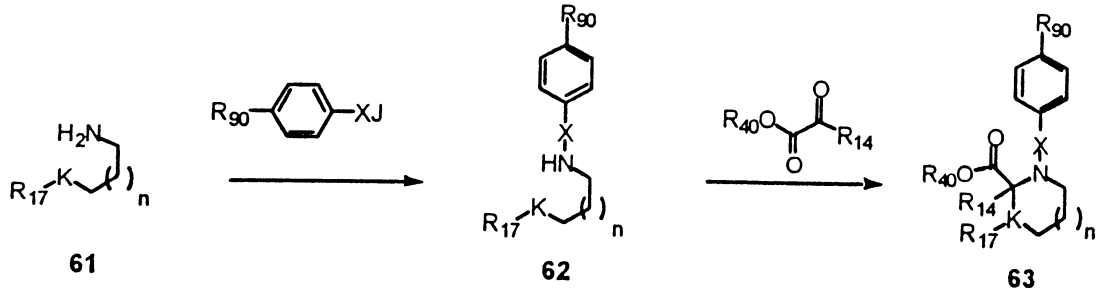


反應流程18說明製備本發明化合物其含有1,3-位磺醯胺或磷酸醯胺氮之雜環且雜原子如上述。化合物61，如二胺，胺醇或胺硫醇，可磺醯化或磷醯化可得62。依標準方法加入丙酮酸酯或乙醛酸酯可得雜環63。化合物63可依反應流程1-8轉為結構1化合物。

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

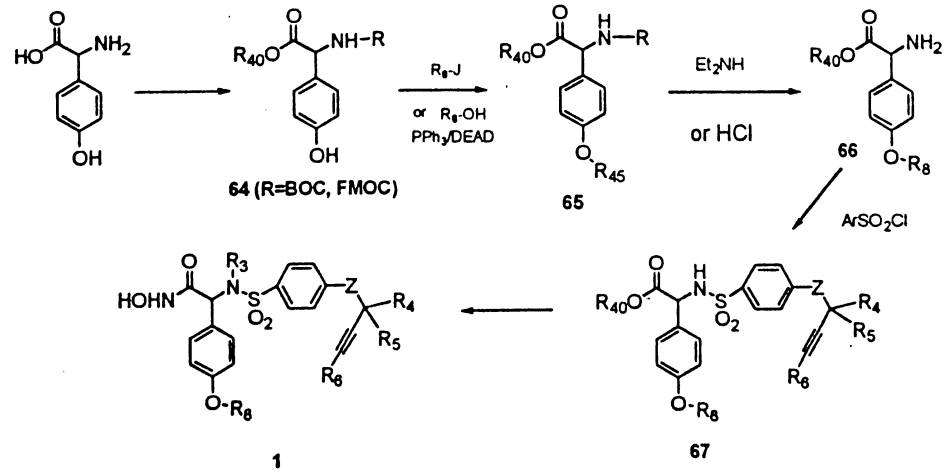
五、發明說明（ 64 ）

反應流程18：



本發明化合物源自胺基酸D-4-羥苯基甘胺酸者可如反應流程19製備。酯化胺基酸再保護胺如胺甲酸第三丁酯或胺甲酸苄甲酯可得化合物64。由Mitsunobu反應將酚烷化與目的醇可得65。各使用HCl或二級胺切割胺甲酸第三丁酯或胺甲酸苄甲酯可得胺酯66。化合物66可磺醯化得NH-磺醯胺67。此NH-磺醯胺可烷化，或胺基酸支鏈可操作。酯水解再轉為異羥肟酸可得化合物1。

反應流程19：



經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

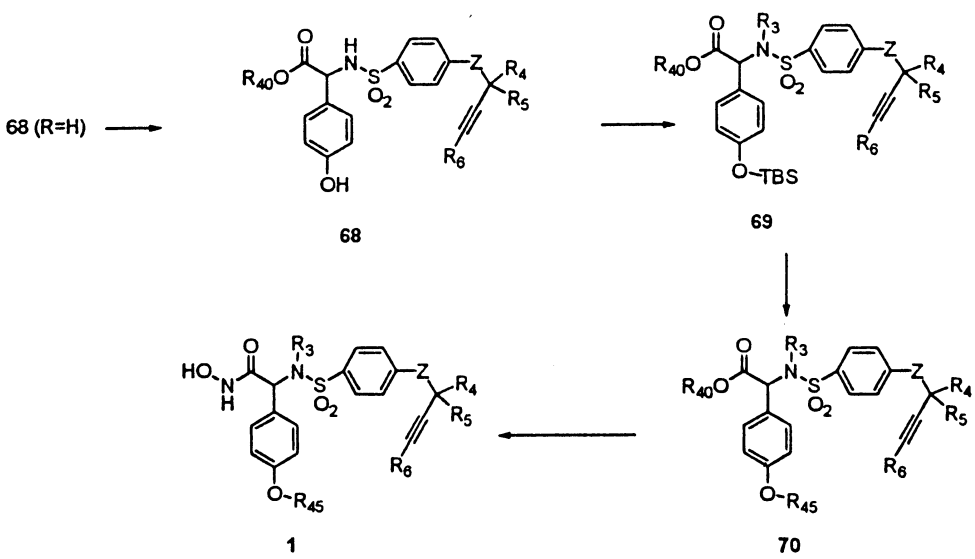
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（65）

N-烷化磺醯胺源自胺基酸D-4-羥苯基甘胺酸可如反應流程20所示，由磺醯化D-4-羥苯基甘胺酸之酯可得68。R_8如前定義或為精於此藝熟知之保護基。將酚保護以三烷矽烷基或其它適當保護基，再於存在NaH或碳酸鉀下N-烷化以烷鹵可得69。除去矽烷保護基再出Mitsunobu反應將未保護酚功能化，或鹼催化烷化可得70。將酯轉為目的異羥肟酸可得本發明化合物1。

反應流程20：



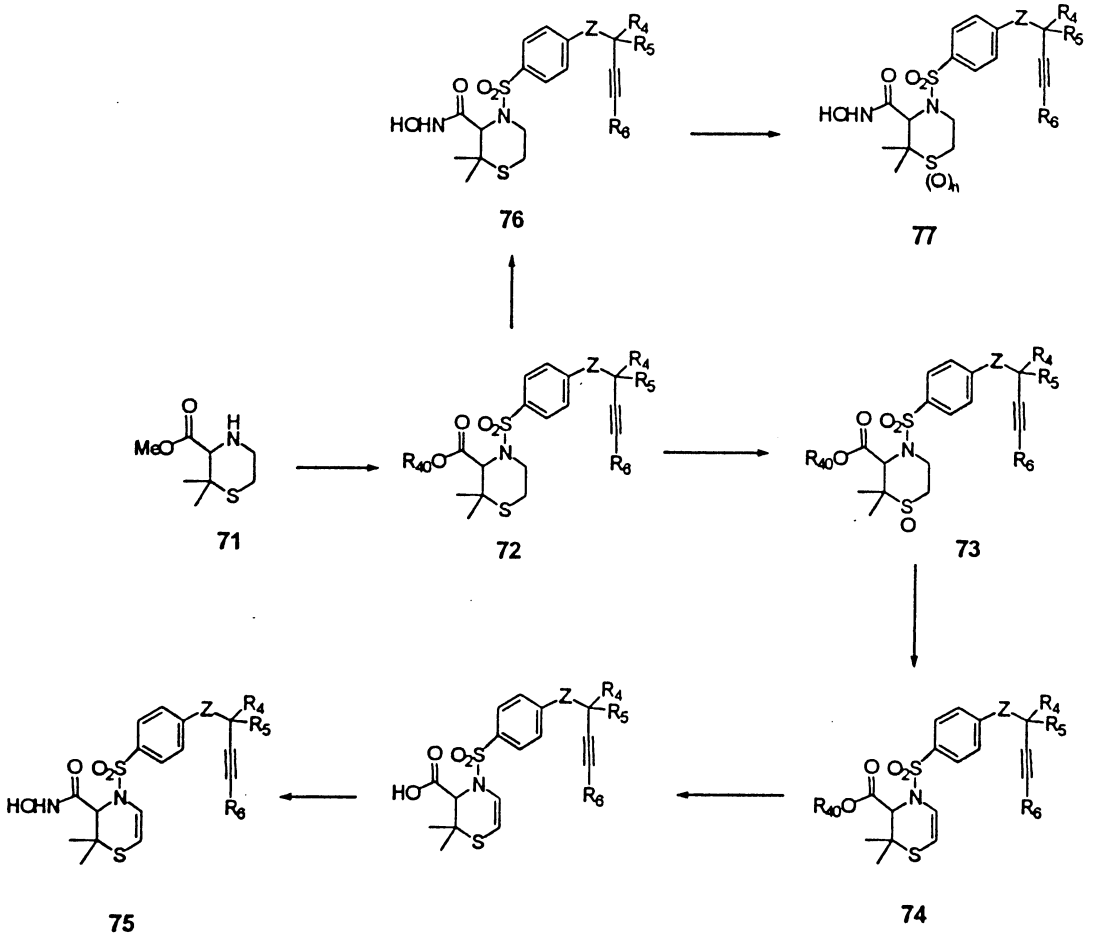
本發明化合物其中R_1及R_3共形成硫嗎啉環者可依反應流程2製備，其中硫嗎啉環可於胺之磺醯化前或依反應流程14構建。硫嗎啉環可如反應流程21所示，於磺醯化後操作（為源自D-青黴胺之硫嗎啉）。因此，磺醯化硫嗎啉71可得72。氧化硫醚與間-氯過苯酸或其它氧化劑可得非對映異構亞碸73混物。亞碸於酸酐Pummerer重排再消除乙酸酯可得74。酯水解74再形成異羥肟酸酯可得

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 66 ）

75。此外，72可轉為相對異羥肟酸76，其可各氧化與間-氯過苄酸或過乙酸得亞碸或碸。

反應流程21：



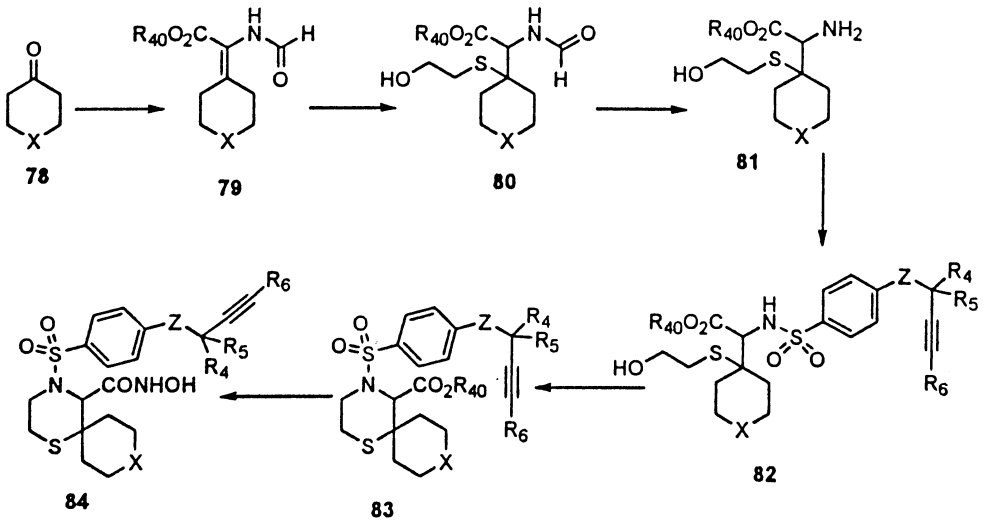
螺稠合硫嗎啉可於反應流程22製備。將環酮78(X=S,SO,SO_2,NR)於存在NaH之鹼下反應與異羥肟酯55(反應流程17)，處理以酸可得甲醯胺79。此反應使用丙烯酮可得製備其它二取代2-取代硫嗎啉之途徑。將2-硫氰乙酸以Michael加成反應以79可得醇80。將甲醯胺水解可得胺基-酯81。磺醯化81可得羥基-磺醯胺82，其可由Mitsunobu

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（67）

反應環化為硫嗎啉得83。酯水解及異羥肟酸酯形成可得84。

反應流程22：



本發明6-取代硫嗎啉可如反應流程23-26所示由D-青黴胺衍生物製備。因此，反應流程23中，將D-青黴胺二硫化物或其它S-保護青黴胺酯化並磺醯化可得85。將磺醯胺烷化與烯丙溴可得86。於二硫化物中可使用三丁膦將硫醇去保護可得硫醇-油烯87，其可於存在苄醯過氧化物或其它自由基起始劑之下環化可得6-甲硫嗎啉88。鹼水解再形成異羥肟酸酯可得順-6-烷硫嗎啉89。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

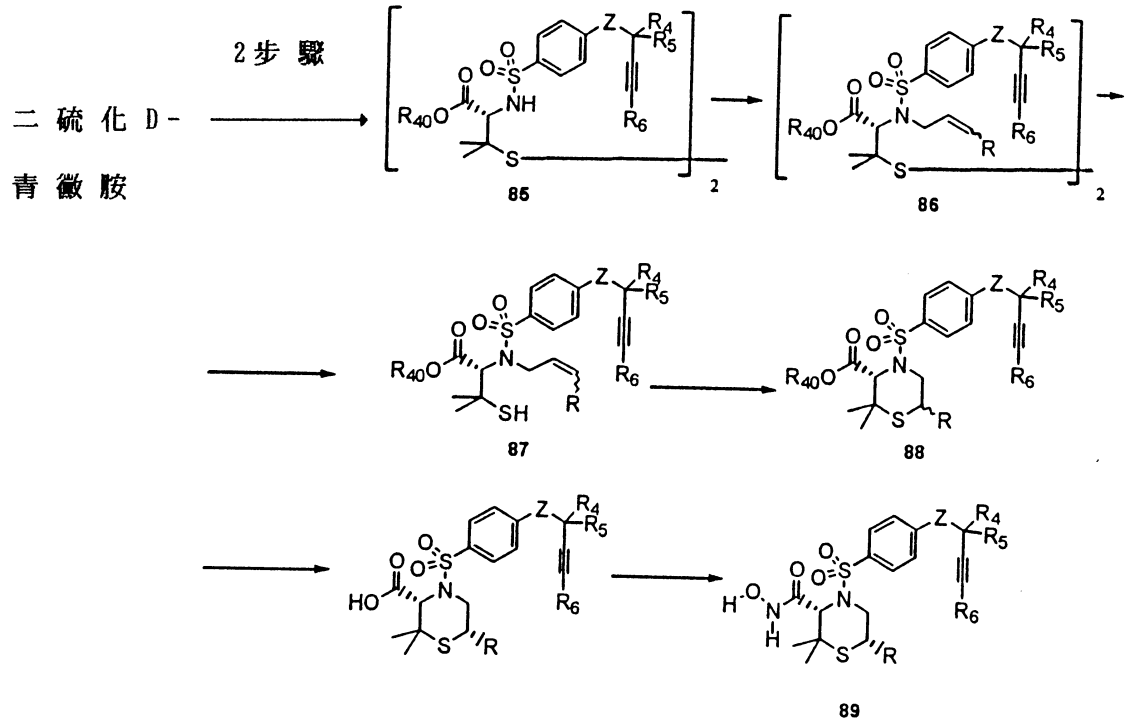
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 68 ）

反應流程23：

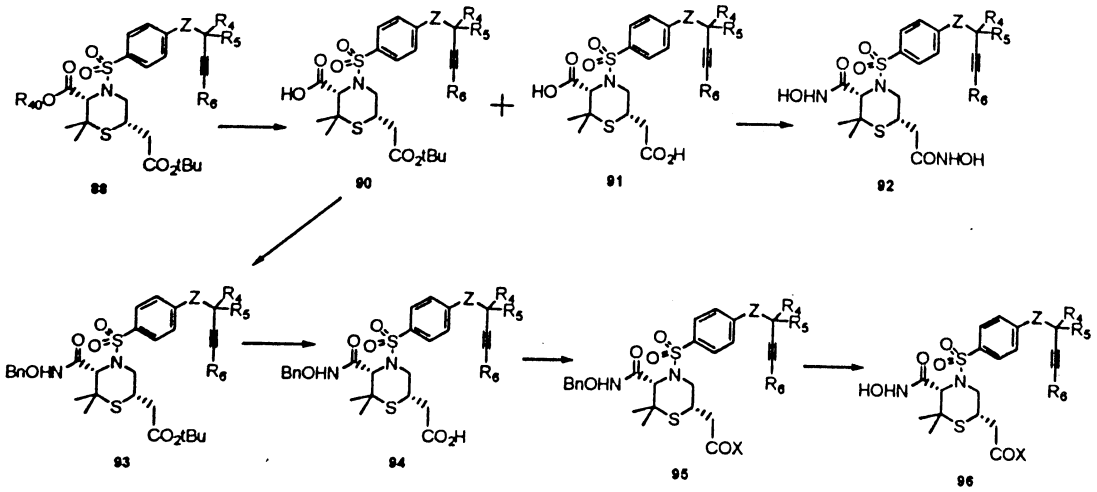


當化合物86中R為第三丁酯時，硫醇之去保護可由分子內Michael加成反應並同時環化可得88，主要非對映異構物（～10：1）以6-取代基順式至取代基。如反應流程24所示，由碘鋰酯切割88可得單或二酸，90及91之混物。二酸91可直接轉為二異羥肟酸92。單酸90可轉為O-苄基保護異羥肟酸93。去保護第三丁酯與TFA或HCl可得酸94。將酸衍化與胺，係使用標準胜肽偶合試劑（EDC，HORT等）形成醯胺95，再去保護苄基保護基以參（三氟乙酸）硼及TFA可得化合物96。此外，化合物88第三丁酯可選擇性切割以TFA或HCl可得單酸。將此酸轉為各種醯胺，切割C-3酯再轉為相對異羥肟酸化合物96。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（ 69 ）

反應流程24：



反應流程25中，化合物87(R=H)於存在溴下環化可得97之非對映異構物混物。溴97可取代以一系列親核劑得98，酯水解再形成異羥肟酸酯可得結構99衍生物。於專一例中，將97反應與疊氮鈉在DMF可得疊氮混物98(X=N3)，此疊氮可還原並胺甲醯化得可分離胺甲酸第三丁酯混物，100a及100b。由碘鋰在乙酸乙酯進行酯切割，再形成異羥肟酸酯可得非對映異構物101a或101b(R=BOC)。於異羥肟酸酯期除去BOC保護基可得胺101a或101b(R=H)。此外，可除去100之BOC保護基，將所得胺於形成異羥肟酸酯前醯化，烷化或磺醯化。可得化合物101其於R有一系列功能基。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

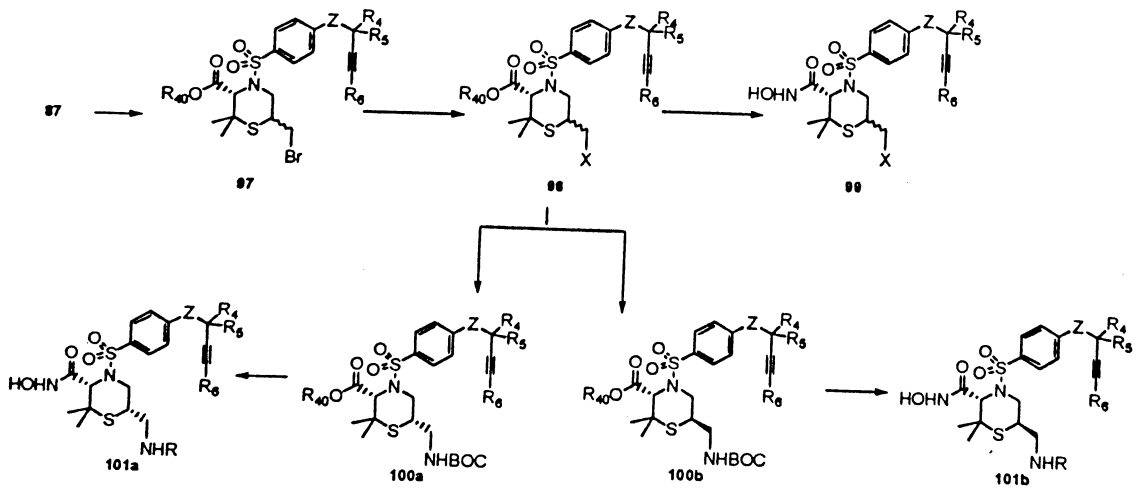
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 70 ）

反應流程25：



反應流程26中，列出製備BOC-胺甲酸酯100a之另一途徑。因此，將化合物88之第三丁酯可選擇性切割以TFA或HCl可得酸102。將此酸使用三苯磷醯疊氮二乙胺及第三丁醇進行Curtius再重排可得BOC-胺甲酸酯100a之單一非對映異構物。切割100aC-3酯以碘鋰（R_{40} =Me），再轉變酸為O 苄基保護異羥肟酸，係使用O-苄羥胺及BOP-Cl可得103。將103胺甲酸第三丁酯去保護可得一級胺104，其可由烷化，醯化或磺醯化衍化、再除去異羥肟酸酯保護基可得結構105類似物。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

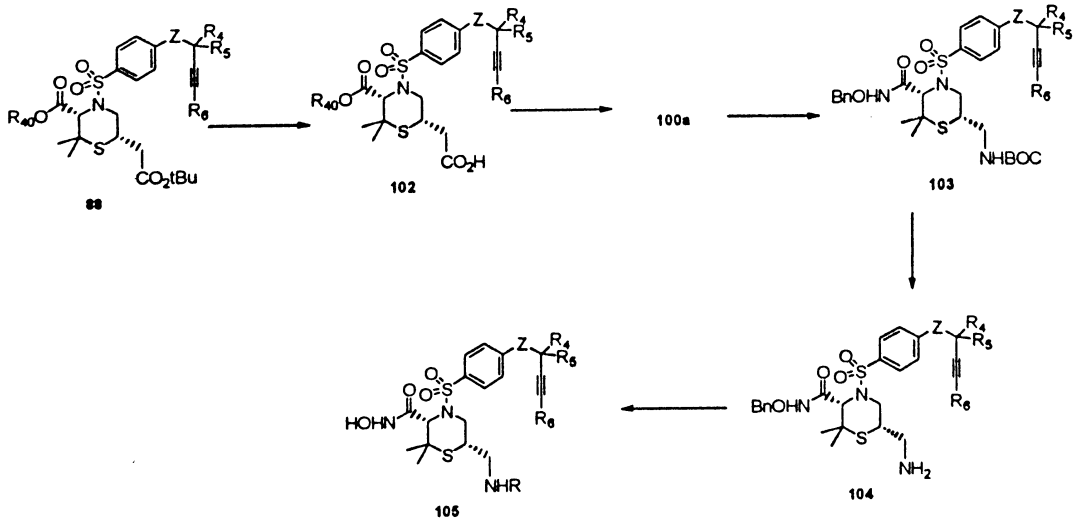
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 71 ）

反應流程26：



本發明化合物亦可於起始胺基酸衍生物4或5磺醯化或磷醯化後任何時期由修飾乙炔支鏈之取代基而得。功能基如鹵素，羥基，胺基，醛，酯，酮等可依標準方法形成化合物1之R_1，R_2，R_3及R_5基。精於有機合成者應知成功使用此方法可視分子另一部份取代基相容性而定。可視需要保護基及/或改變步驟順序。

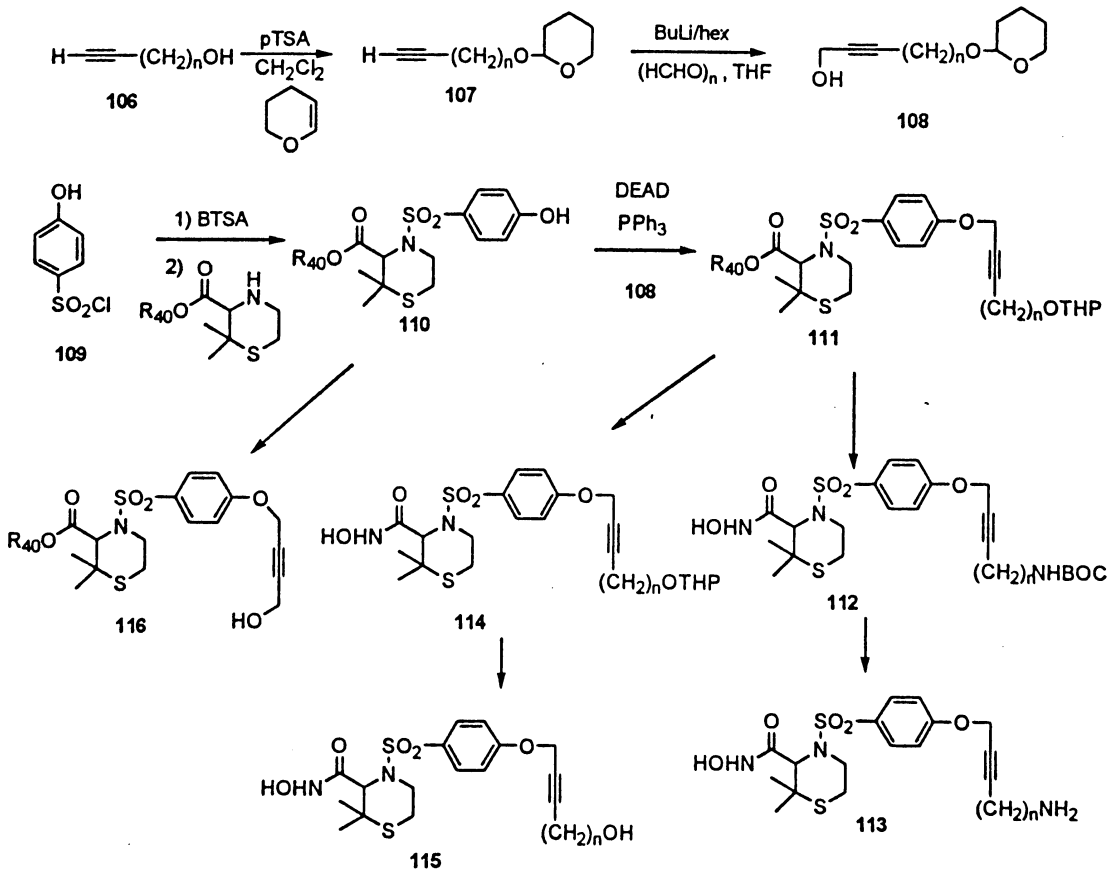
反應流程27述及部份可連接取代基至乙炔支鏈之途徑。因此，選擇性保護炔丙醇108可由已知終端炔106，由與二氫哌喃或其它適當醇保護基反應可得107。將107金屬化與正丁鋰，再以對甲醛中止陰離子可得108。醇108之酚偶合劑可由活體外，將4-羥苯磺醯氯矽烷化與雙（三甲矽烷基）乙醯胺，再加入硫嗎啉及三級胺鹼而得。將所得磺醯胺於甲醇去矽烷化可得110。烷化110與108使用Mitsunobu反應可得炔丙醚111。除去111之THP保護

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

五、發明說明（ 72 ）

基與吡錠對甲苯磺酸鹽之甲醇可得相對醇，再由磺醯化或反應與CC14及三苯膦可轉為離去基。取代離去基以疊氮鈉，還原並醯化並將C-3酯水解，形成異羥肟酸酯可得113。此外，111可直接水解得羧酸並轉為異羥肟酸114。除去THP保護基可得醇115。醇115，其中n為1，可由直接烷化110與2-丁炔-1,4-二醇，依Mitsunobu條件可得116。化合物116可依醇112之方式轉為113，其中n為1。化合物116可由乙炔化116，選擇性水解C-3酯，形成異羥肟酸酯並切割乙酸酯與加氫氧化銨之鹼而轉為異羥肟酸115。依同法，可製得醇115之酯衍生物及133之磺醯，磺醯胺及脲衍生物。

反應流程27：



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

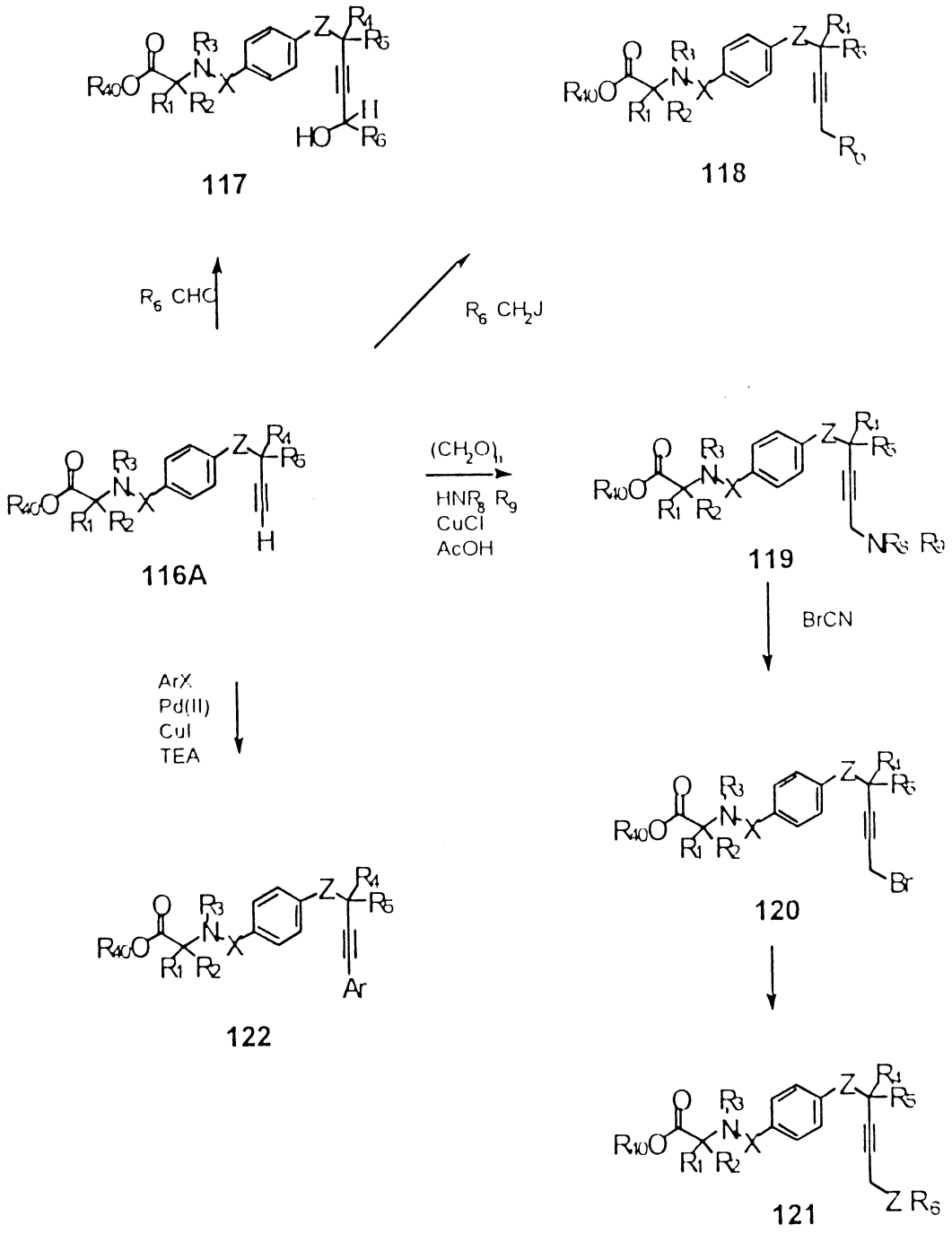
五、發明說明（ 73 ）

部份衍化結構116A化合物之方法（相當為化合物8 其中R_6為氫）如反應流程28所示。將終端乙炔116金屬化，加入醛或烷鹵，磺酸鹽或三氟甲磺酸鹽可得衍生物117及118。將116A反應與甲醛及胺可得Mannich加成物119。加入溴化氰至119可得炔丙溴120，其可取代以各種親核劑得知乙醚，硫醚及胺121。鈀觸媒偶合116A可得芳基或雜芳基乙炔122。精於有機合成者應知成功使用此方法可視分子另一部份取代基相容性而定。可視需要保護基及/或改變步驟順序。變化可如上述。R_6，R_7及R_8定義如上且可含精於此藝者熟知之適當保護基。

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（74）

反應流程28:



經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

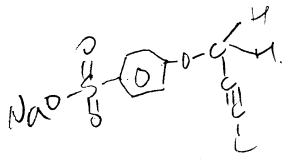
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

發明說明（75）

下列專一例子可闡明製備本發明代表化合物。原料，中間產物，及試劑為市售可得或可由下列標準方法由精於有機合成者製得。

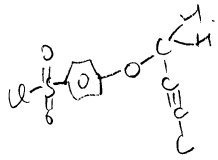
例 1



4-丁炔-2-基氧基-苯磺酸鈉鹽

於含52.35克（0.225莫耳）4-羥苯磺酸鈉鹽之1升異丙醇及225毫升1.0N NaOH溶液中加入59.96克（0.45莫耳）1-溴-2-丁炔。加熱至70℃ 15小時，真空蒸除異丙醇。濾集沈澱，清洗以異丙醇及乙醚並真空乾燥可得56.0克（100%）丁炔乙醚白色固體。

例 2



4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯

於含43.8毫升（0.087莫耳）2M草醯氯/二氯乙烷之29毫升二氯甲烷0℃溶液中滴加入6.77毫升（0.087莫耳）DMF，再加入7.24克（0.029莫耳）例1 產物。於0℃下攪拌10分，回溫至室溫並攪拌2 天。倒至冰中並萃取以150毫升己烷。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得6.23克（88%）磺醯氯之黃色固體；熔點63-65℃。電鍍質譜：243.9(M^+)。

例 3

丁炔-2-基氧基-苯

於含6.14克（0.023莫耳）三苯膦之100毫升苯及40毫升THF中加入1.75毫升（0.023莫耳）2-丁炔-1-醇。5分後，加入含2.00克（0.023莫耳）酚之10毫升THF，再加入3.69

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

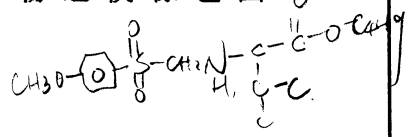
五、發明說明（76）

毫升（0.023莫耳）疊氮二羧酸二乙酯。於室溫下攪拌18小時，真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷=1：10）可得2.18克（70%）丁炔乙醚之澄清液。電鍍質譜：146.0 MH^+ 。

例4

4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯

於含0.146克（1,0毫莫耳）例3 產物之0.3毫升二氯甲烷，於丙酮/冰浴及氮氣下滴加入含0.073毫升（1.1毫莫耳）氯磺酸之0.3毫升二氯甲烷。加完後，移除冰浴，於室溫下攪拌2 小時。滴加入0.113毫升（1.3毫莫耳）草醯氯再加入0.015毫升DMF。加熱至回流2 小時，稀釋以已烷後倒至冰水。將有機層清洗以食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，並真空濃縮可得0.130毫克（53%）目的物之淡棕色固體。



例5

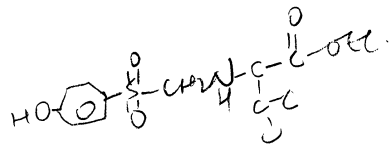
2-[(4-甲氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-3-甲基]-丁酸第三丁酯

於含1.00克（2.915毫莫耳）N-[(4-甲氧基)磺醯基]-D-戊酸第三丁酯（J.Med.Chem.1997,40,2525）之10毫升DMF中加入0.128克（3.207毫莫耳）60% NaH。於室溫下攪拌30分後，加入0.45毫升（7.289毫莫耳）碘甲烷，攪拌15小時。稀釋以乙醚後清洗以水。將有機層於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝1：10）可得0.993克（95%）N-甲基磺醯胺之無色油。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（ 77 ）

電鍍質譜：357.9(M+H)$^+$



例 6

(2R)-2-[(4-羥基-苯磺醯基)-甲胺基]-3-甲基-丁酸

於含0.707克(1.980毫莫耳)例5產物之50毫升二氯甲烷中加入9.4毫升(9.395毫莫耳)三溴化硼之二氯甲烷1.0M溶液。於0℃下攪拌0.5小時，回溫至室溫，再攪拌4小時。倒至飽和重碳酸鈉溶液，萃取以二氯甲烷。將水層酸化以5% HCl溶液再萃取以二氯甲烷。將結合有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析(乙酸乙酯/己烷＝1：1)可得0.271克(48%)酚-羧酸之無色油。電鍍質譜：287.9(M+H)$^+$

例 7

(2R)-2-[(4-羥基-苯磺醯基)-甲胺基]-3-甲基-丁酸甲酯

於含0.240克(0.836毫莫耳)例16產物之5.0毫升DMF中加入0.211克(2.509毫莫耳)重碳酸鈉，再加入0.104毫升(1.672毫莫耳)碘甲烷。於室溫下攪拌4小時，稀釋以水並萃取以乙醚。將結合有機層清洗以飽和重碳酸鈉溶液，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.210克(83%)甲酯之無色油。電鍍質譜：300.3(M-H)$^-$

例 8

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-3-甲基-丁酸

於含0,187克(0.714毫莫耳)三苯膦之3毫升苯中加入0.053毫升(0.714毫莫耳)純2-丁炔-1-醇，再加入含0.172克(0.571毫莫耳)例7產物之1.0毫升THF。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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（78）

0.112毫升（0.714毫莫耳）疊氮二羧酸二乙酯，於室溫下攪拌15小時後真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝1：10）可得0.159克（79%）丁炔乙醚-甲酯。

於含0.159克（0.450毫莫耳）丁炔乙醚-甲酯之6.0毫升甲醇/THF（1：1）中加入0.5毫升5.0N NaOH溶液。於室溫下攪拌過夜，酸化以10% HCl溶液並萃取以二氯甲烷。將結合有機層於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.138克（90%）羧酸白色固體。電鍍質譜：338.0$(M-H)^-$

例9

2-[（4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基）-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-丁醯胺

於含0.48毫升（0.965毫莫耳）草醯氯於二氯甲烷之2.0M 0℃溶液，稀釋以4.1毫升二氯甲烷，加入0.075毫升（0.965毫莫耳）DMF，於0℃下攪拌15分。加入含0.109克（0.322毫莫耳）例8 羧酸之1 毫升DMF，於室溫下攪拌1小時後倒至1.0毫升水，4毫升THF及1.0毫升羥胺50%溶液之0℃溶液。回溫至室溫過夜並將有機層真空濃縮。稀釋以乙酸乙酯，清洗以5% HCl，水及飽和重碳酸鈉溶液，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.102克（89%）異羥醯胺白色固體。電鍍質譜354.9$(M+H)^+$

例10

2-[（4-氟苯磺醯基）-甲胺基]-3-甲基-丁酸甲酯

於含6.00克（0.051莫耳）D，L-纈胺酸之380毫升THF/水（1:1）中加入10.9毫升（0.077莫耳）三乙胺再加入9.94

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

五、發明說明（79）

克（0.051莫耳）4-氟苯磺醯氯，於室溫下攪拌15小時。真空蒸除THF，萃取以乙酸乙酯。將結合有機層清洗以10% HCl及水，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮可得4.8克磺醯胺白色固體。

於含4.8克（0.017莫耳）磺醯胺之30毫升DMF中加入14.5克（0.105莫耳）碳酸鉀，再加入4.35毫升（0.070莫耳）碘甲烷。於室溫下攪拌5小時，稀釋以水後萃取以乙醚。將結合有機層清洗以水，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝1:10）可得2.8克（53%）甲酯無色油。電鍍質譜303.9$(M+H)^+$

例11

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲胺基]-3-甲基-丁酸

於含2.7克（8.910毫莫耳）例10產物之90毫升THF/甲醇（1:1）中加入45毫升1.0N NaOH溶液，於室溫下攪拌24小時。酸化以10% HCl溶液並萃取以乙酸乙酯。將結合有機層於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮可得2.5克（97%）羧酸白色蠟狀固體。電鍍質譜287.9$(M-H)^-$

例12

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-3-甲基-丁酸

於含3.17毫升（0.042莫耳）2-丁炔-1-醇之60毫升DMF，於室溫下加入1.70克（0.040莫耳）60% NaH。攪拌0.5小時，加入含2.45克（8.478毫莫耳）例11產物之20毫升DMF。加熱回流24小時，冷卻至室溫並酸化以10% HCl至pH2。攪拌1小時後稀釋以水並萃取以乙酸乙酯。將結合有

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（80）

機層於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析（乙酸乙酯/己烷=1:2）可得1.67克（58%）目的羧酸白色固體，其與例8產物相同。

例13

（4-氟-苯磺醯胺基）-乙酸乙酯

於含4.00克（0.029莫耳）甘胺酸乙酯鹽酸鹽之40毫升氯仿及7.0毫升吡啶中加入5.58克（0.029莫耳）4-氟苯磺醯氯，於室溫下攪拌15小時。清洗以水及5% HCl溶液，將有機層於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。將所得白色固體清洗以乙醚/己烷（1：1）並真空乾燥可得4.72克（63%）磺醯胺之白色固體。電鍍質譜261.8$(M+H)^+$

例14

[（4-氟-苯磺醯基）-甲胺基]-乙酸乙酯

於含3.00克（0,011莫耳）例13產物之30毫升DMF中加入4.76克（0.034莫耳）碳酸鉀，再加入1.43毫升（0.023莫耳）碘甲烷。於室溫下攪拌5小時，稀釋以水並萃取以乙醚。將結合有機層清洗以水，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷=1:3）可得3.0克（95%）N-甲基磺醯胺之無色油。電鍍質譜275.9$(M+H)^+$

例15

[（4-氟-苯磺醯基）-甲胺基]-乙酸

依例1之方法，由3.0克（0.011莫耳）例14產物可得2.32克（86%）羧酸之白色固體。電鍍質譜245,9$(M-H)^-$

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（81）

例 16

[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-乙酸

依例12之方法，由0.350克(1.417毫莫耳)例15產物可得0.164克(39%)丁炔醚-羧酸之白色固體。

電鍍質譜 297.9$(M+H)^+$

例 17

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-乙醯胺

依例9之方法，由0.139克(0.468毫莫耳)例16產物可得0.118克(81%)異羥肟酸之白色固體。電鍍質譜 312.9 $(M+H)^+$

例 18

2-[(4-甲氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-3-甲基-丁酸

於含0.250克(0.700毫莫耳)例5產物之1.0毫升二氯甲烷中加入0.5毫升三氟乙酸，於室溫下攪拌2小時後真空濃縮。由矽膠柱層析純化((乙酸乙酯/己烷=1:3～1:1)可得0.211克(100%)羧酸之無色油。電鍍質譜 300.0$(M-H)^-$

例 19

N-羥基-2-[(4-甲氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-3-甲基-丁醯胺

依例9之方法，由0.179克(0.595毫莫耳)例18產物可得0.156克(83%)異羥肟酸之無色油。電鍍質譜 316.9 $(M+H)^+$

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（82）

例20

(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-乙酸乙酯

於含1.00克(7.163毫莫耳)甘胺酸乙酯之10毫升氯仿及2.0毫升吡啶中加入1.75克(7.163毫莫耳)4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯，於室溫下攪拌15小時。稀釋以乙醚，將有機層清洗以5% HCl溶液及水，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。將棕色固體清洗以乙醚可得0.96克(43%)磺醯胺之白色固體。電鍍質譜311.8$(M+H)^+$

例21

[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-乙酸乙酯

於含0.300克(0.965毫莫耳)例20產物之5.0毫升DMF中加入0.419克(3.038毫莫耳)碳酸鉀，再加入0.166克(1.013毫莫耳)3-甲吡啶氯鹽酸鹽。於室溫下攪拌20小時，稀釋以乙醚及水。將有機層清洗以水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得淡黃色固體。將固體清洗以乙醚/己烷(1:1)，並真空乾燥可得0.334克(86%)N-甲吡啶磺醯胺之淡棕色固體。電鍍質譜402.9$(M+H)^+$

例22

[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-乙酸

於含0.282克(0.701毫莫耳)例21產物之7.0毫升THF/甲醇(1:1)中加入3.5毫升1.0N NaOH溶液，於室溫下攪拌過夜。中和以5% HCl溶液並萃取以二氯甲烷。將結合有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.216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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（83）

(82%)羧酸之淡黃色固體。電鍍質譜375.0(M+H)+

例23

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-N-羥基-乙醯胺鹽酸鹽

於含0.71毫升(1.412毫莫耳)草醯氯在二氯甲烷之2.0M 0℃溶液，稀釋以6.2毫升二氯甲烷，加入0.109毫升(1.412毫莫耳)DMF，於0℃下攪拌15分。加入含0.176克(0.471毫莫耳)例22羧酸產物之1毫升DMF，於室溫下攪拌1小時，倒至1.4毫升水，7.0毫升THF及1.4毫升50%羥胺冰水溶液。回溫至室溫過夜並將有機層真空濃縮。稀釋以乙酸乙酯，清洗以水及飽和重碳酸鈉溶液，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.123克(67%)異羥肟酸之白色固體。

於含0.119克(0.306毫莫耳)胺基-異羥肟酸之5.0毫升二氯甲烷及5.0毫升甲醇中加入0.61毫升(0.61毫莫耳)HCl在乙醚之1.0M溶液。於室溫下攪拌1小時，真空濃縮。將殘渣溶於1.0毫升二氯甲烷並加入10毫升乙醚。過濾沈澱，清洗以乙醚並真空乾燥可得0.096克(74%)胺基-異羥肟酸之鹽酸鹽之棕色固體。電鍍質譜389.9(M+H)+

例24

(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-乙酸

於含0.30克(0.965毫莫耳)例20產物之10毫升THF/甲醇(1:1)中加入4.8毫升1.0N NaOH溶液，於室溫下攪拌過夜，酸化以10% HCl溶液至pH2。萃取以二氯甲烷並將

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（84）

結合有機層於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.238克（83%）磺醯胺之白色固體。電鍍質譜281.9(M-H)⁻

例25

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-乙醯胺

於含0.150克（0.505毫莫耳）例24產物之2.7毫升DMF中加入0.082克（0.606毫莫耳）1-羥苯并三唑水合物（HOBT），再加入0.129克（0.672毫莫耳）1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞醯胺鹽酸鹽（EDC）。於室溫下攪拌1小時，加入0.15毫升50%羥胺溶液。攪拌過夜，稀釋以乙酸乙酯。將有機層清洗以5% HCl溶液，水及飽和重碳酸鈉溶液，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.086克（54%）異羥肟酸之白色固體。電鍍質譜298.9(M+H)⁺

例26

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-甲基-丁酸

於含0.500克（4.255毫莫耳）D, L-纈胺酸之40毫升THF／水（1:1）中加入5.0毫升三乙胺，再加入1.144克（4.681毫莫耳）4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯，於室溫下攪拌過夜。稀釋以乙酸乙酯，將有機層清洗以水及5% HCl溶液，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。將固體清洗以乙醚/己烷（1:1）可得0.383克（28%）磺醯胺之白色固體。電鍍質譜323.9(M-H)⁻

例27

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-3-甲基-丁醯胺

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（85）

依例25之方法，由0.189克（0.583毫莫耳）例26產物可得0.110克（56%）目的異羥肟酸之白色固體。電鍍質譜341.0$(M+H)^+$

例28

2-（4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基）-丙酸乙酯

依例20之方法，由1.00克（6.51毫莫耳）D，L-丙胺酸乙酯鹽酸鹽反應與1.75克（7.16毫莫耳）4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯可得1.22克（58%）磺醯胺之白色固體。電鍍質譜：325.9$(M+H)^+$

例29

2-（4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基）-丙酸

依例24之方法，由0.500克（1.538毫莫耳）例28產物可得0.457克（100%）羧酸之淡棕色固體。電鍍質譜：295.9$(M-H)^-$

例30

2-（4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基）-N-羥基-丙醯胺

依例25之方法，由0.410克（1.38毫莫耳）例29產物可得0.287克（67%）異羥肟酸之白色固體。電鍍質譜：313.4$(M+H)^+$

例31

2-[（4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基）-吡啶-3-基甲胺基]-丙酸乙酯

依例21之方法，由0.500克（1538毫莫耳）例28產物可得0.461克（72%）N-3-甲吡啶磺醯胺之淡黃色油。電鍍質

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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）

五、發明說明（86）

譜：416.9(M+H)+

例32

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-丙酸

依例22之方法，由0.419克（1.007毫莫耳）例31產物可得0.39克（100%）羧酸之白色泡沫。電鍍質譜：388.9(M+H)+

例33

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-N-羥基-丙醯胺鹽酸鹽

依例23之方法，由0.364克（0.938毫莫耳）例32產物可得0.149克異羥肟酸之N-3-甲吡啶鹽酸鹽淡棕色固體。電鍍質譜：403.9(M+H)+

例34

4-胺基-2,6-二甲基-嘧啶-5-羧酸乙酯

於含0.65克（6.31毫莫耳）2-胺基異丁酸，0.077克4-二甲胺吡啶及7.4毫升二乙胺之20毫升THF及20毫升水中加入1.68克（6.87毫莫耳）4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯，於室溫下攪拌過夜。稀釋以乙酸乙酯，清洗以5%HCl溶液及水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯：己烷＝1：1）可得0.396克（20%）磺醯胺之白色固體。電鍍質譜：309.9(M-H)-

例35

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-2-甲基-丙醯胺

依例25之方法，由0.359克（1.154毫莫耳）例34產物可

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（87）

得0.193克（51%）異羥肟酸之澄清玻璃。電鍍質譜：327.3 $(M+H)^+$

例36

(3S)-4-(4-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸

於含1.00克（3.155毫莫耳）2,2-二甲基-四氫-2H-1,4-噻呯-3-羧酸3-(S)-二甲基己矽烷酯（依PCT專利申請書WO9720824製備）之20毫升二氯甲烷0℃溶液中加入0.693毫升（6.85毫莫耳）4-甲嗎啉，再加入0.606克（3.114毫莫耳）4-氟苯磺醯氯。回溫至室溫並攪拌過夜。倒至水並將有機層清洗以水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。溶於20毫升甲醇並將溶液加熱回流1小時，真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝1:3）可得0.385克（40%）磺醯胺之白色泡沫。電鍍質譜331.8 $(M-H)^-$

例37

4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸

4-(4-羥基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸

於含3.07毫升（0.041莫耳）2-丁炔-1-醇之75毫升DMF，於室溫下加入1.64克（0.041莫耳）60% NaH。攪拌0.5小時，加入含2.50克（8.197毫莫耳）例36產物之10毫升DMF。於室溫下攪拌過夜，酸化以10% HCl溶液至pH2，萃取以乙醚。將結合有機層於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷=1:3）可得1.2克（42%）丁炔醚-羧酸產物之淡棕色固體（電鍍質譜

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（88）

383.9(M+H)$^+$)及0.947克酚-羧酸之淡黃色油(電鍍質譜329.9(M-H)$^-$)

此外，4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸可依例36之方法，使用4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯為磺醯劑得31%產率之產物。

例38

4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸異羥肟酸

於含0.75毫升(1.504毫莫耳)草醯氯在二氯甲烷之2.0M 0℃溶液，稀釋以6.4毫升二氯甲烷，加入0.116毫升(1.504毫莫耳)DMF，於0℃下攪拌38分。加入含0.176克(0.501毫莫耳)例37產率之丁炔醚-羧酸之1 毫升DMF，於室溫下攪拌1 小時，倒至1.5毫升水，7.4毫升THF及15毫升50%羥胺冰水溶液。回溫至室溫過夜並將有機層真空濃縮。稀釋以乙酸乙酯，清洗以5% HCl溶液，水及飽和重碳酸鈉溶液，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.168克(91%)異羥肟酸之淡棕色固體。電鍍質譜398.9(M+H)$^+$

例39

4-(4-庚炔-2-基氧基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸

依例37之方法，由0.350克(1.051毫莫耳)例36產物及0.730毫升(5.738毫莫耳)2-庚炔-1-醇可得0.306克(63%)庚炔醚-羧酸之白色固體。電鍍質譜424.0(M-H)$^-$

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（89）

例40

4-(4-庚炔-2-基氧基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺

依例38之方法，由0.257克(0.605毫莫耳)例39產物可得0.214克(80%)異羥肟酸之白色固體。電鍍質譜440.9 $(M+H)^+$

例41

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)1,2,3,4-四氫-異喹啉羧酸羥醯胺

於含2.00克(9.359毫莫耳)1,2,3,4-四氫-3-異喹啉-羧酸鹽酸鹽之70毫升THF/水(1:1)中加入10.0毫升二乙胺，再加入2.30克(9.407毫莫耳)4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯，於室溫下攪拌過夜。稀釋以乙酸乙酯並將有機層清洗以水，5% HCl溶液，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。將固體清洗以乙醚/己烷(1:1)可得2.73克(76%)磺醯胺之淡黃色固體。電鍍質譜385.9$(M+H)^+$

依例38之方法，由0.736克(1.912毫莫耳)磺醯胺可得0.503克(66%)異羥肪酸之白色固體。電鍍質譜400.9 $(M+H^+)$

例42

3-羥基-2-(4-甲氧苯磺醯胺基)丙酸甲酯

案例#33,315 中參考例子13:

3-羥基-2-(4-甲氧基-苯磺醯胺基)-丙酸甲酯

於含5.0克(32.14毫莫耳)D, L-絲胺酸甲酯及15.7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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（90）

升（0.012莫耳）三乙胺之100毫升二氯甲烷，冷卻至0℃，加入6.64克（32.14毫莫耳）4-甲氧苯磺醯氯 於室溫及氬氣下攪拌2 天。稀釋以100毫升二氯甲烷，清洗以60毫升水，2N檸檬酸及食鹽水 於硫酸鈉下乾燥。真空蒸除溶劑可得固體，由乙酸乙酯再結晶可得5.0克（54%）產物之白色結晶，熔點92-94℃。

分析 $C_{11}H_{15}O_6S$:

計算值：C,45.7;H,5.2;N,4.8;S,11.1;

實測值：C,45.6; H,5.2; N,4.8; S,11.1.

例43

2-[(3-氯丙基)-4-甲氧基-苯磺醯基)胺基]-3-羥基-丙酸甲酯及

2-[(3-氯丙基)-(4-甲氧基-苯磺醯基)胺基]-丙烯酸甲酯

於含0,25克（0.865毫莫耳）例42磺醯胺之4.5毫升DMF中加入0.042克（1.038毫莫耳）60% NaH。於室溫下攪拌0.5小時，加入0.26毫升（2.595毫莫耳）1,3-二溴丙烷，於室溫下攪拌過夜。

將混液稀釋以水並萃取以乙醚。將結合有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷=1：1）可得0.148克（47%）氯醇及0.049克（16%）丙烯酸甲酯。電鍍質譜：382.9 $(M+NH_4)^+$ 氯醇；348.1$(M+H)^+$ 丙烯酸甲酯。

例44

2-[(3-氯丙基)-(4-甲氧基-苯磺醯基)-胺基]-丙烯酸甲酯

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（91）

於含1.213克（3.319毫莫耳）例43氯醇之60毫升二氯甲烷中加入2.31毫升（16.59毫莫耳）三乙胺，再加入0.31毫升（3.982毫莫耳）甲磺醯氯。於室溫下攪拌1小時，加入0.31毫升（3.982毫莫耳）甲磺醯氯並攪拌過夜。

將混液稀釋以乙醚，清洗以2N檸檬酸溶液，水及食鹽水，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷=1:3）可得0.989克（86%）氯-油烯。電鍍質譜：348.1$(M+H)^+$

例45

4-苄基-1-（4-甲氧基-苯磺醯基）-[1,4]二吖庚烷-2-羧酸甲酯

於含0.910克（0.2.619毫莫耳）例44產物之30毫升DMF，加入0.432克（0.2.881毫莫耳）NaI。於室溫下攪拌0.5小時，加入0.590毫升（5.499毫莫耳）苄胺及0.96毫升（5.499毫莫耳）二異丙基丙胺，加熱至80℃ 3小時後冷卻至室溫。

稀釋以乙醚，清洗以水再萃取以10%HCl溶液。將結合酸萃取液鹼化以1N NaOH溶液後萃取以乙醚。將乙醚層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷=1:3）可得0.835克（76%）二吖庚烷。電鍍質譜：418.9$(M+H)^+$

例46

1-（4-甲氧基-苯磺醯基）-[1,4]二吖庚烷-2-羧酸甲酯

於含11.0克（0.026莫耳）例45產物之50毫升乙醇中加入4.40克之20%鈀氫氧化物（Pearlman氏觸媒），於室溫

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（92）

及Parr反應器中，於44psi氫氣下攪拌4小時。濾經矽藻土，將濾板清洗以100毫升甲醇。將濾液真空濃縮，稀釋以乙酸乙酯。將溶液清洗以水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。粗製油可直接用於下一步驟。電鍍質譜：328.9$(M+H)^+$

例47

4-苄醯基-1-(4-羥基-苯磺醯基)-[1,4]二吖庚烷-2-羧酸甲酯

於含2.576克（7.854毫莫耳）例46產物之60毫升二氯甲烷中加入3.28毫升（0.024莫耳）三乙胺，再加入2.74毫升（0.024毫莫耳）苄醯氯。於室溫下攪拌18小時。稀釋以乙醚並清洗以5%檸檬酸溶液，水及飽和重碳酸鈉溶液。將有機層於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝2：1）可得2.35克（69%）羧醯胺-酯之無色油。

於含1.88克（4.352毫莫耳）羧醯胺-酯之100毫升二氯甲烷冰水溶液中加入17.4毫升（17.4毫莫耳）三溴化硼之二氯甲1.0M溶液。於室溫下攪拌2小時後倒至飽和重碳酸鈉冰水溶液。萃取以二氯甲烷並將結合有機層於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.645克（35%）酚之白色泡沫。電鍍質譜：419.0$(M+H)^+$

例48

4-苄醯基-1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-[1,4]二吖庚烷-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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（93）

於含0.096克（0.368毫莫耳）三苯磷之3毫升苯中加入0.028毫升（0.368毫莫耳）純2-丁炔-1-醇，再加入含0.123克（0.294毫莫耳）例47酚產物之1.0毫升THF。加入0.058毫升（0.368毫莫耳）疊氮二羧酸二乙酯，於室溫下攪拌15小時後真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷=1：1）可得丁炔醚-甲酯。

將甲酯溶於6.0毫升THF/甲醇（1：1）並加入15毫升1N NaOH溶液。於室溫下攪拌過夜，真空蒸除THF/甲醇。稀釋以1N NaOH溶液並清洗以乙醚，乙酸乙酯及三氯甲烷。將水層酸化以10% HCl溶液並萃取以二氯甲烷，將萃取液於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.093克（70%）丁炔醚-羧酸之無色油。電鍍質譜：457.0$(M+H)^+$。

例49

4-苄醯基-1-（4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基）-[1,4]二吖庚烷-2-羧酸羥醯胺

依例38之方法，由0.108克（0.238毫莫耳）例48產物可得0.067克（60%）異羥肟酸之白色泡沫。電鍍質譜：472.0$(M+H)^+$。

例50

哌啉-1,3-二羧酸1-第三丁酯3-乙酯

於含1.00克（6.329毫莫耳）哌啉-2-羧酸乙酯[Rissi, E.;Jucker, E.Helv. Chim. Acta 1962, 45, 2383.]之25毫升氯仿中加入1.66克（7.595毫莫耳）二碳酸二第三丁酯，再加入0.168克4-二甲胺吡啶。於室溫下攪拌15

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

五、發明說明（ 94 ）

小時後真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯）可得1.63克（100%）胺甲酸第三丁酯之無色油。電鍍質譜：258.9$(M+H)^+$。

例51

4-（4-氟-苯磺醯基）-吡咯-1,3-二羧酸1-第三丁酯3-乙酯

於含1.35克（5.233毫莫耳）例50產物之20毫升氯仿及15毫升吡啶中加入1.02克（5.233毫莫耳）4-氟苯磺醯氯並於室溫下攪拌過夜。真空除去氯仿並將殘渣稀釋以乙醚，清洗以水，5% HCl溶液及飽和重碳酸鈉溶液，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮，碾製以乙醚/己烷（1：1），濾集固體並真空乾燥可得1.50克（69%）磺醯胺白色固體。電鍍質譜：416.9$(M+H)^+$。

例52

4-（4-氟-苯磺醯基）-吡咯-2-羧酸乙酯

於含0.75克（1.803毫莫耳）例51產物之5毫升二氯甲烷中加入2.0毫升三氟醋酸並於室溫攪拌2小時。然後將反應混合物於真空濃縮並以乙醚稀釋殘渣。以飽和碳酸氫鈉溶液清洗有機物，於Na_2SO_4下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.515克（90%）胺如無色油般純足以用於下一步驟。電鍍質譜：316.9$(M+H)^+$。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

五、發明說明（ 95 ）

例 53

1-(4-氟-苯磺醯基)-4-甲基-哌啡-2-羧酸乙酯

於含0.469克(1.484毫莫耳)例52產物之溶於10毫升DMF中加入0.614克(4.452毫莫耳)碳酸鉀，隨後加入0.092毫升(1.484毫莫耳)碘甲烷並於室溫攪拌3小時。然後以乙醚稀釋反應混合物並以水清洗。於Na_2SO_4下乾燥有機物，過濾並真空濃縮可得0.446克(91%)N-甲基胺之無色油。電鍍質譜：330.9$(M+H)^+$。

例 54

1-(4-氟-苯磺醯基)-4-甲基-哌啡-2-羧酸

於含0.390克(1.182毫莫耳)例53產物之溶於12毫升甲醇／THF(1：1)中加入5.9毫莫耳1.0當量氫氧化鈉溶液並於室溫攪拌15小時。然後以5% HCl將反應調至pH6並以二氯甲烷萃取。於Na_2SO_4下乾燥有機物，過濾並真空濃縮可得0.265克(74%)羧酸之淡黃色固體。電鍍質譜：302.9$(M+H)^+$。

例 55

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-甲基-哌啡-2-羧酸

於含0.302毫升(4.04毫莫耳)2-丁炔-1-醇之5,5毫升DMF，於室溫下加入0,162克(4.04毫莫耳)60% NaH。攪拌

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（96）

0.5小時，加入含0.244克（0.808毫莫耳）例54產物之2.0毫升DMF。於室溫下攪拌3小時，中和以5% HCl並萃取以二氯甲烷。將結合有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯）可得0.118克（42%）目的丁炔醚-羧酸產物之淡棕色固體。電鍍質譜：352.9 $(M+H)^+$ 。

例56

1-（4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基）-4-甲基-哌啡-2-羧酸羥醯胺鹽酸鹽

依例38之方法，由0.095克（0.270毫莫耳）例55產物可得0.080克（81%）胺基-異羥肟酸。

於含0.070克（0.191毫莫耳）胺基-異羥肟酸之2.0毫升二氯甲烷中加入0.38毫升（0.38毫莫耳）HCl於乙醚之1.0M溶液。於室溫下攪拌1小時後稀釋以乙醚。過濾沈澱，清洗以乙醚並真空乾燥可得0.064克（83%）胺基-異羥肟酸鹽酸鹽之淡棕色固體。電鍍質譜367.9 $(M+H)^+$ 。

例57

4-（4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基）-哌啡-1,3-二羧酸1-第三丁酯3-乙酯

依例51之方法，由1.55克（5.99毫莫耳）例50產物及1.61克（6.59毫莫耳）4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯可得

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（97）

1.96克（72%）磺醯胺白色固體。電鍍質譜467.0$(M+H)^+$。

例58

4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-3-羥胺甲醯基-吡咁-1-羧酸第三丁酯

依例54之方法，由0.400克（0.858毫莫耳）例57產物可得0.376克（100%）羧酸之澄清玻璃。

依例25之方法，由0.472克（1.078毫莫耳）羧酸可得0.342克（70%）異羥肟酸白色泡沫。電鍍質譜454.0$(M+H)^+$。

例59

4-(4-羥基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸甲酯

於含0.919克（2.776毫莫耳）4-(4-羥基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸之20毫升DMF中加入0.764克（9.099毫莫耳）重碳酸鈉及0.19毫升（3.03毫莫耳）碘甲烷。於室溫下攪拌5小時，稀釋以乙醚，清洗以水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.743克（78%）甲酯之淡黃色固體。電鍍質譜345.8$(M+H)^+$。

例60

2,2-二甲基-4-{4-[4-(四氫哌喃-2-基氧基)-丁炔-2-基氧基]苯磺醯基}-硫嗎啉-3-羧酸甲酯

於含0.633克（2.415毫莫耳）三苯膦之10毫升苯/THF(3:1)中加入0.410克（2.415毫莫耳）4-四氫哌喃-2-丁炔

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（98）

-1,4-二醇，再加入0.38毫升（2.415毫莫耳）疊氮二羧酸二乙酯及0.696克（2.017毫莫耳）例59產物。於室溫下攪拌24小時後真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝1：10）可得0.56克（56%）丁炔醚之無色油。電鍍質譜497.9$(M+H)^+$。

例61

4-[4-(4-羥基-丁炔-2-基氧基)苯磺醯基]-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺

於含0.413克（0.831毫莫耳）例60產物之10毫升甲醇/THF(1：1)中加入4.2毫升（4.20毫莫耳）1.0N NaOH溶液，加熱至回流5小時後真空濃縮。稀釋以水並中和以5% HCl溶液。萃取以乙酸乙酯，清洗以水，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.335克（84%）羧酸無色油。

於含0.270克（0.559毫莫耳）羧酸之3.0毫升DMF中加入0.091克（0.671毫莫耳）1-羥苯并三唑水合物（HOBT），再加入0.143克（0.743毫莫耳）1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞醯胺鹽酸鹽(EDC)。於室溫下攪拌1小時後加入0.17毫升50%羥胺溶液。攪拌過夜並稀釋以乙酸乙酯。將有機層清洗以5% HCl溶液，水及飽和重碳酸鈉溶液，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。

將殘渣溶於10毫升甲醇，加入20毫克對甲苯磺酸吡錠鹽，加熱至回流18小時。冷卻至室溫，稀釋以乙酸乙酯並將有機層清洗以5% HCl溶液，水及飽和重碳酸鈉溶液。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（ 99 ）

柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝4：1）可得0.073克（32%）異羥肟酸醇之淡黃色固體。電鍍質譜414.9$(M+H)^+$。

例62A

[（4-羥基-苯磺醯基）甲胺基]-乙酸乙酯

於含1.00克（6.51毫莫耳）肉胺酸乙酯鹽酸鹽之10毫升氯仿中加入2.0毫升吡啶，再加入1.25克（6.51毫莫耳）4-羥基苯磺醯氯。於室溫下攪拌15小時後真空濃縮。稀釋以乙酸乙酯，清洗以5% HCl溶液及水，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮可得1.47克（83%）磺醯胺-酚之白色固體。電鍍質譜273.8$(M+H)^+$。

例62B

L-2-（4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基）-N-羥基丙醯胺

步驟A：偶合N-（9-氟甲氧羰基）-L-丙胺酸至羥胺樹脂

4-O-甲羥胺-苯氧甲基共聚物（苯乙烯-1%-二乙烯-苯）樹脂[1]（0.9克，1.1meq/g）置於空SPE柱（Jones Chromatography USA, Inc. Part# 120-1024-H）並懸浮於DMF（4毫升）。加入N-（9-氟甲氧羰基）-L-丙胺酸（560毫克，2.0eq.），HOBt（730毫克，6.0eq.）及DIC（454微升，4.0eq.）。於室溫及軌道轉器中搖晃2-16小時。過濾並清洗以DMF（3× 20毫升）。移出部份樹脂樣本並進行Kaiser試驗。若試驗顯示有游離胺時（樹脂轉藍色），則重覆上述偶合反應，否則將樹脂清洗以DCM（3× 20毫升），MeOH（2× 20毫升）及DCM（2× 20毫升）。（清洗步驟含加入溶劑，於吹入氮氣下或搖晃於軌道轉器中搖晃1-5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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（100）

再真空過濾）。將樹脂於室溫及真空下乾燥。

步驟B：移除N-(9-氟甲氧羰基)保護基

將步驟A（0.9克）之N-(9-氟甲氧羰基)胺基異羥肟酸酯樹脂懸浮於20%哌啶之DMF(4毫升)。於室溫下搖晃15分，過濾樹脂並清洗以DMF(1× 4毫升)，重覆去保護30分。過濾並清洗以DMF(2× 2毫升)，MeOH(2× 2毫升)及DCM(2× 2毫升)。將樹脂於室溫下真空乾燥。

步驟C：形成磺醯胺

將步驟B製得之胺基異羥肟酸酯樹脂(0.9克)懸浮於DCM(3.0毫升)及吡啶(142微升，2.0eq.)及加入4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯(220毫克，1.1eq.)。於室溫及軌道轉器中搖晃12-24小時。過濾並清洗以DCM(2× 2毫升),DMF(2× 2毫升)，MeOH(2× 2毫升)及DCM(2× 2毫升)。將樹脂於室溫及真空下乾燥。

步驟D：自樹脂切割4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基異羥肟酸酯

將步驟C製得之4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基異羥肟酸樹脂(300毫克)懸浮於DCM(1.0毫升)及加入TFA(1.0毫升)。於室溫下攪拌1小時。過濾並清洗以DCM(2× 1毫升)。結合濾液及洗液，於Savant SpeedVac Plus濃縮乾燥。加入甲醇(1毫升)後濃縮。

將粗製物由反相HPLC依下法純化：

柱：ODS-AM，20mm× 50mm，5μm粒徑(YMC，Inc. Wilmington，North Carolina)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（101）

溶劑梯度　5-95%乙腈（0.05%TFA）於水（0.05%TFA）16分。

流速：22.5毫升/分

L-2-（4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基）-N-羥基丙醯胺（22.5毫克，24%），HPLC停留期[2] 3.59分。及MS[3] 313（M+H）。

表1之異羥肟酸化合物可依例62B之方法，使用如下Fmoc保護胺基酸為原料而合成：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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）

五、發明說明（102）

Fmoc-α-Me-Ala, Fmoc-Abu, Fmoc-Ala, Fmoc-Arg, Fmoc-Arg(Ts), Fmoc-Asn, Fmoc-Asp(All), Fmoc-Asp(Chx), Fmoc-β-Ala, α-Fmoc-γ-Boc-二胺基丁酸, Fmoc-Cha, Fmoc-Chg, Fmoc-Cys(Bu-t), Fmoc-Cys(Mob), Fmoc-D-Asn, Fmoc-D-Orn(Boc), Fmoc-D-Cha, Fmoc-D-Chg, Fmoc-D-Leu, Fmoc-D-Met, Fmoc-D-Phe, Fmoc-D-Pro, Fmoc-D-Trp, Fmoc-D-Tyr(Bu-t), Fmoc-D-Val, Fmoc-Glu(Bu-t), Fmoc-His(Boc), Fmoc-Hyp(Bn), Fmoc-Ile, Fmoc-Leu, Fmoc-Lys(2-Cl-Bn), Fmoc-Lys(Boc), Fmoc-Nle, Fmoc-Phe, Fmoc-Cys(Acm), Fmoc-Ser(Ac), Fmoc-Ser(Bn), Fmoc-Ser(Bu-t), Fmoc-Thr(Bn), Fmoc-Thr(Bu-t), Fmoc-Trp(Boc), Fmoc-Tyr(Bu-t), Fmoc-Tyr(Bn), Fmoc-Val, Fmoc-Phg, Fmoc-Gly, Fmoc-D-Arg(Mtr), Fmoc-D-Arg(Pbf), Fmoc-D-Arg(Mtr), Fmoc-D-Asp, Fmoc-D-Cys(t-Bu), Fmoc-D-Cys(Acm), Fmoc-D-Cys(Mbzl), Fmoc-D-Cys(Mob), Fmoc-D-Gln, Fmoc-D-Glu, Fmoc-D-Hfe, Fmoc-D-His, Fmoc-D-Hyp, Fmoc-D-Lys, Fmoc-D-Lys(Cbz), Fmoc-D-1-Nal, Fmoc-D-2-Nal, Fmoc-D-Nle, Fmoc-D-Nve, Fmoc-D-Orn, Fmoc-D-3,4-diF-Phe, Fmoc-D-4-F-Phe, Fmoc-D-4-nitro-Phe, Fmoc-D-Pip, Fmoc-D-Ser, Fmoc-D-Ser(Bn), Fmoc-D-2-Thi, Fmoc-D-Thr, Fmoc-D-Thr(Bn), Fmoc-D-Thz, Fmoc-D-Tic, Fmoc-D-Tyr(Bn), Fmoc-D-Phg.

表 1

例	胺基酸[4]	HPLC停留時間[2]（分）	MS^3 (M+H)
62B	L-Ala	3.59	313
63	L-Abu	3.73	327
64	L-Arg	3.21	398
65	L-Arg(Ts)	4.30	552
66	L-Asn	4.00	356
67	L-Asp	4.00	357
68	L-Asp(Chx)	4.73	439
69	β-Ala	3.63	313
70	L-A_2bu	3.12	342
71	L-Cha	4.75	395
72	L-Chg	4.41	381
73	L-Cys(t-Bu)	4.49	401
74	L-Cys(Mob)	4.76	465
75	D-Asn	3.99	356
76	D-Orn	3.10	356
77	D-Cha	4.70	395

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（107）

例	胺基酸 [4]	HPLC停留時間 [2]（分）	MS[3] (M+H)
78	D-Chg	4.43	381
79	D-Leu	4.20	355
80	D-Met	4.00	373
81	D-Phe	4.36	389
82	D-Pro	3.90	339
83	D-Trp	4.64	428
84	D-Tyr	3.83	405
85	D-Val	3.89	341
86	L-Glu	3.92	371
87	L-His	3.06	379
88	L-Hyp(Bn)	4.67	445
89	L-Ile	4.13	355
90	L-Leu	4.21	355
91	L-Lys(2-Cl-Bn)	4.91	495
92	L-Lys	4.22	370
93	L-Nle	4.25	355
94	L-Phe	4.37	389
95	L-Phg	4.24	375
96	L-Cys(Acm)	3.56	416
97	L-Ser(Bn)	4.57	419
98	L-Ser	3.38	329
99	L-Thr(Bn)	4.69	433
100	L-Thr	3.45	343
101	L-Trp	4.33	428
102	L-Tyr	3.80	405
103	L-Tyr(Bn)	5.14	495
104	L-Val	3.87	341
295	D-Arg(Mtr)	4.72	610
296	D-Arg	3.24	398
297	D-Arg(Ts)	4.34	552
298	D-Asp	4.02	357
299	D-Cys(t-Bu)	4.54	401
300	D-Cys(Acm)	3.61	416
301	D-Cys(Mbzl)	5	449
302	D-Cys(Mob)	4.76	465
303	D-Gln	3.94	370
304	D-Glu	3.94	371
305	D-Hfe	4.63	403
306	D-His	3.11	379
307	D-Hyp	3.43	355
308	D-Lys	3.18	370
309	D-Lys(Cbz)	4.75	504

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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）

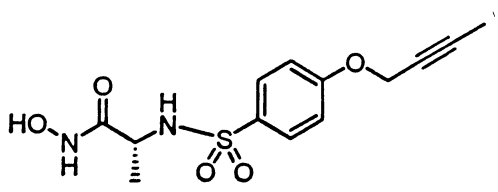
五、發明說明（104）

例	胺基酸[4]	HPLC停留時間[2]（分）	MS[3] (M+H)
310	D-1-Nal	4.78	439
311	D-2-Nal	4.83	439
312	D-Nle	4.3	355
313	D-Nva	4.05	341
314	D-Orn	3.15	356
315	D-3,4-diF-Phe	4.58	425
316	D-4-F-Phe	4.48	407
317	D-4-NO2-Phe	4.44	434
318	D-Pip	4.26	353
319	D-Ser	3.42	329
320	D-Ser-(Bn)	4.62	419
321	D-Thi	4.33	395
322	D-Thr	3.5	343
323	D-Thr(Bn)	4.75	433
324	D-Thz	4.17	357
325	D-Tic	4.63	401
326	D-Tyr(Bn)	5.19	495
327	D-Phg	4.29	375

[2] LC條件：Hewlett Packard 1100；YMC ODS-A 4.6mm × 50mm 5u柱於23℃；10μL注射；溶劑A：0.05% TFA／水；溶劑B：0.05% TFA／乙腈；梯度：時間0:98% A；1分：98% A；7分：10% A，8分：10% A；8.9分：98% A；Post time 1分。流速2.5毫升/分；偵測：220及254nm DAD.

[3] MS條件：API-電鍍

[4] 胺基酸意指分子中胺基酸部份，如例62B中胺基酸為D-Ala。



例 62B

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

105
五、發明說明（　）

縮寫

Cha	環己丙胺酸
Chg	環己甘胺酸
Mob	4-甲氧苄基
Hyp	羥脯胺酸
2-Cl-Bn	2-氯苄基
Phg	苯甘胺酸
Mtr	4-甲氧基-2,3,4-三甲苯磺醯基
Pbf	2,2,4,6,7-五甲二氫苯并呋喃-5-磺醯基
Mbzl	4-甲苄基
Hfe	高苯丙胺酸
Cbz	苄氧羰基
Nal	萘丙胺酸
Nve	去纈胺酸
3,4-diF-Phe	3,4-二氟苯丙胺酸
4-F-Phe	4-氟苯丙胺酸
4-nitro-Phe	4-硝苯丙胺酸
Pip	2-六氫吡啶甲酸
Thi	噻吩丙胺酸
Thz	噻唑啶-4-羧酸
Tic	四氫異喹啉-3-羧酸
Abu	二胺基丁酸
Acm	乙醯胺甲基
Ts	對甲苯磺醯基

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（106）

All	烯丙基
Bn	苄基
Chx	環己基
TFA	三氟乙酸
DCM	二氯甲烷
Fmoc	N-(9-氟甲氧羰基)
HOBt	1-羥苯并三唑水合物
DIC	1,3-二異丙基碳化二亞醯胺
EDC	1-乙基-3-(3'-二甲胺丙基)-碳化二亞醯胺鹽酸鹽

例105

(2R,3S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-N-羥基-3-甲基戊醯胺

依例26之方法，由0.5克(3.811毫莫耳)D-異白胺酸及1.025克(4.192毫莫耳)4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯可得0.378克NH-磺醯胺羧酸之白色固體。電鍍質譜338.2 $(M-H)^-$ 。

依例25之方法，由0.345克(1.018毫莫耳)羧酸可得0.191克異羥肟酸，(2R,3S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-甲基戊醯胺之白色固體。電鍍質譜355.2 $(M+H)^+$ 。

例106

(2R)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3,3-二甲基丁醯胺

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（107）

依例26之方法，由0.422克（3.216毫莫耳）D-第三白胺酸及0.865克（3.538毫莫耳）4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯可得0.532克NH-磺醯胺羧酸之白色固體。電鍍質譜338.3 $(M-H)^-$ 。

依例25之方法，由0.472克（1.392毫莫耳）羧酸可得0.131克異羥肟酸，（2R）-2-（{[4-（2-丁炔氧基）苯磺醯基}胺基）-N-羥基-3,3-二甲基丁醯胺之白色固體。電鍍質譜355.2 $(M+H)^+$ 。

例107

（2S）-2-[（4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基）-甲胺基]-N-羥基-丙醯胺

依例20之方法，由0.500克（3.58毫莫耳）D-丙胺酸甲酯鹽酸鹽及0.877克（3.58毫莫耳）4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯可得0.532克NH-磺醯胺酯，（2R）-2-（4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基）-丙酸甲酯之白色固體。電鍍質譜312.1 $(M+H)^+$ 。

依例21之方法，由0.30克（0.971毫莫耳）（2R）-2-（4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基）-丙酸甲酯可得0.31克（2R）-2-[（4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基）-甲胺基]-丙酸甲酯之無色油。電鍍質譜326.2 $(M+H)^+$ 。

於含0.273克（0.840毫莫耳）（2R）-2-[（4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基）-甲胺基]-丙酸甲酯之6毫升THF/甲醇（1/1）中加入0.123克（2.94毫莫耳）LiOH單水合物，於室溫下攪拌3小時。酸化以5% HCl溶液並萃取以氯仿。將結

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

五、發明說明（108）

合有機層於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.256克2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-丙酸之白色固體。電鍍質譜310.2(M-H)⁻

依例25之方法，由0.220克(0.707毫莫耳)2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-丙酸可得0.172克(2S)-2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-丙醯胺之白色固體。電鍍質譜327.2(M+H)⁺ 。

例108

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-乙胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺

依例20之方法，由1.500克(8.95毫莫耳)D, L-纈胺酸甲酯鹽酸鹽及2.19克(8.95毫莫耳)4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯可得2.15克NH-磺醯胺酯，2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯之白色固體。

依例5之方法，由0.350克(1.032毫莫耳)2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-甲基-丁酸甲酯及0.25毫升(3.097毫莫耳)碘乙烷可得0,334克2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-乙胺基]-3-甲基-丁酸甲酯之白色固體。電鍍質譜368.4(M+H)⁺

依例11之方法，由0.304克(0.828毫莫耳)2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-乙胺基]-3-甲基-丁酸甲酯可得0.273克2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-乙胺基]-N-短基-3-甲基丁酸之白色固體。電鍍質譜352.2(M-H)⁻

依例9之方法，由0.232克(0.657毫莫耳)2-[(4-丁炔

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝·訂·線
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)

五、發明說明（109）

-2-基氧基-苯磺醯基)-乙胺基]-3-甲基-丁酸可得0.235克2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-乙胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺之摻白色固體。電鍍質譜369.3(M+H)+

例109

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(2-丙炔基)胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺

依例108之方法，由D, L-纈胺酸甲酯鹽酸鹽及炔丙溴可得2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(2-丙炔)胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺之白色泡沫。電鍍質譜379.4(M+H)+

例110

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-丙胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺

依例108之方法，由D, L-纈胺酸甲酯鹽酸鹽及丙基碘可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-丙胺基]-N-羥基-3-甲基-丁醯胺之白色固體。電鍍質譜383.2(M+H)+

例111

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-(3-苯丙基)胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺

依例108之方法，由D, L-纈胺酸甲酯鹽酸鹽及1-溴-3-苯丙烷可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-(3-苯丙基)胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺之白色固體。電鍍質譜459.2(M+H)+

例112

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（110）

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-環丙甲胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺

依例108之方法，由D，L-纈胺酸甲酯鹽酸鹽及(溴甲基)環丙烷可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-環丙甲胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺之白色固體。電鍍質譜395.3$(M+H)^+$

例113

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-異丁胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺

依例108之方法，由D，L-纈胺酸甲酯鹽酸鹽及2-甲基-1-碘丙烷可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-異丁胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺之白色固體。電鍍質譜397.2$(M+H)^+$

例114

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺

依例108之方法，由D，L-纈胺酸甲酯鹽酸鹽及3-甲吡啶氯鹽酸鹽可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺之白色固體。電鍍質譜432.2$(M+H)^+$

例115

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-2-環己基-N-羥基乙醯胺

依例107之方法，由D-環己基-甘胺酸甲酯鹽酸鹽及碘

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（111）

甲烷可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-2-環己基-N-羥基乙醯胺之白色固體。電鍍質譜395.2(M+H)+

例116

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-2-環己基-N-羥乙醯胺

依例107之方法，由D-環己基甘胺酸甲酯鹽酸鹽及3-甲吡啶氯鹽酸鹽可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-2-環己基-N-羥乙醯胺之淡棕色固體。電鍍質譜472.3(M+H)+

例117

2-{(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]胺基}-2-環己基-N-羥基乙醯胺

依例107之方法，由D-環己基-甘胺酸甲酯鹽酸鹽及4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄氯(美國專利號碼5,929,097)可得2-{(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)-苄基]胺基}-2-環己基-N-羥基乙醯胺之白色固體。電鍍質譜598.3(M+H)+

例118

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[3-(二乙胺基)丙基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺

依例5之方法，由1.00克(2.95毫莫耳)2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-甲基-丁酸甲酯及0.88毫升(8.849毫莫耳)1-溴-3-氯丙烷可得0.92克2-[{[4-(2-丁炔氧基)-苯基]磺醯基}(3-氯丙基)胺基]-3-甲基丁酸甲酯之白

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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)

五、發明說明（112）

色固體。電鍍質譜416.2(M+H)+

於含0.45克（1.08毫莫耳）2-[{[4-(2-丁炔氧基)-苯基]磺醯基}(3-氯丙基)胺基]-3-甲基丁酸甲酯之5.0毫升DMF中加入0.163克（1.08毫莫耳）NaI及0.34毫升（3.24毫莫耳）二乙胺。加熱至80℃ 3小時後冷卻至室溫。稀釋以水並萃取以乙酸乙酯。將結合有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.441克2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[3-(二乙胺基)丙基]胺基}-3-甲基丁酸甲酯之棕色油。電鍍質譜453.5(M+H)+

依例11之方法，由0.412克（0.912毫莫耳）2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-[3-(二乙胺基)丙基]胺基}-3-甲基丁酸甲酯可得0.368克N-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-[3-(二乙胺基)丙基]纈胺酸之淡褐泡沫。電鍍質譜439.4(M+H)+

依例9之方法，由0.338克（0.772毫莫耳）N-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-[3-(二乙胺基)丙基]纈胺酸可得0.223克2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[3-(二乙胺基)丙基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺之棕色泡沫。電鍍質譜369.3(M+H)+

例119

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[3-(4-嗎啉基)丙基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺

依例118之方法，使用嗎啉取代二乙胺可得2-[{[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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（113）

（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}（3-氯丙基）胺基]-3-甲基丁酸酯，其可轉為2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[3-(4-嗎啉基)丙基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺之白色泡沫。電鍍質譜468.4(M+H)+

例120

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[3-(4-甲基-1-哌啡基)丙基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺鹽酸鹽

依例118之方法，使用1-甲哌啡取代二乙胺可得2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}（3-氯丙基）胺基]-3-甲基丁酸酯，其可轉為2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-[3-(4-甲基-1-哌啡基)丙基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺，其可再與醚HCl溶液轉為相對鹽酸鹽而得摻白色固體。電鍍質譜481.4(M+H)+

例121

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(二乙胺基)丁基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺

依例118之方法，使用1-溴-4-氯丁烷取代1-溴-3-氯丁烷可得2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-甲基-丁酸甲酯，其可轉為2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(二乙胺基)丁基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺，其可再與醚HCl溶液轉為相對鹽酸鹽而得棕色固體。電鍍質譜468.2(M+H)+

例122

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(4-甲基-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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（114）

哌啉基）丁基］胺基｝-N-羥基-3-甲基丁醯胺

依例118之方法，使用1-溴-4-氯丁烷取代1-溴-3-氯丁烷，及1-甲哌啉取代二乙胺可得2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-甲基-丁酸甲酯，其可轉為2-｛｛［4-(2-丁炔氧基)苯基)磺醯基｝［4-(4-甲基-1-哌啉基)丁基)胺基｝-N-羥基-3-甲基丁醯胺，其可再與醚HCl溶液轉為相對鹽酸鹽而得棕色固體。電鍍質譜495.2$(M+H)^+$

例123

2-［［［4-(2-丁炔氧基)苯基］磺醯基］［2-(4-嗎啉基)乙基］胺基］-N-羥基-3-甲基丁醯胺

依例21之方法，由0.419克(1.236毫莫耳)2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-甲基-丁酸甲酯及0.408克(2.20毫莫耳)4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽可得0.506克2-［(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-(2-嗎啉-4-基乙基)-胺基］-3-甲基-丁酸甲酯之無色油。電鍍質譜453.0$(M+H)^+$

依例11之方法，由0.469克(1.04毫莫耳)2-［(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-(2-嗎啉-4-基乙基)-胺基］-3-甲基-丁酸甲酯可得0.245克2-［(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-(2-嗎啉-4-基乙基)-胺基］-3-甲基丁酸之白色固體。電鍍質譜438.9$(M+H)^+$

依例9之方法，由0.243克(0.554毫莫耳)2-［(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-(2-嗎啉-4-基乙基)-胺基］-3-甲基丁酸可得0.105克2-［［［4-(2-丁炔氧基)苯基］磺醯基］［2-(4-嗎啉基)乙基］-胺基］-N-羥基-3-甲基丁醯胺，其

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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)

五、發明說明（115）

可再與醚HCl溶液轉為相對鹽酸鹽而得0.105克2-[[[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基][2-(4-嗎啉基)乙基]胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺鹽酸鹽之白色固體。電鍍質譜454.0(M+H)+

例124

2-[{[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]-N-胺基乙醯胺鹽酸鹽

依例123之方法，由(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-乙酸乙酯可得2-[{[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]-N-羥基乙醯胺鹽酸鹽之摻白色固體。電鍍質譜412.3(M+H)+

例125

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(4-甲基-1-哌啉基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺

依例5之方法，由0.800克(2.36毫莫耳)2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-甲基-丁酸甲酯及0.53克(4.72毫莫耳)80% 炔丙溴可得0.89克2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}(2-丙炔基)胺基]-3-甲基丁酸甲酯之無色油。電鍍質譜378.2(M+H)+

於含0.500克(1.326毫莫耳)2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(2-丙炔基)胺基]-3-甲基丁酸甲酯之4.0毫升二噁烷中加入0.099克(3.316毫莫耳)對甲醛，5毫克氯化銅，0.5毫升乙酸及0.294毫升(2.652毫莫耳)1-甲哌啉。於室溫下攪拌15分後呈綠色。加熱至回流2小時後

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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)

五、發明說明（116）

轉為棕色。冷卻至室溫，萃取以乙醚。將結合有機層清洗以飽和重碳酸鈉溶液，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.649克2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-4-(4-甲基-1-哌啉基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁酸甲酯之棕色油。電鍍質譜490.3$(M+H)^+$

依例11及9之方法，由2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-4-(4-甲基-1-哌啉基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁酸甲酯可得異羥肟酸2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(4-甲基-1-哌啉基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺之白色固體。其可與醚HCl溶液轉為2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(4-甲基-1-哌啉基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺鹽酸鹽之棕色粉。電鍍質譜491.3$(M+H)^+$

例126

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(二乙胺基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺

於含1.00克（2.653毫莫耳）2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(2-丙炔基)胺基]-3-甲基丁酸甲酯之8.0毫升二噁烷中加入0.198克（6.632毫莫耳）對甲醛，10毫克氯化銅，1.0毫升乙酸及0.55毫升（5.305毫莫耳）二乙胺。於室溫下攪拌15分後呈綠色。加熱至回流2小時後轉為棕色。冷卻至室溫，萃取以乙醚。將結合有機層清洗以飽和重碳酸鈉溶液，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得1.23克2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（117）

（二乙胺基）-2-丁炔基]胺基}-3-甲基丁酸甲酯之棕色油。

依例11及9之方法，2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(二乙胺基)-2-丁炔基]胺基}-3-甲基丁酸甲酯可轉為2-{{[4-(4-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-[4-(二乙胺基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺鹽酸鹽，棕色泡沫。電鍍質譜464.5$(M+H)^+$

例127

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(甲胺基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺

於含0.689克（1.491毫莫耳）2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(二乙胺基)-2-丁炔基]胺基}-3-甲基丁酸甲酯之12毫升乙醚0℃溶液中加入0.60毫升溴化氟之二氯甲烷3.0M溶液。回溫至室溫並攪拌過夜。稀釋以乙醚，清洗以5%HCl及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得粗製炔丙溴。

將溴溶於7.0毫升THF，加入含7.0毫升之甲胺THF 2.0M溶液。於室溫下攪拌過夜後稀釋以乙酸乙酯及飽和重碳酸鈉溶液。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。溶於10.0毫升DMF，加入0.39克二碳酸二第三丁酯及0.039克4-二甲胺吡啶。於室溫下攪拌過夜後稀釋以水並萃取以乙醚。將結合有機層清洗以水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}[4-(甲胺基)-2-丁炔基]胺基}-3-甲基丁酸

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（118）

甲酯。

將胺甲酸酯溶於3.2毫升THF/MeOH(1:1)，加入1.6毫升1.0N NaOH溶液。加熱至回流15小時後冷卻，中和以5% HCl溶液，萃取以二氯甲烷。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.157克2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(甲胺基)-2-丁炔基]胺基}-3-甲基丁酸。

依例25之方法，可將0.143克(0.283毫莫耳)2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(甲胺基)-2-丁炔基]胺基}-3-甲基丁酸轉為0.079克異羥肟酸，2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}[4-(甲胺基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺之棕色固體。電鍍質譜422.3 $(M+H)^+$

例128

((2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)[(4-二乙胺基)環己基]-N-羥乙醯胺

於含D-4-羥基苯甘胺酸之3N NaOH中加入阮來鎳(6.75克)及水(45毫升)，於50-80℃及Parr反應器中，於40psi氫氣下攪拌24小時。濾經矽藻土，清洗以二噁烷，過濾並濃縮至20毫升。再加入20毫升二噁烷，冷卻至0℃並加入二乙胺(2.72毫升，19.4毫莫耳)，再加入4-(2-丁炔氧基)-苯磺醯氯(3.21克，13.2毫莫耳)。於室溫下攪拌過夜並真空濃縮。溶於水並中和以1N HCl至pH2-3。濾集白色沈澱固體可得2.8克(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（119）

苯基]磺醯基}胺基)(4-羥環己基)乙酸。熔點90-100℃ 電鍍質譜382.1(M+H)+

於含(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)(4-羥環己基)乙酸(0.39克，1.0毫莫耳)之3毫升DMF中加入碘甲烷(0.14毫升，2.2毫莫耳)及碳酸鉀(0.69克，5毫莫耳)，於室溫下攪拌過夜。稀釋以乙酸乙酯，將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮。由矽膠柱層析純化(己烷：乙酸乙酯＝3:7)得0.05克順型異構物之油，電鍍質譜410.2(M+H)+，及0.28克反型異構物之白色固體。熔點94-96℃。電鍍質譜410.3(M+H)+

於含(順)-及(反)-(2R)-){[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)(4-羥環己基)乙酸甲酯1:5混物(0.65克，0.159毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)，加入Dess-Martin過碘烷(0.75克，1.77毫莫耳)，於室溫下攪拌1小時。稀釋以50毫升乙醚，倒至1N NaOH(20毫升)，持續攪拌直到固體消失。將乙醚層清洗以20毫升1N NaOH，水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮可得0.61克(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)(4-羥環己基)乙酸甲酯。電鍍質譜408.2(M+H)+

於含(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)(4-羥環己基)乙酸甲酯(0.54克，1.32毫莫耳)之4毫升1.2-二氯乙烷加入二乙胺(0.097毫升，0.93毫莫耳)，於室溫下攪拌過夜。加入三乙醯氧硼氫化鈉(0.49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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（120）

2.32毫莫耳），再加入乙酸（0.078克，1.32毫莫耳）。於室溫下攪拌過夜。真空濃縮，稀釋以乙酸乙酯，清洗以飽和重碳酸鈉溶液。將乙酸乙酯層清洗以1N HCl，將水層中和以5N NaOH至pH8-9，萃取以二氯甲烷。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮可得0.18克((2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)[(4-二乙胺基)環己基]乙酸甲酯。電鍍質譜465.5 $(M+H)^+$

於含((2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)-胺基)[(4-二乙胺基)環己基]乙酸甲酯（0.15克，0.32毫莫耳）之2.0毫升THF加入1N NaOH(0.40毫升)及2毫升甲醇，加熱至～55℃過夜。真空濃縮可得0.17克((2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)[(4-二乙胺基)環己基]乙酸，鈉鹽。電鍍質譜451.4 $(M+H)^+$

依例9之方法，由((2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)[(4-二乙胺基)環己基]-乙酸鈉鹽可轉為異羥肟酸，{(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-(甲基)胺基)[(4-二乙胺基)環己基]-N-羥基乙醯胺。電鍍質譜466.4 $(M+H)^+$

例129

(2R)-([4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基-N-羥基-2-(4-羥環己基)乙醯胺

於含例128之（順）-及（反）-(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-胺基)(4-羥環己基)乙酸（0.57克，1.5

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（121）

毫莫耳）中加入第三丁二甲矽烷化氯（0.56克，3.6毫莫耳），咪唑（0.5克，7.5毫莫耳）及DMF（4毫升），於室溫下攪拌過夜。移除溶劑，萃取以乙醚及水。將乙醚層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮可得0.78克（2R）-｛［4-（2-丁炔氧基）苯基］磺醯基｝胺基）（4-｛［第三丁基（二甲基）矽烷基］氧基｝環己基）乙酸第三丁二甲矽烷酯。產率85.2%。電鍍質譜610.2$(M+H)^+$

於含（2R）-｛［4-（2-丁炔氧基）苯基］磺醯基｝胺基）（4-｛［第三丁基（二甲基）矽烷基］氧基｝環己基）乙酸第三丁二甲矽烷酯（0.76克，1.24毫莫耳）之8毫升THF/甲醇（1:1）中加入1N NaOH（1.25毫升，1.25毫莫耳），於室溫下攪拌過夜。蒸除溶劑至1/4體積，加入食鹽水，將水層中和以1M $KHSO_4$ 至pH-4，萃取以乙酸乙酯。將結合有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮可得0.68克（2R）-｛［4-（2-丁炔氧基）苯基］磺醯基｝胺基）（4-｛［第三丁基（二甲基）矽烷基］氧基｝環己基）乙酸。電鍍質譜494.2$(M-H)^-$

於含（2R）-｛［4-（2-丁炔氧基）苯基］磺醯基｝胺基）（4-｛［第三丁基（二甲基）矽烷基］氧基｝環己基）乙酸（0.62克，1.25毫莫耳）及1-（3-二甲胺丙基）3-乙基碳化二亞醯胺（0.39克，1.67毫莫耳）之DMF（7毫升）中加入1-羥苯并三唑（0.23克，1.50毫莫耳），於室溫下攪拌2小時。加入羥胺（0.54毫升之50%於水，8.75毫莫耳），攪拌過夜。蒸除溶劑，稀釋以乙酸乙酯及水。將有機層清洗以

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（122）

飽和重碳酸鈉溶液及水，於硫酸鈉下乾燥後濃縮。由製備性TLC純化可得0.3克(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)(4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}環己基)-N-羥乙醯胺之摻白色固體。熔點125℃(d)。電鍍質譜511.2(M+H)$^+$

於含(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基)磺醯基}胺基)(4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}環己基)-N-羥乙醯胺(0.11克，0.21毫莫耳)之2.5毫升乙腈，於冰浴下冷卻，加入1毫升8%HP之乙腈。數分後，可沈澱固體。稀釋以二氯甲烷及水，過濾可得白色固體0.06克。將二氯甲烷層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮可再得0.02克(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯醯}胺基-N-羥基-2-(4-羥環己基)乙醯胺。熔點180-182℃.電鍍質譜397.2(M+H)$^+$

例130

(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)-N-羥基-2-(4-羥環己基)乙醯胺

依例129之方法，由(反)(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)(4-羥環己基)乙酸甲酯(得自例128)可轉為(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-(甲基)-胺基)-N-羥基-2-(4-羥環己基)-乙醯胺。熔點195-197℃。電鍍質譜411.2(M+H)$^+$。

例131

2-[(6-丁炔-2-基氧基-吡啶-3-磺醯基)-甲胺基]-N-羥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（123）

基乙醯胺

於250毫升具攪拌器之三頸圓底瓶充以27毫升水，冷卻至-3℃（冰/NaCl）。緩慢加入磺醯氯（4.52毫升，61.96毫莫耳，4.5eq）使溫度不超過7℃。移除冰浴，回溫至室溫，加入0.07克（0.69毫莫耳，0.05eq）氯化銅（I）。再冷卻至-5℃。

將5-胺基-2-氯吡啶（1.77克，13.67毫莫耳）溶於14毫升濃HCl，冷卻至-5℃，緩慢加入1.04克（15.14毫莫耳，1.1eq）$NaNO_2$之12毫升水使溫度維持於-5～0℃。加入磺醯氯/水/CuCl。形成沈澱並再攪拌30分。過濾並風乾。將固體溶於乙酸乙酯，清洗以食鹽水，於硫酸鎂下乾燥，並真空濃縮可得1.7克（62%）6-氯-吡啶-3-磺醯氯之淡棕色固體。電鍍質譜210.9$(M+H)^+$

於含6-氯-吡啶-3-磺醯氯（5.15克，24.3毫莫耳）之50毫升無水氯仿，加入7.4毫升吡啶及8.82克（48.6毫莫耳，2eq）肉胺酸鹽酸鹽，於室溫下反應過夜。真空蒸除溶劑，稀釋以水，中和以飽和重碳酸鈉溶液並萃取以乙酸乙酯，清洗以食鹽水，於硫酸鎂下乾燥，直接吸附至矽膠並由驟層析純化（5:1 Hex: EtOAc）可得3.97克（51%）[（6-氯吡啶-3-磺醯基）-甲胺基]-乙酸第三丁酯。電鍍質譜321.1$(M+H)^+$

於含0.77毫升（19.3毫莫耳）2-丁炔-1-醇及0.18克（4.37毫莫耳）NaOH加熱至100℃ 1小時。加入[（6-氯-吡啶-3-磺醯基）-甲胺基]-乙酸第三丁酯（1.0克，3.12

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

五、發明說明（124）

毫莫耳）。再加入丁炔醇以利攪拌，攪拌於100℃過夜。冷卻，稀釋以水並清洗以乙酸乙酯。將水層酸化以2N HCl並萃取以乙酸乙酯（2x）。將結合有機層清洗以食鹽水，於硫酸鎂下乾燥，攪拌以1:1:1 二氯甲烷:己烷:乙酸乙酯以濃縮可得0.41克（45%）[6-丁炔-2-基氧基-吡啶-3-磺醯基）-甲胺基]-乙酸之摻白色固體。電鍍質譜299.0 $(M+H)^+$

於烘箱乾燥50毫升圓底瓶加入含0.228克（0.579毫莫耳）[（6-丁炔-2-基氧基-吡啶-3-磺醯基）-甲胺基]-乙酸之5毫升無水二氯甲烷及0.22毫升DMF，冷卻至0℃。緩慢加入草醯氯（1.45毫升，2.9毫莫耳，3.5eq)至此冷卻溶液，移除冰浴，回溫至室溫45分。真空蒸除溶劑，溶於5毫升二氯甲烷，滴加至含0.46克羥胺鹽酸鹽，1.2毫升DMF，1.2毫升三乙胺，8毫升二氯甲烷及8毫升乙腈之溶液。於室溫下攪拌過夜，蒸除溶劑，稀釋以水並中和。過濾固體並真空乾燥。由反相HPLC可得0.084克（39%）2-[（6-丁炔-2-基氧基-吡啶-3-磺醯基）-甲胺基]-N-羥基-乙醯胺。電鍍質譜314.3$(M+H)^+$

例132

2-[[（4-｛[3-（4-氯苯基）-2-丙炔基]氧基｝苯基）磺醯基]（甲基）胺基]-N-羥基乙醯胺

於含4-（3-溴丙炔-1-基）-酚（5.0克，30.12毫莫耳）之二氯甲烷中加入8.3克（31.63毫莫耳，1.05eq)三苯膦，將溶液冷卻至0℃。滴加入溴（1.55毫升，30.1.2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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS)A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（125）

，1.0eq），回溫至室溫。稀釋以二氯甲烷，清洗以亞硫酸氫鈉五水合物，清洗以食鹽水，於硫酸鎂下乾燥後濃縮。由驟層析純化（4:1=己烷:乙酸乙酯）可得5.56克（80%）1-（3-溴-丙炔-1-基）-4-氯苯之琥珀色油。電鍍質譜 280.41$(M+H)^+$

於含4-羥基苯磺酸鈉鹽（2.81克，12.11毫莫耳）之50毫升異丙醇中加入11.8毫升2N NaOH及5.56克（24.2毫莫耳，2eq）1-（3-溴-丙炔-1-基）-4-氯苯。將溶液加熱至70℃過夜。將溶液冷卻，真空濃縮，過濾並風乾可得2.8克（67%）4-[3-（4-氯苯基）-丙炔-2-基氧基]-苯磺酸鈉鹽。電鍍質譜 321.3$(M-H)^-$

於含粗製4-[3-（4-氯苯基）-丙炔-2-基氧基]-苯磺酸鈉鹽（2.81克，8.7毫莫耳）中加入2.8克五氯化磷及50毫升二氯甲烷。回溫至40℃以溶解試劑。以冰水中止反應，萃取以二氯甲烷，清洗以水，食鹽水，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由驟層析純化（20:1=Hex: EtOAc）可得0.5克（17%）4-[3-（4-氯苯基）-丙炔-2-基氧基]-苯磺醯氯。

將0.57克（1.67毫莫耳）4-[3-（4-氯苯基）-丙炔-2-基氧基]-苯磺醯氯及0.61克（3.34毫莫耳，2eq）肉胺酸第三丁酯鹽酸鹽之0.51毫升吡啶及15毫升氯仿於室溫下反應過夜。真空濃縮，稀釋以水/乙酸乙酯，中和以$NaHCO_3$並萃取以EtOAc（2x）。將結合有機層清洗以食鹽水，於硫酸鎂下乾燥，過濾並濃縮可得黃油，由驟層析純化

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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）

五、發明說明（126）

（6:1=己烷:乙酸乙酯）可得0.396克（53%）[[(4-{[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]氧基}苯基)磺醯基](甲基)胺基]乙酸第三丁酯之白色固體。電鍍質譜450.4(M+H)$^+$

於含[[(4-{[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]氧基}苯基)磺醯基](甲基)胺基]乙酸第三丁酯（0.331克，0.736毫莫耳）之甲醇/THF中加入1.23毫升（3.5eq）LiOH之1.0N溶液，於室溫下攪拌過夜。真空蒸除溶劑，溶於水，並以2N HCl調至pH3。將固體清洗以乙醚並真空乾燥可得0.27克（89%）[[(4-{[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]氧基}苯基)-磺醯基](甲基)胺基]乙酸。電鍍質譜392.1(M+H)$^+$

[[4-{[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]氧基}苯基)磺醯基]-(甲基)胺基]乙酸（0.231克，0.586毫莫耳）可依例131之方法，由反相HPLC純化可轉為目的異羥肟酸而得2-[[4-{[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]氧基}苯基)磺醯基](甲基)胺基]-N-羥基乙醯胺（0.097克，42%）白色固體。電鍍質譜407.3(M+H)$^+$

例133

N-羥基-2-(甲基{〔4-(丙炔-2-基胺基)苯基]磺醯基}胺基)乙醯胺

於含5.0克（0.028莫耳）肉胺酸第三丁酯鹽酸鹽之40毫升氯仿及7.0毫升吡啶中加入5.35克（0.028莫耳）4-氟苯磺醯氯。於室溫下攪拌48小時後真空濃縮。稀釋以乙醚，清洗以水並於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。將所得淡黃色固體清洗以乙醚/己烷（1:1）可得5.7克[(4-氟-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（127）

苯磺醯基）-甲胺基]-乙酸第三丁酯之白色固體。電鍍質譜 304.3(M+H)+

於含1.820克（6.00毫莫耳）[(4-氟苯磺醯基)-甲胺基]-乙酸第三丁酯之25毫升二甲基甲醯胺中加入5.0毫升（4.0克，72.89毫莫耳）炔丙胺。加熱至80℃並攪拌48小時。於400毫升二氯甲烷及200毫升20%NH_4Cl溶液中分層。分離有機層，清洗以200毫升水，於無水硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（1% MeOH/CH_2Cl_2）可得1.067克（53%）2-(甲基{[4-(丙炔-2-基胺基)苯基]磺醯基}-胺基)乙酸第三丁酯之淡棕色油。電鍍質譜 339.3(M+H)+

於含0.160克（0.047毫莫耳）2-(甲基{[4-(丙炔-2-基胺基)苯基]磺醯基}胺基)乙酸第三丁酯之1毫升二氯甲烷中加入1毫升三氟乙酸，於室溫下攪拌19小時。真空濃縮可得0.115克（86%）2-(甲基{[4-(丙炔-2-基胺基)苯基]磺醯基}胺基)乙酸之棕色玻璃。電鍍質譜 281.1 $(M-H)^-$

依例25之方法，由0.115克（0.29毫莫耳）2-(甲基{[4-(丙炔-2-基胺基)苯基]磺醯基}胺基)乙酸可得0.070克（58%）N-羥基-2-(甲基{[4-(丙炔-2-基胺基)苯基]磺醯基}胺基)乙醯胺之橘色泡沫。電鍍質譜 298.2(M+H)+

例 134

2-[(4-丁炔-2-基硫苯磺醯基)甲胺基]-N-羥基乙醯胺

於含1.820克（6.00毫莫耳）[(4-氟苯磺醯基)-甲胺基]

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（128）

-乙酸第三丁酯之25毫升二甲亞碸中加入4.809克（30.00毫莫耳）乙叫酸鉀。加熱至100℃並攪拌24小時。於400毫升二氯甲烷及400毫升稀HCl溶液中分層。分離有機層，於無水硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（1% MeOH/CH_2Cl_2）可得1.242克（65%）雙-（4-[（N-（2-乙酸）-N-甲基）磺醯胺基]苯基）二硫化物雙第三丁酯之無色粉，電鍍質譜633.2$(M+H)^+$

於含0.633克（1.00毫莫耳）雙-（4-[｛N-（2-乙酸）-N-甲基｝磺醯胺基]苯基）二硫化物雙第三丁酯之3毫升二噁烷及0.75毫升水中加入1滴2N HCl溶液及0.289克（1.10毫莫耳）三苯膦。於室溫下攪拌3小時，真空蒸除溶劑，加熱乾燥，溶於4毫升二甲基甲醯胺，加入含0.088克（2.20毫莫耳）之NaH於礦物油60%溶液。於室溫下攪拌0.5小時，加入0.25毫升（0.380克，2.86毫莫耳）1-溴-2-丁炔。於室溫下攪拌0.5小時，於200毫升乙醚及200毫升稀HCl溶液中分層。分離有機層，於無水硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化可得0.588克（80%）硫醚，2-[（4-丁炔-2-基硫苯磺醯基）甲胺基]乙酸第三丁酯之無色油。電鍍質譜370.3$(M+H)^+$

於含0.313克（1.00毫莫耳）2-[（4-丁炔-2-基硫苯磺醯基）-甲胺基]乙酸第三丁酯之2毫升二氯甲烷中加入2毫升三氟乙酸。於室溫下攪拌2小時後真空濃縮。碾製以乙醚可得0.262克（90%）羧酸，2-[（4-丁炔-2-基硫苯磺醯基）甲胺基]乙酸之摻白色固體。電鍍質譜312.3$(M-H)^-$

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝·訂·線

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）

五、發明說明（ 129 ）

依例25之方法，由0.200克（0.638毫莫耳）2-[(4-丁炔-2-基硫苯磺醯基)甲胺基]乙酸可得0.147克（70%）異羥肟酸，2-[(4-丁炔-2-基硫苯磺醯基)甲胺基]-N-羥基乙醯胺之無色固體。電鍍質譜329.2$(M+H)^+$

例135

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基)磺醯基}[4-(4-甲基-1-哌啡基)-2-基})-2-丁炔基)胺基}-N-羥基丙醯胺

依例125之方法，由(2R)-2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-丙酸甲酯（得自例107）可得目的2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(4-甲基-1-哌啡基)-2-基-2-丁炔基]胺基}-N-羥基丙醯胺。電鍍質譜463.4$(M+H)^+$

例136

1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基)磺醯基}(甲基)胺基)-N-羥基環己羧醯胺

於含1-胺基-1-羥基環己烷羧酸甲酯鹽酸鹽（10克，51.7毫莫耳）及N,N-二異丙基乙胺之二氯甲烷（200毫升）及乙腈（50毫升）之攪拌液中，於室溫下緩慢加入4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯（14.0克，56.8毫莫耳）。攪拌16小時後蒸乾。萃取以氯仿；清洗以水，於無水硫酸鎂下乾燥。將氯仿層過濾並濃縮。由丙銅：己烷＝1：10再結晶可得1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)環己烷羧酸甲酯之白色結晶，12.5克（66%），熔點118-2℃。電鍍質譜366$(M+H)^+$

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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)

五、發明說明（130）

於含1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)環己烷羧酸甲酯（4.5克，12.3毫莫耳），無水碳酸鉀（20.0克，過量）及甲碘（2克，14.08毫莫耳）回流於丙酮16小時。冷卻至室溫並過濾。將丙酮層濃縮並萃取以氯仿。將氯仿層清洗以水，於無水硫酸鎂下乾燥，過濾並濃縮可得[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]環己烷羧酸甲酯之黃油。產率：4.6克（量）電鍍質譜380$(M+H)^+$

於含1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}（甲基）胺基]環己烷羧酸甲酯（4.6克，12.1毫莫耳）之甲醇：THF（4：1，100毫升）攪拌液中，於室溫下加入10N NaOH（15毫升）。攪拌16小時後真空蒸乾，溶於100毫升水。以5N HCl溶液調至pH1並萃取以氯仿，清洗以水，乾燥濃縮可得1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}（甲基）胺基]環己烷羧酸甲酯之黃色固體。產率：4克（88%）。熔點124-6℃ 電鍍質譜364$(M-H)^-$

於含1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}（甲基）胺基]環己烷羧酸（4.0克，10.9毫莫耳）之二氯甲烷（200毫升）/DMF（5毫升）攪拌液中，於0℃下緩慢加入含草醯氯（8.0克，63毫莫耳）之二氯甲烷（10毫升）。加完後，於室溫下攪拌1小時。於另一個瓶中將羥胺鹽酸鹽（6.9克，100毫莫耳）溶於DMF/乙腈（1：1,100毫升），加入三乙胺（20克，200毫莫耳）。於室溫下攪拌1小時，稀釋以二氯甲烷（50毫升）。將所形成醯氯濃縮乾燥後再溶於二氯甲烷。將羥胺冷卻至0℃，加入醯氯至羥胺。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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（131）

攪拌6小時，濃縮乾燥。萃取以氯仿，清洗以水並於無水硫酸鎂下乾燥，過濾並濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯：己烷=3：1）可得之白色海綿狀固體；產率3.6克（88%）。熔點89-92℃；電鍍質譜381$(M+H)^+$；H^1 NMR（$CDCl_3$）δ：1.35-1.41(m,2H)，1.55-1.72(m,6H)，1.80(s,3H)，2.23-2.26(m,2H)，3.41(s,3H)，4.81(s,2H)，7.22(dd,2H)，7.89(dd,2H)，9.66(bs,1H)。

例137

1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(3-吡啶甲基)胺基]N-環己烷羧醯胺

依例136之方法但使用3-甲吡啶氯鹽酸鹽取代碘甲烷來烷化磺醯胺，可將1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)環己烷羧酸甲酯轉為1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(3-吡啶甲基)胺基]N-環己烷羧醯胺之白色固體。熔點179-81℃，電鍍質譜：4581$(M+H)^+$；H^1 NMR($CDCl_3$)δ：1.21-1.24(m,2H)，1.61-1.72(m,6H)，1.81(s,3H)，2.48(m,2H)，4.59(s,2H)，4.72(s,2H)，6.91(m,1H)，7.21(dd,2H)，7.62(m,2H)，7.79(dd,2H)，7.84(m,1H)，12.42-12.58(bs,1H)。

例138

1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基環己烷羧醯胺

於含1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)環己烷羧酸甲酯（4.3克，11.8毫莫耳）之甲醇：THM（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（132）

1,100毫升）攪拌液中，於室溫下加入10N NaOH(15毫升)。攪拌16小時後真空乾燥。溶於100毫升水，以5N HCl溶液調至pH7。萃取以氯仿/甲醇(3:1)，清洗以水，乾燥濃縮可得1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)環己烷羧酸。產率4.0克(98%)；白色固體，熔點112-4℃。電鍍質譜349$(M-H)^-$。

於含1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)環己烷羧酸(4.0克，11.4毫莫耳)之二氯甲烷(200毫升)/DMF(5毫升)攪拌液中，於0℃下緩慢加入含草醯氯(8.0克，63毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)。加完後，於室溫下攪拌1小時。於另一個瓶中將羥胺鹽酸鹽(6.9克，100毫莫耳)溶於DMF/乙腈(1：1,100毫升)，加入二乙胺(20克，200毫莫耳)。於室溫下攪拌1小時並稀釋以二氯甲烷(50毫升)。將所形成醯氯濃縮乾燥後再溶於二氯甲烷。將羥胺冷卻至0℃，加入醯氯至羥胺。於室溫下攪拌6小時，濃縮乾燥。萃取以氯仿，清洗以水，於無水硫酸鎂下乾燥，過濾並濃縮。由矽膠柱層析純化(乙酸乙酯:己烷＝3：1)可得1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基環己烷羧醯胺。白色固體；產率3.2克(78%)；M.Pt.82-84℃；電鍍質譜：367$(M+H)^+$；H^1 NMR($CDCl_3$)δ：1.35-1.41(m,2H)，1.55-1.72(m,6H)，1.80(s,3H)，2.23-2.26(m,2H)，4.81(s,2H)，5.27(s,1H)，7.22(dd,2H)，7.89(dd,2H)，9.66(bs,1H)。

例139

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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)

五、發明說明（133）

1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基環戊烷羧醯胺

於含1-胺基-1-環戊烷羧酸甲酯鹽酸鹽（15克，84.0毫莫耳）及N,N-二異丙基乙胺之二氯甲烷（200毫升）及乙腈（50毫升）攪拌液中，於室溫下緩慢加入4-丁炔氧苯磺醯氯（24.7克，100毫莫耳）。攪拌16小時後蒸乾。萃取以氯仿，清洗以水，於無水硫酸鎂下乾燥。將氯仿層過濾並濃縮。由丙酮：己烷（1:1）再結晶可得1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)環戊烷羧酸甲酯之白色結晶，26.8克（91%）。熔點81-3℃。電鍍質譜352$(M+H)^+$。

於含1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)環戊烷羧酸甲酯（5.5克，15.6毫莫耳）之甲醇：THF(4：1,100毫升）攪拌液中，於室溫下加入10N NaOH(15毫升)。攪拌16小時後真空蒸乾，溶於100毫升水，以5N HCl溶液調至pH7。萃取以氯仿甲醇（3:1），清洗以水，乾燥濃縮可得1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)環戊烷羧酸。產率4.5克（86%）；白色固體。熔點108-110℃。電鍍質譜336$(M-H)^-$。

於含1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)環戊烷羧酸（1.2克，3.56毫莫耳）之二氯甲烷（200毫升）/DMF（5毫升）攪拌液中，於0℃下緩慢加入含草醯氯（8.0克，63毫莫耳）之二氯甲烷（10毫升）。加完後，於室溫下攪拌1小時。於另一個瓶中將羥胺鹽酸鹽（6.9克，100毫莫耳）溶於DMF/乙腈（1:1,100毫升），加入二乙胺（20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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（134）

，200毫莫耳）。於室溫下攪拌1小時並稀釋以二氯甲烷（50毫升）。將所形成醯氯濃縮乾燥後再溶於二氯甲烷。將羥胺冷卻至0℃，加入醯氯至羥胺。於室溫下攪拌6小時，濃縮乾燥。萃取以氯仿，清洗以水，於無水硫酸鎂下乾燥，過濾並濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯：己烷＝3：1）可得1-（｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝胺基）-N-羥基環戊烷羧醯胺。白色固體；產率1.1克（88%）。熔點66-68℃；電鍍質譜：353$(M+H)^+$；H^1 NMR（$CDCl_3$）δ：1.32-1.40（m,2H），1.58-1.80（m,4H），1.83（s,3H），1.91-1.94（m,1H），2.03-2.12（m,1H），4.70（s,2H），5.25（s,1H），7.20（dd,2H），7.85（dd,2H），9.58（bs,1H）。

例140

2-（｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基）（甲基）胺基]-N-羥基-3-甲基-3-[（2（4-嗎啉乙基）硫烷基]-丁醯胺鹽酸

步驟1 將含D-青黴胺（0.4克，3.35毫莫耳）之甲醇（5毫升）溶液冷卻至0℃，加入碎氫氯化鈉（0.28克，6.87毫莫耳）可得澄清液。加入2-溴乙醇（0.26毫升，3.71毫莫耳），於0℃下攪拌1小時，存於室溫下攪拌15小時。濃縮，將油狀物溶於3毫升水及6毫升DMF，於室溫下攪拌與碳酸鈉（0.82克，7.2毫莫耳）及4-丁炔氧基-苯磺醯氯（0.78克，3.18毫莫耳）過夜。濃縮並萃取以乙酸乙酯及水。將水層酸化以濃HCl至pH～3後萃取以乙酸乙酯。將第二個乙酸乙酯萃取液清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（135）

下乾燥，過濾並濃縮可得1.2克N-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}-3-[(2-羥乙基)硫烷基]纈胺酸之油。產率89.6%。電鍍質譜400.1$(M-H)^-$。

步驟2 將含N-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-3-[(2-羥乙基)-硫烷基]纈胺酸（1.2克，2.99毫莫耳）之二甲基乙醯胺（8毫升）中加入碳酸鉀（3.3克，23.9毫莫耳），氯化苄三乙銨（0.20克，0.90毫莫耳）及2-溴-2-甲基丙烷（5.5毫升，47.9毫莫耳），加熱至50℃過夜。稀釋以乙酸乙酯並清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並蒸除可得1.10克2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基-3-[(2-羥乙基)硫烷基]-3-甲基丁酸第三丁酯之油。產率80.9%。電鍍質譜458.2$(M+H)^+$

步驟3 將含2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基-3-[(2-磺醯基}胺基)-3-[(2-羥乙基)硫烷基]-3-甲基丁酸第三丁酯（1.1克，2.41毫莫耳）之DMF(8毫升)中加入碘甲烷（0.18毫升，2.89毫莫耳）及碳酸鉀（0.99克，7.22毫莫耳），於室溫下攪拌過夜。蒸除溶劑，萃取以乙酸乙酯及水。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並蒸除可得0.96克2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基](甲基)}胺基)-3-[(2-羥乙基)硫烷基]-3-甲基丁酸第三丁酯。產率85%。電鍍質譜472.2$(M+H)^+$。

步驟4 於含2-({[4-(2-丁炔氧基)-苯基]磺醯基}(甲基)胺基)-3-[(2-羥乙基)硫烷基]-3-甲基丁酸第三丁酯（0.96克，2.04毫莫耳）及四溴化碳（0.68克，2.04毫莫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（136）

耳）之二氯甲烷（4毫升）0℃溶液中加入含三苯膦之二氯甲烷（2毫升），於0℃下攪拌10分後於室溫下攪拌過夜。蒸除溶劑，將油狀物由矽膠柱層析純化（己烷：乙酸乙酯=4：1）可得0.71克2-（{[4-（2-丁炔氧基）苯基]-磺醯基）（甲基）]胺基）-3-[（2-溴乙基）硫烷基]-3-甲基丁酸第三丁酯。產率：66.4%。FAB質譜556（M+Na）$^+$。

步驟5 於含2-（{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基）（甲基）]-胺基）-3-[（2-溴乙基）硫烷基]-3-甲基丁酸第三丁酯（0.65克，1.24毫莫耳）及嗎啉（0.27毫升，3.1毫莫耳）之DMF（6毫升）中加入碳酸鉀（0.4克，2.93毫莫耳）。於室溫下攪拌過夜。蒸除溶劑，萃取以二氯甲烷及水。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮可得0.65克2-{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基）-（甲基）]胺基）-3-甲基-3-[（2-（4-嗎啉乙基）硫烷基]-丁酸第三丁酯之油。產率：96%。電鍍質譜541.2（M+H）$^+$。

步驟6 於含2-{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基）（甲基）]胺基）-3-甲基-3-[（2-（4-嗎啉乙基）硫烷基]-丁酸第三丁酯（0.59克，1.1毫莫耳）及三氟乙酸（5毫升）之二氯甲烷（10毫升）於室溫下攪拌過夜。蒸除溶劑可得0.71克N-{[4-2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-3-{[2-4-嗎啉基）乙基]硫烷基}纈胺酸三氟乙酸鹽。電鍍質譜485.2（M+H）$^+$。

步驟7 於含N-{[4-2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-3-{[2-4-嗎啉基）-乙基]硫烷基}纈胺酸（0.69克，1.42毫莫耳）之二氯甲烷（6毫升）及DMF（0.22毫升，2.85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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（137）

於冰浴下冷卻，滴加入草醯氯（0.71毫升之CH_2Cl_2 2M溶液，2.85毫莫耳）。於0℃下攪拌10分再於室溫下攪拌2小時。冷卻至0℃，一次加入含三乙胺（0.80毫升，5.70毫莫耳）及羥胺（0.52毫升，50%羥胺於水，8.55毫莫耳）之THF（4.5毫升）。回溫至室溫並攪拌過夜。蒸除溶劑，將油狀物萃取以乙酸乙酯及水。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並蒸除可得0.5克2-（{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-[(2-(4-嗎啉乙基)硫烷基]-丁醯胺之淡黃色固體。產率86.2%。熔點45-50℃。電鍍質譜500.2$(M+H)^+$。

將上述化合物（0.39克，0.78毫莫耳）溶於二氯甲烷（3毫升），於冰浴下冷卻。滴加入含1M氯化氫溶液之乙醚（0.86毫升，0.86毫莫耳）。攪拌於0℃下10分，再於室溫攪拌1.5小時。稀釋以乙醚並過濾可得0.37克2-（{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-[(2(4-嗎啉乙基)硫烷基]-丁醯胺鹽酸鹽之白色固體。熔點50℃（d）。電鍍質譜500.2$(M+H)^+$。

例141

2-（{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2(4-甲基-1-乙基-1-哌啉基)乙基]硫烷基}丁醯胺

依例136之方法但使用1-甲哌啉於步驟5，可得2-（{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2(4-甲基-1-乙基-1-哌啉基)乙基]硫烷基}

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（138）

丁醯胺。熔點110-115℃電鍍質譜513.3(M+H)⁺。鹽酸鹽：熔點90-95℃ 電鍍質譜513.3(M+H)⁺。

例142

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(二乙胺基)乙基]硫烷基}丁醯胺

依例140之方法但使用二乙胺於步驟5，可得2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(二乙胺基)乙基]硫烷基} 丁醯胺。熔點55-57℃電鍍質譜486.4(M+H)⁺。鹽酸鹽：熔點87-90℃ 電鍍質譜486.5(M+H)⁺。

例143

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2(1-吡咯啶基)乙基]硫烷基} 丁醯胺

依例140之方法但使用吡咯啶於步驟5，可得2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2(1-吡咯啶基)乙基]硫烷基} 丁醯胺。熔點55-57℃ 電鍍質譜484.4(M+H)⁺。鹽酸鹽：熔點58-60℃電鍍質譜484.430(M+H)⁺。

例144

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]硫烷基}丁醯胺

依例140之方法但使用咪唑於步驟5，可得2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基)-N-羥基-3-甲基-3-([2-(1H-咪唑-1-基)乙基]硫烷基} 丁醯胺。熔點97-100℃

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（ 139 ）

電鍍質譜481.4(M+H)+ 。鹽酸鹽：熔點67-70℃電鍍質譜481.4(M+H)+

例145

1-[2-({2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)]胺基]-3-(羥胺基)-1,1-二甲基-3-氧丙基}硫烷基)乙基]-2-吡咯啶羧酸甲酯

依例140之方法但使用脯胺酸乙酯於步驟5，可得1-[2-({2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)]胺基-3-(羥胺基)-1,1-二甲基-3-氧丙基}硫烷基)乙基]-2-吡咯啶羧酸甲酯。熔點57-60℃。電鍍質譜542.4(M+H)+ 。鹽酸鹽：熔點85-90℃電鍍質譜542.5(M+H)+

例146

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-[(2-(4-嗎啉丙基)硫烷基]-丁醯胺

依例140之方法但使用1-溴-3-丙醇於步驟1，可得2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-[(2-(4-嗎啉丙基)硫烷基]-丁醯胺。熔點48-52℃。電鍍質譜514.4(M+H)+ 。鹽酸鹽：熔點94-96℃電鍍質譜514.4(M+H)+ 。

例147

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2(4-甲基-1-乙基-1-哌啉基)丙基]硫烷基)丁醯胺

依例140之方法但使用1-溴-3-丙醇於步驟1及1-甲哌

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（140）

咐於步驟5，可得2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2(4-甲基-1-乙基-1-哌咐基)丙基]硫烷基)丁醯胺。熔點58-62℃。電鍍質譜527.6$(M+H)^+$。鹽酸鹽：熔點74-80℃電鍍質譜527.4$(M+H)^+$。

例148

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基)-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(二乙胺基)丙基]硫烷基}丁醯胺

依例140之方法但使用1-溴-3-丙醇於步驟1及二乙胺於步驟5，可得2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-(甲基)胺基)-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(二乙胺基)丙基]硫烷基}丁醯胺。熔點65-68℃。電鍍質譜500.4$(M+H)^+$。鹽酸鹽：熔點58-60℃電鍍質譜500.4$(M+H)^+$。

例149

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-甲硫烷基-丁醯胺

步驟1 將含D-青黴胺(0.5克，3.35毫莫耳)之甲醇溶液冷卻至0℃，加入碎氫氧化鈉(0.28克，7.04毫莫耳)可得澄清液。加入碘甲烷(0.23毫升，3.69毫莫耳)，於0℃下攪拌10分，再於室溫下攪拌1.5小時。蒸除溶劑，溶於2毫升水，以6N HCl酸化至pH～3。蒸除溶劑，將油狀物溶於3毫升水及6毫升DMF，於室溫下攪拌與碳酸鈉(1.17克，11.0毫莫耳)及4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯(0.9克，3.69毫莫耳)過夜。蒸除溶劑，稀釋以乙酸

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（141）

乙酯及水。將水層酸化以濃HCl至pH～3並萃取以乙酸乙酯。將第二個乙酸乙酯萃取液清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮可得0.94克2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)3-甲基-3-甲硫烷基-丁酸之白色固體。產率75.8%。熔點108-110℃。電鍍質譜369.9$(M-H)^-$。

步驟2 將2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-甲基-3-甲硫烷基-丁酸(0.37克，1毫莫耳)溶於二甲基乙醯胺(3毫升)，加入碳酸鉀(1.12克，8.1毫莫耳)，氯化苄三乙銨(0.073克，0.32毫莫耳)及2-溴-2-甲基丙烷(1.9毫升，16.4毫莫耳)。加熱至50℃過夜，稀釋以乙酸乙酯並清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並蒸除可得0.43克2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-甲基-3-甲硫烷基-丁酸第三丁酯之油。產率～100%。電鍍質譜427.9$(M+H)^+$。

步驟3 將2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-甲基-3-甲硫烷基-丁酸第三丁酯(0.4克，0.94毫莫耳)之DMF(5毫升)於室溫下處理以碘甲烷(0.07毫升，1.13毫莫耳)及0.39克碳酸鉀過夜。蒸除溶劑，萃取以乙酸乙酯及水。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並蒸除可得0.33克2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-3-甲胺基]-3-甲基-3-甲硫烷基-丁酸第三丁酯。產率80.4%。電鍍質譜442$(M+H)^+$。

步驟4 將含2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-3-甲胺基]-3-甲基-3-甲硫烷基-丁酸第三丁酯(0.31克，0.7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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（142）

莫耳）之二氯甲烷（6毫升）加入三氟乙酸（3毫升），於室溫下攪拌1小時。蒸除二氯甲烷及TFA可得0.29克2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-3-甲胺基]-3-甲基-3-甲硫烷基-丁酸，此化合物可不經純化用於下一步驟。產率~100%。電鍍質譜383.9$(M-H)^-$。

步驟5 將含2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-3-甲胺基]-3-甲基-3-甲硫烷基-丁酸（0.24克，0.62毫莫耳）之二氯甲烷（2毫升）於冰浴中冷卻，加入DMF(0.96毫升，1.25毫莫耳)，再加入草醯氯（0.62毫升之CH_2Cl_2 2M溶液，1.25毫莫耳）。於0℃下攪拌10分再於室溫下攪拌2小時。冷卻至0℃，一次加入含三乙胺（0.35毫升，2.49毫莫耳）及羥胺（0.23毫升，50%羥胺於水，3.74毫莫耳）之THF(1.5毫升)。回溫至室溫並攪拌過夜。移除溶劑，將油狀物稀釋以乙酸乙酯及水。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並蒸除可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-甲硫烷基-丁醯胺之白色固體，碾製以乙醚可得0.23克。產率~92%。熔點132-135C。電鍍質譜401$(M+H)^+$。

例150

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-乙硫烷基-丁醯胺

依例149之方法，但於步驟1使用碘乙烷取代碘甲烷可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-乙硫烷基-丁醯胺。熔點130-131℃。電鍍質

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（143）

譜 425.2(M+H)+ 。

例 151

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-丙硫烷基-丁醯胺

依例149之方法，但於步驟1使用碘丙烷取代碘甲烷可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-丙硫烷基-丁醯胺。熔點132-135℃.電鍍質譜 429.2(M+H)+ 。

例 152

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-(吡啶-3-基甲硫烷基)-丁醯胺

依例149之方法，但於步驟1使用3-甲吡啶氯鹽酸鹽取代碘甲烷可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-(吡啶-3-基甲硫烷基)-丁醯胺。熔點85-88℃。電鍍質譜 478.1(M+H)+ 。

例 153

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-苄硫烷基-丁醯胺

依例149之方法，但於步驟1使用苄溴取代碘甲烷可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-苄硫烷基-丁醯胺。熔點156-158℃。電鍍質譜 477.2(M+H)+

例 154

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（144）

（甲硫烷基）-丁醯胺

依例149之方法，但於步驟1使用D-胱胺酸取代D-青黴胺可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-(甲硫烷基)-丁醯胺。電鍍質譜373.2$(M+H)^+$。

例155

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-(吡啶-3-基甲硫烷基)丁醯胺

依例149之方法，但於步驟1使用D-胱胺酸取代D-青黴胺及以3-甲吡啶氯鹽酸鹽取代碘甲烷可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-(吡啶-3-基甲硫烷基)-丁醯胺。熔點90-95℃。電鍍質譜450.2$(M+H)^+$。

例156

3-(苄硫基)-2-[[[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基]甲胺基]-N-羥基丙醯胺

依例149之方法，但於步驟1使用D-胱胺酸取代D-青黴胺及以苄溴取代碘甲烷可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-(吡啶-3-基甲硫烷基)-丁醯胺。電鍍質譜449.2$(M+H)^+$。

例157

3-(苄硫基)-2-[[[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基]吡啶-3-基甲胺基]-N-羥基丙醯胺

依例149之方法，但於步驟1使用D-胱胺酸取代D-青黴胺及以苄溴取代碘甲烷，並於步驟3使用3-甲吡啶氯

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（145）

鹽酸鹽取代碘甲烷步驟可得3-(苄硫基)-2-[[[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基]吡啶-3-基甲胺基]-N-羥基丙醯胺。熔點74-78℃。電鍍質譜526.2$(M+H)^+$。

例158

2-[[[4-(2-丁炔氧苯基]磺醯基]胺基]-N-羥基-3-甲基-(3-甲硫基)-丁醯胺

步驟1 將含D-青黴胺(0.5克，3.35毫莫耳)之甲醇溶液冷卻至0℃，加入碎氫氧化鈉(0.28克，7.04毫莫耳)可得澄清液。加入碘甲烷(0.23毫升，3.69毫莫耳)，於0℃下攪拌10分，再於室溫下攪拌1.5小時。蒸除溶劑，溶於2毫升水，酸化以6N HCl溶液至pH3，蒸除溶劑，將油狀物溶於3毫升水及6毫升DMF，於室溫下攪拌與碳酸鈉(1.17克，11.0毫莫耳)及4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯(0.9克，3.69毫莫耳)過夜。蒸除溶劑，稀釋以乙酸乙酯及水。將水層以濃HCl酸化至pH-3並萃取以乙酸乙酯。將第二個乙酸乙酯萃取液清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮可得0.94克2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-甲基-3-甲硫烷基-丁酸之白色固體。產率75.8%。熔點108-110℃。電鍍質譜369.9$(M-H)^-$。

步驟2 依例149步驟5之方法，2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基胺基)-3-甲基-3-甲硫烷基-丁酸可轉為相對異羥肟酸，2-[[[4-(2-丁炔氧苯基]磺醯基]胺基]-N-羥基-3-甲基-(3-甲硫基)-丁醯胺。熔點128-132℃。電鍍質譜386.9$(M+H)^+$。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（146）

例159

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-胺基]-N-羥基-3-甲基-3-乙硫烷基-丁醯胺

依例158之方法，但於步驟1使用碘乙烷取代碘甲烷可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-乙硫烷基-丁醯胺。熔點46-50℃。電鍍質譜401.3$(M+H)^+$。

例160

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-胺基]-N-羥基-3-甲基-3-丙硫烷基-丁醯胺

依例158之方法，但於步驟1使用碘丙烷取代碘甲烷可得2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-丙硫烷基-丁醯胺。熔點152-155℃。電鍍質譜415.2$(M+H)^+$。

例161

2-[(4-丁炔氧基-苯磺醯基)胺基]-N-羥基-3-甲基-[(3-吡啶甲基)硫基]-丁醯胺

依例158之方法，但於步驟1使用3-甲吡啶氯鹽酸鹽取代碘甲烷可得2-[(4-丁炔氧基-苯磺醯基)胺基]-N-羥基-3-甲基-[(3--吡啶甲基)硫基]-丁醯胺。熔點95-100℃。電鍍質譜464.0$(M+H)^+$。

例162

2-[(4-丁炔氧苯基)磺醯基)胺基]-N-羥基-3-甲基-(3-苄硫烷基)丁醯胺

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（147）

依例158之方法，但於步驟1使用苄溴取代碘甲烷可得2-[(4-丁炔氧苯基)磺醯基)胺基]-N-羥基-3-甲基-(3-苄硫烷基)丁醯胺。熔點92-95℃。電鍍質譜463.1(M+H)$^+$

例163

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基-N-羥基-3-{[(1-甲基-1H-咪唑-2-基]甲硫烷基)丁醯胺

依例158之方法，但於步驟1使用1-甲基-氯甲咪唑取代碘甲烷可得2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基-N-羥基-3-{[(1-甲基-1H-咪唑-2-基]甲硫烷基)丁醯胺。熔點112-115℃。電鍍質譜467.1(M+H)$^+$。

例164

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(嗎啉基)乙基]硫烷基)丁醯胺

依例158之方法，但於步驟1使用4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽取代碘甲烷可得2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(4-嗎啉基)乙基]硫烷基}丁醯胺。熔點72℃。電鍍質譜486.2(M+H)$^+$。

例165

{[2-({[4-2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-3-(羥胺基)-1,1-二甲基-3-氧丙基]硫烷基)乙酸第三丁酯

依例158之方法，但於步驟1使用溴乙酸第三丁酯取代碘甲烷可得{[2-({[4-2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-胺基)-3-(羥胺基)-1,1-二甲基-3-氧丙基]硫烷基)乙酸第三丁酯。熔點47-52℃。電鍍質譜487(M+H)$^+$。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（148）

例166

{[2-({[4-2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-3-(羥胺基)-1,1-二甲基-3-氧丙基]硫烷基乙酸第三丁酯鈉鹽

將例165產物(0.6克，1.23毫莫耳)溶於三氟乙酸(5毫升)及二氯甲烷(10毫升)，於室溫下攪拌過夜。蒸除溶劑，純化以製備性TLC(二氯甲烷：甲醇＝92:8)可得0.23克{[2-({[4-2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-(羥胺基)-1,1-二甲基-3-氧丙基]-硫烷基乙酸第三丁酯。熔點162-164℃(d)。電鍍質譜429.3$(M-H)^-$。於此酸(0.22克，0.51毫莫耳)之甲醇(12毫升)中加入1N NaOH(0.52毫升，0.52毫莫耳)，於室溫下攪拌1小時，濃縮可得0.24克{[2-({4-2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-胺基)-3-(羥胺基)-1,1-二甲基-3-氧丙基]硫烷基乙酸第三丁酯鈉鹽之黃橘色固體。熔點75℃(d)。電鍍質譜429$(M-H)^-$。

例167

2-[(4-丁炔氧基-苯磺醯基)-胺基-N-羥基-3-(甲硫基)丙醯胺

依例158之方法，但於步驟1使用D-胱胺酸取代D-青黴胺可得2-[(4-丁炔氧基-苯磺醯基)胺基]-N-羥基-3-(甲硫基)丙醯胺。熔點128-130℃。電鍍質譜359.2$(M+H)^+$。

例168

2-[[4-丁炔氧基-苯磺醯基]-胺基]-N-羥基-3-(苄硫基)丙醯胺

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（149）

依例158之方法，但於步驟1使用D-胱胺酸取代D-青黴胺及苄溴取代碘甲烷可得2-[[4-丁炔氧基-苯磺醯基]-胺基]-N-羥基-3-(苄硫基)丙醯胺。熔點137-138℃。電鍍質譜435.1$(M+H)^+$。

例169

2-[[4-丁炔氧基-苯磺醯基]-胺基]-N-羥基-3-(吡啶硫基)丙醯胺

依例158之方法，但於步驟1使用D-胱胺酸取代D-青黴胺及3-甲吡啶氯鹽酸鹽取代碘甲烷可得2-[[4-丁炔氧基-苯磺醯基]-胺基]-N-羥基-3-(吡啶硫基)丙醯胺。熔點115-120℃。電鍍質譜436.1$(M+H)^+$。

例170

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-N-羥基-3-[(Z)-11-十四烯硫烷基]丙醯胺

將順-11-十四烯-1-醇（1克，4.72毫莫耳）及四溴化碳（1.56克，4.72毫莫耳）溶於二氯甲烷（3ml）並於冰浴中冷卻。滴加入含三苯膦（1.24克，4.72毫莫耳）之2毫升二氯甲烷。於0℃下攪拌15分，再於室溫下攪拌3小時，蒸除溶劑，稀釋以乙醚。將乙醚層過濾並濃縮，由矽膠柱層析純化（己烷：乙酸乙酯=3:1）得0.23克(Z)-14-溴-3-十四烯。

依例158之方法，但於步驟1使用D-胱胺酸取代D-青黴胺及(Z)-14-溴-3-十四烯取代碘甲烷可得2-({[-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-[(Z)-11-十

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（150）

四十四稀硫烷基]丙醯胺。電鍍質譜539.$(M+H)^+$。

例171

(2S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3-甲基丁醯胺

步驟1 將2N NaOH(11.3毫升，22.7毫莫耳)於0℃下加至D-(-)-青黴胺(2.5克，16.8毫莫耳)。溶解固體後，於0℃下緩慢加入3-溴丙醇(3.03克，21.8毫莫耳)之乙醇(17毫升)，於室溫下攪拌時。處理以1N鹽酸直到pH為～6後移除溶劑，可得(2S)-2-胺基-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3呻基丁酸之白色固體。此固體可不經純化用於下一步驟；電鍍質譜208.1$(M+H)^+$

步驟2 將(2S)-2-胺基-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3-甲基丁酸溶於二噁烷：水(1:1)(40毫升)。加入三乙胺(5.1毫升，50.4毫莫耳)，再加入2-丁炔氧苯磺醯氯(4.1克，16.8毫莫耳)。於室溫下攪拌15小時。酸化以1N HCl溶液至pH2，於乙酸乙酯及水中分層。將有機層於無水硫酸鈉下乾燥。移除溶劑可得5.78克(83%)(2S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3-甲基丁酸之固體；^{1}H-NMR(300 MHz,acetone-d_6) δ 1.34(s,3H), 1.39(s,3H), 1.66(m,2H), 2.06(m,3H), 2.54-2.68(m,2H), 3.89(m,1H), 4.82(m,2H), 6.56(d, 1H, J=9.0Hz), 7.12(d, 2H, J=8.7Hz), 7.81(d,2H,J=8.7Hz), HRMS ($C_{18}H_{25}NOS_2$)(M+H)；計算值416.1196，實測值416.1199。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（151）

步驟3 於含(2S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3-甲基丁酸(500毫克，1.2毫莫耳)之二甲基甲醯胺(10毫升加入N-羥苯并三唑(194毫克，1.44毫莫耳),1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞醯胺(322毫克，1.68毫莫耳)，再加入N-甲嗎啉(0.198毫升，1.8毫莫耳)，於室溫下攪拌1小時。加入50%羥胺溶液(0.367毫升，6毫莫耳)，於室溫下攪拌15小時。移除溶劑，於乙酸乙酯及水中分層。將有機層清洗以1N HCl，飽和重碳酸鈉溶液，食鹽水，於無水硫酸鈉下乾燥。移除溶劑可得(2S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3-甲基丁醯胺，碾製以己烷可得130毫克(25%)純物；HRMS($C_{18}H_{26}N_2O_6S_2$)(M+H)；計算值431.1305，實測值431.1313。

例172

(2S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-N-羥基-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3-丙醯胺

依例171之方法，但使用D-胱胺酸取代D-青黴胺可得(2S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3-丙醯胺。HRMS($C_{16}H_{22}N_2O_6S_2$)(M+H)；計算值403.0992，實測值403.0991。

例173

(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-2,2-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（152）

二甲基-1,4-噻吖庚環-3-羧醯胺

步驟1 將例171之(2S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3-甲基丁酸(1克，2.41毫莫耳)之二甲基己醯胺(6毫升)加入第三丁溴(4.16毫升，36.2毫莫耳)，碳酸鉀(2.66克，19.28毫莫耳)及氯化苄三乙銨(82毫克，0.36毫莫耳)，加熱至55℃ 15小時。移除溶劑，於乙酸乙酯及水中分層。分離有機層，清洗以食鹽水，於無水硫酸鈉下乾燥。移除溶劑可得600毫克(56%)(2S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3-甲基丁酸第三丁酯；^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$)δ 1.22(s,9H), 1.35(s,3H), 1.39(s,3H), 1.76(m,2H), 1.80(m,3H), 2.41(m,1H), 2.68(m,2H), 3.71(m,3H), 4.69(m,2H), 5.74(d,1H, J=9.9Hz), 7.03(d,2H, J=7.2Hz), 7.79(d,2H,J=7.2Hz)；HRMS ($C_{22}H_{33}NO_6S_2$)(M+Na)；計算值494.1641，實測值494.1644。

步驟2 於含(2S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3-甲基丁酸第三丁酯(380毫克，0.81毫莫耳)之四氫呋喃(5毫升)中加入三苯膦(255毫克，0.97毫莫耳)，再加入疊氮二羧酸二乙酯(0.14毫升，0.89毫莫耳)，於室溫下攪拌2小時。移除溶劑，由驟層析純化可得280毫克(62%)(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-1,4-噻吖庚環-3-羧酸第三丁酯；^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$)δ 1.29

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（153）

(s,9H), 1.37(s,3H), 1.61(s,3H), 1.85(m,3H), 1.91(m,1H), 2.26(m,1H), 2.72(m,1H), 2.86(m,1H),3.52(m,1H), 4.12(m,1H), 4.44(s,1H), 4.68(m,2H), 7.02(d,2H,J=9.0Hz), 7.76(d,2H,J=9.0Hz); HRMS ($C_{22}H_{31}NO_5S_2$)(M+)；計算值453.1644，實測值452.9784。

步驟3 將含(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-2,2-二甲基-1,4-噻吖庚環-3-羧酸第三丁酯(220毫克，0.49毫莫耳)之二氯甲烷(4毫升)中加入三氟乙酸(1.5毫升)，於室溫下攪拌2小時。蒸除溶劑。加入甲苯(1毫升)除去殘留之三氟乙酸後移除溶劑可得170毫克(88%)(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-2,2-二甲基-1,4-噻吖庚環-3-羧酸；^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$)δ 1.42(s,3HO, 1.60(s,3H), 1.85(m,3H), 1.91(m,1H), 2.17(m,1H), 2.67(m,1H), 2.82(m,1H), 3.54(m,1H), 3.82(m,1H), 4.59(s,1H),4.68(m,2H), 7.0(d,2H,J-8.7Hz), 7.75(d,2H,J=8.7Hz); HRMS ($C_{18}H_{23}NO_5S_2$)(M+)；計算值397.1018，實測值397.0998。

步驟4 依例171步驟3之方法，由(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-1,4-噻吖庚環-3-羧酸(140毫克，0.35毫莫耳)，N-羥苯并三唑(57毫克，0.42毫莫耳),1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞醯胺(94毫克，0.49毫莫耳),N-甲嗎啉(0.058毫升，0.53毫莫耳)及羥胺(0.107毫升，1.75毫升)之二甲基甲醯胺

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（154）

（3毫升）可得80毫克（56%）(3S)-4-（{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-2,2-二甲基-1,4-噻吖庚環-3-羧醯胺；^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6)δ 1.26(s,3H), 1.56(s,3H-, 1.87(m,1H), 1.91(m,3H), 2.06(m,1H), 2.73(m,2H), 3.20(m,1H), 4.21(s,1H), 4.80(m,1H), 4.90(m,2H), 7.16(d,2H,J=9.0Hz), 7.79(d,2H,J=9.0 Hz)；HRMS ($C_{18}H_{24}N_2O_5S_2$)(M+Na)；計算值413.1199，實測值413.1205。

例174

(3S)-4-（{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-噻吖庚環-3-羧醯胺

由D-胱胺酸，依例171步驟1及2之方法，可得(2S)-2-（{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-3-[(3-羥丙基)-硫烷基]-3-丙酸。

依例171步驟1之方法，將酸（2克，5.17毫莫耳)使用第三丁溴（8.91毫升，77.5毫莫耳），碳酸鉀（5.7克，41.4毫莫耳)及氯化苄三乙銨（177毫克，0.77毫莫耳)之二甲基乙醯胺（12毫升)轉為相對第三丁酯可得1.5克（66%）(2S)-2-（{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3-丙酸第三丁酯；^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$)δ 1.32(s,9H), 1.82(m,1H), 1.85(m,3H), 1.93(br s,1H), 2.71(t,2H, J=6.9Hz), 2.85(m,2H), 3.74(m,2H), 4.02(m,1H), 4.72(m,2H), 5.58(d,1H, J=8.4Hz), 7.04(d,2H,J=8.7Hz), 7.81(d,2H,J=8.7Hz)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（155）

；電鍍質譜（M+H）+ ；

依例173步驟2之方法，由（2S）-2-（｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基）胺基）-3-[（3-羥丙基）硫烷基]-3-丙酸第三丁酯（1.4克，3.16毫莫耳），三苯膦（993毫克，3.79毫莫耳）及疊氮二羧酸二乙酯（0.547毫升，3.48毫莫耳）之四氫呋喃（20毫升）可得1.1克（82%）（3S）-4-（｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-1,4-噻吖叩庚環-3-羧酸第三丁酯；^{1}H NMR（300 MHz，$CDCl_3$）1.31（s,9H），1.85（m,3H），1.93（m,1H），2.04（m,1H），2.65（m,1H），2.76（m,1H），2.88（m,1H），3.15（m,1H），3.31（m,1H），3.80（m,1H），4.70（m,3H），7.03（d,2H,J=8.7Hz），7.77（d,2H,J=8.7Hz）；；HRMS（$C_{20}H_{27}NO_5S_2$）（M+H）；計算值426.1403，實測值426.1404。

依例173步驟3之方法，由（3S）-4-（｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基）-1,4-噻吖庚環-3-羧酸第三丁酯（800毫克，1.88毫莫耳），三氯乙酸（6毫升）之二氯甲烷（15毫升）可得650毫克（94%）（3S）-4-（｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-1,4-噻吖庚環-3-羧酸；^{1}H NMR（300 MHz，acetone-d_6）δ 1.74（m,3H），1.90（m,2H），2.59（m,2H），2.90（m,1H），3.18（m,1H），3.26（m,1H），3.70（m,1H），4.70（m,3H），7.03（d,2H,J=8.7Hz），7.77（d,2H,J=8.7Hz）；HRMS（$C_{16}H_{19}NO_5S_2$）（M+H）；計算值370.0777，實測值370.0765。

依例171步驟3之方法，由（3S）-4-（｛[4-（2-丁炔氧基）

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（156）

苯基]磺醯基)-1,4-噻吖庚環-3-羧酸（400毫克，1.08毫莫耳），N-羥苯并三唑（175毫克，1.29毫莫耳），1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基-碳化二亞醯胺鹽酸鹽（290毫克，1.51毫莫耳），N-甲嗎啉（200微升，1,62毫莫耳）及50%羥胺（331毫升，5.4毫莫耳）可得200毫克（48%）(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-噻吖庚環-3-羧醯胺；HRMS($C_{16}H_{20}N_2O_5S_2$ (M+H)；計算值385.0886，實測值385.0886。

例175

(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-噻吖庚環-3-羧醯胺1,1-二氧化物

含(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-1,4-噻吖庚環-3-羧醯胺（80毫克，0.21毫莫耳）之氯仿（2毫升）冷卻（0℃）溶液中加入32%過乙酸（0.132毫升，0.63毫莫耳），於室溫下攪拌過夜。移除溶劑，溶於乙酸乙酯並於無水硫酸鈉下乾燥。移除溶劑可得60毫克（69%）(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-噻吖庚環-3-羧醯胺1,1-二氧化物；^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.80(br s,2H), 1.84(m,3H), 3.07-3.80(m,5H), 4.00(m,1H), 4.53(m,1H), 4.84(m,2H), 7.03(d,2H,J=8.7 Hz), 7.77(d,2H,J=8.7Hz), 9.05(s,1H), 10.32(s,1H)；MS(ES)(M+H))；416.9。

例176

2-({([4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（157）

（4-羥苯基）乙醯胺

於含167.2毫克（1.00毫莫耳）D-4-羥苯甘胺酸之3.7毫升CH_3CN溶液中加入0.56毫升（2.09毫莫耳）雙（三甲矽烷基）三氟乙醯胺，溫和回流2小時。冷卻至40℃，加入0.096毫升（1.2毫莫耳）吡啶及269.2毫克（1.099毫莫耳）4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯。加熱至70℃ 3小時，於室溫下攪拌14小時。蒸除溶劑，處理以15% $NaHSO_4$並攪拌1小時。萃取以乙酸乙酯。將結合有機層於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。碾製以己烷可得319毫克（85%）（{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基）-胺基）（4-羥苯基）乙酸之淡黃色固體。電鍍質譜374.3$(M-H)^-$

於含12.18克（32.48毫莫耳）（{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}胺基）（4-羥苯基）乙酸之5毫升DMF，於室溫下加入165.65克（1.95莫耳）$NaHCO_3$，17.4克（90.9毫莫耳）EDC，10.53克（77.95毫莫耳）HOBT及61.2克（487.2毫莫耳）O-第三丁羥胺鹽酸鹽。於50℃攪拌6小時，再於室溫下攪拌過夜。移除DMF。將淡棕色固體稀釋以乙酸乙酯/水，萃取以乙酸乙酯，清洗以食鹽水，於無水硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。將粗製物清洗以3-5毫升二氯甲烷，可得'N-（第三丁氧基）-2-（{[4-（2-丁炔氧基）苯基]-磺醯基}胺基）-2-（4-羥苯基）乙醯胺（12克，83%）之淡黃色固體。電鍍質譜447.4$(M+H)^+$

將450毫克（1.007毫莫耳）'N-（第三丁氧基）-2-（{[4-（2-丁炔氧基）-苯基]磺醯基}胺基）-2-（4-羥苯基）乙醯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

五、發明說明（158）

胺，於室溫下攪拌與純TFA 72小時。真空移除TFA，純化以製備性TLC（1% HOAc及10% MeOH在二氯甲烷）可得33.8毫克（9%）2-（｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-胺基）-N-羥基-2-（4-羥苯基）乙醯胺白色固體。電鍍質譜391.4$(M+H)^+$

例177

2-（｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝胺基）-N-羥基-2-[4-（2-丙炔氧基）苯基]乙醯胺

於含例176之321.6毫克（0.72毫莫耳）'N-（第三丁氧基）-2-（｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝胺基）-2-（4-羥苯基）乙醯胺之3毫升DMF，於0℃下加入199毫克（1.44毫莫耳）K_2CO_3。攪拌15分，加入94.4毫克（0.79毫莫耳）炔丙溴，於室溫下攪拌過夜。真空移除DMF。稀釋以乙酸乙酯，清洗以1N HCl溶液，水及食鹽水。將有機層於無水硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（己烷/乙酸乙酯＝5：1，4：1再以3：1）可得75毫克（17%）'N-（第三丁氧基）-2-（｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝胺基）-2-[4-（2-丙炔氧基）苯基]乙醯胺之白色固體。電鍍質譜485.4$(M+H)^+$

將75毫克（0.154毫莫耳）'N-（第三丁氧基）-2-（｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基）胺基）-2-[4-（2-丙炔氧基）苯基]乙醯胺於室溫下攪拌與純TFA 72小時。真空移除TFA。純化以製備性TLC（1% HOAc於10% MeOH/CH_2Cl_2）可得11.1毫克（17%）2-（｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（159）

胺基）-N-羥基-2-[4-(2-丙炔氧基)苯基]乙醯胺之白色固體。高解析質譜429.11155(M+H)$^+$；$C_{21}H_{21}N_2O_6S_2$之計算值429.11149。

例178

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-2-(4-甲氧苯基)乙醯胺

將50毫升甲醇冷卻至0℃，滴加入3.75毫升磺醯氯，再加入5.0克(0.030毫莫耳)D-4-羥苯甘胺酸。加熱至回流5小時，於室溫下攪拌過夜。真空濃縮，稀釋以乙醚。濾集固體並真空乾燥可得5.9克胺基-(4-羥苯基)-乙酸甲酯之白色固體。電鍍質譜182.2(M+H)$^+$

將5.0克(0.023毫莫耳)胺基-(4-羥苯基)-乙酸甲酯溶於30毫升氯仿，加入30毫升吡啶，再加入5.85克(0.023毫莫耳)4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯氯。於室溫下攪拌過夜，稀釋以乙酸乙酯。將有機層清洗以5% HCl溶液及水，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/己烷=1:3)可得[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基](4-羥苯基)乙酸鹽之淡黃色結晶。

將0.350克(0.900毫莫耳)[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基](4-羥苯基)乙酸鹽溶於3毫升DMF，加入0.079克(1.979毫莫耳)60% NaH油。於室溫下攪拌0.5小時，加入0.224毫升碘甲烷。5小時後稀釋以水並萃取以乙醚。將結合有機層清洗以水，於硫酸鎂下乾燥，過濾

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（160）

並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝1:3）可得[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)-胺基](4-甲氧苯基)乙酸鹽之白色蠟狀固體。電鍍質譜418.1 $(M+H)^+$

依例11及9之方法，將[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基](4-甲氧苯基)乙酸鹽水解為羧酸，再轉為異羥肟酸，2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-(4-甲氧苯基)-乙醯胺電鍍質譜419.3 $(M+H)^+$

例179

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]苯基)乙醯胺

於含例178之6.62克（0.017毫莫耳)[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-胺基](4-羥苯基)乙酸鹽之50毫升DMF中加入3.08克（0.020毫莫耳)第三丁二甲矽烷氯，再加入2.89克（0.043毫莫耳)咪唑。於室溫下攪拌5小時，稀釋以乙醚。清洗以水，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮可得7.06克[4-(第三丁二甲矽烷氧基)苯基]-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-乙酸甲酯之白色固體。電鍍質譜504.4 $(M+H)^+$

於含7.06克（0.014毫莫耳)[4-(第三丁二甲基矽烷氧基)苯基]-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-乙酸甲酯之50毫升DMF中加入0.618克（0.015毫莫耳)60% NaH油。於室溫下攪拌0.5小時，加入2.62毫升碘甲烷。5小時後

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（161）

稀釋以水並萃取以乙醚。將結合有機層清洗以水，於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷=1:3）可得[4-(第三丁二甲基矽烷氧基)苯基]-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-乙酸甲酯之白色蠟狀固體。電鍍質譜518.4$(M+H)^+$

於含6.0克（0.012毫莫耳）[4-(第三丁二甲基矽烷氧基)苯基]-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-乙酸甲酯之100毫升THF中加入11.6毫升氟化四丁銨之THF 1.0M溶液。於室溫下攪拌1小時，酸化以5% HCl溶液並萃取以乙酸乙酯。將有機層於硫酸鎂下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝1：1）可得2.7克[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基](4-羥苯基)乙酸甲酯之白色固體。電鍍質譜404.2$(M+H)^+$

於含0.25克（0.620毫莫耳）[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}(甲基)胺基](4-羥苯基)乙酸甲酯之10毫升丙酮中加入0.342克碳酸鉀，0.231克（1.241毫莫耳）4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽及1當量NaI。加熱至回流5小時，稀釋以水並萃取以氯仿。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（氯仿/甲醇＝9：1）可得0.156克2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}(甲基)胺基]-2-(4-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]苯基)乙酸甲酯。

依例11及9之方法，將2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}(甲基)胺基]-2-{4-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]苯基}乙酸甲酯水解為羧酸，再轉為異羥肟酸，可得2-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（162）

[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]苯基}乙醯胺。電鍍質譜518.3(M+H)+

例180

2-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}乙基胺甲酸第三丁酯

於含0.488克(1.861毫莫耳)三苯膦之10毫升THF中加入0.287克(1.861毫莫耳)N-(2-羥乙基)胺甲酸第三丁酯，再加入0.500克(1.241毫莫耳)[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}(甲基)-胺基](4-羥苯基)乙酸甲酯(得自例179)及0.293毫升(1.861毫莫耳)疊氮二羧酸二乙酯。於室溫下攪拌過夜後真空濃縮。由矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/己烷=1:3)得0.677克(4-{2-[(第三丁氧羰基)胺基]乙氧基}苯基)[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基-(甲基)胺基]-乙酸甲酯之白色固體。電鍍質譜547.4(M+H)+

依例11及25之方法，將(4-{2-[(第三丁氧羰基)胺基]乙氧基}苯基)[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}-(甲基)胺基]-乙酸甲酯水解為羧酸，再轉為異羥肟酸，可得2-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)-胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}乙基胺甲酸第三丁酯。電鍍質譜548.5(M+H)+

例181

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（163）

2-[4-(2-胺乙氧基)苯基]-2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥乙醯胺

於含得自例180之0.156克(0.285毫莫耳)2-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)-胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}乙基胺甲酸第三丁酯之2毫升二氯甲烷，加入3.0毫升HCl在乙醚之1.0M溶液。於室溫下攪拌3小時後稀釋以乙醚。濾集固體並真空乾燥可得0.099克2-[4-(2-胺乙氧基)苯基]-2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥乙醯胺鹽酸鹽之淡棕色固體。電鍍質譜448.3$(M+H)^+$

例182

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-{4-[2-(二甲胺基)乙氧基]苯基}-N-羥乙醯胺

於含0.390克(1.489毫莫耳)三苯膦之8毫升THF中加入0.150毫升(1.489毫莫耳)N,N-二甲基乙醇胺，再加入0.400克(0.993毫莫耳)[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基](4-羥苯基)乙酸甲酯(得自例179)及0.234毫升(1.489毫莫耳)疊氮二羧酸二乙酯。於室溫下攪拌過夜後真空濃縮。由矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/己烷=1：3)可得0.246克[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}(甲基)胺基]{4-[2-(二甲胺基)乙氧基]苯基}乙酸甲酯之白色固體。電鍍質譜475.2$(M+H)^+$

依例11及9之方法，將[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}(甲基)胺基]{4-[2-(二甲胺基)乙氧基]苯基}

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（164）

乙酸甲酯水解為羧酸，再轉為異羥肟酸，可得2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-{4-[2-(二甲胺基)乙氧基]苯基}-N-羥乙醯胺。電鍍質譜476.4 $(M+H)^+$

例183

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基)乙醯胺

依例182之方法，使用1-(2-羥乙基)-吡咯啶取代N,N-二甲基乙醇胺，可得2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基}乙醯胺之淡棕色固體。電鍍質譜502.2 $(M+H)^+$

例184

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[2-(2-氧-1-吡咯啶基)乙氧基]苯基}乙醯胺

依例180之方法，使用1-(2-羥乙基)-2-吡咯啶取代N-(2-羥乙基)-胺甲酸第三丁酯，可得2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[2-(2-氧-1-吡咯啶基)乙氧基]苯基}乙醯胺之白色泡沫。電鍍質譜516.2 $(M+H)^+$

例185

4-(2-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基)苯氧基}乙基)-1-哌啉羧酸第三丁酯

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（165）

依例180之方法，使用N-(2-羥乙基)哌啉胺甲酸第三丁酯取代N-(2-羥乙基)-胺甲酸第三丁酯，可得4-(2-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}乙基)-1-哌啉羧酸第三丁酯之白色固體。電鍍質譜617.4$(M+H)^+$

例186

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[2-(1-哌啉基)乙氧基]苯基)乙醯胺

於含0.300克(0.487毫莫耳)4-(2-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-((羥胺基)-2-氧乙基)苯氧基}乙基)-1-哌啉羧酸第三丁酯(得自例185)之1毫升二氯甲烷中加入1毫升二氟乙酸。於室溫下攪拌3小時後真空濃縮。稀釋以氯仿/甲醇(9:1)，清洗以飽和重碳酸鈉溶液。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。稀釋以2毫升二氯甲烷，加入0.25毫升甲醇及1毫升HCl在乙醚之1.0M溶液。30分後真空濃縮可得0.189克2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[2-(1-哌啉基)乙氧基]苯基)乙醯胺之淡棕色固體。電鍍質譜517.3$(M+H)^+$

例187

3-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}丙基胺甲酸第三丁酯

依例180之方法，使用N-(3-羥丙基)胺甲酸第三丁酯

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（166）

及[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基-(甲基)胺基](4-羥苯基)乙酸甲酯進行Mitsunobu反應可得(4-{3-[(第三丁氧羰基)胺基]丙氧基}苯基][{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-乙酸甲酯。

依例11及25之方法，使用此甲酯轉為異羥肟酸，可得3-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基)丙基胺甲酸第三丁酯之白色泡沫。電鍍質譜560.2$(M-H)^-$

例188

2-[4-(3-胺丙氧基)苯基]-2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基乙醯胺

將氫氣吹入含0.371克(0.661毫莫耳)3-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}丙基胺甲酸第三丁酯(得自例187)之5毫升二氯甲烷5分鐘。置於室溫1小時後蒸發溶劑。碾製以乙醚，過濾並真空乾燥得0.314克2-[4-(3-胺丙氧基)苯基]-2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基乙醯胺白色固體。電鍍質譜：462.2$(M+H)^+$

例189

(3S)-3-{4-[(1R)-1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}-1-吡咯啶羧酸第三丁酯

仿例180之方法，使用N-(3-吡咯啶基)胺甲酸第三丁

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（167）

酯取代N-(2-羥乙基)-胺甲酸第三丁酯可得(3S)-3-{4-[(1R)-1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}-1-吡咯啶羧酸第三丁酯白色固體。電鍍質譜：574.1$(M+H)^+$

例190

(2R)-2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[(3S)-吡咯啶氧基]苯基}乙醯胺

仿例188之方法，將0.20克(0.349毫莫耳)(3S)-3-{4-(1R)-1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}-1-吡咯啶羧酸第三丁酯（例189產物）轉為0.157克(2R)-2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[(3S)-吡咯啶氧基]苯基}乙醯胺鹽酸鹽之淡棕色玻璃。電鍍質譜：474.1$(M+H)^+$

例191

(2-{4-1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基)苯氧基]乙基}-(甲基)胺甲酸第三丁酯

仿例182之方法，由2-(甲胺基)乙醇之胺甲酸第三丁酯可得(2-{4-1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基)苯氧基]乙基}-(甲基)胺甲酸第三丁酯。熔點62℃(d)。電鍍質譜：562.3$(M+H)^+$

例192

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（168）

2-（｛［4-（2-丁炔氧基）苯基］磺醯基｝（甲基）胺基）-N-羥基-2-｛4-［2-（甲胺基）乙氧基］苯基｝乙醯胺

仿例181之法，將例191之（2-｛4-1-（｛［4-（2-丁炔氧基）苯基］磺醯基｝（甲基）胺基］-2-（羥胺基）-2-氧乙基）苯氧基］乙基｝-（甲基）胺甲酸第三丁酯轉為2-（｛［4-（2-丁炔氧基）苯基］磺醯基｝（甲基）胺基）-N-羥基-2-｛4-［2-（甲胺基）乙氧基］苯基｝乙醯胺之鹽酸鹽。熔點165℃（d）。電鍍質譜：462.4（M+H）$^+$

例193

3-｛4-［1-［｛［4-（2-丁炔氧基）苯基］磺醯基｝（甲基）胺基］-2-（羥胺基）-2-氧乙基］苯氧基｝丙基胺甲酸乙酯

步驟1 將含7.0克（12.8毫莫耳）（4-｛3-［（第三丁氧羰基）胺基］丙氧基］苯基｝［｛［4-（2-丁炔氧基）苯基］磺醯基｝（甲基）胺基］乙酸甲酯（得自例187）之二氯甲烷吹以氯化氫1.5小時。靜置於室溫30分鐘。倒至水，中和以1N NaOH溶液至pH～8，萃取以二氯甲烷。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮可得5.41克［4-3-（3-胺丙氧基）苯基］［｛［4-（2-丁炔氧基）苯基］-磺醯基｝甲基）胺基］乙酸甲酯。電鍍質譜：461.1（M+H）$^+$

步驟2將含［4-3-（3-胺丙氧基）苯基］［｛［4-（2-丁炔氧基）苯基］-磺醯基｝甲基）胺基］乙酸甲酯（0.5克，1.1毫莫耳）及N,N-二異丙基乙胺（0.95毫升，5.4毫莫耳）之二氯甲烷，於冰浴冷卻下滴加入二氯甲烷（1毫升）溶液其含氯甲酸乙酯（0.178毫升，1.1毫莫耳）。於0℃下攪拌

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（169）

10分鐘，並於室溫下攪拌2小時。稀釋以二氯甲烷，清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮。於矽膠柱層析純化（二氯甲烷：甲醇＝100:2）可得0.5克[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基}(4-{3-[(乙氧羰基)胺基]丙氧基]苯基}乙酸甲酯。產率：76.3%。電鍍質譜：533.1$(M+H)^+$

步驟3 將含[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基](4-{3-[(乙氧羰基)胺基]丙氧基]苯基}乙酸甲酯（0.45克，0.85毫莫耳）及1N NaOH(4.2毫升，4.23毫莫耳)之THF(5毫升)及甲醇(5毫升)於室溫下攪拌2小時。除去溶劑後，溶於水，中和以HCl至pH～5-6並萃取以二氯甲烷。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮可得0.36克[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}(甲基)胺基](4-{3-[(乙氧羰基)胺基]丙氧基]苯基)乙酸之固體。產率81.8%。電鍍質譜：519.1$(M+H)^+$

步驟4 將含[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基](4-{3-[(乙氧羰基)胺基]丙氧基}苯基)乙酸（0.35克，0.67毫莫耳）及1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞醯胺(0.2克，1.01毫莫耳)之DMF(8毫升)，加入1-羥基苯并三唑(0.13克，0.95毫莫耳)，於室溫下攪拌2小時。加入羥胺(0.23毫升，50%於水，3.71毫莫耳)，攪拌過夜。蒸發溶劑，萃取以乙酸乙酯及水，將有機層清洗以飽和$NaHCO_3$，水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥並濃縮。純化以製備性TLC(乙酸乙酯：甲醇＝85:15)可得

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（170）

0.1克3-｛4-[1-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基｝丙基胺甲酸乙酯之黃色固體。熔點60-62℃。電鍍質譜：532(M+H)+

例194

2-｛4-[3-(乙醯胺基)丙氧基]苯基｝-2-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-N-羥基乙醯胺

仿例193之方法，使用乙醯氯取代步驟2中氯甲酸乙酯可得2-｛4-[3-(乙醯胺基)丙氧基]苯基｝-2-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-N-羥基乙醯胺。熔點88℃(d)。電鍍質譜：504(M+H)+

例195

3-｛4-[1-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基｝丙基胺甲酸丁酯

仿例193之方法，使用氯甲酸正丁酯取代步驟2中氯甲酸乙酯可得3-｛4-[1-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基｝丙基胺甲酸丁酯。熔點50-55℃。電鍍質譜：562(M+H)+

例196

3-｛4-[1-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基｝丙基胺甲酸苄酯

仿例193之方法，使用氯甲酸苄酯取代步驟2中氯甲酸乙酯可得3-｛4-[1-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基｝丙基胺甲酸苄酯。熔點48-50℃。電鍍質譜：596.4(M+H)+

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（171）

例197

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-(4-{3-[(甲磺醯基)胺基]丙氧基}苯基)乙醯胺

仿例193之方法，使用甲磺醯基氯取代步驟2中氯甲酸乙酯可得2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-(4-{3-[(甲磺醯基)胺基]丙氧基}苯基)乙醯胺。熔點65-70℃。電鍍質譜：540.4$(M+H)^+$

例198

2-(4-(3-[(苯胺羰基)胺基]丙氧基}苯基)-2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基乙醯胺

仿例193之方法，使用異氰酸苯酯取代步驟2中氯甲酸乙酯可得2-(4-(3-[(苯胺羰基)胺基]丙氧基}苯基)-2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基乙醯胺。熔點135℃(d)。電鍍質譜：581$(M+H)^+$。

例199

2-{4-[(1R)-1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}乙基胺甲酸第三丁酯

步驟1 於含2.50克(11.48毫莫耳)胺基-(4-羥苯基)-乙酸甲酯(得自例178)之125毫升二氯甲烷0℃溶液中加入10毫升N,N-二異丙基乙胺，再加入2.97克(11.48毫莫耳)氯甲酸9-芴甲酯，於0℃下攪拌2小時再於室溫下攪拌2小時。濃縮，稀釋以乙酸乙酯及水。將有機層清洗以水，乾燥以$MgSO_4$，過濾後真空濃縮。於矽膠柱層析純化

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（172）

（乙酸乙酯/己烷＝1：3）可得（2R）-｛[（9H-茀-9-基甲氧基）羰基]胺基｝-（4-羥苯基）-乙酸甲酯之白色固體。電鍍質譜：404.1（M+H）+

步驟2 於含0.465克（1.77毫莫耳）三苯膦之10毫升THF中加入0.286克（1.77毫莫耳）N-（2-羥乙基）-胺甲酸第三丁酯，再加入0.476克（1.18毫莫耳）（2R）-｛[（9H-茀-9-基甲氧基）羰基]胺基｝-（4-羥苯基）-乙酸甲酯及0.279毫升（1.77毫莫耳）疊氮二羧酸二乙酯。於室溫下攪拌過夜後真空濃縮。於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷=1:3）可得0.383克（2R）-（4-（2-（第三丁氧羰基）-胺基]乙氧基）苯基）｛（（9H-茀-9-基甲氧基）羰基]胺基）-乙酸甲酯之白色固體。電鍍質譜：547.2（M+H）+

步驟3 將含1.695克（3.10毫莫耳）（2R）-（4-｛2-（第三丁氧羰基）-胺基]乙氧基）苯基）｛[（9H-茀-9-基甲氧基）羰基]胺基）-乙酸甲酯之10毫升二乙胺於室溫下攪拌2小時後真空濃縮。於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝1：2；再以氯仿/甲醇＝9:1）可得0.717克（2R）-胺基（4-｛2-（第三丁氧羰基）胺基]-乙氧基｝苯基）乙酸甲酯無色油。電鍍質譜：325.2（M+H）+

步驟4 於含0.682克（2.10毫莫耳）（2R）-胺基（4-｛2-（第三丁氧羰基）胺基]-乙氧基｝苯基）乙酸甲酯之10毫升氯仿及2.2毫升吡啶中加入0.566克（2.315毫莫耳）4-丁-2-炔氧基-苯磺醯氯。於室溫攪拌15小時後稀釋以乙醚。將有機層清洗以水，5％ HCl溶液及食鹽水，乾燥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（173）

以硫酸鎂，過濾後真空濃縮可得0.691克(2R)-4-{2-((第三丁氧羰基)胺基]乙氧基}苯基)({(4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)乙酸甲酯之白色泡沫。電鍍質譜：533.1$(M+H)^+$

步驟5 仿例113之方法，由0.388克(0.729毫莫耳)(2R)-(4-{2-((第三丁氧羰基)胺基]乙氧基}苯基)({(4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)乙酸甲酯可得0.378克(2R)-(4-{2-((第三丁氧羰基)胺基]乙氧基}苯基)({(4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)乙酸之白色泡沫。電鍍質譜：519.4$(M+H)^+$

步驟6 仿例25之方法，由0.159克(2R)-(4-{1-((第三丁氧羰基)胺基]乙氧基}苯基)({(4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)乙酸可得0.127克2-{4-[(1R)-1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}乙基胺甲酸第三丁酯淡黃色玻璃。電鍍質譜：534.3$(M+H)^+$

例200

(2R)-2-[4-(2-胺乙氧基)苯基]-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基乙醯胺

由含0.354克(0.664毫莫耳)例199產物，2-{4-((1R)-1-({(4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}乙基胺甲酸第三丁酯之10毫升二氯甲烷吹以氯化氫10分鐘。靜置於室溫下30分鐘。稀釋以15毫升乙醚，濾集沈澱並真空乾燥得0.283克(2R)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（174）

-2-[4-(2-胺乙氧基)苯基]-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基乙醯胺白色固體。電鍍質譜：434.3(M+H)+

例201

(2R)-2-{4-[2-(乙醯胺基)乙氧基]苯基}-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基乙醯胺

步驟1 於含0.300克(0.564毫莫耳)(2R)-(4-{2-(第三丁氧羰基)胺基]乙氧基}苯基)({(4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)乙酸甲酯(得自例199)之1.5毫升二氯甲烷中加入1.5毫升三氟乙酸，於室溫下攪拌2小時後真空濃縮。稀釋以乙酸乙酯，將有機層清洗以飽和重碳酸鈉溶液，乾燥以硫酸鈉，過濾濃縮可得0.244克(2R)-(4-(2-胺乙氧基)苯基]({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)乙酸甲酯，其可直接用於下一步驟。電鍍質譜：433.3(M+H)+

步驟2 於含0.219克(0.507毫莫耳)(2R)-[4-(2-胺乙氧基)苯基]({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)乙酸甲酯之2.5毫升乙酐及0.25毫升吡啶，於室溫下攪拌15小時後真空濃縮。於矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/己烷=1:1)可得0.213克(2R)-{4-[2-(乙醯胺基)-乙氧基]苯基}({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-乙酸甲酯白色泡沫。電鍍質譜：475.3(M+H)+

步驟3 仿例11之方法，由0.192克(0.405毫莫耳)(2R)-{4-[2-(乙醯胺基)-乙氧基]苯基}({[4-(2-丁炔氧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（175）

基）苯基]磺醯基}胺基）-乙酸甲酯可得0.165克(2R)-{4-[2-(乙醯胺基)乙氧基]苯基}({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)乙酸之白色固體。電鍍質譜：461.3 $(M+H)^+$

步驟4 仿例11之方法，由0.142克(2R)-{4-[2-(乙醯胺基)乙氧基]苯基}({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)乙酸可得0.099克(2R)-2-{4-[2-(乙醯胺基)乙氧基]苯基}-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基乙醯胺白色固體。電鍍質譜：498.4 $(M+Na)^+$

例202

4-(2-{4-[1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-2-(羥胺基)-2-氧乙基)苯氧基)乙基)-1-六氫吡啉羧酸第三丁酯

仿例199之方法，但於步驟2中使用N-(2-羥乙基)六氫吡啉胺甲酸第三丁酯為醇可得4-(2-{4-[1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基)磺醯基}胺基)-2-(羥胺基)-2-氧乙基)苯氧基)乙基)-1-六氫吡啉羧酸第三丁酯之黃色固體。熔點92-95℃。電鍍質譜：603.1 $(M+H)^+$

例203

4-(2-{4-[1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-2-(羥胺基)-2-氧乙基)苯氧基]乙基)-(甲基)胺甲酸第三丁酯

仿例199之方法，但於步驟2中使用2-(甲胺基)乙醇之胺甲酸第三丁酯為醇可得4-(2-{4-(1-({(4-(2-丁

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（176）

炔基氧基）苯基]磺醯基}胺基）-2-（羥胺基）-2-氧乙基）苯氧基]乙基）-（甲基）胺甲酸第三丁酯。熔點90-92℃。電鍍質譜：548.5$(M+H)^+$

例204

2-{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}胺基）-N-羥基-2-{4-[2-（甲胺基）乙氧基]苯基}）乙醯胺

仿例181之方法，由例203產物可得2-{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}胺基）-N-羥基-2-{4-[2-（甲胺基）乙氧基]苯基}）乙醯胺。熔點105-108℃。電鍍質譜：448.3$(M+H)^+$

例205

2-（{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}胺基）-N-羥基-2-{4-[2-（1-吡咯啶基）乙氧基]苯基}乙醯胺

步驟1 於含16.58克（0.076莫耳）之100毫升二氯甲烷0℃溶液中加入22.11克（0.101莫耳）二碳酸二第三丁酯，再加入25毫升（0.179莫耳）三乙胺。於0℃下攪拌1.5小時再於室溫下攪拌2小時。清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮。於矽膠柱層析純化（己烷/乙酸乙酯＝1：1）可得[（第三丁氧羰基）-胺基]4-羥苯基}乙酸甲酯白色固體。

步驟2 仿例199步驟2之方法，將2.25克（8.0毫莫耳）（第三丁氧羰基）胺基]4-羥苯基）乙酸甲酯及1.41毫升（12.0毫莫耳）1-（2-羥乙基）吡咯啶進行Mitsunobu反應，由矽膠柱層析純化可得（第三丁氧羰基）胺基]{4-[2-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（177）

（1-吡咯啶基）乙氧基]苯基｝乙酸甲酯。產率：65.2。電鍍質譜：379.2(M+H)+

步驟3 於含[（第三丁氧羰基）胺基]｛4-[2-(1-吡咯啶基）乙氧基]苯基｝乙酸甲酯之二氯甲烷中吹入氯化氫5分鐘。於室溫下攪拌0.5小時。除去溶劑可得1.80克胺基｛4-[2-(1-吡咯啶基）乙氧基]苯基｝乙酸甲酯之二鹽酸鹽淡粉紅色固體。產率～100%。熔點80℃(d)。電鍍質譜：279.2(M+H)+

步驟4 於含胺基｛4-[2-(1-吡咯啶基）乙氧基]苯基｝乙酸甲酯二鹽酸鹽(1.67克；4.55毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)0℃溶液中加入4-丁-2-炔氧基-苯磺醯氯，再滴加入二乙胺。於室溫攪拌過夜後稀釋以二氯甲烷。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮。於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯）可得2.52克（｛[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝胺基）｛4-[2-(1-吡咯啶基）乙氧基]苯基｝乙酸甲酯之油。產率：92.6%。電鍍質譜：487.1(M+H)+

步驟5 於含（｛[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝胺基）｛4-[2-(1-吡咯啶基）乙氧基]苯基｝乙酸甲酯(2.52克，5.19毫莫耳)及5N NaOH(5.18毫升)之THF(32毫升)及甲醇(32毫升)於室溫攪拌2小時。除去溶劑後，溶於水並中和以HCl至pH～6。濾集沈澱可得1.61克（｛[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝胺基）｛4-[2-(1-吡咯啶基）乙氧基]苯基｝乙酸白色固體。產率：66%。熔點245-247℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（178）

電鍍質譜：473.2$(M+H)^+$

步驟6 於含（{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基）{4-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基)乙酸（158克，3.35毫莫耳）及DMF(0.52毫升，6.69毫莫耳)之二氯甲烷（29毫升）0℃溶液中加入草醯氯（3.35毫升，2M於CH_2Cl_2；6.69毫莫耳）。於0℃下攪拌10分鐘，於室溫下攪拌2小時後冷卻。一次加入THF(2毫升)溶液含三乙胺（1.87毫升，13.38毫莫耳)及羥胺（2.05毫升之50%羥胺於水，33.5毫莫耳）。於室溫下攪拌過夜。除去溶劑後，將油狀物萃取以乙酸乙酯及水。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾後蒸發。純化以製備性TLC(二氯甲烷：甲醇＝8:2)可得0.33克2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}胺基)-N-羥基-2-{4-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基}乙醯胺。熔點70℃。將其（0.28克，0.57毫莫耳)溶於二氯甲烷（3毫升)及甲醇（2毫升），於冰浴冷卻。滴加入1M氯化氫於乙醚（0.86毫升，0.86毫莫耳）。於0℃下攪拌10分鐘，再於室溫攪拌1.5小時後濃縮可得0.27克鹽酸鹽。熔點68-70℃。電鍍質譜：488.1$(M+H)^+$

例206

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-{4-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]苯基}乙醯胺

仿例205之方法，於步驟2中使用4-(2-羥乙基)-嗎啉為醇可得2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-{4-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]苯基}乙醯胺。熔

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（179）

點80-86℃。電鍍質譜：504.1(M+H)+ 。鹽酸鹽熔點72℃(d)。電鍍質譜：504.1(M+H)+

例207

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基){4-[2-(二甲胺基)乙氧基]苯基}-N-羥基乙醯胺

仿例205之方法，於步驟2中使用N,N-二甲基乙醇胺為醇可得2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基){4-[2-(二甲胺基)乙氧基]苯基}-N-羥基乙醯胺鹽酸鹽。電鍍質譜：462.4(M+H)+ 。

例208

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-{4-[2-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙氧基]苯基}乙醯胺

仿例205之方法，於步驟2中使用4-甲基-5-噻唑乙醇為醇可得2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-{4-[2-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙氧基]苯基}乙醯胺白色固體。高解析質譜：m/z 516.12504(M+H)+，$C_{22}H_{26}N_3O_6S_2$ 計算值為516.12576。

例209

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-(4-{2-[2-(2-甲氧乙氧基)乙氧基]乙氧基}苯基)乙醯胺

仿例205之方法，於步驟2中使用三(乙二醇)單甲醚為醇可得2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-(4-{2-[2-(2-甲氧乙氧基)乙氧基]乙氧基}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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（180）

基）乙醯胺之黃油。高解析質譜：m/z 537.1903(M+H)$^+$，$C_{25}H_{33}N_2O_9S$ 計算值為537.19013。

例210

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-{4-[2-(2-甲氧乙氧基)乙氧基]苯基}乙醯胺

仿例205之方法，於步驟2中使用二(乙二醇)單甲醚為醇可得2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-{4-[2-(2-甲氧乙氧基)乙氧基]苯基}乙醯胺之黃油。高解析質譜：m/z 491.15081(M-H)$^-$，$C_{23}H_{27}N_2O_8S$ 計算值為491.14936。

例211

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-苯基乙醯胺

步驟1 將4-(2-丁炔氧基)苯基)磺醯氯固體加至過量40%甲胺溶液，於室溫攪拌2小時。減壓蒸除溶劑，由甲醇再結晶可得N-甲基-[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯胺基]無色結晶，熔點78-80℃。

步驟2 將2.39克(10毫莫耳)上述磺醯胺，2.29克(10毫莫耳)α-溴苯乙酸甲酯，及2.0克碳酸鉀粉之10毫升DMF，於室溫攪拌18小時。結合以100毫升水，濾集結晶可得2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基)磺醯基}(甲基)胺基)-2-苯乙酸甲酯之無色結晶，NMR($CDCl_3$)δ 1.869(t,3H)，2.744(d,3H)，3.605(s,3H)，4.696-4.736(m,2H)，5.862(s,1H)，7.062(d,2H)，7.199-7.378(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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（181）

7.781(d,2H)。

步驟3 將1.50克2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基)磺醯基}(甲基)胺基)-2-苯乙酸甲酯及1.50克KOH之甲醇/水/THF於室溫攪拌18小時。蒸發溶液後，溶於水，酸化以2N HCl，濾集沈澱並乾燥可得1.07克2-[{[4-(2-丁炔氧基)-苯基)磺醯基}(甲基)胺基)-2-苯乙酸之無色結晶，$C_{19}H_{19}NO_5S$ 計算值：C,61.11 ,H,5.13, N,3.75。

實測值：C,60.66, H,5.16, N,3.53。

步驟4 將上述酸(500毫克，1.3毫莫耳)溶於5毫升二氯甲烷及1毫升DMF，冷卻至0℃並緩慢加入3毫升草醯氯之5毫升二氯甲烷，於0℃～室溫下攪拌45分鐘。減壓蒸除溶劑，溶於5毫升二氯甲烷，將此溶液於室溫下加至於0℃下由3.0克羥胺鹽酸鹽之10毫升DMF，15毫升三乙胺及10毫升乙腈製得之溶液。於室溫下攪拌18小時後蒸發溶劑，結合以水。萃取以二氯甲烷，於硫酸鈉下乾燥，蒸發溶劑可得2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-(甲基)胺基]-N-羥基-2-苯基乙醯胺之無色結晶。

電鍍質譜：389.3$(M+H)^+$

例212

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(4-氯苯基)-N-羥乙醯胺

仿例211之方法，將2.39克N-甲基-[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯胺基],α-溴(4-氯苯基)乙酸甲酯，及碳酸鉀粉之DMF於室溫攪拌18小時。結合以水，濾集沈澱，由矽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（182）

膠柱層析純化（己烷-乙酸乙酯=4:1）可得2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(4-氯苯基)乙酸甲酯之黃油，其可直接用於下一步驟。

將此酯於室溫下反應與過量甲醇氫氧化鋰，蒸發甲醇。溶於水並酸化以2N HCl可得2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}(甲基)胺基]-2-(4-氯苯基)乙酸之無色結晶。熔點170-172℃。電鍍質譜：406.4$(M-H)^-$

將此酸仿例211之方法反應可得2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)-2-(4-氯苯基)-N-羥乙醯胺之無色結晶。電鍍質譜：423.1$(M+H)^+$

例213

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)-5-[(4-氯苯基)硫烷基)-N-羥基戊醯胺

步驟1 將含7.17克（30毫莫耳）N-甲基-[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯胺之25毫升DMF冷卻至0℃，緩慢加入30毫升1M六甲二矽烷疊氮鈉（30毫莫耳），攪拌15分鐘，加至含6.89克（30毫莫耳）2-溴-5-氯戊酸甲酯之25毫升DMF，於室溫下攪拌18小時。結合與水，濾集沈澱，由矽膠柱層析純化（己烷-乙酸乙酯=4:1）可得2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-5-氯戊酸甲酯。電鍍質譜：410.2$(M+Na)^+$

步驟2 將含4.80克步驟1之2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-5-氯戊酸甲酯及15克NaI之25毫升丙酮於室溫攪拌3日。減壓蒸除溶劑，清洗以水。

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（183）

乾燥可得2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}(甲基)胺基]-5-碘戊酸甲酯之淡黃色固體。電鍍質譜：480,2 $(M+H)^+$

步驟3 將含0.958克(2.0毫莫耳)2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}(甲基)胺基]-5-碘戊酸甲酯，0.35克(2.4毫莫耳)4-氯苯硫醇及0.323克二異丙基乙胺之50毫升異丙醇於室溫下攪拌18小時。蒸除溶劑可得0.8克2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-(甲基)胺基]-5-[(4-氯苯基)-硫烷基]-戊酸甲酯之無色結晶，熔點88-89℃。電鍍質譜：496.1$(M+H)^+$

步驟4 將此酯(0.496克)水解以甲醇LiOH再酸化可得2-[{[4-(2-丁炔氧基)-苯基]磺醯基}-(甲基)胺基]-5-[(4-氯苯基)硫烷基]-N-甲去纈胺酸(0.421克)之無色粉，熔點143-145℃，ESI MS m/z 480.0(M-H)。$C_{22}H_{24}ClNO_5S_2$ 482.02 計算值482.02。由0.362克此酸，使用之方法例211之方法可得0.30克2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)-5-[(4-氯苯基)硫烷基)-N-羥基戊醯胺之無色結晶，熔點144-145.5℃。電鍍質譜：497.1$(M+H)^+$

例214

1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡啡-2-羧酸羥醯胺

於含0.147克(0.325毫莫耳)例58產物，4-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-3-羥基胺甲醯基-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯，之3.0毫升二氯甲烷中加入0.3毫升二氯乙酸，

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（184）

於室溫攪拌1小時。真空濃縮，稀釋以二氯甲烷。將有機層清洗以飽和重碳酸鈉溶液，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.053克 1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咔-2-羧酸羥醯胺之淡褐色固體。電鍍質譜：354.2$(M+H)^+$

例215

1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-4-(嗎啉-4-羰基)-六氫吡咔-2-羧酸羥醯胺

步驟1 於含2-六氫吡咔羧酸乙酯(0.71克，4.5毫莫耳)之甲苯(8.4毫升)中加入三乙胺(0.67毫升，4.82毫莫耳)。滴加入含4-嗎啉羰基氯(0.67克，4.51毫莫耳)之甲苯(8.4毫升)。加熱回流過夜，冷卻至0℃後過濾。將濾液真空濃縮並由矽膠柱層析純化(氯仿/甲醇＝15/1)可得478毫克(39%)醯化物，4-(4-嗎啉羰基)-2-六氫吡咔羧酸乙酯，之金色油。電鍍質譜：272.3$(M+H)^+$。

步驟2 將4-(4-嗎啉羰基)-2-六氫吡咔羧酸乙酯(0.41克，1.55毫莫耳)溶於吡啶(1.44毫升)。加入含4-丁-2-炔氧基-苯磺醯氯(0.38克，1.55毫莫耳)之吡啶(1毫升)。攪拌過夜，倒至水。萃取以氯仿(3X)。將有機層結合，清洗以10%HCl，水(2X)及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥。過濾溶液並真空濃縮可得0.6克(81%)1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-4-(嗎啉-4-羰基)-六氫吡啡-2-羧酸乙酯之金色油。電鍍質譜：480.2$(M+H)^+$

步驟3 將1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-4-(嗎啉-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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（185）

羰基）-六氫吡咔基-2-羧酸乙酯（0.56克，1.18毫莫耳）溶於THF MeOH/H_2O（各3毫升），處理以LiOH單水合物（0.099克，2.3毫莫耳）。加熱回流過夜後濃縮，酸化以乙酸至pH4。萃取以二氯甲烷，清洗以及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.298克（53%）1-（4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基）-4-（嗎啉-4-羰基）-六氫吡咔-2-羧酸黃粉。電鍍質譜：452.2$(M+H)^+$

步驟4 於含2M草醯氯之CH_2Cl_2（0.55毫升，1.1毫莫耳），於0℃下加入DMF（0.085毫升，1.1毫莫耳），於0℃下攪拌15分，回溫至室溫後再攪拌1小時。加入含1-（4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基）-4-（嗎啉-4-羰基）-六氫吡咔羧酸（0.25克，0.554毫莫耳）之2.54毫升DMF，於室溫下攪拌2小時。於另一個瓶中，將三乙胺（1.16毫升，8.31毫莫耳）於0℃下加至羥胺鹽酸鹽（0.38克，5.54毫莫耳），5.23毫升THF及1.5毫升水。於0℃下攪拌15分，一次加入醯氯溶液，回溫至室溫後再於室溫攪拌過夜。稀釋以CH_2Cl_2，清洗以水及飽和重碳酸鈉溶液。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。將粗製物碾製以乙醚可得0.161克（62%）1-（4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基）-4-（嗎啉-4-羰基）-六氫吡咔-2-羧酸羥醯胺之麥色粉。電鍍質譜：466.9$(M+H)^+$

例216

4-（4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基）-六氫吡咔-1,3-二羧酸1-二乙醯胺3-羥醯胺

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（186）

仿例215之方法，於步驟1使用二乙胺甲醯氯可得目的異羥肟酸，4-{4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咁-1,3-二羧酸1-二乙醯胺3-羥醯胺之金色油。電鍍質譜：453.3$(M+H)^+$.

例217

1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-4-(吡咯啶-1-羰基)-六氫吡咁基-2-羰酸羥醯胺

仿例215之方法，於步驟1使用1-吡咯啶羰基氯可得目的異羥肟酸，1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-4-(吡咯啶-1-羰基)-六氫吡咁基-2-羧酸羥醯胺白色粉。電鍍質譜：451.4$(M+H)^+$.

例218

4-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咁-1,3-二羧酸1-二異丙醯胺3-羥醯胺

仿例215之方法，於步驟1使用二異丙胺甲醯氯可得目的異羥肟酸，4-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咁-1,3-二羧酸1-二異丙醯胺3-羥醯胺白色粉。電鍍質譜：481.5$(M-f-H)^+$.

例219

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-3-[(羥胺基)羰基]-1-六氫吡咁基羧酸苄酯

仿例215之方法，於步驟1使用氯甲酸苄酯可得目的異羥肟酸，4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-3-[(羥胺基)羰基]-1-六氫吡咁基羧酸苄酯白色粉。電鍍質

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（187）

譜：488.2(M+H)+ .

例220

4-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咔-1,3-二羧酸3-羥醯胺1-(甲基-苯醯胺)

步驟1 將例57產物，4-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咔-1,3-二羧酸1-第三丁酯3-乙酯（3.8克，8.1毫莫耳）溶於二氯甲烷（3毫升）。加入三氟乙酸（3毫升）並攪拌過夜。真空濃縮並碾製以二氯甲烷可得2.64克（88%）1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咔-2-羧酸乙酯。電鍍質譜：367.3(M+H)+

步驟2 仿例215步驟1之方法，將1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咔-2-羧酸乙酯（1.0克，2.7毫莫耳）處理以N-甲基-N-苯基胺甲醯氯，可得1.33克（98%）1-{[4-(2-丁炔氧基)苯基)磺醯基}-4-(甲苯胺基)羰基]-2-六氫吡咔-2-羧酸乙酯棕色油。電鍍質譜：500.2(M+H)+

步驟3 仿例215步驟3之方法，由1-{[4-(2-丁炔氧基)苯基)磺醯基}-4-(甲苯胺基)羧基]-2-六氫吡咔-2-羧酸乙酯（1.28克，2.57毫莫耳）可得0.84克（69%）1-{[4-(2-丁炔氧基)苯基)-磺醯基}-4-[(甲苯胺基)羰基)-2-基]-2-六氫吡咔羧酸之麥色粉。電鍍質譜：472.2(M+H)+

步驟4 仿例215步驟4之方法，由1-{[4-(2-丁炔氧基)苯基)-磺醯基}-4-[(甲苯胺基)羰基)-2-基]-2-六氫吡咔羧酸（0.74克，1.57毫莫耳）可得0.45克（59%）4-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咔-1,3-二羧酸3-羥醯胺

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（188）

1-（甲基-苯醯胺）之麥色粉。電鍍質譜：487.1$(M+H)^+$

例221

4-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-N-3-羥基-N-1-（4-甲氧苯基）-1,3-六氫吡咁二羧醯胺

步驟1 於含對-甲氧苯胺（0.5克，4.06毫莫耳）之二氯甲烷（21毫升）加入吡啶（0.36毫升，4.46毫莫耳），再加入氯甲酸4-硝苯酯（0.9克，4.46毫莫耳）。攪拌72小時，稀釋以二氯甲烷，清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥可得1.2克（100%）目的胺甲酸酯之固體。

於含胺甲酸酯（0.5克，1.75毫莫耳）之氯仿（41毫升）加入三乙胺（0.32毫升，2.2毫莫耳），再加入三甲矽烷氯（0.24毫升，1.9毫莫耳）。攪拌5小時，加入例220步驟1之1-（4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基）-六氫吡咁-2-羧酸乙酯。攪拌過夜，稀釋以氯仿，清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾，真空濃縮並由矽膠柱層析純化（二氯甲烷：甲醇=90:10）可得0.44克（48%）1-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-4-[（4-甲氧苯胺基）羰基]-2-六氫吡咁羧酸乙酯之金色液。電鍍質譜：516.2$(M+H)^+$.

步驟2 仿例215步驟3之方法，由1-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-4-[（4甲氧苯胺基）羰基]-2-六氫吡咁羧酸乙酯（0,40克，0.78毫莫耳）可得0.066克（17%）1-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-4-[（4甲氧苯胺基）羰基]-2-六氫吡咁羧酸。電鍍質譜：488.1$(M+H)^+$.

步驟3 仿例215步驟4之方法，由1-｛[4-（2-丁炔氧基）

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（189）

苯基]磺醯基}-4-[(4甲氧苯胺基)羰基]-2-六氫吡咁羧酸（0.067克，0.14毫莫耳）可得0.033克（50%）4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-3-羥基-N-1-(4-甲氧苯基)-1,3-六氫吡咁二羧醯胺棕色粉。電鍍質譜：503.6 $(M+H)^+$.

例222

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-1-(4-氟苯基)-N-3-羥基-六氫吡咁基二羧醯胺

步驟1 仿例221步驟1之方法，由4-氟苯胺（0.60克，5.4毫莫耳）及氯甲酸4-硝苯酯可得1.29克（87%）目的胺甲酸酯之黃粉。電鍍質譜：276.1 $(M+H)^-$.

將胺甲酸酯（1.15克，4.16毫莫耳），如例221步驟1之方法，反應與2-六氫吡咁羧酸乙酯可得0.451克（37%）目的脲，4-[(4-氟苯胺基)羰基]-2-六氫吡咁羧酸乙酯之金色油。電鍍質譜：296.3 $(M+H)^+$.

步驟2 仿例215步驟2之方法，由4-[(4-氟苯胺基)羰基]-2-六氫吡咁羧酸乙酯（0.41克，1.4毫莫耳）及4-丁-2-炔氧基-苯磺醯氯可得0.49克（70%）1-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}-4-[(4-氟苯胺基)羰基]-2-六氫吡咁羧酸乙酯白色粉。電鍍質譜：504.4 $(M+H)^+$.

步驟3 仿例215步驟3之方法，由1-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}-4-[(4-氟苯胺基)羰基]-2-六氫吡咁羧酸乙酯（0.45克，0.91毫莫耳）可得0.026克（61%）1-([4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-4-[(4-氟苯胺基)羰基]-2-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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）

五、發明說明（190）

六氫吡咔羧酸。電鍍質譜：476.4(M+H)+ .

步驟4 仿例215步驟4之方法，由1-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-4-[(4-氟苯胺基)羰基]-2-六氫吡咔羧酸(0.24克，0.50毫莫耳)可得0.080克(32%)4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-1-(4-氟苯基)-N-3-羥基-1,3-六氫吡咔二羧醯胺之黃粉。電鍍質譜：491.4(M+H)+ .

例223

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-1-(3,5-二氯苯基)-N-3-羥基-1,3-六氫吡咔基二羧醯胺

步驟1 於含2-六氫吡咔羧酸乙酯(0.9克，5.7毫莫耳)之氯仿(11毫升)加入異氰酸3,5-二氯苯酯(1.059克，5.7毫莫耳)。攪拌過夜可形成沈澱。濃縮並將固體由矽膠柱層析純化(乙酸乙酯)可得0.53克(27%)4-[(3,5-二氯苯胺基)羰基]-2-六氫吡咔羧酸乙酯之摻白色粉。電鍍質譜：346.1(M+H)+ .

步驟2 仿例215步驟2之方法，由4-[(3,5-二氯苯胺基)羰基]-2-六氫吡咔羧酸乙酯(0.49克，1.42毫莫耳)及4-丁-2-炔氧基-苯磺醯氯可得0.73克(92%)目的磺醯胺。電鍍質譜：554.1(M+H)+ .

步驟3 仿例215步驟3之方法，由磺醯胺(0.64克，1.14毫莫耳)可得0.54克(90%)1-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-4-[(3,5-二氯苯胺基)羰基]-2-六氫吡咔羧酸。電鍍質譜：527.9(M+H)+ .

步驟4 仿例215步驟4之方法，由1-{[4-(2-丁炔氧基)

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（191）

苯基]磺醯基}-4-[(3,5-二氯苯胺基)羰基]-2-六氫吡啡羧酸（0.46克，0.88毫莫耳）可得0.150克（31%）4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-1-(3,5-二氯苯基)-N-3-羥基-1,3-六氫吡啡二羧醯胺白色粉。電鍍質譜：540.8 $(M+H)^+$.

例224

4-乙醯基-1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡啡基-2-羧酸羥醯胺

步驟1 於含0.170克（0.466毫莫耳）1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡啡-2-羧酸乙酯之10毫升二氯甲烷冷卻至0℃，加入0.2毫升三乙胺，0.05克DMAP及0.3毫升（0.93毫莫耳）乙醯氯。攪拌13小時，稀釋以乙酸乙酯並清洗以飽和重碳酸鈉溶液。將有機層乾燥以硫酸鈉，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝2：1）可得0.13克（68%）4-乙醯基-1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡啡-2-羧酸乙酯之棕色油。電鍍質譜：409.3 $(M+H)^+$.

步驟2 仿例54之方法，由4-乙醯基-1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡啡-2-羧酸乙酯可得0.107克（76%）羧酸，4-乙醯基-1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡啡-2-羧酸之棕色油。電鍍質譜：381.3 $(M+H)^+$

步驟3 仿例25之方法，由4-乙醯基-1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡啡-2-羧酸，由驟層析純化（二氯甲烷/甲醇＝10：1）可得0.082克（68%）異羥肟酸，4-乙醯基

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（192）

-1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咔-2-羧酸羥醯胺棕色固體。電鍍質譜：396.3(M+H)+

例225

1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-4-丙醯基-六氫吡咔-2-羧酸羥醯胺

仿例224之方法，於步驟1中使用丙醯氯可得1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-丙醯基-六氫吡咔-2-羧酸羥醯胺灰色固體。電鍍質譜：410.3(M+H)+

例226

1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-4-(嘧吩-2-羰基)-六氫吡咔-2-羧酸羥醯胺

仿例224之方法，於步驟1中使用嘧吩-2-羰基氯可得1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-4-(嘧吩-2-羰基)-六氫吡咔-2-羧酸羥醯胺灰色固體。電鍍質譜：464.3(M+H)+

例227

1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-4-甲磺醯基-六氫吡咔-2-羧酸羥醯胺

仿例224之方法，於步驟1中使用甲磺醯氯可得1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-4甲磺醯基-六氫吡咔-2-羰酸羥醯胺白色粉。電鍍質譜：432.1(M+H)+

例228

4-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-3-羥胺甲醯基-六氫吡咔-1-羧酸甲酯

仿例224之方法，於步驟1中使用氯甲酸甲酯可得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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（193）

(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-3-羥胺甲醯基-六氫吡咔-1-羧酸甲酯灰色粉。電鍍質譜：412.2(M+H)+

例229

{2-[4-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-3-羥胺甲醯基-六氫吡咔-1-基]-2-氧乙基)胺甲酸第三丁酯

於含0.14克(0.8毫莫耳)N-(第三丁氧羰基)甘胺酸之3毫升DMF加入0.13克(0.963毫莫耳)1-羥苯并三唑水合物(HOBT)，再加入0.203克(1.06毫莫耳)1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞醯胺鹽酸鹽(EDC)。於室溫下攪拌1小時，滴加入0.191克(0.522毫莫耳)1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)六氫吡咔-2-羧酸乙酯之3毫升DMF。攪拌14小時，稀釋以乙酸乙酯並清洗以水。將有機層乾燥以硫酸鈉，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/己烷＝1：1)可得0.26克(95%)磺醯胺，4-{2-[(第三丁氧羰基)胺基]乙醯基}-1-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-2-六氫吡咔羧酸乙酯之澄清油。電鍍質譜：524.2(M+H)+

將此羧酸仿例224之方法水解可轉為相對異羥肟酸，可得{2-[4-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-3-羥胺甲醯基-六氫吡咔-1-基]-2-氧乙基)胺甲酸第三丁酯灰色粉。電鍍質譜：511.1(M+H)+

例230

4-胺乙醯基-1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咔-2-羧酸羥醯胺

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（194）

於含0.157克（0.31毫莫耳）例229產物，｛2-[4-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-3-羥基胺甲醯基-六氫吡咔-1-基]-2-氧乙基｝胺甲酸第三丁酯之4.0毫升二氯甲烷中加入1.0毫升三氯乙酸。於室溫攪拌1小時後乾燥。溶於乙酸乙酯，清洗以飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.121克（95%）4-胺乙醯基-1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咔-2-羧酸羥醯胺之黃色固體。電鍍質譜：411.1$(M+H)^+$

例231

1-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-4-[(2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基)羰基]-2-六氫吡咔羧醯胺

仿例229之方法，使用2,2,5-三甲基-[1,3]-二噁烷-5-羧酸，可得異羥肟酸，1-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-4-[(2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基)羰基]-2-六氫吡咔羧醯胺白色固體。電鍍質譜：510.2$(M+H)^+$

例232

1-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-4-[3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基丙醯基]-2-六氫吡咔羧醯胺

於含例231產物之5毫升THF加入0.5毫升1.0M氯化氫於乙醚。於室溫下攪拌20小時，真空濃縮得0.054克（99%）二醇，1-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-4-[3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基丙醯基]-2-六氫吡咔羧醯胺白色固體。電鍍質譜：470.2$(M+H)^+$

例233

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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)

五、發明說明（195）

4-(4-溴苄基)-1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咔-2-羧酸羥醯胺

於含0.30克(0.820毫莫耳)1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咔-2-羧酸乙酯(步驟1，例220)於10毫升DMF中加入0.339克(2.459毫莫耳)碳酸鉀，再加入0.205克(0.820毫莫耳)對-溴苄溴。於室溫攪拌15小時，稀釋以乙醚及水。將有機層清洗以水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/己烷＝1：1)可得0.438克4-(4-溴苄基)-1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咔-2-羧酸乙酯無色油。電鍍質譜：534.9，536.8$(M+H)^+$

將此羧酸仿例11之方法水解，再仿例9之方法轉為相對異羥肟酸，可得4-(4-溴苄基)-1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咔-2-羧酸羥醯胺淡褐色泡沫。電鍍質譜：521.98，523.91$(M+H)^+$

例234

1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-4-吡啶-3-基甲基-六氫吡咔-2-羧酸羥醯胺

仿例233之方法，使用3-吡啶甲醯氯鹽酸鹽以烷化1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-六氫吡咔-2-羧酸乙酯，可得1-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯基)-4-吡啶-3-基甲基-六氫吡咔-2-羧酸羥醯胺白色固體。電鍍質譜：445.1$(M+H)^+$

例235

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（196）

(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺

步驟1 將D-青黴胺(0.5克，3.35毫莫耳)之甲醇(5毫升)冷卻至0℃，加入碎NaOH(0.28克，6.87毫莫耳)可得澄清溶液。加入2-溴乙醇(0.26毫升，3.71毫莫耳)，於0℃下攪拌1小時存於室溫攪拌1.5小時。蒸發溶劑，將油狀物溶於3毫升水及6毫升DMF，於室溫下攪拌與碳酸鈉(0.82克，7.2毫莫耳)及4-丁炔氧基-苯磺醯氯(0.78克，3.18毫莫耳)過夜。蒸除溶劑，稀釋以乙酸乙酯及水。將水層酸化以濃HCl至pH～3並萃取以二氯甲烷。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮可得1.2克(2S)-2-{[4-(2丁炔氧基)-苯基]磺醯基}胺基)-3-[(2-羥乙基)硫烷基]-3-甲基丁酸之油。產率：89.6%。電鍍質譜：400.1$(M+H)^-$.

步驟2 將(2S)-2-([4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-[(2-羥乙基)硫烷基]-3-甲基丁酸(1.2克，2.99毫莫耳)之二甲乙醯胺(8毫升)中加入碳酸鉀(3.3克，23.9毫莫耳)，氯化苄三乙銨(0.20克，0.90毫莫耳)及2-溴-2-甲基丙烷(5.5毫升，47.9毫莫耳)。加熱至50℃過夜，冷卻至室溫並稀釋以乙酸乙酯。將有機層清洗以水及食鹽水，乾燥以硫酸鈉，過濾後蒸發可得1.101克(2S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-3-[(2-羥乙基)硫烷基]-3-甲基丁酸第三丁酯之油。產率～80.9%。電鍍質譜：458.2$(M+H)^+$.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
真、裝、訂、線
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)

五、發明說明（197）

步驟3 於含(2S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基})-3-[(2-羥乙基)硫烷基]-3-甲基丁酸第三丁酯(0.59克，1.29毫莫耳)及三苯膦(0.51克，1.94毫莫耳)之THF溶液(15毫升)中，緩慢加入疊氮二羧酸二乙酯(0.31毫升，1.94毫莫耳)。於室溫下攪拌過夜。除去溶劑後，稀釋以乙酸乙酯。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮。由矽膠柱層析純化(己烷：乙酸乙酯＝4:1)可得0.36克(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)-苯基]磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸第三丁酯。產率：64.3%。電鍍質譜：440.1$(M+H)^+$.

步驟4 於含4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸第三丁酯(0.31克，0.71毫莫耳)之二氯甲烷(7毫升)中加入三氟乙酸(3毫升)，於室溫下攪拌1小時，蒸發溶劑並加入甲苯。除去甲苯及過量三氯乙酸可得0.25克(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)-苯基]磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸，其可不經純化用於下一步驟。產率：92.6%。熔點129-131℃%。電鍍質譜：381.8$(M+H)^-$.

步驟5 於含4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸(6a)(0.25克，0.65毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)及DMF(0.1毫升，1.31毫莫耳)0℃溶液中，滴加入草醯氯(0.65毫升之2M CH_2Cl_2；1.31毫莫耳)。於0℃下攪拌10分鐘，於室溫下攪拌2小時，冷卻至0℃。一次加入含三乙胺(0.34毫升，2.61毫莫耳)及羥胺

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（198）

（0.24毫升之50%羥胺於水，3.92毫莫耳）之THF（1毫升）溶液。於室溫下攪拌過夜。除去溶劑後，將油狀物稀釋以乙酸乙酯及水。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並蒸發可得0.18克固體，碾製以乙醚可得0.14克（3S）-4-（{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基）-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺之白色固體。產率：55%。熔點185-186℃。電鍍質譜：399.1（M+H）$^+$

例236

9-（{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-N-羥基-6-嗪基-9-吖螺并[4.5]癸-10-羧醯胺

仿例235之方法，使用α-胺基-1-硫氫環戊烷乙酸（Reich等人，Bioorg. Med. Chem. Lett. 4(9)1167（1994）），可得目的9-（{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-N-羥基-6-嗪基-9-吖螺并[4.5]癸-10-羧醯胺。熔點206-208℃。電鍍質譜：425（M+H）$^+$.

例237

9-（{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-N-羥基-1-嗪基-4-吖螺并[5.5]-十一-5-羧醯胺

仿例235之方法，使用α-胺基-1-硫氫環己烷乙酸（Reich等人，Bioorg. Med Chem. Lett. 4(9)1167（1994）），可得目的9-（{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基）-N-羥基-1-嗪基-4-吖螺并[5.5]-十一-5-羧醯胺。熔點117-119℃。電鍍質譜：480（M+H）$^+$.

例238

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（199）

4-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-2,2-二乙基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺

仿例235之方法，使用3-乙基-3-硫烷基去纈胺酸（Reich等人，Bioorg. Med. Chem. Lett. 4(9)1167(1994)，可得目的4-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-2,2-二乙基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺。熔點212-214℃。電鍍質譜：427.1$(M+H)^+$.

例239

4-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-硫嗎琳-3-羧醯胺

仿例235步驟1及2之方法，但使用D-胱胺酸可得目的2-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-｛3-[(2-羥乙基)硫基]丙酸第三丁酯。電鍍質譜：430.2$(M+H)^+$

於含2-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-｛3-[(2-羥乙基)硫基]丙酸第三丁酯（0.5克，1.16毫莫耳）及四溴化碳（0.38克，1.16毫莫耳）之二氯甲烷（3毫升），滴加入含三苯膦之二氯甲烷溶液（1毫升）。於0℃下攪拌10分鐘再於室溫攪拌過夜。除去溶劑後，將油狀物由矽膠柱層析純化（己烷：乙酸乙酯＝3:2)可得0.33克S-(2-溴乙基)-N-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基)胱胺酸第三丁酯。產率～57.8%。電鍍質譜：492.1;494.1$(M+H)^+$.

於含S-(2-溴乙基)-N-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基)胱胺酸第三丁酯（0.31克，0,63毫莫耳）之DMF，於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（200）

冰浴冷卻下加入3當量碳酸鉀，於室溫下攪拌1小時。除去溶劑後，萃取以乙酸乙酯及水。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮可得0.25克4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-硫嗎啉-3-羧酸第三丁酯之油。產率～100%。電鍍質譜：412.3(M+H).

仿例23步驟4及5方法，將4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-硫嗎啉-3-羧酸第三丁酯轉為4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-硫嗎啉-3-羧醯胺。熔點150-154℃。電鍍質譜：371.2$(M+H)^+$.

例240

4-([4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-3-嗎啉羧醯胺

步驟1 於含D-絲胺酸甲酯鹽酸鹽（0,62克，4毫莫耳）之5毫升二氯甲烷0℃溶液中加入三乙胺（1.67毫升，12毫莫耳），再加入含4-(2-丁炔氧基)-苯磺醯氯（0.98克，4毫莫耳）之二氯甲烷（6毫升）溶液。於室溫下攪拌過夜後倒至水。將有機層清洗以2N檸檬酸，水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮可得1.16克2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-羥基丙酸甲酯。產率～89.2%。熔點72-74℃。電鍍質譜：328.2$(M+H)^+$.

步驟2 於含2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-羥基丙酸甲酯（0.33克，1毫莫耳）及三苯膦（0.32克，1.2毫莫耳）之THF溶液（10毫升），滴加入疊氮二羧酸二乙酯（0.19毫升，1.2毫莫耳）。於室溫攪拌過夜。除

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（201）

去溶劑後，萃取以乙醚。將有機層清洗以1N $NaHCO_3$，水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮。由矽膠柱層析純化（己烷：乙酸乙酯＝1：1)可得0.18克1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2-吖丙啶羧酸甲酯。產率：58.0%。電鍍質譜：310.2$(M+H)^+$.

步驟3 於含1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2-吖丙啶羧酸甲酯（0.55克，1.78毫莫耳)之2-溴乙醇（1.26毫升，17.8毫莫耳)0℃溶液中滴加入三氟化硼乙醚（0.18毫升)。於0℃攪拌30分鐘再於室溫攪拌6小時。稀釋以乙酸乙酯。將有機層清洗以1N $NaHCO_3$，水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮。由矽膠柱層析純化（己烷：乙酸乙酯＝7:3)可得0.2克3-(2-溴-乙氧基)-2-(4-[2-丁炔氧基]-苯磺醯胺基)丙酸甲酯。產率：26%。熔點45-46℃。電鍍質譜：434.1.436.1$(M+H)^+$.

步驟4 於含3-(2-溴乙氧基)-2-(4-[2-丁炔氧基]-苯磺醯胺基)-丙酸甲酯（0.15克，0.35毫莫耳)之DMF(2毫升)，於冰浴冷卻下加入碳酸鉀（0.16克，1.15毫莫耳)，於室溫攪拌1小時。除去溶劑後，萃取以乙酸乙酯及水。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮可得0.09克4-([4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-嗎啉-3-羧酸甲酯之油。產率～73.8%。電鍍質譜：354.2$(M+H)^+$

步驟5 於含4-([4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-嗎啉-3-羧酸甲酯（0.1克，0.28毫莫耳)之2.4毫升THF：甲醇：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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（202）

[4:1:1]，於冰浴冷卻並加入2N LiOH(0.3毫升，0.59毫莫耳)。於0℃攪拌30分鐘再於室溫攪拌2小時。蒸除溶劑後，稀釋以乙醚並過濾。將固體溶於水，中和以1N HCl至pH～3後萃取以二氯甲烷。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.06克4-([4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-嗎啉-3-羧酸。產率～69.8%。熔點40-42℃。電鍍質譜338.1(M+H)⁻.

步驟6 於含4-([4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-嗎啉-3-羧酸(0.52克，1.53毫莫耳)及DMF(0.24毫升，3.1毫莫耳)之二氯甲烷(6毫升)，於冰浴冷卻並滴加入草醯氯(1.54毫升之2M於CH_2Cl_2；3.1毫莫耳)。於0℃攪拌10分鐘，於室溫下攪拌2小時後冷卻至0℃。一次加入THF(4.5毫升)溶液其含三乙胺(0.86毫升，6.13毫莫耳)及羥胺(0.56毫升之50%羥胺於水，9毫莫耳)。於室溫下攪拌過夜。除去溶劑後，將油狀物稀釋以乙酸乙酯及水。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並蒸發得0.42克4-([4-(2-丁炔氧基-苯基]磺醯基}-N-羥基-3-嗎啉羧醯胺。產率～77.8%。熔點68-72℃。電鍍質譜：355.2(M+H)⁺.

例241

9-苄基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1-噻基-4,9-二吖螺并[5.5]十一-5-羥醯胺

步驟1 於含NaH(4.6克，60%油，100毫莫耳)之無水THF(200毫升)攪拌溶液，於0℃下同時滴加入異氰乙酸乙酯

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（203）

（10.3克，100毫莫耳）及1-苄基-六氫吡啶酮（17.5克，100毫莫耳）。回溫至室溫後攪拌4小時。小心以飽和氯化銨溶液中止反應。萃取以氯仿，清洗以飽和食鹽水溶液。將有機層乾燥以無水$MgSO_4$並過濾濃縮。粗製棕色油，（1-苄基-4-亞六氫吡啶基）（甲醯胺基）乙酸乙酯，其純度足以用於下一步驟。產率，28.9克（96%）。電鍍質譜：303$(M+H)^+$.

步驟2 於含（1-苄基-4-亞六氫吡啶基）（甲醯胺基）乙酸乙酯（3.0克，10.0毫莫耳），2-硫氫乙醇（2.7克，35毫莫耳）及甲氧化鈉（1克），於氮氣下加熱至80℃ 8小時。冷卻至室溫，並以飽和氯化銨溶液中止反應。萃取以氯仿，清洗以食鹽水（x2），於硫酸鈉下乾燥並過濾濃縮。將油狀物由矽膠柱層析純化（5% 甲醇：氯仿）可得｛1-苄基-4-[（2-羥乙基）硫烷基]-4-六氫吡啶基）（甲醯胺基）乙酸乙酯黃油；產率：2.8克（73%）。電鍍質譜：381$(M+H)^+$.

步驟3 將｛1-苄基-4-[（2-羥乙基）硫烷基]-4-六氫吡啶基｝（甲醯胺基）-乙酸乙酯（2.8克，7.3毫莫耳）溶於50毫升乙醇及5N HCl（4毫升），並回流2小時。濃縮乾燥可得胺基｛1-苄基-4-[（2-羥乙基）硫烷基]-4-六氫吡啶基｝乙酸乙酯之棕色油，其可不經純化用於下一步驟。產率：3.0克（量）。電鍍質譜：353$(M+H)^+$.

步驟4 於含胺基｛1-苄基-4-[（2-羥乙基）硫烷基]-4-六氫吡啶基｝乙酸乙酯（2.1克，5毫莫耳）及4-丁-2-炔氧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

五、發明說明（204）

基苯磺醯氯（1.24克，5.1毫莫耳）之二氯甲烷（200毫升）攪拌溶液，於0℃下緩慢加入N,N-二異丙基乙胺（3.0克，23.6毫莫耳）。於室溫攪拌4小時，以水中止反應。清洗以水，乾燥以無水$MgSO_4$，過濾後濃縮。由矽膠柱層析純化（80%乙酸乙酯：己烷）可得｛1-苄基-4-[(2-羥乙基)硫烷基]-4-六氫吡啶基｝（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝胺基）乙酸乙酯棕色油；產率：1.0克（85%）。電鍍質譜：561$(M+H)^+$.

步驟5 於含｛1-苄基-4-[(2-羥乙基)硫烷基]-4-六氫吡啶基｝（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝胺基）乙酸乙酯（5.0克，8.9毫莫耳），三丁膦（4.04克，20毫莫耳）及1,1'-(疊氮二羰基)-二六氫吡啶（5.04克，20毫莫耳）攪拌於無水THF及室溫下6小時。以水中止反應，萃取以氯仿並清洗以水。將有機層乾燥以無水$MgSO_4$，過濾並濃縮。由矽膠柱層析純化（60%乙酸乙酯/己烷）可得9-苄基-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-1-噻基-4,9-二吖螺并[5.5]十一-5-羧酸乙酯之淡黃油；產率：4.2克（87.5%）。電鍍質譜：543$(M+H)^+$.

步驟6 於含9-苄基-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-1-噻基-4,9-二吖螺并[5.5]十一-5-羧酸乙酯（4.0克，7.38毫莫耳）及5N NaOH（20毫升）回流於THF：甲醇（1：1，100毫升）8小時。濃縮，小心中和以濃HCl。將分離粘稠物萃取以氯仿，清洗以水（x1），乾燥以無水$MgSO_4$並過濾濃縮。將棕色海綿固體，9-苄基-4-｛[4-(2-丁炔

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（205）

氧基）苯基]磺醯基}-1-喹基-4,9-二吖螺并[5.5]十一-5-羧酸，其可不經純化用於下一步驟。產率：3.5克(93%)。熔點123-128℃。電鍍質譜：515(M+H)⁺.

步驟7 於含9-苄基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1-喹基-4,9-二吖螺并[5.5]十一-5-羧酸(3.0克，5.8毫莫耳)之二氯甲烷(200毫升)/DMF(5毫升)攪拌液中，於0℃下緩慢加入草醯氯(5.0克，39.6毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)。於室溫攪拌1小時。於另一個瓶中，將羥胺鹽酸鹽(6.9克，100毫莫耳)溶於DMF/乙腈(1:1,100毫升)，加入三乙胺(20克，200毫莫耳)。於室溫攪拌1小時，稀釋以二氯甲烷(50毫升)。將此醯氯濃縮乾燥並溶於二氯甲烷。將此羥胺溶液冷卻至0℃，加入醯氯至羥胺。於室溫下攪拌6小時並濃縮乾燥。萃取以氯仿，清洗以水，乾燥以無水$MgSO_4$，過濾並濃縮。由矽膠柱層析純化(5%甲醇：氯仿)。鹽酸鹽可由溶解自由鹼於甲醇鹽酸可得9-苄基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1-喹基-4,9-二吖螺并[5.5]十一-5-羧醯胺鹽酸鹽之黃色海綿固體；產率：1.8克(58%)；熔點151-153℃。電鍍質譜：530(M+H)⁺；^{1}H NMR(DMSO)δ：1.8(s,3H)，1.9(m,2H)，2.3-2.6(m,4H)，2.7-2.85(m,3H)，3.0-3.1(m,1H)，3.5(s,2H)，3.8-4.2(m,2H)，4.7(s,1H)，4.8(s,2H)，7.0(d,2H)，7.3-7.5(m,5H)，7.8(d,2H)，10.6(s,1H)，11.1(s,1H).

例242

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（206）

9-甲基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1-噻基-4,9-二吖螺并[5.5]十一-5-羧醯胺

9-甲基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1-噻基-4,9-二吖螺并[5.5]十一-5-羧醯胺可仿例241之方法製得。由異氰乙酸乙酯及1-甲基-4-六氫吡啶酮，可得9-甲基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1-噻基-4,9-二吖螺并[5.5]十一-5-羧醯胺白色固體。熔點195-198。電鍍質譜：454(M+H)$^+$ .H^1 NMR(DMSO) δ：1.8(s,3H), 1.9(m,2H), 2.3-2.6(m,4H), 2.7-2.85(m,3H), 3.0-3.1(m,1H), 3.5(s,2H), 3.8-4.2(m,2H), 4.7(s,1H), 4.8(s,2H), 7.0(d,2H), 7.3-7.5(m,5H), 7.8(d,2H), 10.6(s,1H), 11.1(s,1H).

例243

N-羥基-2,2-二甲基-4-[(4-{[5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-戊炔基]氧基)苯基}磺醯基]-3-硫嗎啉羧醯胺

步驟1 於含8.0毫升（51毫莫耳）2-(3-丁炔氧基)四氫-2H-哌喃之150毫升THF，於氮氣及-23℃下滴加入33毫升（53毫莫耳）1.6M丁鋰於己烷並維持-23℃。於0℃下攪拌2小時，冷卻至-23℃，分批加入2.4克（76.5毫莫耳）對甲醛。於-23℃下攪拌1小時，回溫至室溫並攪拌18小時。倒至大量冰水並萃取以乙醚。將有機層清洗以食鹽水直到中和，乾燥以$MgSO_4$，過濾並濃縮乾燥。由kugelrohr蒸餾可得7.26克（77%）5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-戊炔-1-醇之無色液。電鍍質譜：185.1(M+H)$^+$

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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)

五、發明說明（207）

步驟2 於含5.15毫升（59.8毫莫耳）1,2-二溴乙烷之50毫升DMF攪拌溶液，於45分內及室溫下加入10克（50毫莫耳）D-青黴胺甲酯鹽酸鹽及225毫升（150.45毫莫耳）1,8-二吖雙環并[5.4.0]十一-7-烯之100毫升DMF。攪拌25小時，倒至飽和$NaHCO_3$並萃取以乙酸乙酯。將有機層清洗以食鹽水，乾燥以$MgSO_4$，過濾並濃縮乾燥可得8.24克(87%)(3S)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之淡黃油。電鍍質譜：190.1$(M+H)^+$

步驟3 於含0.5克（2.6毫莫耳）4-羥苯磺醯氯（J. Org. Chem.1973,38,1047)之5毫升氯仿，於室溫下加入0.706毫升（2.86毫莫耳）N,O-雙（二甲矽烷基）乙醯胺。攪拌1小時，一次加入含0.41克（2,16毫莫耳）(3S)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之1毫升氯仿，再加入0.48毫升（4.37毫莫耳）N-甲嗎啉。攪拌18小時，加入10毫升甲醇，加熱回流1小時。稀釋以乙酸乙酯，清洗以水，5% HCl及食鹽水，乾燥以$MgSO_4$，過濾並濃縮乾燥。碾製以乙醚：己烷(1:2)可得0.62克(83%)4-(4-羥基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸甲酯之淡黃色固體。電鍍質譜：344.4$(M+H)^-$

步驟4 於含3.31克（9.6毫莫耳）4-(4-羥基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸甲酯及2.12克（11.5毫莫耳）5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-戊炔-1-醇之15毫升THF中加入3.0克（11.5毫莫耳）三苯膦，再滴加入1.8毫升（11.5毫莫耳）疊氮二羧酸二乙酯。將溶液於室溫攪拌18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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（208）

稀釋以乙酸乙酯，清洗以水及食鹽水，乾燥以$MgSO_4$，過濾並濃縮乾燥。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酸：己烷=1:9）可得3.03克（62%）2,2-二甲基-4-((4-{(5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-戊炔基]氧基)苯基}磺醯基]-3-硫嗎啉羧酸甲酯無色油。電鍍質譜：534.4$(M+Na)^+$

步驟5 於含0.418克（0.817毫莫耳）2,2-二甲基-4-[(4-{[5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-戊炔基]氧基}苯基）磺醯基]-3-硫嗎啉羧酸甲酯，4.0毫升（4.08毫莫耳）1N NaOH，4.0毫升甲醇及4.0毫升THF，加熱回流5小時。濃縮並稀釋以水，酸化至pH5後萃取以乙酸乙酯。將有機層清洗以水及食鹽水，乾燥以$MgSO_4$，過濾並濃縮乾燥可得0.342克（84%）2,2-二甲基-4-[(4-{[5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-戊炔基]氧基}苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧酸之無色油。電鍍質譜：496.5$(M+H)^+$

步驟6 於含0.28克（0.56毫莫耳）2,2-二甲基-4-[(4-{[5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-戊炔基]氧基}苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧酸及0.091克（0.675毫莫耳）1-羥苯并三唑之2.5毫升DMF中加入0.151克（0.788毫莫耳）1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞醯胺鹽酸鹽及於室溫攪拌1小時。加入0.173毫升（2.8毫莫耳）50%羥胺溶液，攪拌18小時。稀釋以乙酸乙酯，清洗以水及食鹽水，乾燥以$MgSO_4$，過濾並濃縮乾燥。由矽膠柱層析純化（5%甲醇/二氯甲烷）。碾製以乙醚可得0.024克（8%）N-羥基-2,2-二甲基-4-[(4-{[5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-戊炔

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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）

五、發明說明（209）

基]氧基}苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧醯胺白色固體。電鍍質譜：513.4$(M+H)^+$

例244

N-羥基-4-({4-[5-羥基-2-戊炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

於含0.33克(0.663毫莫耳)2,2-二甲基-4-[(4-{[5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-戊炔基]氧基}苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧酸(步驟5，例243)及0.108克(0.796毫莫耳)1-羥苯并三唑之3毫升二氯甲烷及1毫升DMF中加入0.169克(0.88毫莫耳)1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞醯胺鹽酸鹽，於室溫攪拌1小時。加入0.203毫升(3.31毫莫耳)50%羥胺溶液，攪拌18小時。稀釋以乙酸乙酯，清洗以水及食鹽水，乾燥以$MgSO_4$，過濾並濃縮乾燥。溶於10毫升甲醇並加入0.028克(0.11毫莫耳)對甲苯磺酸吡錠鹽，加熱回流18小時。真空濃縮，由矽膠柱層析純化(2.5% MeOH/CH_2Cl_2)可得0.59克(21%)N-羥基-4-({4-[5-羥基-2-戊炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺之白色固體。電鍍質譜：429.1$(M+H)^+$

例245

5-[4-((3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲基-4-硫嗎啉基)磺醯基)苯氧基]-3-戊炔胺甲酸第三丁酯

步驟1 於含2.61克(5.1毫莫耳)2,2-二甲基-4-[(4-{[5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)R2-戊炔基]氧基}苯基)磺醯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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)

五、發明說明（210）

基]-3-硫嗎啉羧酸甲酯及0.32克（1.275毫莫耳）對甲苯磺酸吡錠鹽之50毫升甲醇，加熱回流18小時。真空濃縮，由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯：己烷＝1:4）可得2.2克（100%）4-（｛4-[（5-羥基-2-戊炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺甲酯之無色油。電鍍質譜：428.1$(M+H)^+$

步驟2 於含2.123克（8.093毫莫耳）三苯膦及0.373毫升（4.61毫莫耳）吡啶之40毫升無水THF，於氮氣下加入1.73克（4.046毫莫耳）4-（｛4-[（5-羥基-2-戊炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺甲酯。於水浴冷卻，加入1.34克（4.046毫莫耳）四溴化碳，攪拌3小時。過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯：己烷=1:8）可得1.726克（87%:）4-（｛4-[（5-溴-2-戊炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺甲酯之淡黃油。電鍍質譜：492.0$(M+H)^+$

步驟3 將含1.74克（3.55毫莫耳）4-4（｛5-溴-2-戊炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺甲酯及0.277克（4.26毫莫耳）疊氮鈉之15毫升DMF於室溫下攪拌18小時。稀釋以乙醚，清洗以水及食鹽水，乾燥以$MgSO_4$，過濾並真空濃縮可得1.6克（100%）4-（｛4-[（5-疊氮基-2-戊炔基）氧基]苯基）磺醯基）-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之淡棕色油。電鍍質譜：453.2$(M+H)^+$

步驟4 將含0.453克（1.0毫莫耳）4-（｛4-[（5-疊氮基-2-戊炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（211）

酸甲酯之7毫升乙醚及1毫升THF，於室溫下滴加入0.275毫升（1.1毫莫耳）三丁膦。攪拌1小時，冷卻至-50℃（乙腈/乾冰浴）。加入含0.24克（1.1毫莫耳）丁二碳酸二第三丁酯之3.5毫升乙醚加入，於-50℃下攪拌2小時。加入3.5毫升$NaHCO_3$飽和溶液，回溫至室溫。稀釋以乙酸乙酯，清洗以食鹽水，乾燥以$MgSO_4$，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯：己烷＝1:6）可得0.21克（40%）4-{[4-({5-[(第三丁氧羰基)胺基]-2-戊炔基)氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之無色油。電鍍質譜：527.2$(M+H)^+$

步驟5 仿例243步驟5之方法，由0.2克（0.38毫莫耳）4-{[4-({5-[(第三丁氧羰基)胺基]-2-戊炔基}氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯可得0.159克（82%）4-{[4-({-[(第三丁氧碳基)胺基]-2-戊炔基}氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸之無色油。電鍍質譜：513.2(M+H)

步驟6 仿例243步驟6之方法，由0.155克（0.3毫莫耳）4-{[4-({5-[(第三丁氧羰基)胺基]-2-戊炔基}氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸可得0.058克（37%）5-[4-((3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲基-4-硫嗎啉基)磺醯基)苯氧基]-3-戊炔胺甲酸第三丁酯之乳白色固體。電鍍質譜：528.1$(M+H)^+$

例246

4-({4-[(5-胺基-2-戊炔基)氧基]苯基}磺醯基)-N-羥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（212）

基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

將含0.071克（0.135毫莫耳）例245之5-[4-（｛3-[（羥胺基）羰基]-2,2-二甲基-4-硫嗎啉基｝磺醯基）苯氧基]-3-戊炔胺甲酸第三丁酯，1毫升三氟乙酸及3毫升二氯甲烷攪拌15小時。真空濃縮，碾製以乙醚可得0.058克（79%）4-（｛4-[（5-胺基-2-戊炔基）氧基]-苯基｝磺醯基）-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺之淡橘色固體。電鍍質譜：428.3$(M+H)^+$

例247

4-[（4-｛[4-（苄氧基）-2-丁炔基）氧基｝苯基）磺醯基]-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

步驟1 於含1.4克（34.0毫莫耳）60% NaH（於礦物油）之40毫升DNF加入3.44克（40毫莫耳）2-丁炔-1,4-二醇，於室溫攪拌3小時。加入4.04毫升（34.0毫莫耳）苄溴，攪拌18小時。以水中止反應並萃取以乙醚。將有機層清洗以食鹽水，乾燥以$MgSO_4$，過濾並真空濃縮。由矽膠柱層析純化（乙酸乙酯：己烷=1:9）可得2.013克（34%）目的物，4-（苄氧基）-2-丁炔-1-醇之無色油。CI質譜：159.1（M-水+H）+及2.47克（27%）1-（｛[4-（苄氧基）-2-丁炔基]氧基｝甲基）苯之無色油。電鍍質譜：266.1$(M)^+$

步驟2 仿例243步驟4之方法，Mitsunobu偶合0.345克（1.0毫莫耳）4-（4-羥基-苯磺醯基）-2,2-二甲基-硫嗎啉-羧酸甲酯及0.211克（1.2毫莫耳）4-（苄氧基）-2-丁炔-1-醇可得0.211克（42%）4-[（4-｛[4-（苄氧基）-2-丁炔基]

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（213）

氧基｝苯基）-磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之淡黃油。電鍍質譜：504.2(M+H)+

步驟3 仿例243步驟5之方法，由0.2克（0.397毫莫耳）4-[(4-｛[4-(苄氧基)-2-丁炔基]氧基｝苯基)磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯可得0.135克（65%）4-[(4-｛[4-(苄氧基)-2-丁炔基]氧基｝苯基)磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸之白色固體。電鍍質譜：490.1(M+H)+

步驟4 仿例243步驟6之方法，由0.12克（0.245毫莫耳）4-[(4-｛[4-(苄氧基)-2-丁炔基]氧基｝苯基)磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸可得0.03克（25%）4-[(4-｛[4-(苄氧基)-2-丁炔基)氧基｝苯基)磺醯基]-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺之麥色固體。電鍍質譜：505.2(M+H)+

例248

N-羥基-2,2-二甲基-4-[(4-｛[6-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-己炔基]氧基｝苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧醯胺

步驟1 於含1.86毫升（0.02莫耳）4-戊炔-1-醇及456毫升（0.05莫耳）3,4-二氫-2H-哌喃之60毫升二氯甲烷於0℃下加入0.038克（0.2毫莫耳）對甲苯磺酸單水合物。於室溫下攪拌2.5小時，清洗以水，飽和$NaHCO_3$及食鹽水，乾燥以$MgSO_4$，過濾並真空濃縮。由kugelrohr蒸餾可得可得3.4克（100%）4-戊炔-1-醇之THP-乙醚無色液。仿例243步驟1之方法，由3.24克（19.26毫莫耳）此乙醚可得3.51克（92%）6-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-己炔-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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（214）

醇之淡黃油。CI質譜：199.2(M+H)+

步驟2 仿例243步驟4之方法，Mitsunobu偶合3.4克（9.842毫莫耳）4-(4-羥基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸甲酯及2.34克（11.81毫莫耳）6-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-己炔-1-醇可得3.33克（64%）2,2-二甲基-4-(4-{[6-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-己炔基]氧基}苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧酸甲酯之無色油。電鍍質譜：526.3(M+H)+

步驟3 仿例243步驟5之方法，由0.21克（0,4毫莫耳）2,2-二甲基-4-(4-{(6-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-己炔基]氧基}苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧酸甲酯可得0.163克（80%）2,2-二甲基-4-[(4-{[6-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-己炔基]氧基}苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧酸之淡黃油。電鍍質譜：510.2(M-H)-

步驟4 仿例243步驟6之方法，由0.231克（0.45毫莫耳）2,2-二甲基-4-((4-{(6-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-己炔基]氧基}苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧酸可得0.082克（35%）N-羥基-2,2-二甲基-4[(4-{[6-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-己炔基]氧基}苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧醯胺之麥色固體。電鍍質譜：527.3(M+H)+

例249

N-羥基-4-({4-[(6-羥基-2-己炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

仿例245步驟1之方法，由0.078克（0.15毫莫耳）N-羥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（215）

基-2,2-二甲基-4-(4-{[6-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-己炔基]氧基}苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧醯胺可得0.048克(74%)N-羥基-4-({4-[(6-羥基-2-己炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺之麥色固體。電鍍質譜：443.2$(M+H)^+$

例250

6-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲硫嗎啉基}-磺醯基)苯氧基]-4-己炔羧酸第三丁酯

仿例245步驟1～4之方法，由2,2-二甲基-4-[(4-([6-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-己炔基]氧基)苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧酸甲酯(得自例248)可得4-{[4-((6-[(第三丁氧羰基)胺基]-2-己炔基}氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之無色油。電鍍質譜：541.3$(M+H)^+$

將0.764克(1.41毫莫耳)4-{[4-({6-[(第三丁氧羰基)-胺基]-2-己炔基}氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯及3.77克(28.2毫莫耳)碘化鋰之30毫升乙酸乙酯加熱回流18小時。酸化，清洗以水，$Na_2S_2O_3$溶液及食鹽水，乾燥以$MgSO_4$，過濾並真空濃縮。於矽膠柱層析純化(0.5%甲醇/二氯甲烷)可得0.417克(56%)4-{[4-({6-[(第三丁氧羰基)胺基]-2-己炔基}氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸之白色固體。電鍍質譜：527.2$(M+H)^+$

仿例243步驟6之方法，由0.4克(0.76毫莫耳)4-{[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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（216）

（{6-[(第三丁氧羰基)胺基]-2-己炔基}氧基)苯基]磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸可得0.162克(39%)6-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲硫嗎啉基}-磺醯基)苯氧基]-4-己炔羧酸第三丁酯之乳白色固體。電鍍質譜：541.9$(M+H)^+$

例251

(3S)-4-({4-[(6-胺基-2-己炔基)氧基]苯基}磺醯基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

吹以氯化氫至含0.104克(0.192毫莫耳)6-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲硫嗎啉磺醯基}-磺醯基)苯氧基]-4-己炔胺甲酸第三丁酯之6毫升二氯甲烷及2毫升甲醇溶液5分鐘，靜置1小時以中止反應後真空濃縮。碾製以乙醚可得0.092g(100%)(3S)-4-({4-((6-胺基-2-己炔基)氧基]苯基}磺醯基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺之乳白色固體。電鍍質譜：442.1$(M+H)^+$

例252

7-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-5-庚炔胺甲酸第三丁酯

仿例248步驟1及2之方法，由5-己炔-1-醇可得2,2-二甲基-4-((4-{[7-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-庚炔基]氧基}苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧酸甲酯之淡黃油。電鍍質譜：562.1$(M+Na)^+$

仿例245步驟1之方法，將2,2-二甲基-4-((4-{[7-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-庚炔基]氧基}苯基)磺醯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（217）

基]-3-硫嗎啉羧酸甲酯之四氫哌喃醚移除可得4-({4-[(7-羥基-2-庚炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之無色油。電鍍質譜：456.1(M+H)+

仿例245步驟2-4之方法，由4-({4-[(7-羥基-2-庚炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯可轉為相對BOC-保護之胺甲酸酯，(3S)-4-{[4-({7-[(第三丁氧羰基)-胺基]-2-庚炔基}氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之無色油。電鍍質譜：555.1(M+H)+

將(3S)-4-{(4-({7-((第三丁氧羰基)胺基]-2-庚炔基}氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之甲酯，仿例250之方法使用碘化鋰可轉為類似羧酸使用可得(3S)-4-{[4-({7-[(第三丁氧羰基)胺基]-2-庚炔基}氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸之白色固體。電鍍質譜：541.2(M+H)+

仿例243步驟6之方法，由0.315克(0.582毫莫耳)(3S)-4-{[4-({7-[(第三丁氧羧基)胺基]-2-庚炔基}氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸可轉為0.113克(36%)相對異羥肟酸，7-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-5-庚炔胺甲酸第三丁酯之白色固體。電鍍質譜：556.1(M+H)+

例253

(3S)-4-({4-[(7-胺基-2-庚炔基)氧基]苯基}磺醯基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（218）

仿例251之方法，由0.106克（0.19毫莫耳）7-[4-（｛（3S）-3-[（羥胺基）羰基]-2,2-二甲硫嗎啉基｝磺醯基）苯氧基]-5-庚炔胺甲酸第三丁酯可得0.091克（98%）（3S）-4-（｛4-[（7-胺基-2-庚炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺之乳白色固體。電鍍質譜：456.2$(M+H)^+$

例254

（3S）-N-羥基-2,2-二甲基-4-（｛4-[（3-苯基-2-丙炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-3-硫嗎啉羧醯胺

步驟1 仿例248步驟2之方法，Mitsunobu偶合0.345克（1.0毫莫耳）4-（4-羥基-苯磺醯基）-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸甲酯及0.159克（1.2毫莫耳）3-苯基-2-丙炔-1-醇可得0.254克（55%）（3S）-2,2-二甲基-4-（｛4-[（3-苯基-2-丙炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-3-硫嗎啉甲酯之淡黃色固體。電鍍質譜：460.1$(M+H)^+$

步驟2 仿例250之方法，碘化鋰仲介酯切割0.282克（0.61毫莫耳）（3S）-2,2-二甲基-4-（｛4-[（3-苯基-2-丙炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-3-硫嗎啉羧酸甲酯可得0.215克（79%）（3S）-2,2-二甲基-4-（｛4-[（3-苯基-2-丙炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-3-硫嗎啉羧酸之白色固體。電鍍質譜：446.0$(M+H)^+$

步驟3 仿例9之方法，由0.195克（0.438毫莫耳）之（3S）-2,2-二甲基-4-（｛4-[（3-苯基-2-丙炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-3-硫嗎啉羧酸可得0.159克（79%）（3S）-N-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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（219）

-2,2-二甲基-4-（｛4-[(3-苯基-2-丙炔基)氧基]苯基｝磺醯基)-3-硫嗎啉羧醯胺之摻白色固體。電鍍質譜：460.9$(M+H)^+$

例255

(3S)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺1(S)-氧化物

例256

(3S)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺1(R)-氧化物

於含2.40克（6.03毫莫耳）例235產物，(3S)-4-（｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺，之180毫升二氯甲烷及36毫升甲醇之0℃溶液中分四次加入0.885克（5.126毫莫耳）間氯過苯酸固體。30分鐘後，當加完間氯過苯酸後，稀釋以二氯甲烷並清洗以飽和重碳酸鈉溶液。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。於矽膠柱層析純化（氯仿/甲醇＝100：1～10：1)可得1.48克高Rf值亞碸非對映異構物及0.22克低Rf值亞碸非對映異構物，二者皆為白色固體，名為(3S)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺1(S)-氧化物及(3S)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺1(R)-氧化物。電鍍質譜：415.3$(M+H)^+$

例257

(3S)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺1,1-二氧化物

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（220）

於含0.200克（0.503毫莫耳）例235產物，（3S）-4-（{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基）-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺，之5毫升氯仿0℃溶液中加入0.32毫升（1.508毫莫耳）32%過乙酸溶液。均質後回溫至室溫後再攪拌3小時。再加入0.3毫升32%過乙酸溶液，於室溫攪拌過夜並真空濃縮。稀釋以乙酸乙酯，將有機層清洗以水及飽和重碳酸鈉溶液，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮。於矽膠柱層析純化（氯仿/甲醇＝100:1）可得0.138克（3S）-4-{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺1,1-二氧化物之棕色固體。

電鍍質譜：431.3

例258

（3S）-N-羥基-2,2-二甲基-4-{[4-（2-丙炔氧基）苯基]磺醯基}-3-硫嗎啉羧醯胺

步驟1 於含14.92克（0.10毫莫耳）D-青黴胺之300毫升二氯乙烷及2.0毫升DMF之0℃溶液中加入22.4毫升DBU，再加入19.0毫升三甲矽烷氯。移除冰浴，攪拌3小時，再加入29.9毫升DBU。於室溫攪拌過夜後加入10毫升甲醇，攪拌1小時。濾集白色沈澱，清洗以10毫升甲醇後真空乾燥可得16克（3S）-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸之白色固體。

步驟2 於含32克（0.18莫耳）上述羧酸之365毫升二㗁烷之0℃溶液中，於10分鐘內加入36.6毫升濃硫酸，再加入225毫升異丁烯。回溫至室溫後，於乾冰/丙酮縮合器

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（221）

中攪拌15小時。倒至1升2M重碳酸鈉溶液及400毫升乙酸乙酯。於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮可得22克(3S)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸第三丁酯白色固體。電鍍質譜：232.3$(M+H)^+$

步驟3 於含20.0克(0.104莫耳)4-羥苯磺醯氯之200毫升氯仿中加入28.25毫升(0.114莫耳)雙(三甲矽烷基)-乙醯胺，於室溫攪拌1小時直到固體溶解。加入20.0克(0.087莫耳)(3S)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸第三丁酯，再加入19.2毫升4-甲嗎啉，於室溫下攪拌過夜。加入400毫升甲醇，於室溫下攪拌過夜並真空濃縮。稀釋以乙酸乙酯，將有機層清洗以水及5% HCl溶液，乾燥以硫酸鎂，過濾並真空濃縮。將此白色固體清洗以(乙醚/己烷＝1：2)，真空乾燥可得28.4克(85%)(3S)-4-[(4-羥苯基)磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸第三丁酯白色固體。電鍍質譜：386.5$(M+H)^+$

步驟4 仿例248步驟2之方法，Mitsunobu偶合0.30克(0.775毫莫耳)(3S)-4-[(4-羥苯基)磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸第三丁酯及0.054毫升(0.93毫莫耳)炔丙醇可得0.313克(3S)-2,2-二甲基-4-{[4-(2-丙炔氧基)苯基]磺醯基}-3-硫嗎啉羧酸第三丁酯白色固體。電鍍質譜：426.4$(M+H)^+$

步驟5 由0.271克(0.638毫莫耳)(3S)-2,2-二甲基-4-{[4-(2-丙炔氧基)苯基]磺醯基}-3-硫嗎啉羧酸第三丁酯之10毫升二氯甲烷吹以氯化氫10分鐘。靜置於室溫下

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（222）

過夜。蒸發溶劑可得0.221克(3S)-2,2-二甲基-4-{[4-(2-丙炔氧基)苯基]磺醯基}-3-硫嗎啉羧酸白色固體。

電鍍質譜：368.2$(M-H)^-$

步驟6 仿例9之方法，由0.196克(0.531毫莫耳)(3S)-2,2-二甲基-4-{[4-(2-丙炔氧基)苯基]磺醯基}-3-硫嗎啉羧酸可得0.192克異羥肟酸，(3S)-N-羥基-2,2-二甲基-4-{[4-(2-丙炔氧基)苯基]磺醯基}-3-硫嗎啉羧醯胺白色固體。電鍍質譜：385.1$(M+H)^+$

例259

(3S)-N-羥基-2,2-二甲基-4-{[4-(2-戊炔氧基)苯基]磺醯基}-3-硫嗎啉羧醯胺

仿例258之方法，由步驟4之2-戊炔-1-醇可得(3S)-N-羥基-2,2-二甲基-4-{[4-(2-戊炔氧基)苯基]磺醯基}-3-嗎啉羧醯胺白色固體。電鍍質譜：413.2$(M+H)^+$

例260

(3S)-N-羥基-4-({4-[(4-羥基-2-丁炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

步驟1 仿例248步驟2之方法，Mitsunobu偶合2.5克(6.46毫莫耳)(3S)-4-[(4-羥苯基)磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸第三丁酯及0.667克(7.752毫莫耳)2-丁炔-1,4-二醇可得1.42克(3S)-4-({4-[(4-羥基-2-丁炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉羧酸第三丁酯無色油。

步驟2 將醇(0.300克，0.662毫莫耳)溶於3毫升乙酐及0.3毫升吡啶。於室溫下攪拌過夜並真空濃縮。於矽膠

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（223）

柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝1：3）可得0.279克（85%）(3S)-4-[(4-{[4-(乙醯氧基)-2-丁炔基]氧基}苯基)磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸第三丁酯無色油。電鍍質譜：498.1.$(M+H)^+$

步驟3 由0.250克（0.503毫莫耳）(3S)-4-[(4-{[4-(乙醯氧基)-2-丁炔基]氧基}苯基)磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸第三丁酯之10毫升二氯甲烷吹以氯化氫氣10分鐘。靜置於室溫下過夜。蒸發溶劑可得0.192克(3S)-4-[(4-{[4-(乙醯氧基)-2-丁炔基]氧基}苯基)-磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸無色油。電鍍質譜：440.1 $(M-H)^-$

步驟4 仿例9之方法，由0.150克（0.340毫莫耳）(3S)-4-[(4-{[4-(乙醯氧基)-2-丁炔基]氧基}苯基)-磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸可得0.127克異羥肟酸，(3S)-N-羥基-4-({4-[(4-羥基-2-丁炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺之白色固體。電鍍質譜：415.2$(M+H)^+$

例261

4-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-2-丁炔乙酸鹽

仿例25之方法，由例260步驟3之0.196克（0.444毫莫耳）(3S)-4-[(4-{[4-(乙醯氧基)-2-丁炔基]氧基}苯基)-磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸可得0.086克4-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲硫嗎啉基}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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（224）

醯基）苯氧基]-2-丁炔乙酸鹽之淡褐色不定形固體。電鍍質譜：457.1(M+H)+

例262

(3S)-N-羥基-4-({4-[(6-羥基-2,4-己二炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

仿例260之方法，由步驟1之2,4-己二炔-1,6-二醇可得(3S)-N-羥基-4-({4-[(6-羥基-2,4-己二炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺之淡褐色固體。電鍍質譜：439.1(M+H)+

例263

(3S)-N-羥基-2,2-二甲基-4-{[4-(2,4-戊二炔氧基)苯基]磺醯基}-3-硫嗎啉羧醯胺

仿例258步驟4-6之方法，由步驟4之2,4-戊二炔-1-醇(EP 478,195)可得(3S)-N-羥基-2,2-二甲基-4-{[4-(2,4-戊二炔氧基)苯基]磺醯基}-3-硫嗎啉羧醯胺白色固體。電鍍質譜：408.9(M+H)+

例264

(3S)-4-({4-[(4-氟-2-丁炔基)氧基]苯基}磺醯基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

於含0.300克(0.659毫莫耳)例260步驟1之(3S)-4-({4-[(4-羥基-2-丁炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉羧酸第三丁酯之75毫升二氯甲烷0℃溶液中加入0.17毫升(二乙胺基)硫三氟化物，於室溫下攪拌過夜。以食鹽水中止反應，分離有機層，乾燥以硫酸鎂，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（225）

過濾並真空濃縮。於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝1：10）可得炔丙氟之棕色油。電鍍質譜：457.8$(M+H)^+$

仿例260步驟3-4之方法，將第三丁酯水解得羧酸，再轉為異羥肟酸，（3S）-4-（｛4-[｛4-氟-2-丁炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺淡棕色固體。電鍍質譜：417.3$(M+H)^+$

例265

4-（｛4-[（4-胺基-2-丁炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

步驟1 仿例248步驟2之方法，Mitsunobu偶合0.10克（0.288毫莫耳）（3S）-4-[（4-羥苯基）磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯及0.031克（0.363毫莫耳）2-丁炔-1,4-二醇可得0.078克（3S）-4-（｛4-[（4-羥基-2-丁炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之無色油。

步驟2 於含1.59克（3.85毫莫耳）（3S）-4-（｛4-[（4-羥基-2-丁炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之50毫升二氯甲烷溶液中加入1.34毫升（9.63毫莫耳）三乙胺，再加入0.36毫升（4.62毫莫耳）甲磺醯氯。於室溫下攪拌3小時，稀釋以乙酸。將有機層清洗以5% HCl溶液及水，乾燥以硫酸鎂並過濾濃縮。此化合物可不經純化用於下一步驟。

步驟3 於含上述甲磺酸酯（1.06克，2.16毫莫耳）之12毫升DMF中加入0.168克（2.59毫莫耳）疊氮鈉。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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（226）

拌12小時，稀釋以乙酸乙酯。將有機層清洗以水，乾燥以硫酸鎂，過濾並真空濃縮。於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝1:3）可得0.823克疊氮，（3S）-4-（｛4-[（4-疊氮基-2-丁炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯。

步驟4 於含0.811克（1.852毫莫耳）疊氮之13毫升乙醚及3.5毫升THF中加入0.692毫升（2.777毫莫耳）三丁膦，攪拌4小時。冷卻至-40℃，滴加入含0.647克（2.962毫莫耳）二碳酸二第三丁酯之9毫升乙醚。於-40℃下攪拌1小時，加入飽和重碳酸鈉溶液（10毫升），回溫至室溫並攪拌過夜。將有機層清洗以水，乾燥以硫酸鎂，過濾並濃縮。於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝1:3）可得0.301克NH-胺甲酸甲酯，4-｛[4-（｛4-[（第三丁氧羰基）胺基]-2-丁炔基｝氧基）苯基]磺醯基｝-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯。

步驟5 仿例11之方法，由0.300克（0.586毫莫耳）NH-胺甲酸甲酯可得0.149克NH-胺甲酸羧酸，4-｛[4-（｛4-[（第三丁氧碳基）胺基]-2-丁炔基｝氧基）苯基]磺醯基｝-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸，其可再仿例25之方法轉為0.057克異羥肟酸。吹以氯化氫氣至含NH-胺甲酸異羥肟酸之二氯甲烷溶液可得0.057克4-（｛4-[（4-胺基-2-丁炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺鹽酸鹽。電鍍質譜：414.4$(M+H)^+$

例266

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

五、發明說明（227）

4-[4-（｛3-[（羥胺基）羰基]-2,2-二甲基-4-硫嗎啉基｝磺醯基）苯氧基]-2-丁炔胺甲酸第三丁酯

仿例25之方法，由0.106克（0.213毫莫耳）4-｛[4-（｛4-[（第三丁氧羰基）胺基]-2-丁炔基｝氧基）苯基]磺醯基｝-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸可得0.052克4-[4-（｛3-[（羥胺基）羰基]-2,2-二甲基-4-硫嗎啉基｝磺醯基）苯氧基]-2-丁炔胺甲酸第三丁酯白色固體。電鍍質譜：514.1 $(M+H)^+$

例267

4-[4-（｛3-[（羥胺基）羰基]-2,2-二甲基-4-硫嗎啉基｝磺醯基）苯氧基]-2-丁炔（甲基）胺甲酸第三丁酯

步驟1 於含2.714克（0.01莫耳）三苯膦之21毫升THF及0.41毫升吡啶中加入2.137克（5.174毫莫耳）（3S）-4-（｛4-[（4-羥基-2-丁炔基）氧基]苯基｝磺醯基）-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯（得自例267步驟1），再加入1.716克（5.174毫莫耳）四溴化碳。於室溫攪拌4小時後真空濃縮。於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝1:3）可得1.523克（62％）炔丙溴。

步驟2 於含0.50克（1.050毫莫耳）炔丙溴之5毫升THF中加入5.25毫升（0.010毫莫耳）甲胺於THF之2.0M溶液，再加入0.020克碘化四丁銨。於室溫下攪拌4小時，稀釋以乙醚。將有機層清洗以水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮。於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯；氯仿/甲醇＝9：1）可得0.365克（82％）甲胺，2,2-二甲基-4-[（4-｛[4-（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（228）

胺基）-2-丁炔基]氧基}苯基）磺醯基]-3-硫嗎啉羧酸甲酯無色油。電鍍質譜：427.3(M+H)+

步驟3 於含0.331克（0.777毫莫耳）2,2-二甲基-4-[(4-{[4-(甲胺基)-2-丁炔基]氧基}苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧酸甲酯之5毫升THF中加入9毫克4-二甲胺吡啶，再加入0.186克（0.855毫莫耳）二碳酸二第三丁酯。攪拌4小時後真空濃縮。於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷=1：10～1:3)可得0.344克4-{[4-({4-[(第三丁羧基)(甲基)胺基]-2-丁炔基}氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之淡黃油。電鍍質譜：527.6(M+H)+

步驟4 仿例11及例25之方法，由0.312克（0.593毫莫耳）4-{[4-({4-[(第三丁氧羧基)(甲基)胺基]-2-丁炔基}氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯轉為0.049克異羥肟酸，4-[4-({3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲基-4-硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-2-丁炔(甲基)胺甲酸第三丁酯白色固體。電鍍質譜：528.1(M+H)+

例268

7-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-5-庚炔乙酸酯

步驟1 仿例248步驟1之方法，由5-己炔-1-醇可得6-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-庚炔-1-醇。

仿例243步驟4之方法，Mitsunobu偶合0.775克（2.0毫莫耳）(3S)-4-[(4-羥苯基)磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（229）

嗎啉羧酸第三丁酯（例258步驟3）及0.510克（2.4毫莫耳）6-（四氫-2H-哌喃-2-基氧基）-2-庚炔-1-醇可得0.975克（84%）（3S）-2,2-二甲基-4-[（4-｛[7-（四氫-2H-哌喃-2-基氧基）-2-庚炔基]氧基｝苯基）磺醯基]-3-硫嗎啉羧酸第三丁酯無色油。電鍍質譜：604.2（M+Na）+

步驟2 仿例245步驟1之方法，將0.659克（1.13毫莫耳）（3S）-2,2-二甲基-4-[｛4-｛[7-（四氫-2H-哌喃-2-基氧基）-2-庚炔基]氧基｝苯基）磺醯基]-3-硫嗎啉羧酸第三丁酯之四氫哌喃乙醚切割可得0.472克（84%）（3S）-4-（｛4-[（7-羥基-2-庚炔基）-氧基]苯基｝磺醯基）-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸第三丁酯之無色油。電鍍質譜：498.3（M+H）+

步驟3 將0.452克（0.908毫莫耳）（3S）-4-（｛4-[（7-羥基-2-庚炔基）-氧基]苯基｝磺醯基）-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸第三丁酯之2.6毫升（27毫莫耳）乙酐及0.22毫升（2.7毫莫耳）吡啶，於室溫下攪拌6小時並真空濃縮。於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯：己烷＝1：5）可得0.476克（97%）（3S）-4-[（4-｛[7-（乙醯氧基）-2-庚炔基]氧基｝苯基）磺醯基]-2,2-二甲基-3-嗎啉羧酸第三丁酯之無色油。電鍍質譜：540.0（M+H）+

步驟4 仿例251之方法，由碘化鋰仲介酯切割0.456克（0.845毫莫耳）（3S）-4-[（4-｛[7-（乙醯氧基）-2-庚炔基]-氧基｝苯基）磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸第三丁酯可得0.409克（100%）（3S）-4-[（4-｛[7-（乙醯氧基）

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（230）

-2-庚炔基]氧基}苯基)磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸無色油。電鍍質譜：446.0(M+H)+

步驟5 仿例9之方法，由0.192克(0.398毫莫耳)(3S)-4-[(4-{[7-(乙醯氧基)-2-庚炔基]氧基}苯基)磺醯基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸可得0.125克(63%)7-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-5-庚炔乙酸酯之白色固體。電鍍質譜：499.0(M+H)+

例269

(3S)-N-羥基-4-({4-[(7-羥基-2-庚炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

將0.152克(0.305毫莫耳)7-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)-羰基]-2,2-二甲硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-5-庚炔乙酸酯，3毫升氫氧化銨及3毫升甲醇於室溫下攪拌18小時並真空濃縮。於矽膠柱層析純析(甲醇/二氯甲烷)可得0.09克(65%)(3S)-N-羥基-4-({4-[(7-羥基-2-庚炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺白色固體。電鍍質譜：457.0(M+H)+

例270

(3S, 5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

步驟1 於含0.445克(2.4毫莫耳)75% 1-溴-2-丙醇之2毫升DMF攪拌溶液中，於15分鐘內加入含0.4克(2.0毫莫耳)D-青黴胺鹽酸鹽及0.6毫升(4.0毫莫耳)1,8-二吖雙環并[5.4.0]十一-7-烯之4.0毫升DMF。攪拌3小時，加

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（231）

入0.489克（2.0毫莫耳）4-丁-2-炔氧基苯磺醯氯，0.3毫升（2.0毫莫耳）1,8-二吖雙環并-[5.4.0]十一-7-烯。攪拌18小時，稀釋以乙酸乙酯。將有機層清洗以水及食鹽水，乾燥以$MgSO_4$，過濾並真空濃縮。於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯：己烷＝1：5）可得0.248克（29％）羥酸磺醯胺之無色油。電鍍質譜：430.0$(M+H)^+$

步驟2 於含0.07克（0.163毫莫耳）上述羥酸磺醯胺之1.6毫升THF中加入0.051克（0.195毫莫耳）三苯膦，再加入0.031毫升（0.195毫莫耳）疊氮二羧酸二乙酯。於室溫下攪拌18小時，稀釋以乙酸乙酯。將有機層清洗以水及食鹽水，乾燥以$MgSO_4$，過濾並真空濃縮。純化以製備性TLC（溶離3次以乙酸乙酯/己烷=1：5）可得0.027克（39％）(3S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之無色油。[電鍍質譜：412.2$(M+H)^+$及0.021克（31％）(3S, 5R)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之無色油。[電鍍質譜：412.2$(M+H)^+$]

步驟3 仿例250之方法，碘化鋰仲介酯切割0.384克（0.933毫莫耳）(3S,5R)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯可得0.356克（96％）(3S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧酸之白色固體。電鍍質譜：397.9$(M+H)^+$

步驟4 仿例9之方法，由0.330克（0.829毫莫耳）(3S,5S)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（232）

-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧酸可得0.23克(67%)之(3S,5S)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧醯胺白色固體。電鍍質譜：413.0(M+H)+

例271

(3S,5R)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

步驟1 仿例250之方法，碘化鋰仲介酯切割0.335克(0.814毫莫耳)(3S,5R)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯可得0.305克(94%)(3S,5R)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧酸之白色固體。電鍍質譜：398.0(M+H)+

步驟2 仿例9之方法，由0.28克(0.707毫莫耳)(3S,5R)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧酸可得0.16克(55%)(3S,5R)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧醯胺白色固體。電鍍質譜：413.2(M+H)+

例272

(3S,6S)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2,6-三甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

步驟1 於含1.47克(4.53毫莫耳)3,3'-二硫雙[D-纈胺酸]-二甲酯雙鹽酸鹽之25毫升二氯甲烷，於0℃下加入2.5毫升(18.1毫莫耳)三乙胺，再分批加入2.77克(11.3毫莫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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)

五、發明說明（233）

耳）4-丁-2-炔氧基-苯磺醯氯。於室溫下攪拌22小時後乾燥。加入乙酸乙酯，清洗以1M HCl，水及食鹽水。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾後乾燥，於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯=2:1）可得1.97克（59%）二磺醯胺，3,3'-二硫雙N-[[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基]-D-纈胺酸]二甲酯之白色粉。電鍍質譜：741.0(M+H)+

步驟2 於含3.474克（4.70毫莫耳）3,3'-二硫雙[N-[[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基]-D-纈胺酸]二甲酯，6.5克（46.95毫莫耳）碳酸鉀及30毫升DMF冷卻至0℃，滴加入4.06毫升（46.95毫莫耳）烯丙溴。於室溫下攪拌過夜，稀釋以乙酸乙酯，依次清洗以水及食鹽水。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾後乾燥。於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯（3:1）可得2.97克（77%）3,3'-二硫雙[N-烯丙基-N-[[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基]-D-纈胺酸]二甲酯之白色泡沫。電鍍質譜：821.0(M+H)+

步驟3 於含0.7124克（0.869毫莫耳）3,3'-二硫雙[N-烯丙基-N-[[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基]-D-纈胺酸]二甲酯之10毫升THF中加入0.2毫升水及3.26毫升（13.04毫莫耳）三丁膦。加熱回流20小時真空濃縮，溶於乙酸乙酯，清洗以1M檸檬酸及食鹽水。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯（4:1）可得0.36克（50%）硫醇，（2S)-2-(烯丙基{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-甲基-3-硫烷基丁酸甲酯之黃油。電鍍質譜：412.2(M+H)+

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（234）

步驟4 於含0.4262克（1.037毫莫耳）(2S)-2-(烯丙基{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-甲基-3-硫烷基丁酸甲酯之20毫升環己烷中加入50毫克苄醯過氧化物。加熱回流3小時。冷卻至室溫使真空濃縮，於矽膠柱層析純化 乙酸乙酯(4:1)可得0.222克(52%)C-6硫嗎啉非對映異構物[60:40]，(3S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2,6-三甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之澄清油。電鍍質譜：412.2$(M+H)^+$

步驟5 於含0.1079克（0.2625毫莫耳）(3S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)-苯基]磺醯基}-2,2,6-三甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之2毫升THF及2毫升甲醇中加入1.31毫升（1.31毫莫耳）1M NaOH。加熱回流6小時。冷卻至室溫，加入1N HCl調至pH3-4。萃取以3次以總共150毫升氯仿。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.096克(92%)羧酸，(3S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2,6-三甲基-3-硫嗎啉羧酸之白色粉。電鍍質譜：396.2$(M-H)^-$

步驟6 仿例25之方法，由0.25克（0.63毫莫耳）(3S)-4-(3S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2,6-三甲基-3-硫嗎啉羧酸可得0.114克(44%)異羥肟酸，(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}-N-羥基-2,2,6-三甲基-3-硫嗎啉羧醯胺白色粉。電鍍質譜：413.1$(M+H)^+$

例273

{(2R,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（235）

（羥胺基）羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基}甲基胺甲酸第三丁酯

步驟1 於含8.164克（9.96毫莫耳）3,3'-二硫雙[N-烯丙基-N-[[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基]-D-纈胺酸]二甲酯（得自例272)之300毫升二氯甲烷，於0℃下及黑暗下滴加入含0.51毫升（9.9毫莫耳）溴之25毫升二氯甲烷。攪拌過夜，清洗以飽和硫代硫酸鈉及食鹽水。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。由矽膠驟層析純化（乙酸乙酯（4:1)可得7.03克（72%)溴非對映異構物（2:1)，(3S)-6-(溴甲基）-4-{[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之白色泡沫。電鍍質譜：490.0 & 492.0$(M+H)^+$

步驟2 於含16.45克（0.0336毫莫耳）(3S)-6-(溴甲基）-4-{[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之200毫升DMSO中加入21.87克（0.336莫耳）疊氮鈉。加熱至60℃ 4.5小時，冷卻至室溫，稀釋以1升水並萃取以1升乙醚2次。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾乾燥，於矽膠柱層析純化 乙酸乙酯（4:1)可得13.35克（88%)疊氮之2:1非對映異構物，(3S)-6-(疊氮甲基）-4-{[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之白色泡沫。電鍍質譜：453.1$(M+H)^+$

步驟3 於含13.168克（0.0291莫耳）(3S)-6-(疊氮甲基）-4-{[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部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）

五、發明說明（236）

硫嗎啉羧酸甲酯之200毫升乙醚中，於0.5小時內滴加入8.0毫升（0.03201莫耳）三丁膦。攪拌過夜，冷卻至-50℃並於0.5小時內滴加入含6.99克（0.032莫耳）二碳酸二第三丁酯之30毫升乙醚。1.5小時後加入50毫升飽和重碳酸鈉溶液，移除冰浴。萃取以300毫升乙酸乙酯二次。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮，於矽膠柱層析純化（己烷/乙酸乙酯＝4：1）可得9.91克（65%）2:1胺甲酸酯混液。此非對映異構物可小心由梯度驟層析純化（己烷/乙酸乙酯：20:1～3:1）而分離。極性較低之非對映異構物（（3S,6R）-6-｛[（第三丁氧羰基）胺基]甲基｝-4-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯，電鍍質譜：527.2$(M+H)^+$）可先溶離，再得（（3S,6S）-6-｛[（第三丁氧羰基）胺基]甲基｝-4-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-2,2-二甲-3-硫嗎啉羧酸甲酯。電鍍質譜：527.1$(M+H)^+$.

步驟4 於含3.24克（6.16毫莫耳）（3S,6R）-6-｛（第三丁氧羰基）-胺基]甲基｝-4-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-2,2-二甲-3-硫嗎啉羧酸甲酯之50毫升乙酸乙酯中加入11克（82.2毫莫耳）碘化鋰。加熱回流14小時，冷卻至室溫，加入10毫升水。將水層酸化以1M HCl至pH3-4，萃取以乙酸乙酯。將有機層清洗以水及食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。於矽膠柱層析純化（二氯甲烷/甲醇=10:1）可得2.45克（78%）目的羧酸，（35,6R）-6-｛（（第三丁氧羰基）胺基]甲基）-4-｛（4-（2-丁炔氧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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）

五、發明說明（237）

基）苯基]磺醯基}-2,2-二甲-3-硫嗎啉羧酸之白色泡沫。電鍍質譜：513.3(M+H)+

步驟5 仿例25之方法，由2.42克(4.73毫莫耳)(3S,6R)-6-{[第三丁氧羰基)胺基]甲基}-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸，於矽膠柱層析純化(二氯甲烷/甲醇=10:1)可得0.796克(32%)異羥肟酸，{(2R,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)-羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基}甲胺甲酸第三丁酯白色泡沫。電鍍質譜：528.3(M+H)+

例274

{(2S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基}甲胺甲酸第三丁酯

步驟1 仿例273步驟4之方法，碘化鋰仲介酯切割0.83克(158毫莫耳)(3S,6S)-6-{[(第三丁氧羰基)胺基]甲基}-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯(例273步驟3)可得0.641克(79%)羧酸，(3S,6S)-6-{[(第三丁氧羰基)胺基)甲基}-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸白色泡沫。電鍍質譜：513.2(M+H)+

步驟2 仿例25之方法，由0.639克(1.25毫莫耳)(3S,6S)-6-{[(第三丁氧羰基)胺基]甲基}-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸，於矽膠柱層析純化(二氯甲烷/甲醇=10:1)可得0.359克(54%)異羥肟酸，{(2S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（238）

基｝-5-[(羥胺羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基｝甲胺甲酸第三丁酯之白色泡沫。電鍍質譜：528.3(M+H)+

例275

(3S,6R)-反-6-(胺甲基)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺鹽酸鹽

將0.796克(1.51毫莫耳)｛(2R,5S)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基磺醯基｝-5-[(羥胺基)羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基｝甲基胺甲酸第三丁酯(例273)之30毫升二氯甲烷冷卻至0℃，吹以氯化氫氣3分鐘。密閉瓶子並於室溫攪拌1小時。真空濃縮可得0.674克(96%)(3S,6R)-反-6-(胺甲基)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)-苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺鹽酸鹽棕色固體。電鍍質譜：428.3(M+H)+

例276

(3S,6S)-順-6-(胺甲基)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺鹽酸鹽

仿例275之方法，由0.41克(0.778毫莫耳)例274產物可得0.34克(94%)(3S,6S)-順-6-(胺甲基)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺鹽酸鹽棕色固體。電鍍質譜：428.1(M+H)+

例277

｛(2S,5S)-4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基)磺醯基｝-5-[(羥胺基)羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基)乙酸第三丁酯

步驟1 於含21.1克(0.0285莫耳)3,3'-二硫雙[N-[[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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（239）

(2-丁炔氧基)-苯基]磺醯基]-D-纈胺酸]二甲酯(步驟1，例272)之200毫升DMF中加入11.8克(0.0855莫耳)碳酸鉀，再滴加入18.9克(0.0855莫耳)(E)-4-溴-2-丁烯酸第三丁酯之30毫升DMF。攪拌過夜，稀釋以1升水並萃取以1升乙醚2次。將有機層清洗以食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。於矽膠柱層析純化 乙酸乙酯(4：1)可得22.87(79%)9,14-二甲基(5E,9S,14S,17E)-8,15-雙{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}-2,2,10,10,13,13-六甲基-4-氧-3-噁-11,12-二噻基-8,15-二吖十八-5,17-二烯-9,14,18-三羧酸18-(第三丁酯)棕色油。電鍍質譜：1021.0$(M+H)^+$

步驟2 於含22.87克(0.02241莫耳)9,14-二甲基(5E,9S,14S,17E)-8,15-雙{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}-2,2,10,10,13,13-六甲基-4-氧-3-噁-11,12-二噻基-8,15-二吖十八-5,17-二烯-9,14,18-三羧酸18-(第三丁酯)之300毫升THF中加入30毫升水及90毫升(0.2241莫耳)三丁膦。加熱回流過夜，冷卻至室溫並真空濃縮。溶於乙酸乙酯，清洗以1M檸檬酸及食鹽水。於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。於矽膠柱層析純化(乙酸乙酯(4:1)可得17.63克(77%)硫嗎啉，(3S,6S)-6-[2-(第三丁氧基)-2-氧乙基]-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之棕色油。電鍍質譜：512.2$(M+H)^+$

步驟3 於含2.273克(4.45毫莫耳)(3S,6S)-6-[2-(第三

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（239）

丁氧基）-2-氧乙基]-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯之30毫升乙酸乙酯中加入2.98克（22.2毫莫耳）碘化鋰。加熱回流20小時，冷卻至室溫。加入水（100毫升），將水層酸化以1M HCl至pH3-4。萃取以200毫升乙酸乙酯（x2）。將有機層清洗以水，飽和硫代硫酸鈉及食鹽水。加入硫酸鈉以乾燥有機層，過濾並真空濃縮，於矽膠柱層析純化（二氯甲烷/甲醇＝10:1)可得1.535克（69%)單酸，（3S,6S)-6-[2-(第三丁氧基)-2-氧乙基]-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸之黃粉。電鍍質譜：496 $(M-H)^-$ 及0.2克（11%)二酸，（3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6-(羧甲基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸之黃色粉。電鍍質譜：440$(M-H)^-$.

步驟4 仿例25之方法，由0.201克（0.404毫莫耳)(3S,6S)-6-[2-(第三丁氧基)-2-氧乙基]-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸，於矽膠柱層析純化（二氯甲烷/甲醇＝19:1)可得0.074克（36%)異羥肟酸，{((3S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基)磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基}乙酸第三丁酯白色粉。電鍍質譜：513.1$(M+H)^+$

例278

{(3S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基}乙酸

於含0.056克（0.1092毫莫耳）{(3S,5S)-4-{[4-(2-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（241）

丁炔氧基）苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基}乙酸第三丁酯（例277）之2毫升二氯甲烷加入2毫升二氯乙酸。2小時使真空濃縮可得0.052克（96%）羧酸，{(2S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基}乙酸之淡色粉。電鍍質譜：457.1$(M+H)^+$

例279

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-6-[2-(羥胺基)-2-氧乙基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉竣醯胺

仿例25之方法，由0.6967克（1.58毫莫耳）例277之二羧酸，(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基)磺醯基}-6-(羧甲基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉竣酸，於矽膠柱層析純化（二氯甲烷/甲醇＝10：1）可得0.093克（12%）二異羥肟酸，(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-6-[2-(羥胺基)-2-氧乙基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺之淡色粉。電鍍質譜：471.9$(M+H)^+$

例280

(3S,6S)-6-(2-胺基-2-氧乙基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

步驟1 仿例278之方法，由2.33克（4.55毫莫耳）(3S,6S)-6-[2-(第三丁氧基)-2-氧乙基]-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯（步驟2，例277）可得1.92克（93%）羧酸，[(2S,5S)-4-{[4-(2-丁

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（242）

炔氧基）苯基]磺醯基}-5-(甲氧羰基)-6,6-二甲硫嗎啉基]乙酸白色固體。電鍍質譜：454.1(M-H)⁻

步驟2 於含1.21克(2.66毫莫耳)[(2S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)-苯基]磺醯基}-5-(甲氧羰基)-6,6-二甲硫嗎啉基]乙酸之15毫升DMF加入0.884克(6.64毫莫耳)1-羥苯並三唑水合物(HOBT)，再加入1.53克(7.98毫莫耳)1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞醯胺鹽酸鹽(EDC)。於室溫攪拌1小時，加入3毫升28%氫氧化銨。攪拌過夜，稀釋以乙酸乙酯。將有機層清洗以5% HCl溶液，水及飽和重碳酸鈉溶液，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮可得0.83克(69%)醯胺，(3S,6S)-6-(2-胺基-2-氧乙基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯黃油。電鍍質譜：455.1(M+H)⁺

步驟3 仿例273步驟4之方法，碘化鋰仲介酯切割0.825克(1.82毫莫耳)(3S,6S)-6-(2-胺基-2-氧乙基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯可得0.65克(81%)羧酸，(3S,6S)-6-(2-胺基-2-氧乙基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸粘稠油。電鍍質譜：441.1(M+H)⁺。

步驟4 仿例25之方法，由0.077克(0.175毫莫耳)(3S,6S)-6-(2-胺基-2-氧乙基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸，於矽膠柱層析純化(二氯甲烷/甲醇=10:1)可得0.043克(54%)異羥肟酸，(3S,6S)-6-(2-胺基-2-氧乙基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（243）

苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺之淡色扮。電鍍質譜：455.1(M+H)+

例281

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6-[2-(二甲胺基)-2-氧乙基]-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

步驟1 於含1.535克(3.09毫莫耳)(3S,6S)-6-[2-(第三丁氧基)-2-氧乙基]-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸(例277)之15毫升二氯甲烷依次加入0.43毫升(3.09毫莫耳)三乙胺，0.905克(3.55毫莫耳)雙(2-氧-3-噁唑啶基)膦醯氯，0.493克(3.09毫莫耳)鄰-苄羥胺及1.29毫升(9.27毫莫耳)三乙胺。攪拌過夜，真空濃縮，分層於乙酸乙酯及飽和重碳酸鈉溶液。將有機層清洗以水及食鹽水。加入硫酸鈉以乾燥有機層，過濾並真空濃縮，於矽膠柱層析純析(己烷/乙酸乙酯＝4:1)可得1.5克(81%)(2S, 5S)-5-{[(苄氧基)胺基]羰基}-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6,6-二甲基-硫嗎啉基)乙酸第三丁酯白色固體。電鍍質譜：603.1(M+H)+

步驟2 仿例278之方法，由0.3237克(0.538毫莫耳)((2S, 5S)-5-{[(苄氧基)胺基]羰基}-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6,6-二甲基-硫嗎啉基)乙酸第三丁酯可得0.294克(100%)羧酸，((2S,5S)-5-{[(苄氧基)胺基]羰基}-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6,6-二甲基-硫嗎啉基)乙酸白色固體。電鍍質譜：547.0(M+H)+

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（244）

步驟3 於含0.283克（0.518毫莫耳）((2S,5S)-5-{[(苄氧基)胺基]羰基}-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6,6-二甲基-硫嗎啉基)乙酸之15毫升DMF中加入0.083克（0.662毫莫耳）1-羥基-苯并三唑水合物（HOBT），再加入0.132克（0.689毫莫耳）1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞醯胺鹽酸鹽（EDC）。於室溫攪拌1小時，加入3毫升之二甲胺於THF之3M溶液。攪拌過夜，稀釋以乙酸乙酯。將有機層清洗以HCl，水及飽和重碳酸鈉溶液，乾燥以硫酸鈉，過濾並真空濃縮可得0.14克（47%）醯胺，(3S,6S)-N-(苄氧基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6-[2-(二甲胺基)-2-氧乙基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺之澄清油。電鍍質譜：574.1$(M+H)^+$

步驟4 於含0.064克（0.1116毫莫耳）(3S,6S)-N-(苄氧基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6-[2-(二甲胺基)-2-氧乙基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺之0.8毫升三氯乙酸冷卻至0℃，加入0.335毫升（0.335毫莫耳）參（三氯乙酸鹽）硼之1.0M溶液。攪拌2小時，真空濃縮，於矽膠柱層析純化（二氯甲烷/甲醇＝10：1）可得0.51克（94%）異羥肟酸，(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6-[2-(二甲胺基)-2-氧乙基]-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺棕色粉。電鍍質譜：484.1$(M+H)^+$

例282

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-6-[2-(4-嗎啉基)-2-氧乙基]-3-硫嗎啉羧

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（245）

醯胺

步驟1 將0.179克（0.327毫莫耳）例281步驟2 產物，（（2S，5S）-5-｛[（苄氧基）胺基]羰基｝-4-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-6,6-二甲硫嗎啉基）乙酸，溶於5 毫升DMF，加入0.096毫升（0.69毫莫耳）三乙胺，50毫克DMAP，0.031毫升（0.36毫莫耳）嗎啉及0.078毫升（0.36毫莫耳）二苯膦醯疊氮。攪拌12小時，分層於乙酸乙酯及水。將有機層清洗以食鹽水，於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。於矽膠柱層析純化（己烷/乙酸乙酯＝1：1）可得0.1586克（79%）（3S,6S）-N-（苄氧基）-4-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-2,2-二甲基-6-[2-（4-嗎啉基）-2-氧乙基]-3-硫嗎啉羧醯胺之淡色固體。電鍍質譜：616.4 $(M+H)^+$

步驟2 仿例281步驟4 之方法，由0.1431克（0,233毫莫耳）（3S,6S）-N-（苄氧基）-4-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-2,2-二甲基-6-[2-（4-嗎啉基）-2-氧乙基]-3-硫嗎啉羧醯胺可得0.1014克（83%）異羥肟酸，（3S,6S）-4-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2-二甲基-6-[2-（4-嗎啉基）-2-氧乙基]-3-硫嗎啉羧醯胺棕色固體。電鍍質譜：523.8 $(M-H)^-$.

例283

（3S,6S）-4-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2-二甲基-6-[2-（4-甲基-1-六氫吡咔基）-2-氧乙基]-3-硫嗎啉羧醯胺鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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）

五、發明說明（246）

步驟1 仿例282步驟1 之方法，由0.234克（0.428毫莫耳）例281步驟2 產物，（(2S,5S)-5-{[(苄氧基)胺基]羰基}-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6,6-二甲基-硫嗎啉基)乙酸及0.052毫升（0.47毫莫耳）1-甲基六氫吡啡，於矽膠柱層析純化（二氯甲烷/甲醇二20:1)可得0.23克（86.1%)(3S,6S)-N-(苄氧基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-6-[2-(4-甲基-1-六氫吡啡基)-2-氧乙基]-3-硫嗎啉羧醯胺白色固體。電鍍質譜：629.1(M+H)+

步驟2 於含0.2克（0.3185毫莫耳)(3S,6S)-N-(苄氧基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-6-[2-(4-甲基-1-六氫吡啡基)-2-氧乙基]-3-硫嗎啉羧醯胺之3毫升乙酸冷卻至0℃，加入0.96毫升（0.96毫莫耳）參（三氯乙酸鹽)硼之1.0M溶液。攪拌2 小時，真空濃縮，於矽膠柱層析純化（二氯甲烷/甲醇＝10:1)可得自由鹼，將其溶於3 毫升甲醇。將溶液冷卻至0℃，吹以氯化氫氣2 分鐘。真空濃縮得0.12克（66%)(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-N-羥基-2,2-二甲基-6-[2-(4-甲基-1-六氫吡啡基)-2-氧乙基]-3-硫嗎啉羧醯胺鹽酸鹽之棕色粉。電鍍質譜：539.0(M+H)+

例284

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6-(2-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基}-2-氧乙基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格(210×297 公釐)

五、發明說明（247）

步驟1 仿例282步驟1之方法，由0.234克（0.428毫莫耳(2S,5S)-5-{[(苄氧基)胺基]羰基}-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6,6-二甲硫嗎啉基)乙酸及0.052毫升(0.47毫莫耳)N,N-二甲基-伸乙二胺，於矽膠柱層析純化(二氯甲烷/甲醇＝20:1)可得0.129克(49%)(3S,6S)-N-(苄氧基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6-(2-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基}-2-氧乙基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺白色固體。電鍍質譜：617.0$(M+H)^+$

步驟2 仿例283步驟2之方法，由0.111克(0.18毫莫耳)(3S,6S)-N-(苄氧基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6-(2-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基}-2-氧乙基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺可得0.051克(50%)目的鹽酸鹽，(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)-苯基]磺醯基}-6-(2-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基}-2-氧乙基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺鹽酸鹽之棕色粉。電鍍質譜：527.0$(M+H)^+$

例285

(3S,6S)-6-{[(第三丁氧羰基)胺基]甲基}-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯

於含0.6138克(1.35毫莫耳)例280步驟1產物，[(2S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-5-(甲氧羰基)-6,6-二甲硫嗎啉基]乙酸，之10毫升第三丁醇中加入0.188毫升(1.35毫莫耳)三乙胺及0.291毫升(1.35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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（248）

莫耳）二苯膦醯疊氮。加熱回流12小時，冷卻至室溫，真空濃縮，於矽膠柱層析純化（己烷/乙酸乙酯＝4:1）可得0.414克（58%）胺甲酸酯，（3S,6S）-6-｛[（第三丁氧羰基）胺基]甲基｝-4-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-2,2-三甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯。電鍍質譜：527.1 $(M+H)^+$.

例286

（4S）-3-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-N-羥基-5,5-二甲基-1,3-噻唑啶-4-羧醯胺

步驟1 於含4.3克（32.3毫莫耳）5,5-二甲基-1,3-噻唑啶-4-羧酸（J Med. Chem.1989,32(2),466-472.）之30毫升二噁烷：水（2：1）含4.9毫升（35.5毫莫耳）三乙胺室溫溶液中加入7.9克（32.3毫莫耳）4-丁炔氧苯磺醯氯。於25℃攪拌18小時。稀釋以乙酸乙酯並清洗以1N HCl（3X）。將有機層乾燥以無水硫酸鎂並真空濃縮可得泡沫，於矽膠柱層析純化（甲醇/二氯甲烷）可得（4S）-3-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-5,5-二甲基-1,3-噻唑啶-4-羧酸白色固體。電鍍質譜：368.1$(M-H)^-$

步驟2 於含草醯氯（4.5毫升之二氯甲烷2M溶液）之二氯甲烷，於0℃下加入DMF（0.69毫升）。15分鐘後加入含（4S）-3-｛[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-5,5-二甲基-1,3-噻唑啶-4-羧酸之DMF，於室溫攪拌1小時。於另一個瓶中將9.4毫升三乙胺加至含3.13克羥胺鹽酸鹽之97毫升四氫呋喃及24毫升水0℃混液。於0℃下攪拌15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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（249）

鐘，一次加入醯氯溶液，回溫至室溫並攪拌18小時。加入乙酸乙酯及重碳酸鈉溶液。將有機層清洗以飽和重碳酸鈉溶液，乾燥以無水碳酸鉀。真空濃縮並碾製以乙醚/二氯甲烷可得(4S)-3-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-5,5-二甲基-1,3-噻唑啶-4-羧醯胺白色粉(1.2克)。電鍍質譜：385.3$(M+H)^+$

例287

4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-4-[(羥胺基)羰基]-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

步驟1 將4-胺基-1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶羧酸(1.0克，4.09毫莫耳)之二噁烷(5毫升)及水(2.5毫升)處理以三乙胺(0.63毫升，4.5毫莫耳)及0.8毫升5N NaOH，加入4-(2-丁炔氧基)苯磺醯氯(1.0克，4.09毫莫耳)。40小時後，加入乙酸乙酯及1N HCl。將有機層清洗以1N HCl(x2)及食鹽水(x1)，乾燥以無水硫酸鎂可得油(0.98克)，於矽膠柱層析純化(二氯甲烷/甲醇)可得1-(第三丁氧羰基)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-4-六氫吡啶羧酸白色粉(0.36克)。電鍍質譜：453.1$(M+H)^+$.

步驟2 將草醯氯(0.70毫升之二氯甲烷2M溶液)之二氯甲烷(1毫升)，於0℃加入二甲基甲醯胺(0.11毫升)。15分鐘後，加入1-(第三丁氧羰基)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-胺基)-4-六氫吡啶羧酸(0.315克，0.70毫莫耳)之二甲基甲醯胺，於室溫攪拌1小時。於另一

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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)

五、發明說明（250）

個瓶中將1.46毫升三乙胺加至含0.486克羥胺鹽酸鹽之15毫升四氫呋喃及3.7毫升水0℃混液。於0℃下攪拌15分鐘，一次加入醯氯溶液，回溫至室溫並攪拌18小時。加入乙酸乙酯及重碳酸鈉溶液。將有機層清洗以飽和重碳酸鈉溶液（3X），乾燥以無水碳酸鉀。真空濃縮可得4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-4-[(羥胺基)羰基]-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯之硬泡沫（0.142克）。電鍍質譜：468.2$(M+H)^+$.

例288

4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-4-六氫吡啶羧醯胺

於含例287之4-({([4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-4-[(羥胺基)羰基]-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯（0.114克）之二噁烷（1毫升）中加入4N HCl之二噁烷（2毫升）。4小時後真空濃縮。碾製以二氯甲烷及乙醚可得4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-4-六氫吡啶羧醯胺之摻白色粉。電鍍質譜：368.2$(M+H)^+$.

例289

1-苄醯基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-11,4-二吖庚環-5-羧醯胺

步驟1 於含1,4-二吖庚環-5-羧酸第三丁酯（WO98/08823）（4.5克，22.5毫莫耳）之二噁烷（225毫升）中加入水（200毫升）及1N NaOH（22.5毫升）。加入二碳酸二第三丁酯（4.91克，22.5毫莫耳）。18小時後加入三乙胺（9.4毫升

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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）

五、發明說明（ 251 ）

，67毫莫耳），4-二甲胺吡啶（0.274克，2.25毫莫耳）及4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯氯（6.61克，27毫莫耳）。攪拌過夜，加入1N HCl(100毫升)並萃取以二氯甲烷。將結合有機萃取液乾燥以無水碳酸鉀並真空濃縮。於矽膠柱層析純化（二氯甲烷/甲醇）可得黃色玻璃（4.52克）。於矽膠柱層析純化（己烷/乙酸乙酯）可得4-｛[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-1,4-二吖庚環-1,5-二羧酸二第三丁酯之玻璃（0.83克）。電鍍質譜：509.3$(M+H)^+$

步驟2 將4-｛[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-1,4-二吖庚環-1,5-二羧酸二第三丁酯（0.83克，1.63毫莫耳）於25℃下處理以2N HCl之二噁烷（30毫升）2小時，真空濃縮可得4-｛[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-1,4-二吖庚環-5-羧酸第三丁酯。電鍍質譜：409.3(M+H)

步驟3 將4-｛[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-1,4-二吖庚環-5-羧酸第三丁酯（0.425克，0.96毫莫耳）之二氯甲烷（10毫升），於25℃下處理以三乙胺（0.28毫升，2.02毫莫耳），再加入苄醯氯（0.12毫升，1.06毫莫耳）及二甲胺吡啶（10毫克）。18小時後可得1-苄醯基-4-｛[4-(2-丁炔氧基）苯基]磺醯基｝-1,4-二吖庚環-5-羧酸第三丁酯。^{1}H NMR(dmso-d_6,300MHz)：1.24(s,9H,t-bu)，1.82(s,3H,CH_3)，2.0-4.0(m,8H,CH_2)，4.65(s,1H,CH)，4.85(s,2H,CH_2)，7.0-7.9(m,9H,ArH)。處理以三氟乙酸（4毫升）之二氯甲烷（10毫升）6小時，真空濃縮，由矽膠柱層析純化（二氯甲烷/甲醇），可得1-苄醯基-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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（252）

{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1,4-二吖庚環-5-羧酸泡沫（0.328克）。

步驟4 將草醯氯（0.72毫升之二氯甲烷2M溶液）之二氯甲烷（1毫升），於0℃下加入二甲基甲醯胺（0.11毫升）。15分鐘後，加入1-苄醯基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1,4-二吖庚環-5-羧酸（0.328克，0.718毫莫耳）之二甲基甲醯胺，於室溫下攪拌1小時。

於另一個瓶中將1.5毫升三乙胺加至含0.50克羥胺鹽酸鹽之15.4毫升四氫呋喃及3.8毫升水0℃混液。於0℃下攪拌15分鐘，一次加入醯氯溶液，回溫至室溫並攪拌18小時。加入乙酸乙酯及重碳酸鈉溶液。將有機層清洗以飽和重碳酸鈉溶液（3X），乾燥以無水碳酸鉀。真空濃縮可得稠膠（0.35克），於矽膠柱層析純化（二氯甲烷/甲醇）可得摻白色泡沫（0.22克），碾製以乙醚可得1-苄醯基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}-N-羥基-1,4-二吖庚環-5-羧醯胺摻白色粉（0.173克）。電鍍質譜：472.3$(M+H)^+$

例290

1-苄基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-二吖庚環-5-羧醯胺

步驟1 於含例289步驟2產物，4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1,4-二吖庚環-5-羧酸第三丁酯（0.37克，0.84毫莫耳）之甲醇溶液（10毫升）加入三乙胺（0.25毫升，1.8毫莫耳），苄溴（0.11毫升，0.92毫莫耳）及觸媒量

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

五、發明說明（253）

碘化四丁銨。18小時後加入5%重碳酸鈉溶液，萃取以二氯甲烷（4X）。將結合有機萃取液乾燥以無水硫酸鎂並真空濃縮可得油（0.51克）。於矽膠柱層析純化可得1-苄基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1,4-二吖庚環-5-羧酸第三丁酯之無色油（0.34克）。

步驟2 於含1-苄基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1,4-二吖庚環-5-羧酸第三丁酯（034克，0.68毫莫耳）之二氯甲烷（2毫升），於0℃加入三氟乙酸（1.23毫升）。2.5小時後回溫至25℃，再加入1毫升二氟乙酸。18小時後，真空濃縮可得1-苄基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1,4-二吖庚環5-羧酸白色粉。電鍍質譜：443.4 $(M+H)^+$

步驟3 仿例289步驟之方法，將1-苄基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1,4-二吖庚環-5-羧酸（0.68毫莫耳）轉為1-苄基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-二吖庚環-5-羧醯胺（0.169克）可得白色固體。電鍍質譜：458.2 $(M+H)^+$

例291

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基)磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-1,4-二吖庚環-1-羧酸第三丁酯

步驟1 仿例290步驟2之方法，將2.86克（5.78毫莫耳）4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1,4-二吖庚環-1,5-二羧酸二第三丁酯（得自例289步驟1）轉為4-{[4-(2-丁炔氧基)-苯基]磺醯基}-1,4-二吖庚環-5-羧酸，於矽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

五、發明說明（254）

膠柱層析純化可得黃色固體。電鍍質譜：353.1(M+H)+

步驟2 於含4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1,4-二吖庚環-5-羧酸（2.9毫莫耳）之二噁烷（30毫升）及水（30毫升）中加入1N NaOH(9毫升)。加入二碳酸二第三丁酯（0.63克，2.9毫莫耳）。18小時後加入1N HCl(15毫升)，萃取以二氯甲烷（3X）。將有機層於硫酸鈉下乾燥並真空濃縮可得4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1,4-二吖庚環-5-羧酸-1-羧酸第三丁酯棕色泡沫（1.24克）。

步驟3 於含4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1,4-二吖庚環-5-羧酸-1-羧酸第三丁酯（0.74克，1.6毫莫耳）之二甲基甲醯胺（8毫升），於0℃下加入1-羥苯并三唑（0.39克，2.9毫莫耳）及1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞醯胺（0.56克，2.9毫莫耳）。45分鐘後，加入50%羥胺溶液（0.26毫升）。2小時後，稀釋以乙酸乙酯及水。將水層萃取以乙酸乙酯（3X）。將結合有機萃取液清洗以重碳酸鈉溶液（3X）及水（4X）。將有機層於無水硫酸鈉下乾燥並真空濃縮可得4-{[4-(2-丁炔氧基)-苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-1,4-二吖庚環-1-羧酸第三丁酯（0.62克）。電鍍質譜：468.1(M+H)+

例292

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-二吖庚環-5-羧醯胺

將例291產物，4-{[4-(2-丁炔氧基)-苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-1,4-二吖庚環-1-羧酸第三丁酯

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（255）

（0.32克，0.68毫莫耳），加入4N HCl之二噁烷（9毫升）。10分鐘後真空濃縮。碾製以乙醚可得4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-]-1,4-二吖庚環-5-羥醯胺摻白色粉（0.27克）。電鍍質譜：398.2(M+H)+

例293

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1-甲基-1,4-二吖庚環-5-羧醯胺

將三乙胺（0.08毫升）加至含例292產物，4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-二吖庚環-5-羧醯胺（0.10克），之甲醇（6毫升）中，冷卻至0℃。加入碘甲烷（0.025毫升）。30分鐘後回溫至25℃。20分鐘後，再加入碘甲烷（0.02毫升）及三乙胺（0.015毫升）。18小時後稀釋以二氯甲烷及水。將水層清洗以二氯甲烷（3X）。將有機層於無水硫酸鈉下乾燥並真空濃縮。將上物結合以先前之物，於矽膠柱層析純化可得4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1-甲基-1,4-吖庚環-5-羧醯胺（0.067克）。電鍍質譜：382.2(M+H)+

例294

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-噻庚因-5-羧醯胺

步驟1 於D, L-高半胱胺酸（6.69克，49.4毫莫耳）中加入2N KOH(32毫升），冷卻至0℃。滴加入2-溴乙醇（4.2毫升，59.3毫莫耳）之乙醇（56毫升），回溫至25℃。18小時後酸化至pH5並濃縮可得2-(胺基)-4-[(2-羥乙基)

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（256）

硫烷基]丁酸（WO9808823)白色膏。加入水（110毫升）及二噁烷（110毫升）及三乙胺（20.7毫升，148毫莫耳），加入4-(2-丁炔氧基)苯基磺醯氯（14.2克，54.3毫莫耳）。20小時後酸化至pH1以1N HCl並萃取以二氯甲烷（3X)。將有機層於硫酸鈉下乾燥並真空濃縮可得2-({[4-(2-丁炔氧基)-苯基]磺醯基}胺基)-4-[(2-羥乙基)硫烷基]丁酸之油（20.8克)。電鍍質譜：385.8$(M-H)^-$。

步驟2 於2-({([4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-4-[(2-羥乙基)硫烷基]丁酸（20.8克)之乙醚及甲醇中滴加入三甲矽烷二疊氮甲烷（25毫升，2.0M於己烷)。真空濃縮，將油於矽膠柱層析純化（己烷/乙酸乙酯)可得2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]-磺醯基}-胺基)-4-[(2-羥乙基)硫烷基]丁酸甲酯淡黃油（6.68克)。電鍍質譜：401.9$(M+H)^+$

步驟3 於含2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-4-[(2-羥乙基)-硫烷基]丁酸甲酯（5.5克，13.7毫莫耳）之四氫呋喃（100毫升)加入三苯膦（4.3克，16.4毫莫耳)。滴加入疊氮二羧酸二乙酯（2.4毫升，15.1毫莫耳)。2小時後真空濃縮可得油，於矽膠柱層析純化（己烷/乙酸乙酯)可得4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1,4-噻庚因-5-羧酸甲酯白色固體（4.04克)。熔點95-98C。電鍍質譜：384.0$(M+H)^+$。

步驟4 於含4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1,4-噻庚因-5-羧酸甲酯（0.27克，0.7毫莫耳)中加入5N

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（257）

NaOH（7毫升）及甲醇（7毫升）。加熱回流5分。冷卻至25℃，以1N HCl酸化至pH1。萃取以二氯甲烷（3X），將結合有機萃取液於硫酸鈉下乾燥。真空濃縮可得4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1,4-噻庚因-5-羧酸之白色粉（0.26克）。電鍍質譜：370.0$(M+H)^+$.

步驟5 於含4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-1,4-噻庚因-5-羧酸（0.23克，0.62毫升）之二甲基甲醯胺（35毫升），於0℃處理以1-羥苯并三唑（0.15克，1.1毫莫耳）及1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞醯胺（0.21克，1.1毫莫耳）。45分後，滴加入50%羥胺溶液，回溫至25℃。72小時後，加入乙酸乙酯及水，將有機層清洗以乙酸乙酯（3X）。將結合有機萃取液於硫酸鈉下乾燥，並真空濃縮可得4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-噻庚因-5-羧醯胺之硬白色泡沫（0.20克）。電鍍質譜：385$(M+H)^+$.

例328

(2R)-5-(乙醯胺基)-2-({[4-(丁-2-炔氧基)苯基]磺醯}胺基)-N-羥戊醯胺

步驟A (2R)-5-(第三丁氧羰胺基)-2-({[4-(丁-2-炔氧基)苯基]-磺醯基}胺基)-N-羥基戊酸

將D-Orn(Boc)（4.0克，17.2毫莫耳）溶於二㗁烷（20毫升）及水（20毫升），加入4-丁-2-炔氧基-苯磺醯氯（4.0克，16.4毫莫耳）及三乙胺（4.4毫升，31.6毫莫耳）。於室溫下攪拌18小時。蒸發溶劑後溶於乙酸乙酯，清洗以

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（258）

食鹽水，乾燥以$MgSO_4$並濃縮。粗產物可直接用於步驟B。

步驟B. 偶合磺醯化胺基酸至羥胺樹脂

將4-O-甲羥胺-苯氧甲基共聚物（苯乙烯-1%-二乙烯-苯）樹脂[1]（20.0克，1.1meq/克）置於250毫升固相合成管（Chem Glass)並懸浮於DMF(100毫升）。加入D-2-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯胺基)-5-第三丁氧羰胺戊酸（9克，1.0eq.)，HOBt(16.2克，6.0eq.)及DIC(12.5毫升，4.0eq.)。於室溫及軌道轉器中搖晃16小時。過濾並清洗以DMF(3x50毫升)，DCM(3x50毫升)，MeOH(2x50毫升)及DCM(2x50毫升)。將樹脂於室溫真空乾燥。

步驟C.除去Boc基

將步驟B乾燥樹脂置於250毫升固相合成管，加入2,6-二甲吡啶（15M溶液於DCM，50毫升），再加入三甲矽烷-三氟甲磺酸鹽（1.0M溶液於DCM，50毫升）。搖晃0.5小時，過濾並將樹脂清洗以DCM(2x50毫升)。加入2,6-二甲吡啶（1.5M溶液於DCM,50毫升），再加入三甲矽烷三氟甲磺酸鹽（1.0M溶液於DCM，50毫升），再攪拌30分鐘，過濾並將樹脂清洗以DCM(2x50毫升)，DMF(3x50毫升)，DCM(3x50毫升)，MeOH(2x50毫升)及DCM(2x50毫升)。將樹脂於室溫真空乾燥。

步驟D: 醯化鄰支鍵

將步驟C之樹脂分至24空的25毫升SPE管柱（Jones Chromatography USA, Inc. Part #120-1024-H)並懸浮於DMF(4毫升)。於第一管中加入乙酸（76微升，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（259）

2.0eq.），HOBt（541毫克，6.0eq.）及DIC（417微升，4.0eq.）。於室溫及軌道轉器中搖晃16小時。過濾並清洗以DMF（3x20毫升），DCM（3x20毫升），MeOH（2x20毫升）及DCM（2x20毫升）。

步驟E：自樹脂切割產物

將步驟D之樹脂懸浮於DCM（1.0毫升），加入TFA（1.0毫升）。於室溫下攪拌1小時。過濾並將樹脂清洗以DCM（2x1毫升）。結合濾液及洗液，於Savant SpeedVac下濃縮乾燥。加入MeOH（1毫升）後濃縮。將粗產物由反相HPLC依例62B方法純化。

下表2之異羥肟酸化合物可依例328之方法，使用D-Orn(Boc)或D-Lys(Boc)及步驟D之酸：乙酸，5-苯并咪唑羧酸，苄酸，4-溴苄酸，丁酸，3-氯噻吩-2-羧酸，4-氯苄酸，環己烷羧酸，3,4-二氯苯基乙酸，2,5-二甲基-3-呋酮酸，3,5-二甲異噁唑-4-羧酸，氫苯烯丙酸，異菸鹼酸，菸鹼酸，鄰-甲氧苯胺酸，對-甲氧苯胺酸，對-硝苯乙酸，苯乙酸，3-哇啉羧酸，3-噻吩羧酸，反-苯烯丙酸及油酸。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（260）

表 2

實施例	R	HPLC停留時間5(分	MS3 (M+H)
328	D-Orn(Ac)	1.91	398
329	D-Orn(5-苯并咪唑基)	1.98	500
330	D-Orn(苄醯基)	2.33	460
331	D-Orn(4-溴苄醯基)	2.59	539
332	D-Orn(丁醯基)	2.12	426
333	D-Orn(3-氯噠吩-2-羰基)	2.43	501
334	D-Orn(4-氯苄醯基)	2.55	494
335	D-Orn(環己羰基)	2.44	466
336	D-Orn(2,5-二甲基-3-呋喃醯基)	2.74	543
337	D-Orn(3,4-二氯苯乙醯基)	2.45	478
338	D-Orn(3,5-二甲異噁唑-4-羰基)	2.18	479
339	D-Orn(氫苯丙烯醯基)	2.48	488
340	D-Orn(異菸鹼基)	1.78	461
341	D-Orn(菸鹼基)	1.81	461
342	D-Orn(鄰-甲氧苄醯基)	2.41	490
343	D-Orn(對-甲氧苄醯基)	2.36	490

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明 (261)

344	D-Orn(對-硝苄醯基)	2.45	519
345	D-Orn(苯乙醯基)	2.38	474
346	D-Orn(3-喹啉羰基)	2.06	511
347	D-Orn(3-噠吩羰基)	2.28	466
348	D-Orn(苯丙烯醯基)	2.52	486
349	D-Lys(5-苯并咪唑基)	2.01	514
350	D-Lys(苄醯基)	2.39	474
351	D-Lys(4-溴苄醯基)	2.65	553
352	D-Lys(3-氯噠吩-2-羰基)	2.5	515
353	D-Lys(4-氯苄醯基)	2.61	509
354	D-Lys(環己羰基)	2.49	480
355	D-Lys(3,4-二氯苯乙醯基)	2.63	557
356	D-Lys(2,5-二甲基-3-呋喃醯基)	2.51	492
357	D-Lys(3,5-二甲異噁唑-4-羰基)	2.22	493
358	D-Lys(氫苯丙烯醯基)	2.51	502
359	D-Lys(異於鹼基)	2.01	475
360	D-Lys(鄰-甲氧苄醯基)	2.47	504
361	D-Lys(對-甲氧苄醯基)	2.41	504

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (262)

362	D-Lys(對-硝苄醯基)	2.5	533
363	D-Lys(苯乙醯基)	2.42	488
364	D-Lys(3-喹啉羰基)	2.1	525
365	D-Lys(3-噠呔羰基)	2.33	480
366	D-Lys(苯丙烯醯基)	2.57	500
367	D-Orn(Z-十八烷-9-烯醯基)	4.35	620

5LC條件：Hewlett Packard 1100；YMC ODS-A 4.6mm × 50mm 5u 柱於23℃；10uL注射；溶劑A：0.05% TFA／水；溶劑B：0.05% TFA／乙腈；梯度：時間 0：98% A；0.5分：98% A；4.5分：5% A，5.0分：5% A。流速2.5毫升／分；偵測：220及254nm DAD

例368

N-[(4R)-4-({[4-(丁-2-炔氧基)苯磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]噠呔-2-羧醯胺

步驟A：將例328步驟A所製得(2R)-2-(4-丁-2-炔氧基-苯磺醯胺基)-5-第三丁氧胺鄰-第三丁基羥醯胺(10克，22.7毫莫耳)溶於DCM(100毫升)，依次加入HOBt(3.7克，27.4毫莫耳)，鄰-第三丁基羥胺鹽酸鹽(4.2克，33.4毫莫耳)，二乙胺(9.4毫升，67毫莫耳)及EDC(5克，32.2毫莫耳)。於室溫攪拌16小時，稀釋以乙酸乙酯並清洗以水，乾燥以$MgSO_4$後濃縮。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（263）

步驟B：（2R）-2-（4-丁-2-炔氧基-苯磺醯胺基）-5-胺戊酸鄰-第三丁基羥醯胺

將步驟A之物溶於2,6-二甲吡啶（1.5M於DCM,33毫升，50毫莫耳），加入三甲矽烷三氟甲磺酸鹽（1.0M於DCM,33毫升，33毫莫耳）。攪拌2小時，稀釋以乙酸乙酯，並清洗以水及飽和重碳酸鈉溶液。將有機層乾燥以$MgSO_4$後濃縮。

步驟C：N-[（4R）-4-（{[4-（丁-2-炔氧基）苯基]磺醯基}胺基）-5-（鄰-第三丁基羥胺基）-5-氧戊基]嘧吩-2-羧醯胺

將步驟B之物（102毫克，0.25毫莫耳）溶於DCM（2毫升）。加入三乙胺（104微升，0.75毫莫耳），DMAP（0.3毫克，0.025毫莫耳）及嘧吩-2-羰氯（55毫克，0.37毫莫耳）。於軌道轉器中搖晃16小時後濃縮乾燥。

步驟D：N-[（4R）-4-（{[4-（丁-2-炔氧基）苯基]磺醯基}胺基）-5-（羥胺基）-5-氧戊基]嘧吩-2-羧醯胺

將步驟C之物溶於DCM（1毫升），加入TFA（1毫升）。於40℃攪拌5小後濃縮。溶於MeOH，由反相HPLC依例368方法純化（8.5毫克）。電鍍質譜：466$(M+H)^+$；

HPLC停留時間3.06分鐘。

流速：22.5毫升/分鐘。

例369

（2R）-2-（{[4-（丁-2-炔氧基）苯基]磺醯基}胺基）-5-{[乙胺基）羰基]胺基}-N-羥戊醯胺

步驟A：將例368步驟B之物（102毫克，0,25毫莫耳）溶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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）

五、發明說明（266）

於DCM(2 毫升)，加入三乙胺(69微升，0.5毫莫耳)及異氰酸乙酯(22微升，0.27毫莫耳)。於軌道轉器中搖晃16小時後真空濃縮。

步驟B：仿例368，步驟D之方法可得例369(7.2毫克)。電鍍質譜：427$(M+H)^+$；HPLC停留時間 2.26分鐘。

例370

(2R)-2-[(苯胺羰基)胺基]-2-({[4-(丁-2-炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥戊醯胺

步驟A：將例368步驟B之物(102毫克，0.25毫莫耳)溶於DCM(2 毫升)，加入二乙胺(69微升，0.5毫莫耳)及異氰酸苯酯(2230微升，0.27毫莫耳)。於軌道轉器中搖晃16小時後濃縮乾燥。

步驟B：仿例368步驟D之方法可得例370(21.3毫克)。電鍍質譜：475$(M+H)^+$；HPLC停留時間 2.7分鐘。

例371

(4R)-4-({[4-(丁-2-炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基胺甲酸辛酯

步驟A：將例368步驟B之物(102毫克，0.25毫莫耳)溶於DCM(2 毫升)，加入二異丙基乙胺(87微升，0.5毫莫耳)及氯甲酸辛酯(54微升，0.27毫莫耳)。於軌道轉器中搖晃16小時後濃縮乾燥。

步驟B:仿例368步驟D之方法可得例371(5.2毫克)。電鍍質譜：512$(M+H)^+$；HPLC停留時間 2.52分鐘。

例372

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（265）

(4R)-4-({[4-(丁-2-炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基胺甲酸4-甲氧苯酯

步驟A：將例368步驟B之物（102毫克，0.25毫莫耳）溶於DCM(2毫升)，加入二異丙基乙胺（87微升，05毫莫耳）及氯甲酸4-甲氧苯酯（41微升，0.27毫莫耳）。於軌道轉器中搖晃16小時後濃縮乾燥。

步驟B：仿例368步驟D之方法可得例372(14.7毫克)。

電鍍質譜：506$(M+H)^+$；HPLC停留時間 2.82分鐘。

例373

(2R)-2-({[4-(丁-2-炔氧基)苯基)磺醯基}胺基)-5-{[(二乙胺基)羰基]胺基}-N-羥戊醯胺

步驟A：將例368步驟B之物（102毫克，0.25毫莫耳）溶於DCM(2毫升)，加入二乙胺（69微升，0.5毫莫耳）及胺甲醯氯二乙酯（35微升，0.27毫莫耳）。於軌道轉器中搖晃16小時後濃縮乾燥。

步驟B：仿例368步驟D之方法可得例373(19.7毫克)。

電鍍質譜：455$(M+H)^+$；HPLC停留時間 2.52分鐘。

例374

(2R)-2-({[4-(丁-2-炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-{[(甲苯胺基)羰基]胺基}戊醯胺

步驟A：將例368步驟B之物（102毫克，0.25毫莫耳）溶於DCM(2毫升)，加入三乙胺（69微升，0.5毫莫耳）及胺甲醯氯甲苯酯（46毫克，0.27毫莫耳）。於軌道轉器中搖晃16小時後濃縮乾燥。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（266）

步驟B：仿例368步驟D之方法可得例374(28毫克)。電鍍質譜：475$(M+H)^+$；HPLC停留時間 2.73分鐘。

例375

(2R)-2-({[4-(丁-2-炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基]胺基}戊醯胺

步驟A：將例368步驟B之物(102毫克，0.25毫莫耳)溶於DCM(2毫升)，加入二異丙基乙胺(87微升，0.5毫莫耳)及1-甲基咪唑-4-磺醯氯(50毫克，0.27毫莫耳)。於軌道轉器中搖晃16小時後濃縮乾燥。

步驟B：仿例368步驟D之方法可得例375(95毫克)。電鍍質譜：500$(M+H)^+$；HPLC停留時間 2.28分鐘。

例376

(2R)-2-({[4-(丁-2-炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-[(2-嗎啉-4-基乙醯基)胺基]戊醯胺

步驟A：將例368步驟B之物(102毫克，0.25毫莫耳)溶於DCM(2毫升)，加入三乙胺(87微升，0.5毫莫耳)，DMAP(0.3毫克，0.025毫莫耳)及氯乙醯氯(30微升，0.27毫莫耳)。於軌道轉器中搖晃16小時後濃縮乾燥。

步驟B：將步驟A之物溶於DCM(2毫升)，加入嗎啉(87微升，1.0毫莫耳)。於室溫搖晃16小時後濃縮乾燥。

步驟C：仿例368步驟D之方法可得例376(23.1毫克)。電鍍質譜：483$(M+H)^+$；HPLC停留時間 1.92分鐘。

例377

(2R)-2-({[4-(丁-2-炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（267）

羥基-5-{[2-(4-甲基六氫吡啡-1-基)乙醯基]胺基}戊醯胺

步驟A：將例376步驟A之物溶於DCM(2毫升)，加入N-甲基大氫吡啡(110微升，1.0毫莫耳)。於室溫搖晃18小時後濃縮乾燥。

步驟B：仿例368步驟D之方法可得例377(16.8毫克)。電鍍質譜：496$(M+H)^+$；HPLC停留時間 1.85分鐘。

例378

(2R)-5-{[2-(苄胺基)乙醯基]胺基}-2-({[4-(丁-2-炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥戊醯胺

步驟A：將例376步驟A之物溶於DCM(2毫升)，加入苄胺(110微升，1.0毫莫耳)。於室溫搖晃16小時後濃縮乾燥。

步驟B：仿368步驟D之方法可得例378(20.2毫克)。電鍍質譜：503$(M+H)^+$；HPLC停留時間 3.64分鐘。

例379

(3S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1,4-噻啡-3-羧醯胺

步驟1 將例243步驟3之物，4-(4-羥基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸甲酯(2.00克，5.746毫莫耳)，及2-丁炔-1-醇(0.52毫升，6.916毫莫耳)，仿例243步驟4之Mitsunobu偶合可得1.68克(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸甲酯白色固體。

步驟2 於含1.68克(4,23毫莫耳)(3S)-4-({[4-(2-丁炔

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（268）

氧基）苯基]磺醯基）-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸甲酯之100毫升二氯甲烷及16毫升甲醇0℃溶液中，分4次加入0.730克間-氯過苯酸之固體。30分鐘後當已加入所有間-氯過苯酸，稀釋以二氯甲烷，清洗以飽和重碳酸鈉溶液。將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾並真空濃縮。於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷＝1：1）可得150克亞碸非對映異構物3：1混物，（3S）-4-（{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸甲酯-1-氧化物，其可用於下一步驟。

步驟3 於含1.50克（3.632毫莫耳）（3S）-4-（{[4-（2-丁炔氧基）-苯基]磺醯基）-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸甲酯-1-氧化物之20毫升乙酐加熱回流4小時後濃縮乾燥。於矽膠柱層析純化（乙酸乙酯/己烷=1:10）可得0.985克（3S）-4-{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1,4-噻呯-3-羧酸甲酯之無色油。電鍍質譜：396.1$(M+H)^+$.

步驟4 仿例250之方法，由碘化鋰（0.770克，5.75毫莫耳）仲介酯切割0.227克（0.575毫莫耳）（3S）-4-{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-2H-1,4-噻呯-3-羧酸甲酯可得0.205克（3S）-4-{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1,4-噻呯-3-羧酸之白色固體。電鍍質譜：382.0$(M+H)^+$.

步驟5 仿例9之方法，由0.200克（0.525毫莫耳）（3S）-4-{[4-（2-丁炔氧基）苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3,4-二

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部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）

五、發明說明（269）

氫-2H-1,4-喹啉-3-羧酸轉為0.173克相對異羥肟酸，(3S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1,4-喹啉-3-羧醯胺之白色固體。電鍍質譜：396.9$(M+H)^+$.

藥理

本發明代表化合物為MMP-1，MMP-9及MMP-13及TNF-α轉換酶(TACE)抑制劑。下列為使用標準藥理分析，及其結果顯示有生物效果。

測量MMP-1，MMP-9，及MMP-13抑制試驗方法

此標準藥理分析係基於切割硫胜肽受質如Ac-Pro-Leu-Gly(2-硫氫基-4-甲戊醯基)-Leu-Gly-Oet，係由基質金屬蛋白酶MMP-1，MMP-13(膠原酶)或MMP-9(明膠酶)所切割，其造成釋放產物其可與DTNB((5,5'-二硫-雙(2-硝苄酸))作呈色反應。此酶活性係由顏色增加而計量。可將硫胜肽受質新鮮配製為20毫莫耳母液於100%DMSO，將DTNB溶於100%DMSO為100毫莫耳母液，貯於室溫黑暗中。使用前，將受質及DTNB稀釋以受質緩衝液(50毫莫耳 HEPES pH7.5，5毫莫耳 $CaCl_2$)至1毫莫耳。將酶母液稀釋以緩衝液(50毫莫耳 HEPES，pH 7.5，5毫莫耳 $CaCI_2$，0.02% Brij)至欲得終濃度。依次將緩衝液，酶，載體或抑制劑及DTNB/受質加至96井平板(總反應體積200微升)，且以光學計數器及平板計數器，於405nm偵測5分以計量顏色之增加，將OD405之增加畫為線性圖。

此外，亦可使用螢光胜肽。於此試驗方法中，胜肽受

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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)

五、發明說明（270）

質含螢光基及消光基。當由MMP切割受質，使用螢光平板計數器定量螢光。分析於HCBC分析緩衝液（50毫莫耳HEPES，pH 7.0，5毫莫耳Ca^{+2}，0.02% Brij，0.5%半胱胺酸），與人重組MMP-1，MMP-9，或MMP-13中進行。將受質溶於甲醇，分批冷凍貯存。分析中，將受質及酶稀釋以HCBC緩衝液至欲得濃度。加入化合物至含酶之96井平板，加入受質以起反應。讀取反應（激活340 nm，放射444 nm）10分。將螢光之增加畫為線性圖。

於硫胜肽或螢光胜肽試驗方法中，計算線之斜率且表為反應速率。確定反應速率之線性（r^2 >0.85）。計算對照組之平均（x±sem），並與處理以藥物以Dunnett's多元比較試驗法比較統計顯著性（p<0.05）。使用多劑量藥物可得劑量反應關聯且使用線性迴歸可評估與95%CI之IC_{50}值。

<u>測量TACE抑制作用之方法</u>

使用96井黑微量平板，各井含10微升TACE（終濃度1微克/毫升），70微升Tris緩衝液，pH7.4，含10%甘油（終濃度10毫莫耳），及10微升試驗化合物於DMSO（終濃度1微莫耳，DMSO濃度<1%），於室溫下培養10分。加入螢光胜肽受質（終濃度100微莫耳）至各井並於搖晃器中搖動5秒以起始反應。

讀取反應（激活340nm，放射420nm）10分，且將隨時間所增加螢光畫為線性圖。計算線之斜率且表為反應速率。

確定反應速率之線性（r^2 >0.85）。計算對照組之平均

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

五、發明說明（271）

(x±sem)並與處理以藥物以Dunnett's多元比較試驗法比較統計顯著性（$p<0.05$）。使用多劑量藥物可得劑量反應關聯且使用線性迴歸可評估與95%CI之IC_{50}值。

人單細胞THP-1細胞分化以分析水溶性蛋白質（THP-1水溶性蛋白質分析）

細胞分裂刺激THP-1細胞引起分化為類噬菌體細胞，而除其它蛋白質外，同時分泌腫瘤壞疽因子(TNF-α)及TNF受器（TNF-R p75/80及TNF-R p55/60)及IL-8。此外，未激活THP-1細胞隨時間會降低p75/80及p55/60受器。釋放膜結合之TNF-α及有時TNF-R p75/80及TNF-R p55/60，但非IL-8，係由TNF-α轉換酶或TACE仲介。可使用此分析以闡明化合物對TACE酶之抑制性或激活性及此化合物之細胞毒性。

THP-1細胞（得自ATCC)為人單細胞株，其得自1歲大男童患有急性單細胞白血病之周邊血。可於培養液中生長及當刺激以細胞分裂素時可分化為類噬菌體細胞。

分析中，將已培養後冷凍以5×10^6/毫升/vial之ATCC母株接種得THP-1細胞。將1瓶接種至T25-三角瓶含16毫升RPMI-1640與glutamax(Gibco)培養基含10%小牛血清，100單位/毫升青黴素，100μg/毫升鏈黴素，及5×10^{-5} M 2-硫氫基-乙醇（THP-1培養基）。將各瓶細胞於分析前培養約2週，且僅使用4～6週以篩選化合物。於星期一及星期四培養細胞至濃度為1×10^5/毫升。

為進行此分析，將THP-1細胞共培養於24井平板含50

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（272）

毫升/井之24毫克/毫升脂聚糖(LPS)(Calbiochem Lot# 813189)於37℃及5% CO_2 下，於濃度為1.091×10^6細胞/毫升(1.1毫升/井)24小時。同時，加入50毫升/井藥，載體或THP-1培養基至適當井可得總體積1.2毫升/井。將標準及試驗化合物溶於DMSO得濃度為36毫莫耳，以THP-1培養基稀釋至適當濃度，於開始培養時加至井中得終濃度100毫莫耳，30毫莫耳，10毫莫耳，3毫莫耳，1毫莫耳，300微毫莫耳，及100微毫莫耳。暴露以DMSO之細胞限為 0.1%終濃度。實驗含正對照井其中加入細胞分裂素但無藥。亦含載體對照井，其與正對照井相同，但加入DMSO得終濃度0.083%。實驗亦含負對照井其含載體但不加入細胞分裂素或藥至細胞。借取代LPS與50毫升/井 THP-1培養基可評估化合物對降低基質(未激活)受器。將平板置於培養器於5% CO_2 及37℃。培養4小時後，移出300毫升/井 組織培養上清液(TCS)用於TNF-α ELISA。培養24小時後，移出700毫升/井 TCS及用於TNF-R p75/80, TNF-R p55/60及IL-8 ELISA之分析。

此外，於24小時之時間點，收集各處理群之細胞並懸浮於500微升/井 THP-1培養基及移至FACS管。加入2毫升/tube之0.5毫克/毫升propidium iodide(PI) (Boerhinger Mannheim cat.# 1348639)。於Becton Dickinson FaxCaliber FLOW cytometry機器中分析，各細胞所得染色可用高紅波(FL3)測量。僅細胞有破壞膜者(死或即將死亡)可吸收PI。活細胞百分比可由不被

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
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)

五、發明說明（273）

PI染色之細胞數目除以樣本中總細胞數目而得。將處理以藥物群之存活值比較以處理以載體之由細胞分裂素激活之存活值("載體正對照")可測得"由對照之百分變化"。此"由對照之百分變化"值為藥物毒性指標。

於THP-1細胞培養液TCS之水溶性TNF-α，TNF-R p75/80及TNF-R p55/60及IL-8之量可由市售可得R&D Systems之ELISA，由比較標準液所得標準曲線而測得。吸收或排除PI之細胞數目可由FLOW cytometry機器而測得，並使用市售可得Cytologic軟體，目測各處理群（含所有對照）之頻率分布圖表。

THP-1細胞培養液反應程度之生物變化性需將實驗於各藥濃度下由"載體正對照"之百分變化而比較。評估自"載體正對照"之各水溶性蛋白質之百分變化可由下式以各化合物濃度而計算：

$$\%\text{變化} = \frac{\text{微微克/毫升(化合物)-微微克/毫升(載體正對照)}}{\text{微微克/毫升(載體正對照)-微微克/毫升(載體負對照)}} \times 100$$

於激活下水溶性蛋白質（TNF-α，p75/80，p55/60，IL-8）研究中，測量重覆井pg/毫升之平均值，並以"載體正對照"之百分變化而表示。於非激活下水溶性蛋白質（p75/80及p55/60受器）研究中，測量重覆井微微克/毫升之平均值，並下式以"載體正對照"之百分變化而表示：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

五、發明說明（274）

$$\%\text{變化} = \frac{\text{微微克/毫升(化合物負對照)} - \text{微微克/毫升(載體負對照)}}{\text{微微克/毫升(載體負對照)}} \times 100$$

各化合物之IC_{50}值可用JUMP統計軟體以非線性迴歸評估。

細胞存活值研究中，可測量一群重覆井之存活值（排除PI），並以"載體正對照"之百分變化而表示。將處理以藥物群之存活值如下比較以"載體正對照"之存活值以測定"對照之百分變化"。此"對照之百分變化"值為藥物毒性指標。

$$\%\text{變化} = \frac{\%\text{活細胞(化合物)}}{\%\text{活細胞(載體正對照)}} - 1 \times 100$$

參考文獻：

Bjornberg,F.. Lantz. M.,Olsson,I.,and Gullberg. U. Mechanisms involved in the processing of the p55 and the p75 tumor. necrosis factor(TNF) receptors to soluble receptor forms. Lymphokine Cytokine Res. 13:203-211,1994.

Gatanaga,T.,Hwang. C.,Gatanaga. M.,Cappuccini,F., Yamamoto,R.,and Granger,G. The regulation of TNF mRNA synthesis. membrane expression. and release by PMA-and LPS-stimulated human monocytic THP-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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（275）

cells in vitro. Cellular Immun. 138:1-10,1991.

Tsuchiya,S.,Yamabe,M.,Yamagughi,Y.,Kobayashi,Y., Konno,T.,and Tada,K. Establishment and characterization of a human acute monocytic leukemia cell line(THP-1). Int. J. Cancer. 26:1711-176,1980.

上述活體外基質金屬蛋白酶抑制作用，TACE抑制作用之結果及THP標準藥理試驗方法如下表1-15所示。

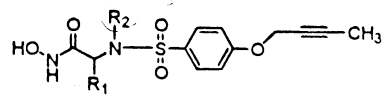
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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）

表 2：



例 #	R_1	R_2	MMP-1[a]	MMP-9[a]	MMP-13[a]	TACE[a]	THP[b]
17	H	Me	1895	309	99	6.8	33
23	H	CH_2-3-Pyridyl	1156	40	20	7.2	63
124	H	$(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2O$	1768	211	54	13	24
107	Me	Me	330	68	28	4.5	83
33	Me	CH_2-3-Pyridyl	239	65	26	5.0	80
135	Me	$CH_2CCCH_2N[(CH_2)_2]_2NMe$	921	142	66	21	76
9	iPr	Me	40	11	4.5	7.4	94
108	iPr	Et	92	119	67	33	76
109	iPr	CH_2CCH	210	233	53	55	85
110	iPr	Pr	196	477	153	66	47
111	iPr	$(CH_2)_3Ph$	308	1423	303	481	35
112	iPr	CH_2-*c*-Pr	189	397	142	57	50
113	iPr	$CH_2CH(CH_3)_2$	299	918	309	107	0
123	iPr	$(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2O$	244	628	89	102	35
118	iPr	$(CH_2)_3NEt_2$	121	86	45	154	77
119	iPr	$(CH_2)_3N[(CH_2)_2]_2O$	129	94	46	124	61
120	iPr	$(CH_2)_3N[(CH_2)_2]_2NMe$	111	211	161	149	61
121	iPr	$(CH_2)_4NEt_2$	120	256	114	177	65
122	iPr	$(CH_2)_4N[(CH_2)_2]_2NMe$	86	135	50	126	69
114	iPr	CH_2-3-Pyridyl	236	193	94	93	75
125	iPr	$CH_2CCCH_2N[(CH_2)_2]_2NMe$	505	846	151	108	72
126	iPr	$CH_2CCCH_2NEt_2$	212	149	36	73	93
127	iPr	CH_2CCCH_2NHMe	187	53	37	104	83
137	-$(CH_2)_5$-	CH_2-3-Pyridyl	482	79	48	191	0
115	C_6H_{11}	Me	94	14	6.6	31	89
116	C_6H_{11}	CH_2-3-Pyridyl	218	336	53	204	75
117	C_6H_{11}	$CH_2PhO(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2NH$	74	76	33	274	88
130	C_6H_{10}-4-OH	Me	169	30	15	23	92
136	-$(CH_2)_5$-	Me	682	3753	1629	574	0
128	C_6H_{10}-4-NEt_2	Me	2368	184	212	376	51
213	$(CH_2)_3SPh$-p-Cl	Me	453	--	9.0	210	87

a) IC_{50} (nM)

b) 抑制％@3μm

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

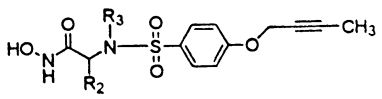
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（77）

表 3：



例 #	R_2	R_3	MMP-1[a]	MMP-9[a]	MMP-13[a]	TACE[a]	THP[b]
154	CH_2SCH_3	Me	47	19	5.4	3.3	90
149	$C(Me)_2SCH_3$	Me	17	13	4.6	29	88
150	$C(Me)_2SEt$	Me	25	20	9.3	51	86
151	$C(Me)_2SPr$	Me	24	31	14	31	82
156	CH_2SCH_2Ph	Me	70	11	4.5	4.8	75
157	CH_2SCH_2Ph	CH_2-3-Pyridyl	111	32	3.8	98	79
153	$C(Me)_2SCH_2Ph$	Me	13	5.5	2.0	160	46
155	CH_2SCH_2-3-Pyridyl	Me	61	14	4.8	5.9	93
152	$C(Me)_2SCH_2$-3-Pyridyl	Me	8.7	3.7	1.7	74	85
140	$C(Me)_2S(CH_2)_2$-$N[(CH_2)_2]_2O$	Me	45	103	9.2	86	80
141	$C(Me)_2S(CH_2)_2$-$N[(CH_2)_2]_2NMe$	Me	17	8.3	7.6	101	86
142	$C(Me)_2S(CH_2)_2$-NEt_2	Me	72	10	14	131	89
144	$C(Me)_2S(CH_2)_2$-1-Imidazolyl	Me	16	26	5.9	60	89
145	$C(Me)_2S(CH_2)_2$-NProlineEt	Me	18	7.1	2.5	109	83
143	$C(Me)_2S(CH_2)_3$-NC_4H_8	Me	72	9.5	16	219	86
146	$C(Me)_2S(CH_2)_3$-$N[(CH_2)_2]_2O$	Me	13	5.3	3.6	132	84
147	$C(Me)_2S(CH_2)_3$-$N[(CH_2)_2]_2NMe$	Me	21	5.3	5.3	157	89
148	$C(Me)_2S(CH_2)_3$-NEt_2	Me	25	4.8	5.2	88	87

a) IC_{50} (nM)

b) 抑制％@3μm

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

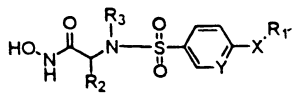
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明（ｗ７８）

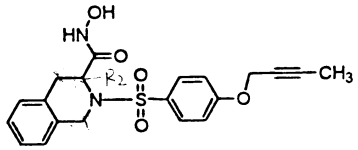
表　4：



例　#	X	Y	R_1	R_2	R_3	MMP-1[a]	MMP-9[a]	MMP-13[a]	TACE[a]	THP[b]
17	O	CH	CH_2CCCH_3	H	Me	1895	309	99	6.8	33
133	NH	CH	CH_2CCH	H	Me	~10,000	1511	751	120	8
134	S	CH	CH_2CCCH_3	H	Me	4948	111	84	38	14
131	O	N	CH_2CCCH_3	H	Me	~10,000	402	428	29	18
132	O	–	CH_2CCPh-4-Cl	H	Me	>10,000	2373	1121	1100	27

a) IC_{50} (nM)
b) 抑制％@３μｍ

表　5：



例　#	MMP-1[a]	MMP-9[a]	MMP-13[a]	TACE[a]	THP[b]
41	121	24	10	7.0	93

a) IC_{50} (nM)
b) 抑制％@３μｍ

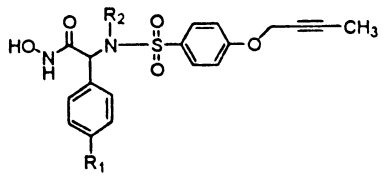
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝　訂　線

五、發明說明（77）

表 6：



例 #	R_1	R_2	MMP-1[a]	MMP-9[a]	MMP-13[a]	TACE[a]	THP[b]
211	H	Me	496	43	20	8.0	–
176	OH	H	~10,000	898	103	4.0	89
178	OMe	Me	482	43	14	23	91
177	OCH_2CCH	H	<10,000	310	57	4.8	64
180	$O(CH_2)_2NHBOC$	Me	599	34	9.3	265	89
199	$O(CH_2)_2NHBOC$	H	~10,000	862	139	42	84
201	$O(CH_2)_2NHAc$	H	~10,000	569	73	9.4	77
181	$O(CH_2)_2NH_2$	Me	645	26	24	16	92
200	$O(CH_2)_2NH_2$	H	~10,000	518	176	15	78
191	$O(CH_2)_2N(Me)BOC$	Me	1154	37	60	64	90
192	$O(CH_2)_2NHMe$	Me	927	11	27	26	95
203	$O(CH_2)_2N(Me)BOC$	H	>10,000	859	126	49	73
204	$O(CH_2)_2NHMe$	H	~10,000	349	146	18	73
182	$O(CH_2)_2NMe_2$	Me	487	22	15	16	92
207	$O(CH_2)_2NMe_2$	H	>10,000	--	112	53	51
208	$O(CH_2)_2$-4-Thiazolyl-5-Me	H	>10,000	--	230	69	74
212	Cl	Me	798	--	36	62	86

a) IC_{50} (nM)

b) 抑制％@3μM

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

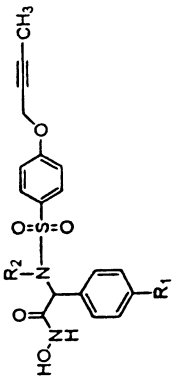
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明（20）

表 7：



例 #	R_1	R_2	MMP-1[a]	MMP-9[a]	MMP-13[a]	TACE[a]	THP[b]
179	$O(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2O$	Me	546	29	11	52	97
206	$O(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2O$	H	>10,000	–	147	33	70
185	$O(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2NBOC$	Me	839	53	27	309	89
186	$O(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2NH$	Me	568	32	21	31	93
183	$O(CH_2)_2NC_4H_8$	Me	497	55	42	40	93
205	$O(CH_2)_2NC_4H_8$	H	~10,000	–	146	24	66
188	$O(CH_2)_3NH_2$	Me	469	48	41	25	94
187	$O(CH_2)_3NHBOC$	Me	910	46	13	199	91
184	$O(CH_2)_2NC(=O)C_3H_6$	Me	434	55	11	35	94
189	O-3-β-PyrollidineBOC	Me	2437	297	120	231	92
190	O-3-β-PyrollidineNH	Me	527	37	29	32	94
194	$O(CH_2)_3NHAc$	Me	592	–	15	61	94
197	$O(CH_2)_3NHSO_2CH_3$	Me	569	–	24	25	94
196	$O(CH_2)_3NHCO_2CH_2Ph$	Me	25%@1	–	31	109	87
193	$O(CH_2)_3NHCO_2Et$	Me	~1000	–	29.3	61	91
198	$O(CH_2)_3NHCONHPh$	Me	834	–	11	62	92
195	$O(CH_2)_3NHCO_2nBu$	Me	>1000	–	28	122	90
202	$O(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2NBOC$	H	>10,000	–	345	113	45
209	$O(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OMe$	H	~10,000	–	132	39	75
210	$O(CH_2)_2O(CH_2)_2OMe$	H	>10,000	–	278	17	–

a) IC_{50} (nM)
b) 抑制% @ 3 μm

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明 (81)

a) IC_{50} (nM)
b) 抑制% @3μm

表 8

例 #	R	MMP-1[a]	MMP-9[a]	MMP-13[a]	TACE[a]	THP[b]
214	H	676	14	7.6	23	71
56	Me	3344	667	158	41	32
233	CH_2Ph-4-Br	2833	69	55	184	33
234	CH_2-3-Py	3197	108	49	28	25
224	Ac	357	88	22	13	81
225	COEt	1002	727	230	17	76
230	$COCH_2NH_2$	8497	1225	410	127	27
229	$COCH_2NHBOC$	1009	322	85	64	85
226	CO-2-Thienyl	498	251	119	12	86
228	$COOCH_3$	201	71	9.2	9.0	81
58	BOC	456	24	17	21	79
215	$CON[(CH_2)_2]_2O$	695	60	39	35	51
216	$CONEt_2$	1752	221	97	28	59
218	$CON(iPr)_2$	3291	822	213	49	56
217	$CONC_4H_8$	1248	209	83	28	73
227	SO_2CH_3	96	51	6.4	7.3	81
220	CON(Me)Ph	1640	561	62	20	60
231	$COCH[(CH_2O)_2CH(CH_3)_2]$	2448	1115	355	59	73
232	$COCH(CH_2OH)_2$	1677	785	289	44	72
221	CONHPh-4-OMe	1511	576	182	69	53
222	CONHPh-4-F	941	173	75	30	61
219	CO_2CH_2Ph	176	45	10	--	37
223	CONHPh-3,5-Cl	1717	642	153	83	42

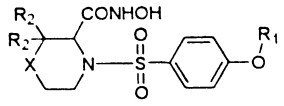
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

裝 訂 線
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明（ｖｏｖ）

表　9：



例　#	X	R_1	R_2	MMP-1[a]	MMP-9[a]	MMP-13[a]	TACE[a]	THP[b]
240	O	CH_2CCCH_3	H	162	170	26	4.5	80
239	S	CH_2CCCH_3	H	148	21	12	2.9	84
258	S	CH_2CCH	Me	0.6	--	0.8	19	91
235, 38	S	CH_2CCCH_3	Me	6.6	12	3.0	8.4	94
256	S=O	CH_2CCCH_3	Me	43	145	48	25	92
255	S=O	CH_2CCCH_3	Me	46	29	8.7	24	95
257	SO_2	CH_2CCCH_3	Me	24	64	23	24	91
259	S	$CH_2CCCH_2CH_3$	Me	5.9	--	5.0	28	92
40	S	$CH_2CC(CH_2)_3CH_3$	Me	29	7.8	6.6	23	82
236	S	CH_2CCCH_3	$-(CH_2)_4-$	24	--	11	43	94
237	S	CH_2CCCH_3	$-(CH_2)_5-$	62	--	12	212	90
241	S	CH_2CCCH_3	$-(CH_2)_2NBn(CH_2)_2-$	3.1	--	0.5	786	94
238	S	CH_2CCCH_3	Et	38	--	6.8	228	73
242	S	CH_2CCCH_3	$-(CH_2)_2NMe(CH_2)_2-$	--	--	--	869	73

a) IC_{50} (nM)

b) 抑制％@3μm

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

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）

五、發明說明（283）

表10：

Example #	R_1	MMP-1[a]	MMP-9[a]	MMP-13[a]	TACE[a]	THP[b]
254	CH_2CCPh	13	--	11	173	77
263	CH_2CCCH	5.7	--	11	42	88
264	CH_2CCCH_2F	11	--	2.5	35	94
61	CH_2CCCH_2OH	24	70	13	40	89
260	CH_2CCCH_2OH	33	--	8.1	20	95
261	CH_2CCCH_2OAc	103	--	1.1	45	92
247	$CH_2CCCH_2OCH_2Ph$	53	108	2.5	160	57
265	$CH_2CCCH_2NH_2$	97	8.7	7.5	67	40
266	CH_2CCCH_2NHBOC	26	31	4.0	74	79
267	$CH_2CCCH_2N(Me)BOC$	364	1265	37	112	15
244	$CH_2CC(CH_2)_2OH$	35	72	14	62	57
246	$CH_2CC(CH_2)_2NH_2$	1052	41	27	138	4
245	$CH_2CC(CH_2)_2NHBOC$	300	2384	6.6	112	37
243	$CH_2CC(CH_2)_2OTHP$	194	178	4.1	87	52
248	$CH_2CC(CH_2)_3OTHP$	98	48	7.3	92	21
249	$CH_2CC(CH_2)_3OH$	159	377	86	40	51
251	$CH_2CC(CH_2)_3NH_2$	226	28	8.7	28	22
250	$CH_2CC(CH_2)_3NHBOC$	42	160	1.7	153	27
262	CH_2CCCCH_2OH	9.9	--	14	39	81
252	$CH_2CC(CH_2)_4NHBOC$	87	--	4.3	199	70
253	$CH_2CC(CH_2)_4NH_2$	92	--	7.3	40	37
268	$CH_2CC(CH_2)_4OAc$	29	--	2.9	78	76
269	$CH_2CC(CH_2)_4OH$	101	--	17	53	77

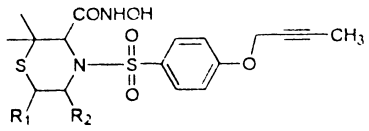
a) IC_{50} (nM)
b) 抑制% @3μm

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）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線

表 11：



例 #	R_1	R_2	MMP-1[a]	MMP-9[a]	MMP-13[a]	TACE[a]	THP[b]
272	Me(*cis*)	H	7.8	166	8.7	24	92
273	β-CH_2NHBOC	H	16	61	9.2	87	90
274	α-CH_2NHBOC	H	24	107	16	59	84
275	β-CH_2NH_2	H	30	22	16	128	82
276	α-CH_2NH_2	H	21	64	24	57	94
277	α-CH_2CO_2tBu	H	7.8	--	7.6	234	69
278	α-CH_2CO_2H	H	17	--	6.7	20	89
280	α-CH_2CONH_2	H	35	--	29	42	91
281	α-$CH_2CON(CH_3)_2$	H	50	--	23	130	76
282	α-$CH_2CON[(CH_2)_2]_2O$	H	25	--	20	95	91
279	α-$CH_2CONHOH$	H	21	--	4.5	46	87
271	H	α-Me	47	--	88	45	82
270	H	β-Me	32	--	61	86	62
379	C————C		316	--	271	16	85
283	α-$CH_2CON[(CH_2)_2]_2NMe$	H	28	--	23	143	90
284	α-$CH_2CONH(CH_2)_2NMe_2$	H	31	--	76	125	88

a) IC_{50} (nM)

b) 抑制％@3μm

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

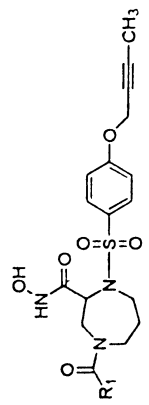
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

線 訂 裝

五、發明說明 (>85)

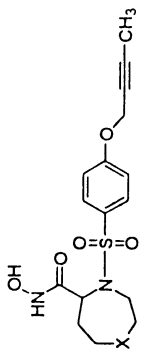
表 12：



例 #	R_1	MMP-1[a]	MMP-9[a]	MMP-13[a]	TACE[a]	THP[b]
49	Ph	362	75	65	17	32

a) IC_{50} (nM)
b) 抑制% @3μm

表 13：



例 #	X	MMP-1[a]	MMP-9[a]	MMP-13[a]	TACE[a]	THP[b]
290	NCH_2Ph	287	25	7.5	83	45
292	NH	274	--	33	24	83
293	NMe	238	--	21	23	82
291	NBOC	92	--	5.4	74	75
289	NCOPh	113	12	4.0	10	93
294	S	--	--	--	13	87

a) IC_{50} (nM)
b) 抑制% @3μm

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

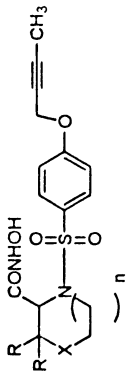
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（>86）

表 14：



Example #	X	n	R	MMP-1[a]	MMP-9[a]	MMP-13[a]	TACE[a]	THP[b]
286	S	0	Me	3036	1794	852	20	73
173	S	2	Me	20	--	16	111	80
174	S	2	H	408	--	36	20	80
175	SO_2	2	H	1027	--	50	28	83

a) IC_{50} (nM)
b) 抑制% @ 3μm

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

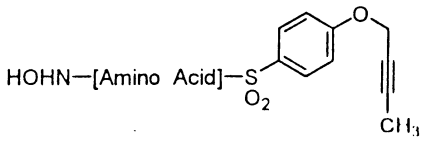
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明 (>87)

表 15： TACE之 體 外 抑 制



例	抑 制 % 在 1 uM	IC 50 nM
62B	46.2	
63	47.6	
64	67.4	420 ± 50
65	102	398± 136
66	45.6	
67	46.2	
68	70.4	885
69	48.5	
70	21.1	
71	86.7	402± 55
72	57.4	550
73	79	451± 31
74	73.8	297± 119
75	55.8	387
76	29.7	
77	105	6.9± 3.3
78	101	11.8± 4.6
79	107	5.7± 2.5
80	105	10.8± 3.7
81	106	4.99± 1.1
82	98.4	7.1
83	105	45.1± 9.5
84	100.7	7.8± 0.4
85	102	8.3± 2.7
86	37.5	
87	47.8	
88	8.4	
89	56.8	
90	58.9	462± 58
91	95	328± 38
92	101.5	490± 139
93	61.7	546
94	38.2	
95	98.6	120
96	22	
97	67.5	283± 42
98	2.5	
99	28.5	
100	15.4	
101	30.2	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（>88）

例	抑制％在 1 uM	IC 50 nM
102	27.3	
103	52.8	
104	38.5	
295		29.3
296		10.9
297		10.9
298	40	
299		10.4
300		11
301		24.6
302	3	
303		27.4
304		28.9
305		13.4
306		8.7
307		29.4
308		29.5
309		11.4
310		27.9
311		15.7
312		4.7
313		6.3
314		25
315		5.7
316		4
317		6.5
318		11.9
319		10.5
320		7.4
321		4.7
322		11.8
323		17.6
324		14.7
325		6.9
326		58.6
327		5.5
328		6.26
329		6.88
330		3.58
331		5.32
332		5.13
333		4.21
334		4.7
335		6.5
336		6.11
337		4.2
338		3.73
339		4.6
340		6.67

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 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）

例	抑制 % 在 1 uM	IC 50 nM
341		4.88
342		4.54
343		3.54
344		5.24
345		4.43
346		4.63
347		3.15
348		6.25
349		9.41
350		6.28
351		9.57
352		4.96
353		6.1
354		5.89
355		12.38
356		9.36
357		14.13
358		8.84
359		9.28
360		4.97
361		6.32
362		4.55
363		3.39
364		7.79
365		14.63
366		106
367		38
368		151
369		14.2
370		2.4
371		377
372		8.4
373		16.9
374		18.2
375		24.6
376		21.9
377		26.5
378		22.8

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

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）

五、發明說明（290）

基於上述標準藥理試驗方法之結果，本發明化合物為酵素MMP-1，MMP-9及MMP-13及TNF-α轉換酶（TACE）之抑制劑，因而可用於治療如關節炎，腫瘤轉移，組織潰瘍，異常傷口復原，牙周病，移植排斥，胰島素抗性，骨病及HIV感染。

本發明化合物亦可用於防治基質金屬蛋白酶仲介之病如動脈粥狀化，動脈硬化形成斑，由動脈硬化斑破裂降低冠狀動脈栓塞，再狹窄，MMPs仲介骨質缺乏症，中樞神經系發炎，皮膚老化，血管生成，腫瘤轉移，腫瘤生長，骨關節炎，風溼性關節炎，敗血性關節炎，角膜潰瘍，蛋白尿，動脈瘤動脈病，由關節外傷後之變性軟骨流失，神經系脫髓鞘病，肝硬化，腎小球病，羊膜破裂，發炎性腸炎，與年齡相關之斑點變性，視網膜糖尿病，增生性視網膜玻璃症，視網膜不成熟症，眼發炎，圓錐形角膜，Sjogren氏症，近視，眼腫瘤，眼血管成形／新血管及角膜移植排斥。

本發明化合物可單獨或混與製藥容許載體而投予至待治療病人。製藥容許載體可為固體或液體。

可用固體載體可含一以上物，其亦可作為芳香劑，潤滑劑，助溶劑，懸浮劑，填充劑，助滑劑，助壓縮劑，結合劑或錠劑-崩散劑或製膠劑。粉劑中，載體為微細固體其混與微細活性成份。錠劑中，活性成份以適當比例混與有欲得壓縮性之載體，並製得欲得形狀及大小。粉劑及錠劑宜含高達99%活性成份。適當固體載體為如

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
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）

五、發明說明（291）

磷酸鈣，硬脂酸鎂，滑石，糖，乳糖，糊精，澱粉，明膠，纖維素，甲基纖維素，羧甲基纖維素鈉，聚乙烯吡咯啶，低熔點蠟及離子交換樹脂。

可使用液體載體以製備溶液，懸浮液，乳液，漿液或酏劑。本發明活性成份可溶於或懸浮於製藥容許液體載體如水，有機溶劑，二者混液或製藥容許油或脂肪。液體載體可含其它適當製藥容許添加物如溶解劑，乳化劑，緩衝液，保存劑，增甜劑，芳香劑，懸浮劑，增稠劑，著色劑，粘稠度調節劑，穩定劑或滲透壓調節劑。適於口及非經腸胃投予之液體載體含水（尤含如上添加物，如纖維素衍生物，宜為羧甲基纖維素鈉溶液），醇（含單羥醇及多羥醇，如乙二醇）及其衍生物，及油（如分餾椰子油及花生油）。非經腸胃投予時，載體可為油酯如油酸乙酯及十四酸異丙酯。可使用無菌液體載體於無菌液體組成物以用於非經腸胃投予。

液體製藥組成物其為無菌溶液或懸浮液，可用於如肌肉，腹膜或皮下注射。可靜脈投予無菌溶液。口投予可為液體或固體組成物。

本發明化合物可以習用栓劑由肛門投予。鼻內或支氣管吸入或灌入投予時，本發明化合物可處方為水溶液或部份水溶液，再以氣溶膠形式使用。本發明化合物可由使用含活性化合物及對活性化合物惰性且對皮膚無毒載體由皮膚投予，而允許試劑由皮膚全身性吸收至血液。載體可為任何數劑型如乳液及軟膏，膏，膠及閉合器之

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（292）

形式。乳液及油膏可為粘液或半固體乳化劑，於油在水或水在油形式。亦可為含吸收粉散於石油醚或親水性石油醚且含活性成份之膏。可使用各種封閉裝置以釋放活性成份至血液，如半通透膜覆以含活性成份其含或不含載體之貯器，或含活性成份之基質。其它閉合器為已知。

治療患有MMP或TACE症病人之劑量需由醫生決定。變數含病情嚴重性，及病人大小，年齡及反應。治療常由低於最佳化合物劑量之小劑量開始。再提高劑量直到達到最佳效果。經口，非經腸胃，鼻，或支氣管投予之精確劑量需由醫生基於與待治療個體之經驗及標準醫藥主旨而定。

較佳製藥組成物為單位劑量形式，如錠劑或膠囊。於此形式中，組成物次分以單位劑量含適量活性成份；單位劑量形式可為包裝組成物，如包裝粉，小瓶，安瓶，預填充針筒或含液體之小瓶。單位劑量形式可為膠囊或錠劑本身，或可為任何數目之任何包裝形式之組成物。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

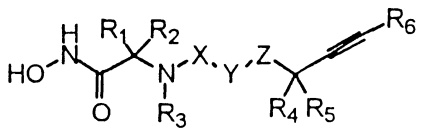
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：以乙炔系α-胺基酸為基礎之胺磺醯胺異羥肟酸TACE抑制劑）

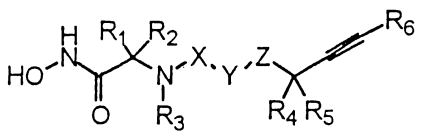
本發明係關於如下式化合物：



可用於治療由TNF-α仲介之疾病，如風溼性關節炎，骨關節炎，敗血病，AIDS，潰瘍性結腸炎，多處硬化，Crohn氏病及變性軟骨流失。

英文發明摘要（發明之名稱：Acetylenic α-amino acid-based sulfonamide hydroxamic acid TACE inhibitors）

Compounds of the formula:



are useful in treating disease conditions mediated by TNF-α, such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, sepsis, AIDS, ulcerative colitis, multiple sclerosis, Crohn's disease and degenerative cartilage loss.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線
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）

申請日期	89.1.27.
案號	89101287
類別	C07C311/00

（以上各欄由本局填註）

A4
C4

公告本

593247

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	以乙炔系α-胺基酸為基礎之胺磺醯胺異羥肟酸TACE抑制劑
	英文	Acetylenic α-amino acid-based sulfonamide hydroxamic acid TACE inhibitors
二、發明創作人	姓名	1.傑瑞米伊恩萊文(Jeremy Ian Levin) 2.詹姆士明陳(James Ming Chen) 3.德瑞克西爾寇(Derek Cecil Cole) 4.米拉提杜(Mila Ti Du) 5.雷夫馬克拉索(Leif Mark Laakso)
	國籍	1.美國 2.美國 3.愛爾蘭 4.美國 5.加拿大
	住、居所	1.美國紐約州10956新城長草道19號 2.美國紐澤西州07921貝德明斯特大衛史圖達士官道7號 3.美國紐約州10956新市萊因南德路4號 4.美國紐約州10901蘇芳海勒山路17號 5.美國紐約州10956新城松樹巷33號
三、申請人	姓名（名稱）	惠氏控股公司 Wyeth Holdings Corporation
	國籍	美國
	住、居所（事務所）	美國紐澤西州 07940 曼迪森 5 吉拉德農場
	代表人姓名	威廉 H. 卡南 William H. Calnan

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

公告本 92.12.19

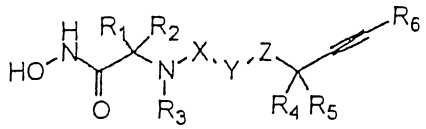
六、申請專利範圍

第 89101287 號「以乙炔系 α-胺基酸爲基礎之胺磺醯胺異羥肟酸 TACE 抑制劑」專利案

(92 年 12 月修正)

六申請專利範圍

1.一種如下式之化合物或其製藥容許鹽，



B

其中：

X 爲 SO_2；

Y 爲苯基或吡啶基；

Z 爲 O，NH 或 S；

R_1 爲氫或選擇性經羥基取代之 C_1-C_6 烷基；

R_2 爲氫，選擇性經羥基、苯硫基、C_1-C_6 烷硫基、苯-C_1-C_6 烷硫基、吡啶-C_1-C_6 烷硫基、嗎福啉-C_1-C_6 烷硫基、C_1-C_6 烷基哌啡-C_1-C_6 烷硫基、選擇性經 C_1-C_6 烷基單或二取代之胺-C_1-C_6 烷硫基、咪唑-C_1-C_6 烷硫基、或吡咯啶-C_1-C_6 烷硫基取代之 C_1-C_6 烷基，選擇性經羥基或二-(C_1-C_6 烷基)胺基取代之 C_3-C_6 環烷基，選擇性經羥基、C_1-C_6 烷氧基、C_2-C_6 炔氧基胺-C_1-C_6 烷氧基、選擇性經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧羰基取代之胺-C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷醯基-C_1-C_6 烷氧

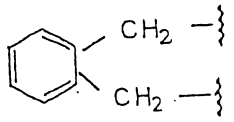
六、申請專利範圍

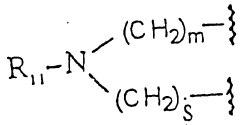
基、C_1-C_6烷基噻唑-C_1-C_6烷氧基、嗎福啉-C_1-C_6烷氧基、選擇性經C_1-C_6烷氧羰基取代之哌啡-C_1-C_6烷氧基、選擇性經酮基取代之吡咯啶-C_1-C_6烷氧基、苯胺羰-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧-C_1-C_6烷氧-C_1-C_6烷氧-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧-C_1-C_6烷氧-C_1-C_6烷氧基取代之苯基，苯并咪唑基，選擇性經C_1-C_6烷基單或二取代之異噁唑-羰基，異菸鹼基，菸鹼基，選擇性經C_1-C_6烷基單或二取代之呋喃醯基，喹啉基，或噻吩基；

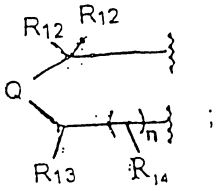
R_3為氫，C_1-C_6烷基，吡啶-C_1-C_6烷基，嗎福啉-C_1-C_6烷基，C_1-C_6烷基哌啡-C_1-C_6烷基，C_2-C_6炔基，苯-C_1-C_6烷基，二-(C_1-C_6烷基)C_1-C_6烷基，C_1-C_6烷基哌啡-C_2-C_6炔基，選擇性經C_1-C_6烷基單或二取代之胺-C_2-C_6炔基，哌啡-C_1-C_6烷氧苯C_1-C_6烷基；或

R_1及R_2與其相連之原子共同形成3-7員碳環；

或R_1及R_3與其相連之原子形成



，


，或


；

其中s為2或3；

m為1-3；

六、申請專利範圍

Q 爲 O，S，SO，或 SO_2；

n 爲 0-2；

R_{11} 爲氫，鹵苯-C_1-C_6 烷基，吡啶-C_1-C_6 烷基，選擇性經羥基取代之 C_1-C_6 烷醯基，選擇性經苯基、C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧羰基取代之胺羰基，C_1-C_6 烷氧羰基，噻吩羰基，嗎福啉羰基，吡咯啶羰基，C_1-C_6 烷磺醯基，2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基-羰基，C_1-C_6 烷氧苯胺羰基，鹵苯胺羰基，苯-C_1-C_6 烷氧羰基，苄基；

R_{12} 爲氫或 C_1-C_6 烷基；或兩 R_{12} 共同形成選擇性經苄基或 C_1-C_6 烷基取代之六氫吡啶基；

R_{13} 爲氫，選擇性經 C_1-C_6 烷氧羰胺基取代之 C_1-C_6 烷基、胺基、C_1-C_6 烷氧羰基、羧基、選擇性經 C_1-C_6 烷基單或二取代之胺甲醯基、嗎福啉羰基、羥胺甲醯基、N-甲基-哌啡羰基、或選擇性經 C_1-C_6 烷基單或二取代之胺-C_1-C_6 烷胺甲醯基取代之 C_1-C_6 烷基；

R_{14} 爲氫或 C_1-C_6 烷基；

或 R_{13} 及 R_{14} 形成一鍵；

R_4 及 R_5 各爲氫；

R_6 爲氫，選擇性經鹵素取代之苄基，C_2-C_6 炔基，羥基-C_2-C_6 炔基，選擇性經羥基、C_1-C_6 烷醯氧基、苄-C_1-C_6 烷氧基取代之 C_1-C_6 烷基、選擇性經 C_1-C_6 烷氧羰基或 C_1-C_6 烷基取代之胺基、或四氫吡喃氧基取代之

六、申請專利範圍

C_1-C_6烷基。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥容許鹽，其中 Y 爲苯環於 1 及 4 位各取代以 X 及 Z。

3.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥容許鹽，其中 Y 爲苯環於 1 及 4 位各取代以 X 及 Z 且 X 爲 SO_2。

4.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥容許鹽，其中 Y 爲苯環於 1 及 4 位各取代以 X 及 Z，X 爲 SO_2，且 Z 爲氧。

5.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥容許鹽，其中 Y 爲苯環於 1 及 4 位各取代以 X 及 Z，X 爲 SO_2，Z 爲氧，且 R_4 及 R_5 爲氫。

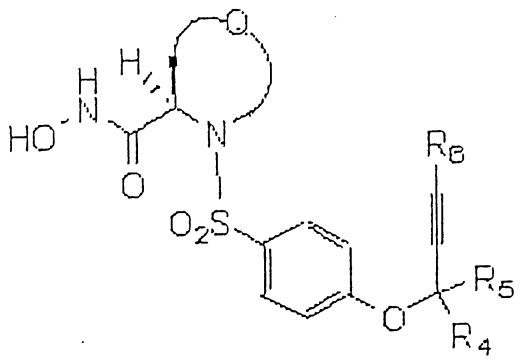
6.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥容許鹽，其中 Y 爲苯環於 1 及 4 位各取代以 X 及 Z，X 爲 SO_2，Z 爲氧，且 R_4 及 R_5 爲氫，且 R_6 爲 $-CH_2OH$ 或甲基。

7.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥容許鹽，其中 R_1 及 R_3 與相連原子共形成哌呾，哌啶，四氫異喹啉，嗎啉，硫嗎啉或二吖庚因環。

8.如申請專利範圍第 7 項之化合物或其製藥容許鹽，其中 Y 爲苯環於 1 及 4 位各取代以 X 及 Z，X 爲 SO_2，且 Z 爲氧。

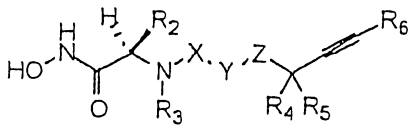
9.如申請專利範圍第 8 項之化合物或其製藥容許鹽，其中 R_2 爲氫，此結構 B 有如下絕對立體結構

六、申請專利範圍



。

10.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥容許鹽，其中 R_1 爲氫使得此化合物有如下 D-組態



。

11.如申請專利範圍第 10 項之化合物或其製藥容許鹽，其中 R_3 爲氫。

12.如申請專利範圍第 10 項之化合物或其製藥容許鹽，其中 R_3 爲氫，Y 爲苯環於 1 及 4 位各取代以 X 及 Z，X 爲 SO_2 且 Z 爲氧。

13.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥容許鹽，其係選自一群含：

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

六、申請專利範圍

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-乙醯胺；

N-羥基-2-[(4-丁炔-2-基氧 3-甲基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-N-羥基-乙醯胺鹽酸鹽；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-乙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-N-羥基-丙醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-N-羥基-丙醯胺鹽酸鹽；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-2-甲基-丙醯胺；

4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺；

4-(4-庚炔-2-基氧基-苯磺醯基)-2,2-二甲基-1-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸羥醯胺；

4-苯醯基-1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-[1,4]二吖庚環-2-羧酸羥醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-甲基-哌啡-2-

六、申請專利範圍

羧酸羥醯胺鹽酸鹽；

4-[4-(4-羥基-丁炔-2-基氧基)-苯磺醯基]-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺；

4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-3-羥胺甲醯基-哌啡-1-羧酸第三丁酯；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-2-甲基-丙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-5-胍基-戊酸羥醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-5-(4-甲苯磺醯基-胍基)-戊酸羥醯胺；

3-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-琥珀醯胺酸環己酯；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-環己基-N-羥基-丙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-2-環己基-N-羥基-乙醯胺；

3-第三丁硫烷基-2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-丙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-3-(4-甲氧基-苯硫烷基)-丙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-丁二醯胺；

六、申請專利範圍

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-3-環己基-N-羥基-丙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-2-環己基-N-羥基-乙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-4-甲基-戊酸羥醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-4-甲硫烷基-丁醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-3-苯基-丙醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡咯啶-2-羧酸羥醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-3-(1H-吲哚-3-基)-丙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-3-(4-羥苯基)-丙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-4-甲基-戊酸羥醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-6-(2-氯苄胺基)-己酸羥醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-己酸羥醯胺；

六、申請專利範圍

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-2-苯基-乙醯胺；

3-苄氧基-2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-丙醯胺；

2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-N-羥基-乙醯胺；

(2R,3S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-甲基戊醯胺；

(2R)-2-({([4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3,3-二甲基丁醯胺；

(2S)-2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-丙醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-乙胺基]-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(2-丙炔基)胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-丙胺基]-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-(3-苯丙基)胺基]-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-環丙甲胺基]-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-異丁胺基]-N-羥

六、申請專利範圍

基-3-甲基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-N-羥基-3-甲基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-2-環己基-N-羥基-乙醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-吡啶-3-基甲胺基]-2-環己基-N-羥基-乙醯胺；

2-{(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)-苄基]胺基}-2-環己基-N-羥基-乙醯胺；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[3-(二乙胺基)丙基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[3-(4-嗎啉基)丙基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[3-(4-甲基-1-哌啡基)丙基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺鹽酸鹽；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(二乙胺基)丁基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(4-甲基-1-哌啡基)丁基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-[[[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基][2-(4-嗎啉基)乙基]胺基]-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-[{[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}(2-嗎啉-

六、申請專利範圍

4-基乙基)胺基]-N-羥基乙醯胺鹽酸鹽；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(4-甲基-1-哌啡基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(二乙胺基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(甲胺基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基-3-甲基丁醯胺；

((2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)[4-(二乙胺基)環己基]-N-羥基乙醯胺；

(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基-N-羥基-2-(4-羥環己基)乙醯胺；

(2R)-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基)-N-羥基-2-(4-羥環己基)乙醯胺；

2-[(6-丁炔-2-基氧基-吡啶-3-磺醯基)-甲胺基]-N-羥基乙醯胺；

2-[[(4-{[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]氧基}苯基)磺醯基](甲基)胺基]-N-羥基乙醯胺；

N-羥基-2-(甲基{[4-(丙炔-2-基胺基)苯基]磺醯基}胺基)乙醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基硫苯磺醯基)甲胺基]-N-羥基乙醯胺；

2-{{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}[4-(4-甲基-

六、申請專利範圍

1-吡咔基)-2-基}[4-(4-甲基-1-哌咔基)-2-丁炔基]胺基}-N-羥基丙醯胺；

1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基環己烷羧醯胺；

1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(3-吡啶甲基)胺基]-N-羥基-環己烷羧醯胺；

1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-N-羥環己烷-羧醯胺；

1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-N-羥環庚烷-羧醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-[(2-(4-嗎啉乙基)硫烷基]-丁醯胺鹽酸鹽；

2-({{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(4-甲基-1-乙基-1-吡咔基)乙基]硫烷基}丁醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(二乙胺基)乙基]硫烷基}丁醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(1 吡咯啶基)乙基]硫烷基}丁醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-

六、申請專利範圍

N-羥基-3-甲基-3-{[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]硫烷基}丁醯胺；

1-[2-({2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)]胺基]-3-(羥胺基)-1,1-二甲基-3-氧丙基}硫烷基)乙基]-2-吡咯啶-羧酸甲酯；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-[(2-(4-嗎啉丙基)硫烷基]-丁醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-[(2-(4-甲基-1-乙基-1-哌啉基)丙基 1 硫烷基}丁醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(二乙胺基)丙基]硫烷基}丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-甲硫烷基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-乙硫烷基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-丙硫烷基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-甲基-3-(吡啶-3-基甲硫烷基)-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基

六、申請專利範圍

-3-甲基-3-苄硫烷基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-(甲硫烷基)-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-甲胺基]-N-羥基-3-(吡啶-3-基甲硫烷基)-丁醯胺；

3-(苄硫基)-2-[[[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基]甲胺基]-N-羥基丙醯胺；

3-(苄硫基)-2-[[[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基]吡啶-3-基甲胺基]-N-羥基丙醯胺；

2-[[[4-(2-丁炔氧基-苯基]磺醯基]胺基]-N-羥基-3-甲基-(3-甲硫基)-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-乙硫烷基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)胺基]-N-羥基-3-甲基-3-丙硫烷基-丁醯胺；

2-[(4-丁炔氧基-苯磺醯基)胺基]-N-羥基-3-甲基-[(3-吡啶甲基)硫基]丁醯胺；

2-[(4-丁炔氧基-苯磺醯基)胺基]-N-羥基-3-甲基-(3-苄硫烷基)丁醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基-N-羥基-3-{[(甲基-1H-咪唑-2-基]甲硫烷基}丁醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基-N-羥基-3-甲基-3-{[2-(4-嗎啉基)乙基]硫烷基} 丁醯胺；

六、申請專利範圍

{[2-({[4-2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-(羥胺基)-1,1-二甲基-3-氧丙基]硫烷基}乙酸第三丁酯；

{[2-({[4-2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-(羥胺基)-1,1-二甲基-3-氧丙基]硫烷基乙酸第三丁酯鈉鹽；

2-[(4-丁炔氧基-苯磺醯基)胺基]-N-羥基-3-(甲硫基)-丙醯胺；

2-[[4-丁炔氧基-苯磺醯基]胺基]-N-羥基-3-(苄硫基)-丙醯胺；

2-[[4-丁炔氧基-苯磺醯基]胺基]-N-羥基-3-(吡啶硫基)-丙醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-[(Z)-11-十四烯硫烷基]丙醯胺；

(2S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-N-羥基-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3-甲基丁醯胺；

(2S)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-N-羥基-3-[(3-羥丙基)硫烷基]-3-丙醯胺；

(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-1,4-噻吖庚環-3-羧醯胺；

(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-噻吖庚環-3-羧醯胺；

(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥

六、申請專利範圍

基-1,4-噻𠯿庚環-3-羧醯胺 1,1-二氧化物；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-(4-羥苯基)乙醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-[4-(2-丙炔氧基)苯基]乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-(4-甲氧苯基)乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]苯基}乙醯胺；

2-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}乙胺甲酸第三丁酯；

2-[4-(2-胺乙氧基)苯基]-2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-(甲基)胺基]-N-羥乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-{4-[2-(二甲胺基)乙氧基]苯基}-N-羥乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基}乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-{4-[2-(2-氧-1-吡咯啶基)乙氧基]苯

六、申請專利範圍

基｝乙醯胺；

4-(2-｛4-[1-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基｝乙基)-1-哌啉羧酸第三丁酯；

2-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-N-羥基-2-｛4-[2-(1-哌啉基)乙氧基]苯基｝乙醯胺；

3-｛4-[1-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基｝丙胺甲酸第三丁酯；

2-[4-(3-胺丙氧基)苯基]-2-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-N-羥乙醯胺；

(3S)-3-｛4-[(1R)-1-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基｝-1-吡咯啶-羧酸第三丁酯；

(2R)-2-[｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基]-N-羥基-2-｛4-[(3S)-吡咯啶氧基]苯基｝乙醯胺；

2-｛4-[1-(｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基)-2-(羥胺基)-2-氧乙基)苯氧基]乙基)-(甲基)胺甲酸第三丁酯；

2-(｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝(甲基)胺基)-N-羥基-2-｛4-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基｝乙醯

六、申請專利範圍

胺；

3-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}丙胺甲酸乙酯；

2-{4-[3-(乙醯胺基)丙氧基]苯基}-2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥乙醯胺；

3-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}丙胺甲酸丁酯；

3-{4-[1-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}丙胺甲酸苄酯；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-(4-{3-[(甲磺醯基)胺基]丙氧基}苯基)乙醯胺；

2-(4-{3-[(苯胺羰基)胺基]丙氧基}苯基)-2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥乙醯胺；

2-{4-[(1R)-1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-2-(羥胺基)-2-氧乙基]苯氧基}乙基胺甲酸第三丁酯；

(2R)-2-[4-(2-胺乙氧基)苯基]-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基}-N-羥乙醯胺；

六、申請專利範圍

(2R)-2-｛4-[2-(乙醯胺基)乙氧基]苯基｝-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-N-羥乙醯胺；

4-(2-｛4-[1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-2-(羥胺基)-2-氧乙基)苯氧基]乙基)-1-哌啉羧酸第三丁酯；

4-(2-｛4-[1-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-2-(羥胺基)-2-氧乙基)苯氧基]乙基)-(甲基)胺甲酸第三丁酯；

2-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-N-羥基-2-｛4-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基｝)乙醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-N-羥基-2-｛4-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基｝乙醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-N-羥基-2-｛4-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]苯基｝乙醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)｛4-[2-(二甲胺基)乙氧基]苯基｝-N-羥乙醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)胺基)-N-羥基-2-｛4-[2-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙氧基]苯基｝乙醯胺；

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-N-羥基-2-(4-｛2-[2-(2-甲氧乙氧基)乙氧基]乙氧基｝苯基)乙醯胺；

六、申請專利範圍

2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-{4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基}乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-N-羥基-2-苯基-乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-2-(4-氯苯基)-N-羥乙醯胺；

2-[{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}(甲基)胺基]-5-[(4-氯苯基)-硫烷基]-N-羥基戊醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-哌啉-2-羧酸羥醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-(嗎啉-4-羰基)-哌啉-2-羧酸羥醯胺；

4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-哌啉-1,3-二羧酸1-二乙醯胺 3-羥醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-(吡咯啶-1-羰基)-哌啉-2-羧酸羥醯胺；

4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-哌啉-1,3-二羧酸1-二異丙醯胺 3-羥醯胺；

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-3-[(羥胺基)羰基]-1-哌啉羧酸苄酯；

4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-哌啉-1,3-二羧酸3-羥醯胺 1-(甲苯醯胺)；

六、申請專利範圍

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-3-羥基-N-1-(4-甲氧苯基)-1,3-哌啉二羧醯胺；

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-1-(4-氟苯基)-N-3-羥基-1,3-哌啉二羧醯胺；

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-1-(3,5-二氯苯基)-N-3-羥基-1,3-哌啉二羧醯胺；

4-乙醯基-1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-哌啉-2-羧酸羥醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-丙醯基-哌啉-2-羧酸羥醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-(噻吩-2-羰基)-哌啉-2-羧酸羥醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-甲磺醯基-哌啉-2-羧酸羥醯胺；

4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-3-羥胺甲醯基-哌啉-1-羧酸甲酯；

{2-[4-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-3-羥胺甲醯基-哌啉-1-基]-2-氧乙基}胺甲酸第三丁酯；

4-胺乙醯基-1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-哌啉-2-羧酸羥醯胺；

1-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-4-[(2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基)羰基]-2-哌啉羧醯胺；

六、申請專利範圍

1-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-4-[3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基丙醯基-2-哌啉羧醯胺；

4-(4-溴苄基)-1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-哌啉-2-羧酸羥醯胺；

1-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯基)-4-吡啶-3-基甲基-哌啉-2-羧酸羥醯胺；

(3S)-4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-2,2-二甲基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺；

9-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-6-噻基-9-吖螺[4,5]-癸烷-10-羧醯胺；

9-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-1-噻基-4-吖螺[5,5]-十一烷-5-羧醯胺；

4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-2,2-二乙基-硫嗎啉-3-羧酸羥醯胺；

4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-硫嗎啉-3-羧醯胺；

4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-3-硫嗎啉羧醯胺；

9-苄基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1-噻基-4,9-二吖螺[5.5]十一烷-5-羧醯胺；

9-甲基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1-噻基-4,9-二吖螺[5.5]十一烷-5-羧醯胺；

N-羥基-2,2-二甲基-4-[(4-{[5-(四氫-2H-哌喃-

六、申請專利範圍

2-基氧基)-2-戊炔基]氧基)苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧醯胺；

N-羥基-4-({4-[(5-羥基-2-戊炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

5-[4-({3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲基-4-硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-3-戊炔基胺甲酸第三丁酯；

4-({4-[(5-胺基-2-戊炔基)氧基]苯基}磺醯基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

4-[(4-{[4-(苄氧基)-2-丁炔基]氧基}苯基)磺醯基]-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

N-羥基-2,2-二甲基-4-[(4-{[6-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2-己炔基]氧基}苯基)磺醯基]-3-硫嗎啉羧醯胺；

N-羥基-4-({4-[(6-羥基-2-己炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

6-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲基-硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-4-己炔基胺甲酸第三丁酯；

(3S)-4-({4-[(6-胺基-2-己炔基)氧基]苯基}磺醯基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

7-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲基-硫嗎嗶基}磺醯基)苯氧基]-5-庚炔基胺甲酸第三丁酯；

六、申請專利範圍

(3S)-4-({4-[(7-胺基-2-庚炔基)氧基]苯基}磺醯基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S)-N-羥基-2,2-二甲基-4-({4-[(3-苯基-2-丙炔基)氧基]苯基}磺醯基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺(1S)-氧化物；

(3S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺(1R)-氧化物；

(3S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺 1,1-二氧化物；

(3S)-N-羥基-2,2-二甲基-4-{[4-(2-丙炔氧基)苯基]磺醯基}-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S)-N-羥基-2,2-二甲基-4-{[4-(2-戊炔氧基)苯基]磺醯基}-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S)-N-羥基-4-({4-[(4-羥基-2-丁炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

4-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-2-丁炔基乙酸鹽；

(3S)-N-羥基-4-({4-[(6-羥基-2,4-己二炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S)-N-羥基-2,2-二甲基-4-{[4-(2,4-戊二炔基)苯基]磺醯基}-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S)-4-({4-[(4-氟-2-丁炔基)氧基]苯基}磺醯

六、申請專利範圍

基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

4-({4-[(4-胺基-2-丁炔基)氧基]苯基}磺醯基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

4-[4-({3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲基-4-硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-2-丁炔基胺甲酸第三丁酯；

4-[4-({3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲基-4-硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-2-丁炔基(甲基)胺甲酸第三丁酯；

7-[4-({(3S)-3-[(羥胺基)羰基]-2,2-二甲基硫嗎啉基}磺醯基)苯氧基]-5-庚炔基乙酸鹽；

(3S)-N-羥基-4-({4-[(7-羥基-2-庚炔基)氧基]苯基}磺醯基)-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S,5R)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2,5-三甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2,6-三甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

{(2R,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基}甲胺甲酸第三丁酯；

{(2S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基}甲胺甲酸第

六、申請專利範圍

三丁酯；

{(3S,6R)-反-6-(胺甲基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺鹽酸鹽；

(3S,6S)-順-6-(胺甲基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺鹽酸鹽；

{(2S,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-6,6-二甲硫嗎啉基}乙酸第三丁酯；

((25,5S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)碳基]-6,6-二甲硫嗎啉基}乙酸；

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-6-[2-(羥胺基)-2-氧乙基]-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S,6S)-6-(2-胺基-2-氧乙基)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6-[2-(二甲胺基)-2-氧乙基]-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-6-[2-(4-嗎啉基)-2-氧乙基]-3-硫

六、申請專利範圍

嗎啉羧醯胺；

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-2,2-二甲基-6-[2-(4-甲基-1-哌啡基)-2-氧乙基]-3-硫嗎啉羧醯胺鹽酸鹽；

(3S,6S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-6-(2-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基]-2-氧乙基)-N-羥基-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧醯胺；

(3S,6S)-6-{[(第三丁氧羰基)胺基]甲基}-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-2,2-二甲基-3-硫嗎啉羧酸甲酯；

(4S)-3-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-5,5-二甲基-1,3-噻唑啶-4-羧醯胺；

4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-4-[(羥胺基)羰基]-1-哌啶羧酸第三丁酯；

4-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-4-哌啶羧醯胺；

苄醯基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-二吖庚環-5-羧醯胺；

苄基-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基)-N-羥基-1,4-二吖庚環-5-羧醯胺；

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-5-[(羥胺基)羰基]-1,4-二吖庚環-1-羧酸第三丁酯；

4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,4-

六、申請專利範圍

二吖庚環-5-羧醯胺；

4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-1-甲基-1,4-二吖庚環-5-羧醯胺；

4-｛[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-1,4-噻吖庚環-5-羧醯胺；

(2R)-5-(乙醯胺基)-2-(｛[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-N-羥基戊醯胺；

N-[(4R)-4-(｛[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]噻吩-2-羧醯胺；

(2R)-2-(｛[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-5-｛[(乙胺基)羰基]胺基｝-N-羥基戊醯胺；

(2R)-5-[(苯胺羰基)胺基]-2-(｛[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基｝胺基｝-N-羥基戊醯胺；

(4R)-4-(｛[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基胺甲酸辛酯；

(4R)-4-(｛[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基胺甲酸4-甲氧苯酯；

(2R)-2-(｛[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-5-｛[(二乙胺基)羰基]胺基｝-N-羰基戊醯胺；

(2R)-2-(｛[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-N-羥基-5-｛[(甲苯胺基)羰基]胺基｝戊醯胺；

(2R)-2-(｛[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-N-羥基-5-｛[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基]胺

六、申請專利範圍

基｝戊醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-N-羥基-5-[(2-嗎啉-4-基乙醯基)胺基]戊醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-N-羥基-5-{[2-(4-甲哌啡-1-基)乙醯基]胺基｝戊醯　胺；

(2R)-5-{[2-(苄胺基)乙醯基]胺基｝-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-N-羥基戊醯胺；

(3S)-4-{[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝-N-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1,4-噻啡-3-羧醯胺；

(2R)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-N-羥基-5-[(亞胺基{[(4-{[(4-甲氧基-2,3,6-三甲苯基)磺醯基]胺基｝甲基)胺基]-戊醯胺；

(2R)-2-(4-丁炔-2-基氧基-苯磺醯胺基)-5-胍基-戊酸羥醯胺；

(2R)-2-({[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-N-羥基-5-[(亞胺基{[(4-甲苯基)磺醯基]胺基｝甲基)胺基]戊醯胺；

(3R)-3-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基｝胺基)-4-(羥胺基)-4-氧丁酸；

(2S)-3-(第三丁硫基)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)

六、申請專利範圍

苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基丙醯胺；

(2S)-3-{[(乙醯胺基)甲基]硫基}-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基丙醯胺；

(2S)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-[(4-甲苄基)硫基]丙醯胺；

(2S)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-[(4-甲氧苄基)硫基]丙醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥戊烷二醯胺；

(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊酸；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-4-苯基-丁醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-(1H-咪唑-5-基)丙醯胺；

(2R,4S)-1-{[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}-N,4-二羥吡咯啶-2-羧醯胺；

(2R)-6-胺基-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-己醯胺；

(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基胺甲酸苄酯；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-(1-萘基)-丙醯胺；

六、申請專利範圍

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-(2-萘基)-丙醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥己醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基戊醯胺；

(2R)-5-胺基-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基戊醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-(3,4-二氟苯基)-N-羥基丙醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-3-(4-氟苯基)-N-羥基丙醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-(4-硝苯基)-丙醯胺；

(2R)-1-{[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}-N-羥哌啶-2-羧醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N,3-二羥基丙醯胺；

(2R)-3-(苄氧基)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基丙醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-3-噻吩-2-基-丙醯胺；

(2R,3S)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}

六、申請專利範圍

胺基)-N,3-二羥基丁醯胺；

(2R,3S)-3-(苄氧基)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基丁醯胺；

(4S)-3-{[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,3-噻唑啶-4-羧醯胺；

(3R)-2-{[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}-N-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧醯胺；

(2R)-3-[4-(苄氧基)苯基]-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基丙醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-2-苯基乙醯胺；

(2R)-5-(乙醯胺基)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基戊醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]苄醯胺；

4-溴-N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]苄醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(丁醯胺基)-N-羥基戊醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}

六、申請專利範圍

胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]-3-氯噻吩-2-羧醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]-4-氯苄醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]環己烷羧醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基)胺基)-5-{[2-(3,4-二氯苯基)-乙醯基]胺基}-N-羥基戊醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]-2,5-二甲基-3-三呋喃亞甲基二胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基)胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]-3,5-二甲異噁唑-4-羧醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-[(3-苯丙醯基)胺基]戊醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]異菸鹼醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]菸鹼醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]-2-甲氧苄醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}

六、申請專利範圍

胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]-4-甲氧苄醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-{[2-(4-硝苯基)乙醯基]胺基}戊醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-[(2-苯乙醯基)胺基]戊醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]喹啉-3-羧醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]噻吩-3-羧醯胺；

(E)-N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]-3-苯基丙烯-2-醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]苄醯胺；

4-溴-N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]苄醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]-3-氯噻吩-2-羧醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}

六、申請專利範圍

胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]-4-氯苄醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]環己烷羧醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-{[2-(3,4-二氯苯基)乙醯基]胺基}-N-羥基己醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基)胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]-2,5-二甲基-3-三呋喃亞甲基二胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]-3,5-二甲異噁唑-4-羧醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-6-[(3-苯丙醯基)胺基]己醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]異菸鹼醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]-2-甲氧苄醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]-4-甲氧苄醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-6-{[2-(4-硝苯基)乙醯基]胺基}己醯胺；

六、申請專利範圍

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基)胺基)-N-羥基-6-[(2-苯乙醯基)胺基]己醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]喹啉-3-羧醯胺；

N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]噻吩-3-羧醯胺；

(E)-N-[(5R)-5-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-6-(羥胺基)-6-氧己基]-3-苯基丙烯-2-醯胺；

(Z)-N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧己基]-十八烷-9-醯胺；

N-[(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基]噻吩-2-羧醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-{[(乙胺基)羰基]胺基}-N-羥戊醯胺；

(2R)-5-[(苯胺羰基)胺基]-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥戊醯胺；

(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基胺甲酸辛酯；

(4R)-4-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-(羥胺基)-5-氧戊基胺甲酸 4-甲氧苯酯；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-5-{[二乙胺基)羰基]胺基}-N-羥戊醯胺；

六、申請專利範圍

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-{[(甲苯胺基)羰基]胺基}戊醯胺；

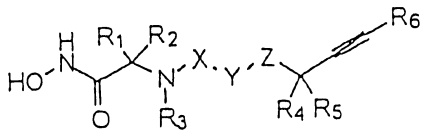
(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基]胺基}戊醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-{[(2-嗎啉-4-基乙醯基)胺基]戊醯胺；

(2R)-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)-N-羥基-5-{[2-(4-甲哌呾-1-基)乙醯基]胺基}戊醯胺；及

(2R)-5-{[2-(苄胺基)乙醯基]胺基}-2-({[4-(丁炔-2-基氧基)苯基]磺醯基}-N-羥戊醯胺。

14.一種用於抑制由動物 TNF-α轉換酶(TACE)仲介引起病理改變之醫藥組成物，其包括以治療有效量之如下式化合物或其製藥容許鹽作爲活性成分



其中：

X爲 SO_2；

Y爲苯基或吡啶基；

六、申請專利範圍

Z 爲 O，NH 或 S；

R_1 爲氫或選擇性經羥基取代之 C_1-C_6 烷基；

R_2 爲氫，選擇性經羥基、苯硫基、C_1-C_6 烷硫基、苯-C_1-C_6 烷硫基、吡啶-C_1-C_6 烷硫基、嗎福啉-C_1-C_6 烷硫基、C_1-C_6 烷基哌呾-C_1-C_6 烷硫基、選擇性經 C_1-C_6 烷基單或二取代之胺-C_1-C_6 烷硫基、咪唑-C_1-C_6 烷硫基、或吡咯啶-C_1-C_6 烷硫基取代之 C_1-C_6 烷基，選擇性經羥基或二-(C_1-C_6 烷基)胺基取代之 C_3-C_6 環烷基，選擇性經羥基、C_1-C_6 烷氧基、C_2-C_6 炔氧基胺-C_1-C_6 烷氧基、選擇性經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧羰基取代之胺-C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷醯基-C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基噻唑-C_1-C_6 烷氧基、嗎福啉-C_1-C_6 烷氧基、選擇性經 C_1-C_6 烷氧羰基取代之哌呾-C_1-C_6 烷氧基、選擇性經酮基取代之吡咯啶-C_1-C_6 烷氧基、苯胺羰-C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧-C_1-C_6 烷氧-C_1-C_6 烷氧-C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧-C_1-C_6 烷氧-C_1-C_6 烷氧基取代之苯基，苯并咪唑基，選擇性經 C_1-C_6 烷基單或二取代之異噁唑-羰基，異菸鹼基，菸鹼基，選擇性經 C_1-C_6 烷基單或二取代之呋喃醯基，喹啉基，或噻吩基；

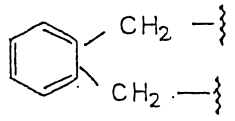
R_3 爲氫，C_1-C_6 烷基，吡啶-C_1-C_6 烷基，嗎福啉-C_1-C_6 烷基，C_1-C_6 烷基哌呾-C_1-C_6 烷基，C_2-C_6 炔基，苯-C_1-C_6 烷基，二-(C_1-C_6 烷基)C_1-C_6 烷基，C_1-C_6 烷基哌

六、申請專利範圍

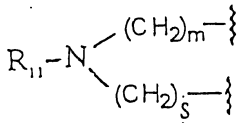
咁-C_2-C_6炔基，選擇性經 C_1-C_6烷基單或二取代之胺-C_2-C_6炔基，哌咁-C_1-C_6烷氧苯 C_1-C_6烷基；或

R_1及 R_2與其相連之原子共同形成 3-7 員碳環；

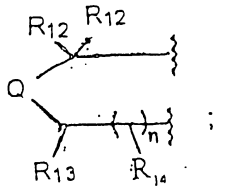
或 R_1及 R_3與其相連之原子形成



，



，或



；

其中 s 爲 2 或 3；

m 爲 1-3；

Q 爲 O，S，SO，或 SO_2；

n 爲 0-2;

R_{11}爲氫，鹵苯-C_1-C_6烷基，吡啶-C_1-C_6烷基，選擇性經羥基取代之 C_1-C_6烷醯基，選擇性經苯基、C_1-C_6烷基或 C_1-C_6烷氧羰基取代之胺羰基，C_1-C_6烷氧羰基，噻吩羰基，嗎福啉羰基，吡咯啶羰基，C_1-C_6烷磺醯基，2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基-羰基，C_1-C_6烷氧苯胺羰基，鹵苯胺羰基，苯-C_1-C_6烷氧羰基，苄基；

R_{12}爲氫或 C_1-C_6烷基；或兩 R_{12}共同形成選擇性經苄基或 C_1-C_6烷基取代之六氫吡啶基；

R_{13}爲氫，選擇性經 C_1-C_6烷氧羰胺基取代之 C_1-C_6烷基、胺基、C_1-C_6烷氧羰基、羧基、選擇性經 C_1-C_6

六、申請專利範圍

烷基單或二取代之胺甲醯基、嗎福啉羰基、羥胺甲醯基、N-甲基-哌啡羰基、或選擇性經 C_1-C_6 烷基單或二取代之胺-C_1-C_6烷胺甲醯基取代之 C_1-C_6烷基；

R_{14}為氫或 C_1-C_6烷基；

或 R_{13}及 R_{14}形成一鍵；

R_4及 R_5各為氫；

R_6為氫，選擇性經鹵素取代之苯基，C_2-C_6炔基，羥基-C_2-C_6炔基，選擇性經羥基、C_1-C_6烷醯氧基、苯-C_1-C_6烷氧基取代之 C_1-C_6烷基、選擇性經 C_1-C_6烷氧羰基或 C_1-C_6烷基取代之胺基、或四氫吡喃氧基取代之 C_1-C_6烷基。

15.如申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中治療疾病為風 溼性關節炎，移植排斥，惡病質，發炎，發熱，胰島素抗性，敗血性中風，充血性心衰竭，中樞神經系發炎，發炎性腸炎或 HIV 感染。