公告本

申請日期	86 年 11 月 25 日
案號	86117721
類別	C07C 279/00 305/00 A61K 31/155

Int. Cl.[6] A4 C4

499412

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明 新型 名稱	中文	充作蛋白酶抑制劑之胺基胍及烷氧基胍類
	英文	Aminoguanidines and alkoxyguanidines as protease inhibitors
二、發明 創作 人	姓名	(1) 布魯斯・湯姆查克 Tomczuk, Bruce E. (2) 理察・索爾 Soll, Richard M. (3) 魯天保 Lu, Tianbao
	國籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 中國
	住、居所	(1) 美國賓州柯利基維利索尼特路三三三號 333 Sonnet Lane, Collegeville, PA 19426, U.S.A. (2) 美國新澤西州・羅倫斯維爾・加倫街三二四號 324 Glenn Avenue, Lawrenceville, New Jersey 08648, USA (3) 美國賓州艾克頓何瑞帖吉路五十五號 55 Heritage Lane, Exton, PA 19341, U.S.A.
三、申請人	姓名（名稱）	(1) 三次方製藥股份有限公司 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc.
	國籍	(1) 美國
	住、居所（事務所）	(1) 美國賓州艾斯頓史塔頓大道六六五號一〇四室 鷹野公司中心 Eagleview Corporate Center, 665 Stockton Drive, Suite 104, Exton, PA 19341, U.S.A.
	代表人姓名	(1) 史考特・哈維茲 Horvitz, Scott M.

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

申請日期	86 年 11 月 25 日
案號	86117721
類別	

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	
	英文	
二、發明創作人	姓名	⑷ 辛西亞・費德 Fedde, Cynthia L. ⑸ 卡爾・伊格 Illig, Carl R. ⑹ 湯瑪斯・馬柯坦 Markotan, Thomas P.
	國籍	⑷ 美國 ⑸ 美國 ⑹ 美國
	住、居所	⑷ 美國賓州沃林頓沙瑟法斯廣場二一一號 211 Sassafras Court, Warrington, PA 18976, U.S.A. ⑸ 美國賓州鳳凰谷強勒頓路二十五號 25 Jonathan Drive, Phoenixville, PA 19460, U.S.A. ⑹ 美國賓州波茲城S－二十三公寓西史古爾凱路六〇〇號 600 W. Schuylkill Road, Apartment S-23, Pottstown, PA 19465, U.S.A.
三、申請人	姓名（名稱）	
	國籍	
	住、居所（事務所）	
	代表人姓名	

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

申請日期	86 年 11 月 25 日
案號	86117721
類別	

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明 新型 名稱	中文	
	英文	
二、發明 創作 人	姓名	(7) 湯瑪斯・史塔拉若 Stagnaro, Thomas P.
	國籍	(7) 美國
	住、居所	(7) 美國賓州聖大衛瑞文克利夫路二一三號 213 Ravenscliff Road, St. Davids, PA 19087 U.S.A.
三、申請人	姓名（名稱）	
	國籍	
	住、居所（事務所）	
	代表人姓名	

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（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
美國	1996 年 11 月 26 日	60/031,822	☑有主張優先權

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

發明背景

發明範圍

蛋白酶係爲於單一特異性肽鍵上切斷蛋白質之酶。蛋白酶可分成四大類:絲胺酸、硫醇或半胱胺醯、及金屬蛋白酶(Cuypers等人，生物化學期刊２５７：７０８６（１９８２））。蛋白酶係爲各種生物活性所必需，諸如消化、血凝塊之形成及溶解、複製及對外來細胞及器官之免疫反應。異常之蛋白水解於人類及其他哺乳動物體內造成數種疾病狀態。已證明人類嗜中性白血球蛋白酶、彈性蛋白酶及組織蛋白酶Ｇ造成具有組織損壞之特性之疾病狀態。此等疾病狀態包括氣腫、風溼性關節炎、角膜潰瘍及血管球性腎炎。(Barret,充作藥物之酶抑制劑，Sandler修訂，Baltimore之University Park出版社(1980))。其他蛋白酶，諸如血纖維蛋白溶酶、Ｃ－１酯酶、Ｃ－３轉化酶、尿激酶、血纖維蛋白溶酶原活化劑、精蟲頭粒蛋白、及激肽釋放酶於哺乳類之正常生物功能中扮演關鍵角色。於許多情況下，以於哺乳類療程中破壞一或多種蛋白水解酶之功能爲佳。

絲胺酸蛋白酶包括彈性蛋白酶（人類白血球）、組織蛋白酶Ｇ、血纖維蛋白溶酶、Ｃ－１酯酶、Ｃ－３轉化酶、尿激酶、血纖維蛋白溶酶原活化劑、精蟲頭粒蛋白、胰凝乳蛋白酶、凝血酶、Ｘａ因子及激肽釋放酶。

人類白血球彈性蛋白酶係由發炎部位之多形核白血球釋放，因此，爲數種疾病狀態之肇因。組織蛋白酶Ｇ爲另一種人類嗜中性白血球絲胺酸蛋白酶。預測具有抑制此等酶之活性之能力之化合物具有可用以治療痛砸、砸溼性關節炎及其他發炎性疾病及治

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

療氣腫之抗發炎效果。胰凝乳蛋白酶及胰蛋白酶係消化性蛋白酶。此等酶之抑制劑可用以治療胰腺炎。尿激酶及血纖維蛋白溶酶原活化劑之抑制劑可用以治療細胞生長過度之疾病，諸如良性前列腺肥大、前列腺癌及牛皮癬。

此等絲胺酸蛋白酶凝血酶於止血及血栓形成中扮演了中樞角色，如同多因子蛋白質，誘發針對血小板、內皮細胞、平滑肌細胞、白血球、心臟、及神經元之數種影響(Tapparelli等人，Trends in Pharmacological Science 14:366-376(1993);Lefk及Topol,Circulation 90(3):1522-1536(1994);Harker, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5(Suppl 1):S47-S58(1994))。經由內在路徑(接觸活化)或外來路徑(使血漿曝露於非內皮表面、血管壁受損或組織因子釋放而活化)所產生之凝血過程活化於凝血酶上造成一系列生化反應。凝血酶切斷血纖維蛋白原，造成止血凝塊(凝塊形成)，透過細胞表面凝血酶受體之特異性蛋白水解斷鏈而使血小板活化(Coughlin,血液學研討會３１（４）：２７０－２７７（１９９４）），並經由回饋機構自動放大其本身之製造。因此，凝血酶功能之抑制劑於心臟血管及非心臟血管疾病患者體內具有強大療效，包括：心肌梗塞；不穩定之心絞痛；中風；再狹窄；深靜脈栓塞；由創傷、敗血症或腫瘤轉移所造成之散佈性血管內凝血；血液透析；心肺分流手術；成人性呼吸困難症候群；內毒性休克；潰瘍性結腸炎；硬化；轉移；化學治療期間之高凝血性；阿爾茲海默氏症;Down氏症候群；眼中血纖維蛋白形成；及創傷癒合。其他用途包括使用該凝血酶抑制劑充作抗凝血劑，其包埋或物理性鍵結於用以製造血液收集、血液循環、及血液儲存之裝置之材料，諸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

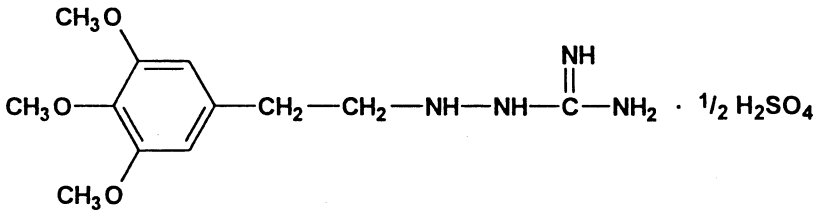
五、發明說明（ ）

如導管、血液透析機、血液收集注射筒及管、血液管線及移植膜。

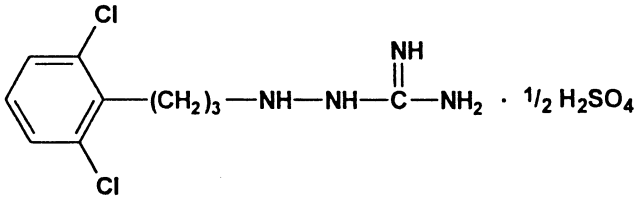
Xa因子爲凝血路徑中之另一種絲胺酸蛋白酶。Xa因子與Va因子及位於磷脂質膜上之鈣結合，以形成凝血酶原酶複體。該凝血酶原酶複體隨後將凝血酶原轉化成凝血酶(Claeson,Blood Coagulation and Fibrinolysis 5(Suppl 1):S47-S58(1994))。預測Xa因子之抑制劑優於直接抑制凝血酶之藥劑，因爲直接凝血酶抑制劑仍容許有大量新世代凝血酶產生(Lefkovits及Topol,Circulation 90(3):1522－1536(1994); Harker,Blood Coagulation and Fibrinolysis 5 (Suppl 1):S47-S58(1994))。

目前仍需要一種非肽性化合物，其爲強效選擇性抑制劑，具有較現存蛋白酶抑制劑高之生物可利用性及較少之副作用。具有強效抑制能力及低哺乳類毒性之新穎強效蛋白酶抑制劑爲針對各種疾病之極高價值治療劑，包括數種哺乳類蛋白質水解疾病之治療。

Ozawa,H.等人,Yakugaku Zasshi,95（8）：966－74（1975）描述數種苄基－及亞苄基胺基胍及脒基脲化合物。例如，描述以下者:



，及



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

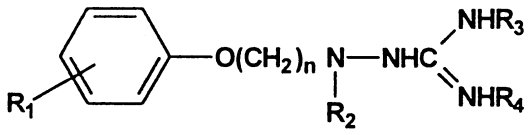
裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（4 ）

於老鼠體內試驗其對血壓之影響。

Augstein,J.等人，〝J.Med.Chem.,10(3)：391-400(1967)揭示一系列下式之芳氧基烷胺基胍：



於某些化合物中，R_1係爲甲氧基，R_2係爲氫，而R_3及R_1各爲氫或甲基。根據記載，有數種於芳族環含有氯及甲基取代基之該種胺基胍具有腎上腺素神經元保護性質，且於體外抑制多巴胺β－氧化酶。亦揭示一種於芳族環中含有一或多個甲氧取代基之胺基胍之合成及試驗。

發明簡述

本發明有關一種新穎之式Ⅰ（下文）之化合物。亦提出一種製備式Ⅰ化合物之方法。新穎之本發明化合物係爲強效之蛋白酶抑制劑，尤其是似胰蛋白酶絲胺酸蛋白酶，諸如胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶、凝血酶、血纖維蛋白溶酶及Ｘａ因子。某些化合物經由直接選擇性之凝血酶抑制而具有抗凝血活性，或爲可用於形成具有抗凝血活性之化合物之中間物。

本發明包括一種組合物，其用以於哺乳類體內抑制血小板損失、抑制血小板凝塊形成、抑制血纖維蛋白形成、抑制血栓形成、及抑制栓噻形成，其包含處於醫學上可接受之載體中之本發明化合物。此等組合物可選擇性地包含抗凝血劑、抗血小板劑、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（ ）

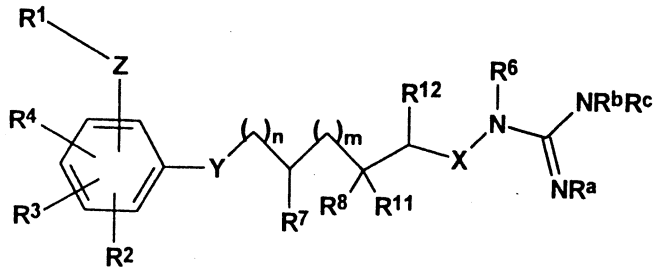
及血栓溶解劑。該組合物可添加於血液、血液產品、或哺乳類器官，以得到所需之抑制。

亦提供一種於哺乳類體內抑制或治療異常之蛋白質水解之方法，及用以治療心肌梗塞；不穩定之心絞痛；中砸；再狹窄；深靜脈栓塞；由創傷、敗血症或腫瘤轉移所造成之散佈性血管內凝血；血液透析；心肺分流手術；成人性呼吸困難症候群；內毒性休克；潰瘍性結腸炎；硬化；轉移；化學治療期間之高凝血性；阿爾茲海默氏症；Down氏症候群;眼中血纖維蛋白形成;及創傷癒合。本發明化合物之其他用途包括充作抗凝血劑，其包埋或物理性鍵結於用以製造血液收集、血液循環、及血液儲存之裝置之材料，諸如導管、血液透析機、血液收集注射筒及管、血液管線及移植膜。

本發明亦包括一種於哺乳類體內降低表面血栓形成之方法，其係於該表面上共價性或非共價性地鍵結本發明化合物。

較佳具體實例詳述

本發明化合物包括式I之化合物:



I

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 6 ）

或其溶劑化物、水合物或醫學上可接受之鹽；其中：

R^1係爲烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基或雜芳基中之任一種，其中任一種皆可選擇性經取代；

Z爲$-NR^{10}SO_2-$，$SO_2NR^{10}-$，$NR^{10}C(R^yR^z)-$，$-C(R^yR^z)NR^{10}-$，$-OSO_2-$，$-SO_2O-$，$-OC(R^yR^z)-$，$C(R^yR^z)O-$，$-NR^{10}CO-$或$-CONR^{10}-$中之一；

R^y及R^z個別爲氫、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、羥烷基、羧烷基、胺烷基、單烷基胺烷基、二烷基胺烷基或羧基中之一；

R^2，R^3，及R^4個別爲氫、烷基、環烷基、烯基、炔基、選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之芳烷基、選擇性經取代之雜芳基、三氟甲基、鹵素、羥烷基、氰基、硝基、甲醯胺基、$-CO_2R^x$、$-CH_2OR^x$或$-OR^x$中之一，或當位於相鄰碳原子上時，R2及R3亦可一起形成$-CH=CH-CH=CH-$或$-(CH_2)_q-$中之一，其中q係由2至6，而R^1如前定義；

R^x個別爲氫、烷基或環烷基，其中該烷基或環烷基可選擇性地具有一或多個不飽和；

Y_1係爲$-O-$，$-NR^{10}-$，$-S-$，$-CHR^{10}-$或共價鍵結中之一；

X係爲氧或NR^9；

R^9係爲氫、烷基、環烷基或芳基中之一，其中該烷基、環

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

烷基或芳基可選擇性地經胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、烷氧基、羥基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧羰基、芳基、雜芳基、醯胺基、氰基或三氟甲基所取代；

R^6係爲氫、烷基、芳烷基、芳基、羥烷基、胺烷基、單烷基胺基（C_{2-10}）烷基、二烷基胺基（C_{2-10}）烷基或羧烷基，或R^6與R^{12}一起形成－（CH_2）w－，其中w係爲1－5；

R^7係爲氫、烷基、芳烷基、芳基、羥烷基、胺烷基、單烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、羧基烷基、羥基、烷氧基、芳烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、或單－或二－烷基胺基，先決條件爲當R^7爲羥基、烷氧基、芳烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、或單－或二－烷基胺基時，n非零；

R^8、R^{11}及R^{12}個別爲氫、烷基、芳烷基、芳基、羥基烷基、胺基烷基、單烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基或羧基烷基；

或R^7及R^8一起形成－（CH_2）y－，其中y係爲零（鍵結）、1或2，而R^{11}及R^{12}如前定義；或R^7及R^{12}一起形成－（CH_2）q－，其中q爲零（鍵結）、或1－8，而R^8及R^{11}如前定義；或R^8及R^{11}一起形成－（CH_2）r－，其中r係爲2－8，而R^7及R^{12}如前定義；

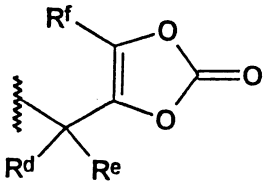
R^{10}各爲氫、烷基、芳烷基、芳基、羥基（C_{2-10}）烷基、胺基（C_{2-10}）烷基、單烷基胺基（C_{2-10}）烷基、二烷基胺基（C_{2-10}）烷基或羧基烷基；

R^a、R^b及R^c個別爲氫、烷基、羥基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷氧基羰氧基、氰基或－CO_2R^w；

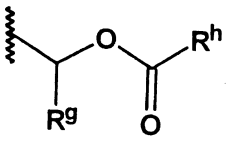
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（8　）

R^{f}係爲烷基、環烷基、苯基、苄基、



或



其中R^{d}及R^{e}個別爲氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或苯基，R^{g}爲氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或苯基，R^{h}爲氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或苯基，且R^{h}爲芳烷基或C_{1-6}烷基；

n係由零至4；

在本發明範圍內之較佳化合物包括式I之化合物，其中：

R^{1}係爲C_{6-10}芳基、吡啶基、苯硫基（即噻吩）、喹唑啉基、喹啉基或四氫喹啉基。其中任一種皆可選擇性地經一或兩個羥基、硝基、三氟甲基、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳（C_{1-6}）烷基、C_{1-6}胺烷基、C_{1-6}胺基烷氧基、胺基、單（C_{1-1}）烷基胺基、二（C_{1-1}）烷基胺基、C_{2-6}烷氧羰基胺基、C_{2-6}烷氧羰基、羧基、C_{1-6}羥烷基、C_{2-6}羥烷氧基、（C_{1-6}）烷氧基（C_{2-6}）烷氧基、單－及二－C_{1-4}烷胺基（C_{2-6}）烷氧基、C_{2-10}單（羧烷基）胺基、二（C_{2-10}羧烷基）胺基、C_{6-11}芳（C_{1-6}）烷氧羰基、C_{2-6}炔羰基、C_{1-6}烷磺醯基、C_{2-6}烯磺醯基、C_{2-6}炔磺醯基、C_{6-10}芳磺醯基、C_{6-10}芳（C_{1-6}）烷基磺醯基、C_{1-6}烷基亞磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯胺基、C_{6-10}芳基磺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(8　)

醯胺基、C6-10芳(C1-6)烷基磺醯胺基、脒基、胍基、C1-6烷基亞胺基胺基、甲醯基亞胺基胺基、C2-6羧基烷氧基、C2-6羧基烷基、羧基烷基胺基、氰基、三氟甲基、全氟乙氧基及$R^{13}R^{11}NSO_2-$所取代；

R^{13}及R^{11}個別選自包括氫、烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜環、雜環烷基、羧基烷基、烷氧基羰基烷基、氰基(C2-10)烷基、羥基(C2-10)烷基、烷氧基(C2-10)烷基、單-及二-烷基胺基(C2-10)烷基，或R^{13}及R^{11}可與鍵結彼者之氮原子一起形成三至七員環，除該氮之外，亦選擇性地含有一或多個雜原子，諸如氧、硫或氮(NR^{15})，該環以飽和爲佳，該環具有一或多個選擇性取代基，選自包括羥基、醯氧基、烷氧基、芳氧基、胺基、單-及二-烷基胺基、醯胺基、烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜環、雜環烷基、羧基烷基、烷氧基羰基烷基、氰基(C2-10)烷基、羧基、烷氧基羰基、甲醯胺基、甲醯基、烷醯基、芳醯基、芳烷醯基、磺醯基、烷基磺醯基、烷氧基磺醯基、磺醯胺基、磷醯基、磷醯胺基、及膦基，而其中R^{15}係選自包括氫、烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜環、雜環烷基、羧基烷基、烷氧基羰基烷基、氰基(C2-10)烷基、羥基(C2-10)烷基、烷氧基(C2-10)烷基、單-及二-烷基胺基(C2-10)烷基、羧基、烷氧基羰基、甲醯胺基、甲醯基、烷醯基、芳醯基、芳基烷醯基、磺醯基、烷基磺醯基、烷氧基磺醯基、磺醯胺基、磷醯基、磷醯胺基、及膦基；

Z係爲$-SO_20-$.$-SO_2NR^{10}-$，$-C(R^yR^z)$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

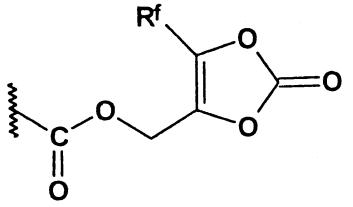
五、發明說明（10）

O－，或－OC（R^y R^z）－，其中R^y及R^z各爲氫；

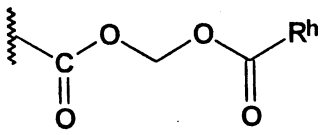
R^2，R^3及R^1個別爲氫、C_{1-1}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基、苄基、三氟甲基、鹵素、羥基（C_{1-1}）烷基、氰基、硝基、甲醯胺基、羧基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-1}烷氧基甲基、或C_{1-1}烷氧基；或R^2與R^3位於相鄰碳原子上時，亦可形成－CH＝CH－CH＝CH－或－（CH_2）$_q$－，其中q係爲2至6，且R^1如前定義；

Y係爲－O－，－S－，－NR^{10}－或共價鍵結；

R^a，R^b及R^c各爲氫、C_{1-4}烷基、羥基、C_{1-4}烷氧基、苯氧基、C_{1-1}烷氧基羰基、氰基、



或



其中R^h係爲苄基、甲基、乙基、異丙基、第二丁基、或第三丁基，而其中R^i係爲氫或C_{1-6}烷基；

R^6係爲氫、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳（C_{1-6}）烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-10}羥基烷基、C_{2-10}胺基烷基、單（C_{1-1}）烷基胺基（C_{2-8}）烷基、二（C_{1-1}）烷基胺基（C_{2-8}）烷基或C_{2-10}羧基烷基；

R^7、R^8、R^{11}及R^{12}個別爲氫、C_{1-6}烷基、C_{2-10}羧基烷基或C_{2-10}羥基烷基，或R^7及R^8一起形成－（CH_2）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（11）

－，其中y爲零、1或2，而R^{11}及R^{12}如前定義；或R^{7}及R^{12}一起形成－（CH_2）$_q$－，其中q爲零（鍵結）、或1、2或3，而R^{8}及R^{11}如前定義；或R^{8}及R^{11}一起形成－（CH_2）$_r$－，其中r係爲2、3或4，而R^{7}及R^{12}如前定義；

R^{9}係爲氫或C_{1-10}烷基，選擇性地經胺基、單（C_{1-4}）烷基胺基、C_{1-6}烷氧基、羥基、羧基、苯基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷氧基羰基、C_{1-6}醯胺基、氰基或三氟甲基所取代；

R^{10}各爲氫、C_{1-6}烷基、苄基、苯基、C_{2-10}羥基烷基、C_{2-10}胺基烷基、C_{1-4}單烷基胺基（C_{2-8}）烷基、C_{1-4}二烷基胺基（C_{2-8}）烷基或C_{2-8}羧基烷基；

n係爲零至8；且m爲零至4。

於此較佳具體實例中，R^{1}可爲C_{6-10}芳基、吡啶基、苯硫基（即噻吩）、喹唑啉基、喹啉基或四氫喹啉基，任一者皆可選擇性地經一或兩個羥基、硝基、三氟甲基、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺基烷氧基、胺基、單（C_{1-4}）烷基胺基、二（C_{1-4}）烷基胺基、C_{2-6}烷氧基羰基胺基、C_{2-6}烷氧基羰基、羧基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}羥基烷氧基、C_{2-10}單（羧基烷基）胺基、雙（C_{2-10}羧基烷基）胺基、C_{6-11}芳基（C_{1-6}）烷氧基羰基、C_{2-6}炔基羰基、C_{1-6}烷基磺醯基、、C_{2-6}烯基磺醯基、C_{2-6}炔基磺醯基、C_{1-6}烷基亞磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯胺基、脒基、胍基、C_{1-6}烷基亞胺基胺基、甲醯基亞胺基胺基、氰基、三氟甲基及全氟乙氧基所取代。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (12)

特佳之化合物包括式 I 化合物，其中：

R^1 係爲苯基、萘基、吡啶基、苯硫基、喹啉基或異喹啉基，選擇性地經一或兩個氯、甲氧基、甲基、三氟甲基、氰基、硝基、胺基或二甲基胺基所取代；

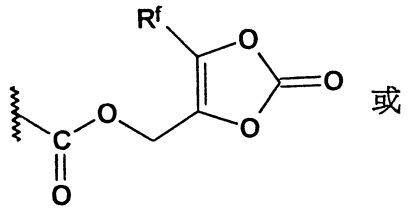
Z 係爲 $-SO_2O-$，$-SO_2NR^{10}-$，CH_2O- 或 $-OCH_2-$；

R^2 及 R^3 係爲氫或 C_{1-4} 烷基，或 R^2 與 R^3 亦可一起形成 $-CH=CH-CH=CH-$；

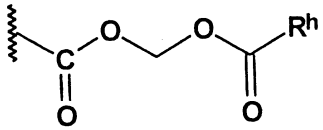
R^4 係爲氫、甲基、甲氧基或三氟甲基；

Y 係爲 O、NR^{10} 或共價鍵結；

R^a，R^b 及 R^c 係爲氫、羥基、



或



其中 R^h 係爲苯基或第三丁基，且其中 R^4 係爲氫或甲基；

R^6 係爲氫、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 羥基烷基、C_{2-4} 羧基烷基、C_{2-4} 胺基烷基、二甲基胺基（C_{2-8}）烷基、或甲基胺基（C_{2-8}）烷基；

R^7、R^8、R^{11} 及 R^{12} 個別爲氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-10} 羧基烷基或 C_{2-10} 羥基烷基，或 R^7 及 R^8 一起形成 $-(CH_2)_y-$，其中 y 爲零、1 或 2，而 R^{11} 及 R^{12} 如前定義；或 R^7 及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（13）

R^{12}一起形成－（CH_2）$_q$－，其中q爲零（鍵結）、或1、2或3，而R^8及R^{11}如前定義；或R^8及R^{11}一起形成－（CH_2）$_r$－，其中r係爲2、3或4，而R^7及R^{12}如前定義；

R^9爲氫或C_{1-4}烷基；

R^{10}各爲氫、C_{1-4}烷基、C_{2-4}羥基烷基、C_{2-4}羧基烷基、C_{2-4}胺基烷基、二甲基胺基（C_{2-8}）烷基、甲基胺基（C_{2-8}）烷基；

n係爲零至4；且m爲零1、2或3。

另一類特佳化合物包括式I之化合物，其中：

R^1係爲苯基，經烷基磺醯基、芳基磺醯基及$R^{13}R^{14}NSO_2$－所取代，其中R^{13}及R^{14}個別選自包括氫、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷基、吡啶基、吡啶基（C_{1-4}）烷基、羧基（C_{1-6}）烷基、C_{1-4}烷氧基羰基（C_{1-4}）烷基、氰基（C_{2-6}）烷基、羥基（C_{2-6}）烷基、C_{1-4}烷氧基（C_{2-6}）烷基、單－及二－（C_{1-4}）烷基胺基（C_{2-6}）烷基，或R^{13}及R^{14}可與鍵結彼者之氮原子一起形成雜環，選自包括N－嗎啉基、N－六氫吡嗪基磺醯基（選擇性地經C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{6-10}芳基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、嗎啉基或C_{6-10}芳基羰基所N'取代）、N－吡咯基磺醯基、N－六氫吡啶基磺醯基、N－吡咯啶基磺醯基、N－二氫吡啶基磺醯基、N－吲哚基磺醯基，其中該雜環可選擇性地經一或兩個羥基、C_{1-8}烷醯氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (14)

芳氧基、胺基、單－及二－烷基胺基、C_{1-8}烷醯基胺基、C_{1-4}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷基、雜環、雜環烷基、羧基（C_{1-6}）烷基、C_{1-4}烷氧基羰基（C_{1-4}）烷基、氰基（C_{2-6}）烷基、羥基（C_{2-6}）烷基、C_{1-4}烷氧基（C_{2-6}）烷基、單－及二－（C_{1-4}）烷基胺基（C_{2-6}）烷基、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基、甲醯胺基、甲醯基、C_{1-6}烷醯基、C_{6-10}芳醯基、C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷醯基、磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷氧基磺醯基、磺醯胺基、磷醯基、磷醯胺基、或膦基所取代；

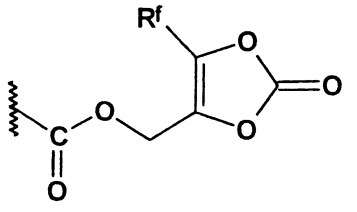
Z爲－SO_2O－，－SO_2NR^{10}－，－CH_2O－或－OCH_2－；

R^2及R^3係爲氫或C_{1-4}烷基，或R^2及R^3亦可一起形成－CH＝CH－CH＝CH－；

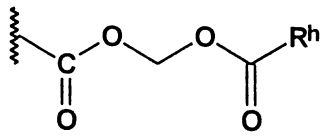
R^1係爲氫、甲基、甲氧基或三氟甲基；

Y係爲O、NR^{10}或共價鍵結；

R^a、R^b及R^c係爲氫、羥基、



或



其中R^h係爲苄基或第三丁基，且其中R^f係爲氫或甲基；

R^6係爲氫、C_{1-4}烷基、C_{2-4}羥基烷基、C_{2-4}羧基烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（15）

基、C_{2-4}胺基烷基、二甲基胺基（C_{2-8}）烷基、或甲基胺基（C_{2-8}）烷基；

R^7，R^8，R^{11}及R^{12}個別爲氫、C_{1-6}烷基、C_{2-10}羥基烷基或C_{2-10}羧基烷基，或R^7及R^8一起形成$-(CH_2)_y-$，其中y爲零、1或2，而R^{11}及R^{12}如前定義；或R^7及R^{12}一起形成$-(CH_2)_q-$，其中q係爲零（鍵結）、或1、2或3，而R^8及R^{11}如前定義；或R^8及R^{11}一起形成$-(CH_2)_r-$，其中r係爲2、3或4，而R^7及R^8如前定義；

R^9係爲氫或C_{1-4}烷基；

R^{10}個別爲氫、C_{1-4}烷基、C_{2-4}羥基烷基、C_{2-4}羧基烷基、C_{2-4}胺基烷基、二甲基胺基（C_{2-8}）烷基、甲基胺基（C_{2-8}）烷基；

n係爲零至4；且m係爲零、1、2或3。

式I之$-Z-R^1$部分鍵結於苯環與Y成鄰、間或對位之位置，以間位爲佳。

較佳之本發明化合物係爲式I者，其中Y係爲二價氧（$-O-$）、$-NR^{10}-$或共價鍵結，以$-O-$最佳，而Z係爲$-SO_2NR^{10}-$，$-SO_2O-$，或$-CH_2O-$，以$-SO_2O-$最佳。

較佳之本發明化合物係爲式I者，其中R^1係爲C_{1-12}烷基、尤其是C_{3-8}烷基、C_{4-7}環烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基或C_{6-14}芳基，尤其是C_{6-10}芳基，任一者皆可選擇性經取代。可選擇性地存於R^1病分上之取代基包括一或多個－以一或

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（16）

兩個爲佳－羥基、硝基　三氟甲基、鹵素、烷氧基、芳烷氧基、胺基烷氧基、胺基烷基、羥基烷基、羥基烷氧基、烷氧基烷氧基、單－及二－烷基胺基烷氧基、氰基、芳基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、羧基、羧基烷基、羧基烷氧基、單（羥基烷基）胺基、雙（羥基烷基）胺基、單（羧基烷基）胺基、雙（羧基烷基）胺基、烷氧基羰基胺基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基磺醯基、烯基磺醯基、炔基磺醯基、芳基磺醯基、芳烷基磺醯基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯胺基、芳基磺醯胺基、芳烷基磺醯胺基、脒基、胍基、烷基亞胺基胺基、甲醯基亞胺基胺基、三氟甲氧基、全氟乙氧基或胺基磺醯基$R^{13}R^{11}NSO_2-$，其中R^{13}及R^{11}如前定義。位於R^1之芳基、環烷基、烯基、炔基及芳烷基部分上之其他取代基包括一或多個－以一或兩個爲佳－烷基部分。

位於R^1上之選擇性取代基的較佳部分有羥基、硝基、三氟甲基、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}胺基烷基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷氧基、聯苯基（C_{1-6}）烷氧基C_{1-6}胺基烷氧基、胺基、單（C_{1-1}）烷基胺基、二（C_{1-4}）烷基胺基、C_{2-6}烷氧基羰基胺基、C_{2-6}烷氧基羰基、羧基、C_{1-6}羧基烷基、$C_{2\ 10}$單（羧基烷基）胺基、雙（C_{2-10}羧基烷基）胺基、C_{6-14}芳基（C_{1-6}）烷氧基羰基、C_{2-6}炔基羰基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{6-10}芳基磺醯基、C_{2-6}烯基磺醯基、C_{2-6}炔基磺醯基、C_{1-6}烷基亞磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯胺基、脒基、胍基、C_{1-6}烷基亞胺基胺基、甲醯基亞胺基胺基、C_{2-6}羧基烷氧基、羧基烷基胺基、氰

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（17）

基、三氟甲氧基、及全氟乙氧基。

位於R^1上之選擇性取代基之其他較佳基團包括C_{1-6}烷基磺醯基、C_{6-10}芳基磺醯基、C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷基磺醯基、C_{6-10}芳基磺醯胺基、C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷基磺醯胺基、N－嗎啉基磺醯基、及$R^{13}R^{14}NSO_2$－，其中R^{13}及R^{14}個別選自包括氫、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基（C_{1-10}烷基、吡啶基、吡啶基（C_{1-4}）烷基、羧基（C_{1-6}）烷基、C_{1-4}烷氧基羰基（C_{1-4}）烷基、氰基（C_{2-6}）烷基、羥基（C_{2-6}）烷基、C_{1-4}烷氧基（C_{2-6}）烷基、單－及二（C_{1-4}）烷基胺基（C_{2-6}）烷基、或R^{13}與R^{14}與鍵結彼者之氮原子一起形成雜環，選自包括N－嗎啉基磺醯基、N－六氫吡嗪基磺醯基（選擇性經C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{6-10}芳基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、嗎啉基或C_{6-10}芳基羰基所取代）、N－吡咯基磺醯基、N－六氫吡啶基磺醯基、N－吡咯啶基磺醯基、N－二氫吡啶基磺醯基、N－吲哚基磺醯基，其中該雜環可選擇性經一或兩個羥基、C_{1-8}烷醯氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳氧基、胺基、單－及二－C_{1-6}烷基胺基、C_{1-8}烷醯基胺基、C_{1-4}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷基、雜環、雜環烷基、羧基（C_{1-6}）烷基、C_{1-4}烷氧基羰基（C_{1-4}）烷基、氰基（C_{2-6}）烷基、羥基（C_{2-6}）烷基、C_{1-4}烷氧基（C_{2-6}）烷基、單－及二－（C_{1-4}）烷基胺基（C_{2-6}）烷基、羧基、C_{1-6}烷氧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（18）

基羰基、甲醯胺基、甲醯基、C_{1-6}烷醯基、C_{6-10}芳醯基、C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷醯基、磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷氧基磺醯基、磺醯胺基、磷醯基、磷醯胺基或膦基所取代。

其他較佳化合物係爲式I化合物，其中R^1係爲雜芳基或經取代之雜芳基。較佳之R^1雜芳基包括吡啶基、吡唑基、苯硫基、色烯基、苯並噻二唑基、喹唑啉基、喹啉基、異喹啉基及四氫喹啉基，以苯硫基、喹唑啉基、喹啉基、及四氫喹啉基更佳，而苯硫基、異喹啉基及喹啉基特佳。R^1爲經取代雜芳基時之較佳化合物包括前述較佳雜芳基之化合物，其具有一或多個列於較佳段落中之取代基，以一或兩個爲佳。R^1爲經取代雜芳基時之較佳取代基包括一或多個取代基，以1至3個取代基爲佳，個別選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、脒基、胍基、羧基烷氧基、羧基烷基胺基、胺基、單（C_{1-6}）烷基胺基及／或二（C_{1-6}）烷基胺基。

R^1可使用之範圍包括苯基、氯苯基、二氯苯基、溴苯基、三氟甲基苯基、甲基磺醯基苯基、二（三氟甲基）苯基、甲基苯基、第三丁基苯基、甲氧基苯基、二甲氧基苯基、羥基苯基、羧基苯基、胺基苯基、甲基胺基苯基、正丁基苯基、脒基苯基、胍基苯基、甲醯基亞胺基胺基苯基、乙醯亞胺基胺基苯基、甲氧基羰基苯基、乙氧基羰基苯基、羧基甲氧基苯基、萘基、羥基萘基、環己基、環戊基、2－丙基丁基、5－氯－2－甲氧基苯基、2－氰基苯基、2－（N－羥基）胺基苯基、2－（4－聯苯基甲氧基）苯基、2－（3－聯苯基甲氧基）苯基、苄基、3

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(19)

－（6－（2，3－二氫－1，1－二氧苯並〔b〕噻吩）苯基、2－（苯基磺醯基）苯基、2，4－雙（甲基磺醯基）苯基、及2－氯－4－甲基磺醯基苯基。其他可用範圍包括8－喹啉基、5－甲基－8－喹啉基、4－苯並－2，1，3－噻二唑基、5－氯－2－苯硫基、5－氯－1，3－二甲基－4－吡唑基、吡啶基、異喹啉基、及四氫喹啉基。

當R^1爲經$R^{13}R^{14}NSO_2$－取代之苯基時，可用之R^1範圍包括2－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯基、雙（2－甲氧基乙基）胺基磺醯基苯基、2－N－甲基－（3，4－二甲氧基苯基）乙基胺基磺醯基苯基、N－甲基－N－乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基苯基、2－（N－甲基－N－（2－（2－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基、2－（N－丙基－N－（2－（2－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基、2－（N－乙基－N－（4－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基、2－（N－甲基－N－（4－甲氧基苯基）胺基磺醯基）苯基、2－（N－甲基－N－（4－甲氧基羰基苯基）胺基磺醯基）苯基、2－（N－（2－氰基乙基）－N－（3－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基、2（N，N－雙－（2－氰基乙基）胺基磺醯基）苯基、2－（N－（2－乙氧基羰基乙基）－N－苄基－胺基磺醯基）苯基、2－（N－甲基－N－（2－（4－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基、2－（N－（乙氧基羰基甲基）－N－（2－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基、2－（N，N－雙－（乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基）苯基、2－（N，N－雙－（羧基甲基）胺基磺醯基）苯基、2－（N－甲基－N－（4－羧基苯基）胺基磺醯基）苯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (20)

基、2－（N－（2－羧基乙基）－N－苄基胺基磺醯基）苯基、2－（N－（2－氰基乙基）－N－（2－呋喃基甲基）胺基磺醯基）苯基、2－（N－乙基－N－（1－基－3－吡咯啶基）胺基磺醯基）苯基、2－（N－苄基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基、2－（N－甲基－N－（1－甲基－4－六氫吡啶基）胺基磺醯基）苯基、2－（N－甲基－N－（3－吡啶基甲基）胺基磺醯基苯基、2－（N－乙基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基、2－（2－（4－嗎啉基）乙基胺基磺醯基）苯基、2－（N－甲基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基、N－乙基－3，4－（甲二氧基）苯胺磺醯基苯基、2－（N－甲基－N－（3－（N，N－二甲基胺基）丙基）胺基磺醯基）苯基及2－（4－吡啶基甲基胺基磺醯基）苯基。

當R^1爲經$R^{13}R^{14}NSO_2$－取代之苯基時，可用之R^1有2－嗎啉基磺醯基苯基、2－（乙醯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基、2－（4－乙氧基羰基）六氫吡啶基磺醯基、2－（4－羧基）六氫吡啶基磺醯基苯基、3－乙氧基羰基－1－六氫吡啶基磺醯基）苯基、3－羧基六氫吡啶基磺醯基）苯基、2－甲氧基羰基－1－吡咯啶基磺醯基）苯基、2－羧基－1－吡咯啶基磺醯基）苯基、2－（4－甲基磺醯基六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基、2－（4－（2－嘧啶基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基、2－（4－乙基六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基、2－（4－六氫吡啶－1－基）六氫吡啶－1－基磺醯基）苯基、2－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（1）

（4－（乙氧基羰基甲基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基、2－（4－（羧基甲基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基、2－（4－（2－吡啶基）六氫吡嗪基磺醯基）苯基、2－（4－苯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基、2－（4－苄基六氫吡嗪基磺醯基）苯基、2－（4－（2－甲氧基苯基）六氫吡嗪基磺醯基）苯基、2－（4－甲基六氫吡嗪基磺醯基）苯基、2－（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基磺醯基）苯基及2－（4－乙氧基羰基－1－六氫吡嗪基磺醯基）苯基。

在鍵結－Z－R^1部分後，式I中之R^2、R^3及R^1取代位於苯環上之其他氫原子。較佳化合物係其中R^2、R^3及R^1個別爲氫、C_{1-4}烷基、C_{4-7}環烷基、C_{6-14}芳基、尤其是C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷基、三氟甲基、鹵素、羥基烷基、氰基、硝基、甲醯胺基、羧基、烷氧基羰基、羧基甲基、烷氧基羰基甲基、或環烷氧基羰基。

或者，當R^2及R^3鍵結於苯環上之相鄰碳原子時，係爲－CH＝CH－CH＝CH－或－$(CH_2)_q$－，其中q係由2至6，以形成稠合環。R^2鍵結R^3之較佳基團包括－CH＝CH－CH＝CH－，－CH_2－CH_2－CH_2－及－CH_2－CH_2－CH_2－CH_2－。當R^2與R^3一起形成稠合環時，R^4以氫爲佳。

可使用之R^2、R^3及R^1包括氫、甲基、乙基、氯、溴、三氟甲基、羥基甲基、甲氧基、乙氧基、甲醯胺基、硝基、苯基、環丙基、羥基、異丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基及苄基。可用之R^2、R^3及R^1亦包括R^2與R^3一起形成－CH＝CH－CH

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（2）

＝CH－或－CH_2－CH_2－CH_2－，而R^1爲氫。

較佳化合物係爲式I者，其中R6係爲氫或C_{1-6}烷基。

較佳化合物係爲式I者，其中R^7、R^8、R^{11}及R^{12}個別爲氫、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-10}羥基烷基或C_{2-7}羧基烷基。可用之R^7、R^8、R^{11}及R^{12}包括氫、甲基、乙基、丙基、正丁基、苄基、苯基乙基、2－羥基乙基、3－羥基丙基、4－羥基丁基、2－羧基甲基、3－羧基乙基及4－羧基丙基。其他較佳化合物中R^7與R^8一起形成－（CH_2）y－，其中y以2最佳。其他較佳化合物中R^8與R^{11}一起形成－（CH_2）r－，其中r以2最佳。

較佳式I化合物中，R^9係爲氫或C_{1-6}烷基，選擇性經一、二或三個胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、烷氧基、羥基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、羰基烷氧基、苯基、氰基、三氟甲基、乙醯胺基、吡啶基、苯硫基、呋喃基、吡咯基或咪唑基所取代。

適當之R^9包括氫、甲基、乙基、丙基、正丁基、苄基、苯基乙基、2－羥基乙基、3－羥基丙基、4－羥基丁基、羧基甲基及羧基乙基。

式I中之較佳R^{10}包括氫、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-10}羥基烷基、C_{2-10}胺基烷基、C_{2-7}羧基烷基、單（C_{1-4}烷基）胺基（C_{1-8}）烷基、及二（C_{1-4}烷基）胺基（C_{1-8}）烷基。適當R^{10}包括甲基、乙基、丙基、正丁基、基、苯基乙基、2－羥基乙基、3－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

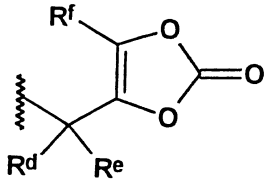
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（3 ）

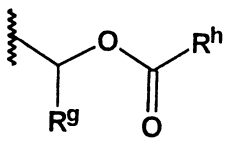
羥基丙基、4－羥基丁基、2－胺基乙基、2－羧基甲基、3－羧基乙基、4－羧基丙基及2－（二甲基胺基）乙基。

式I中較佳之R^a、R^b及R^c係爲氫、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氰基或$-CO_2R^w$，其中R^w各爲C_{1-4}烷基、C_{1-7}環烷基、或苄氧基羰基。適當之R^a、R^b及R^c包括氫、甲基、乙基、丙基、正丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、氰基、$-CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$及$-CO_2CH_2CH_2CH_3$。於最佳具體實例中，R^a、R^b及R^c各爲氫。

另一種較佳之R^a、R^b及R^c係爲$-CO_2R^w$，其中R^w係爲



或



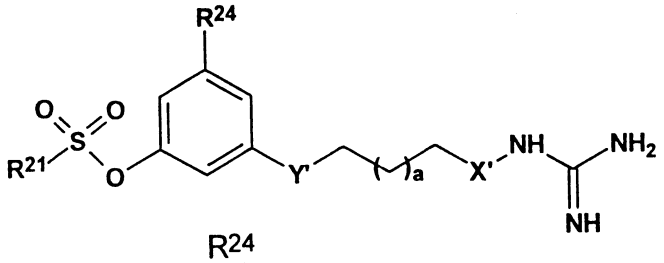
其中R^d-R^h如前定義。當R^a、R^b及R^c爲$-CO_2R^w$時，較佳之R^d、R^e及R^g各爲氫，R^f爲甲基，而較佳之R^h包括苄基及第三丁基。

式I中之較佳n值包括由零至6，由零至4較佳，而零、1或2最佳。較佳m值包括由零至4，而零、1、2或3更佳。

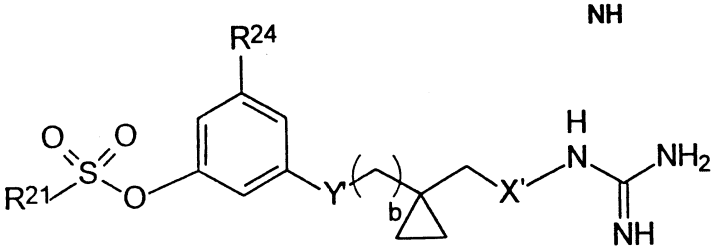
已意外地發現具有下式之化合物（式IIA及式IIB）具有充作絲胺酸蛋白酶抑制劑之效能：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（24）



(IIA)



(IIB)

或其溶劑化物、水合物、醫學上可接受之鹽或前驅藥物。

R^{21}係爲苯基、萘基、苯硫基、喹啉基或異喹啉基，選擇性經一或兩個取代基所取代，各選自鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、甲氧基、三氟甲基、氰基、硝基、胺基或二甲基胺基；當R^{21}爲苯基時，該苯基可選擇性經C_{1-6}烷基磺醯基、C_{6-10}芳基磺醯基、C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷基磺醯基、C_{6-10}芳基磺醯胺基、C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷基磺醯胺基、N－嗎啉基磺醯基、或$R^{22}R^{23}NSO_2$－鄰位取代，其中R^{22}及R^{23}各選自氫、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷基、吡啶基、吡啶基（C_{1-4}）烷基、羧基（C_{1-6}）烷基、C_{1-4}烷氧基羰基（C_{1-4}）烷基、氰基（C_{2-6}）烷基、羥基（$_{2-6}$）烷基、C_{1-1}烷氧基（C_{2-6}）烷基、單－及二－（C_{1-4}）烷基胺基（C_{2-6}）烷基、或R^{22}與R^{23}與鍵結彼者之氮原子一起形成

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（5）

雜環，選自N－嗎啉基磺醯基、N－六氫吡嗪基磺醯基（選擇性經C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{6-10}芳基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、嗎啉基或C_{6-10}芳基羰基所N'取代）、N－吡咯基磺醯基、N－六氫吡啶基磺醯基、N－吡咯啶基磺醯基、N－二氫吡啶基磺醯基、N－吲哚基磺醯基，其中該雜環選擇性經一或兩個羥基、C_{1-8}烷醯氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳氧基、胺基單－及二－C_{1-6}烷基胺基、C_{1-8}烷醯基胺基、C_{1-4}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷基、雜環、雜環烷基、羧基（C_{1-6}）烷基、C_{1-4}烷氧基羰基（C_{1-4}）烷基、氰基（C_{2-6}）烷基、羥基（C_{2-6}）烷基、C_{1-4}烷氧基（C_{2-6}）烷基、單－及二－（C_{1-4}）烷基胺基（C_{2-6}）烷基、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基、甲醯胺基、甲醯基、C_{1-6}烷醯基、C_{6-10}芳醯基、C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷醯基、磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷氧基磺醯基、磺醯胺基、磷醯基、磷醯胺基、或膦基所取代；

R^{24}係爲氫或C_{1-4}烷基；

Y'係爲O，NR^{10}，其中R^{10}如前定義，或共價鍵結；

a及b係爲0、1或2，以1爲佳；

X'係爲O或NR^{29}；且

R^{29}係爲氫或C_{1-4}烷基。

較佳之適當R^{21}係如R^{1}所述；Y'係爲O；a以1爲佳；而X'以O或NH爲佳。

本發明範圍內之特定化合物包括下列者：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (6)

3－〔3－（2－氯苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍；

3－〔3－（2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔3－（5－氯－2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔3－（5－氯苯硫基－2－磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔3－（5－異喹啉基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基〕丙氧基胍；

乙酸3－〔5－甲基－3－（1，2，3，4－四氫喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

3－〔5－羥基甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍乙酸鹽；

鹽酸1－〔〔5－甲基－3－（2－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基胍；

乙酸1－〔〔5－甲基－3－（2－氰基苯基磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基胍；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（27）

乙酸 1－〔〔 5－甲基－ 3－（喹啉基－ 8－磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基胍；

鹽酸｛ 3－〔 5－甲基－ 3－（ 2－ 4－嗎啉基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍；

鹽酸 3－〔 5－甲基－ 3－（ 2－（乙醯基六氫吡嗪基磺醯基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸 3－〔 5－甲基－ 3－（ 2－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸 3－〔 5－甲氧基－ 3－（ 2－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸 3－〔 5－乙基－ 3－（ 2－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸 3－〔 5－甲基－ 3－（ 2－（苯基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸｛ 3－〔 5－甲基－ 3－（ 2－（ 4－乙氧基羰基六氫吡啶－ 1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍；

2－〔 5－甲基－ 3－（ 2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕乙氧基胍；

2－羥基－ 3－〔 5－甲基－ 3－（ 2－甲基磺醯基）苯基磺醯氧基苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸 3－〔 3－（ 2，4－雙（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）－ 5－甲基苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸 3－〔 5－甲基－ 3－（ 3－甲基磺醯基）苯基磺醯氧基苯氧基〕丙氧基胍；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

99.6.1 年 月 日

五、發明說明（28）

鹽酸3－〔3－（（2－氯－4－甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍；

三氟乙酸3－（6－（2，3－二氫－1，1－二氧苯並〔b〕噻吩）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基丙氧基〕胍；

｛3－〔5－甲基－3－（2－（4－羧基六氫吡啶－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍；

二乙酸3－〔5－甲基－3－（3－甲基喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基3－〔2－胺基苯基磺醯氧基〕苯氧基〕丙氧基胍；

3－〔3－（2－（4－聯苯基甲氧基）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔3－（2－（3－聯苯基甲氧基）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍；

1－〔（3－苄氧基－5－甲基苯氧基）甲基〕－1，1－環丙基乙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－雙（2－甲氧基乙基）胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－（N－乙基－3，4－（甲二氧基）苯胺磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－N－甲基－3，4二甲氧苯基）乙基胺磺醯基苯基磺醯氧基〕苯氧基丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（（3－乙氧基羰基－1－六氫吡啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

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

五、發明說明 (9)

鹽酸3－〔5－甲基－3－（（3－羧基六氫吡啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（（2－甲氧基羰基吡咯啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（（2－羧基－1－吡咯啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（N－甲基－N－乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（N－甲基－N－乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（4－甲基六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－嘧啶基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（2－（2－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N－丙基－N－（2－（2－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N－乙基－N－（4－吡啶甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（4－甲氧基苯基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (30)

二鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙基六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（4－甲氧基羰基苯基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

二鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－氰基乙基）－N－（3－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N，N－雙－（氰基乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－乙氧基羰基乙基）－N－苄基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

二鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（4－（六氫吡啶－1－基）六氫吡啶－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

二鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（2－（4－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

二鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N－（乙氧基羰基甲基）－N－（2－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N，N－雙（乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

二鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（4－（乙氧基羰基甲基）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (31)

六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

3－〔5－甲基－3－（2－（N，N－雙（羧基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（4－羧基苯基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－羧基乙基）－N－苄基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－（羧基甲基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－吡啶基）六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（4－苯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（4－苄基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－甲氧基苯基）六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－氰基乙基）－N－（2－呋喃基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（4－甲基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

二鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N－乙基－N－（1－苄基－3－吡咯啶基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (32)

二鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N－苄基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

二鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（1－甲基－4－六氫吡啶基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

二鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（3－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

二鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N－乙基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

二鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（2－（4－嗎啉基）乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙氧基羰基－1－六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（3－（N，N－二甲基胺基）丙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－吡啶基甲基胺基磺醯基）苯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (33)

基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

鹽酸N－甲基－N－｛3－〔5－甲基－3－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍；

鹽酸3－〔3－甲基－5－（N－甲基－2－（甲基磺醯基）苯基磺醯基胺基）苯氧基〕丙氧基胍；

二乙酸3－〔3－（2－氯苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙基胺基胍；

鹽酸｛3－〔5－甲基－3－（2－三氟甲基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙基胺基〕胍；

乙酸〔3－〔3－（5－氯苯硫基－2－磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙基胺基〕胍；

二乙酸〔3－〔3－（2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙基胺基〕胍；

乙酸〔3－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙基胺基〕胍；

及其醫學上可接受之鹽，例如其鹽酸鹽及乙酸鹽。此等化合物之結構提供於申請專利範圍之前之部分。

本發明之另一個具體實例包括式I之化合物，其中兩個〝R〞基一起形成飽和或不飽和之烴鏈，以於形成之化合物中形成另一個環狀部分。另一個具體實例包括一種式I之化合物，其中Z、R^1－R^1、Y、m及n如前定義；且：

A．R^7與R^{12}一起形成－（CH_2）$_n$－，其中n係爲1、2或3；

R^{11}係爲氫、烷基、芳烷基、芳基、羥基烷基或羧基烷基；R^8

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (34)

係爲氫且R^6、R^a、R^b及R^c如前定義；或

B．R^{11}係爲氫、烷基、芳烷基、芳基、羥基烷基或羧基烷基；R^7係爲氫；

R^8及R^{12}一起形成－（CH_2）－（CH_2）－（CH_2）$_p$－，其中p係 爲1、2或3；且

R^6，R^a，R^b及R^c如前定義；或

C．R^6與R^b一起形成－（CH_2）－（CH_2）r－或＝CH－N＝CH－NH－， 其中r係爲1、2或3；

R^a係爲氫或羥基；

R^c係爲氫、烷基、羥基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧 基、烷氧基甲醯胺氧基、氰基或－CO_2R^w－，其中R^w如前定義；

R^7，R^8，R^{11}及R^{12}各爲氫、烷基、芳烷基、芳基、羥基烷基或羧基烷基，或R^7與R^8一起形成－（CH_2）y－，其中y係爲零、1或2；或

D．R^a與R^c一起形成－CH_2－（CH_2）s－，其中s係爲1或2；

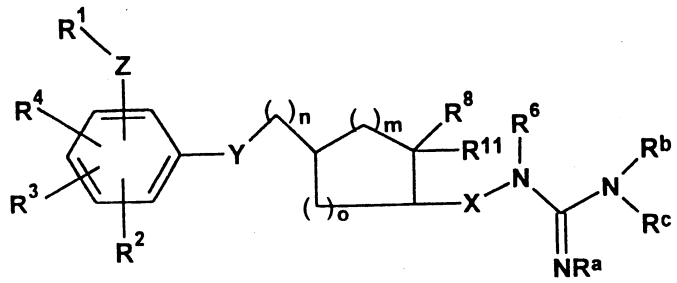
R^6係爲氫、烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷氧基羰氧基、氰基或－CO_2R^w－，其中R^w如前定義；且

R^7、R^8、R^{11}及R^{12}各爲氫、烷基、芳烷基、芳基、羥基烷基或羧基烷基，或R^7與R^8一起形成－（CH_2）y－，其中y係爲零、1或2。

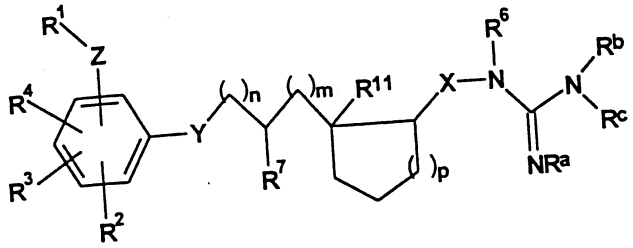
因此，期待具有通式ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ及ＶＩ之化合物：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

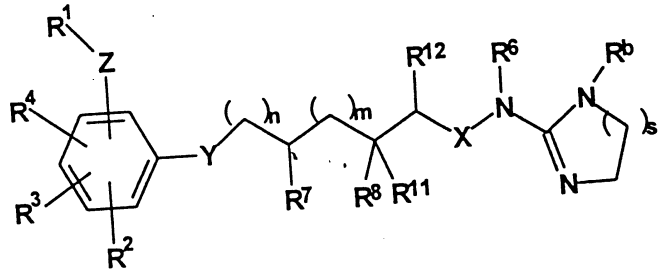
五、發明說明 (35)



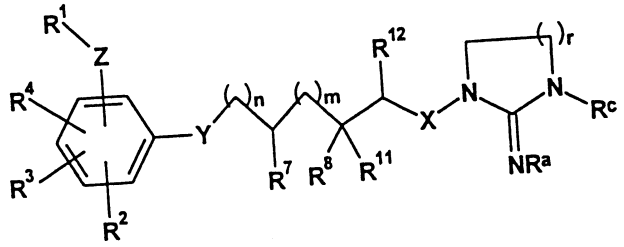
III



IV



V



VI

其中R^1-R^4，Z，Y，R^6-R^{12}，R^a-R^c，n，m，o，p，r及s如前定義。此等變數之較佳範圍如同前述式I。

此等通式範圍內之特定化合物包括：

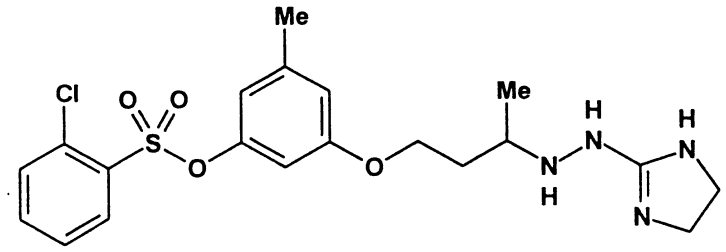
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

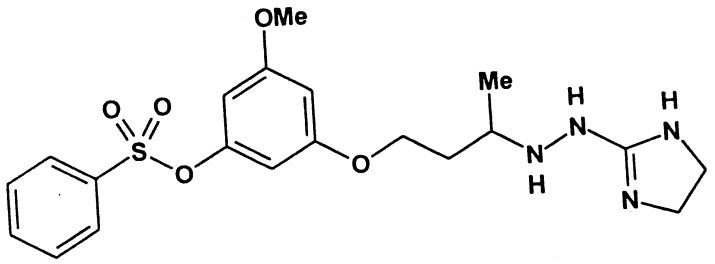
裝

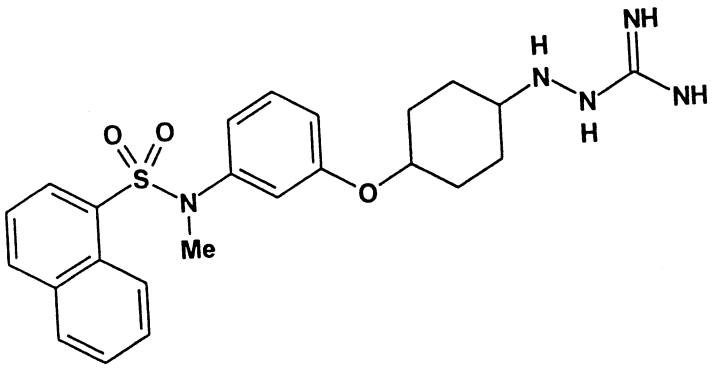
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (36)







亦已知本發明包括立體異構物及光學異構物，例如鏡像異構物之混合物及個別鏡像異構物及非鏡像異構物，造成特定化合物中結構不對稱之結果。

式 I 化合物亦可經溶劑化，尤其是水合。可於該化合物或包含該化合物之組合物之製造過程中進行水合，或可隨著時間之經

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (37)

過因化合物之吸溼性而產生水合。

在式 I 範圍內之某些化合物係爲稱爲前驅藥物之衍生物。〝前驅藥物〞意指已知直接作用藥物之衍生物，該衍生物具有較該藥物高之輸送特性及治療效果，而藉由酶或化學方法轉化成活性藥物;參見 Notari,R.E.,〝前驅藥物之理論及實驗〞,Methods in Enzymology,112:309-323(1985):Bodor,N.,〝前驅藥物設計之新研究〞,Drugs of the Future,6(3):165-182(1981);及 Bundgaard,H.,〝前驅藥物之設計:各種官能基及化學物質之生物可逆式衍生物〞,Design of Prodrugs (H.Bundgaard,ed.),Elsevier,New York(1985)。可用之前驅藥物係其中 R_a、R_b 及／或 R_c 係爲 $-CO_2R^w$，其中 R^w 如前定義。參見美國專利第5,466,811號及 Saulnier 等人,Bioorg.Med.Chem.Lett. 4:1985-1990(1994)。

此處所用之〝烷基〞一辭本身或作爲其他基團之一部分時，同時包括具有高達12個碳原子之直鏈及分枝鏈基團，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、異丁基、戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一基、十二基。

此處所用之〝烯基〞一辭意指具有2-20個碳原子之直鏈或分枝鏈基團，除非鏈長受限制，包括但不限於乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。烯鏈長度以2-10個碳原子爲佳，長2-8個碳原子更佳，而長2至4個碳原子最佳。

此處所用之〝炔基〞一辭意指具有2-20個碳原子之直鏈

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (38)

或分枝鏈基團，除非限制鏈長，包括但不限於乙炔基、1－丙炔基、2－丙炔基等。較佳炔鏈具有2至10個碳原子，以長2至8個碳原子更佳，而長2至4個碳原子最佳。當存有烯基或炔基取代基時，該不飽和鍵結，即乙烯基或乙炔基鍵結以不直接鍵結於氮、氧或硫部分爲佳。

此處所用之〝烷氧基〞一辭意指具有1至20個碳原子而鍵結於氧原子之直鏈或分枝鏈基團，除非限制鏈長，包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基等。較佳烷氧鏈長1至10個碳原子，長1至8個碳原子更佳。

此處所用之〝芳基〞本身或作爲其他基團之一部分係意指於環部分中含有6至12個碳原子之單環或雙環芳族基，環部分中以6－10個碳爲佳，諸如苯基、萘基、或四氫萘基。

此處所用之〝雜芳基〞意指具有5至14個環原子之基團；於環陣列中共用6、10或14π電子；且含有1、2或3個氧、氮或硫雜原子（其中雜芳基之實例有：噻吩基、苯並〔b〕噻吩基、萘並〔2，3－b〕噻吩基、噻嗯基、呋喃基、吡喃基、異苯並呋喃基、苯並噁唑基、色烯基、呫噸基、吩噁汀（phenoxathiinyl）、2H－吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噠嗪基、吲嗪基、異吲哚基、3H－吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、4H－喹啉基、異喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹唑啉基、噌啉基、喋啶基、4αH－卡唑基、卡唑基、β－卡啉基、菲啶基、丫啶基、咱啶基、菲繞啉、吩嗪基、異噻唑基、吩噻嗪基、異噁唑基、呋咱基、及吩噁嗪基。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (39)

〝芳烷基〞或〝芳基烷基〞本身或作爲其他基團之一部分時意指具有芳基取代基之前述C_{1-6}烷基，諸如苄基、苯乙基或2－萘基甲基。

〝環烷基〞本身或作爲其他基團之一部分時意指含有3至9個碳原子之環烷基。典型實例係爲環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及環壬基。

〝烷氧基〞意指鍵結於氧原子之任何前述烷基。

〝鹵素〞或〝鹵基〞本身或作爲其他基團之一部分時意指氯、溴、氟或碘，以氯爲佳。

〝單烷基胺〞本身或作爲其他基團之一部分時，意指經一個具有1至6個碳原子之烷基所取代之胺基。

〝二烷基胺〞本身或作爲其他基團之一部分時，意指經兩個具有1至6個碳原子之烷基所取代之胺基。

〝羥基烷基〞意指經一或多個羥基部分所取代之任何前述烷基。

〝羧基烷基〞意指經一或多個羧酸部分所取代之任何前述烷基。

〝雜環〞意指飽和或完全或部分不飽和之3－7員單環或7－10員雙環系統，其係由碳原子及一至四個雜原子所組成，各選自O、N及S，其中該氮及硫雜原子可選擇性經氧化，該氮可選擇性經季鹼化，包括其中前述雜環稠合於苯環之任何雙環，而其中該雜環之碳原子或氮原子可經取代，先決條件係形成之化合物安定。尤其可使用含有一個氧或硫、一至三個氮原子、或一個氧或硫與一或兩個氮原子之環。該雜環基之實例有六氫吡啶基、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (40)

六氫吡嗪基、2－氧基六氫吡嗪基、2－氧基六氫吡啶基、2－氧基吡咯啶基、2－氧基氮雜草、氮雜草、吡咯基、4－六氫吡啶酮基、吡咯啶基、吡唑基、吡唑啶基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噠嗪基、噁唑基、噁唑啶基、異噁唑基、異噁唑啶基、嗎啉基、噻唑基、噻唑啶基、異噻唑基、奎寧環、異噻唑啶基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、苯並咪唑基、噻二唑基、苯並吡喃基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、呋喃基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、噻吩基、苯並噻吩基、硫雜嗎啉基、硫雜嗎啉基亞碸、硫雜嗎啉基碸、及噁二唑基。嗎啉基與嗎啉基相同。

此處〝雜原子〞意指氧原子（〝O〞）、硫原子〝S〞）、或氮原子（〝N〞）。已知當雜原子爲氮時，其可形成NR^yR^z部分，其中R^y及R^z個別爲氫或C_1至C_8烷基，或與鍵結彼者之氮一起形成飽和或不飽和之5－、6－、或7－員環。

本發明另一方面係一種製備式I之胺基胍化合物之方法，其包括下式之胺基胍



VII

其中R^6、R^a、R^b及R^c如前定義，與下式之含羰基化合

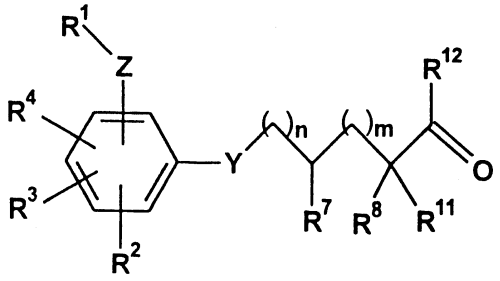
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（41）

物反應



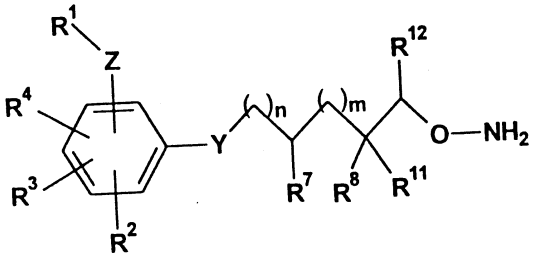
VIII

其中R^1-R^4、Z、Y、n、m、R^7、R^8、R^{11}及R^{12}如前定義，

以形成脒基脲，之後選擇性地使脲碳還原成脒基脲之氮雙鍵。

該胺基胍一般爲鹽形式，以硝酸鹽較佳。第一步驟係於室溫下使用醇爲溶劑而進行。於反應混合物中添加酸，諸如於二噁烷中之4N HCl。下文更詳細地描述本發明。

本發明另一方面爲一種製備式I之羥基胍化合物之方法，其包括下式之烷氧基胺化合物



IX

其中R^1-R^4、Z、Y、n、m、R^7、R^8、R^{11}及R^{12}如前定義，與胍化劑反應。較佳胍化劑包括：胺基亞胺基磺酸、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

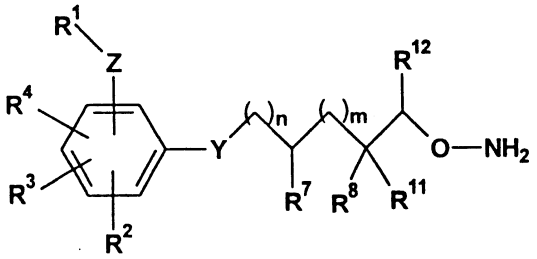
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（42）

選擇性經取代之１Ｈ－吡唑基－１－羥基咪、或Ｎ，Ｎ－雙（第三丁氧基羰基）Ｓ－甲基異硫脲。

本發明亦有關一種可用以形成抑制式Ｉ化合物之蛋白酶之烷氧基胺中間物。此等中間物係以通式ＩＸ表示：



IX

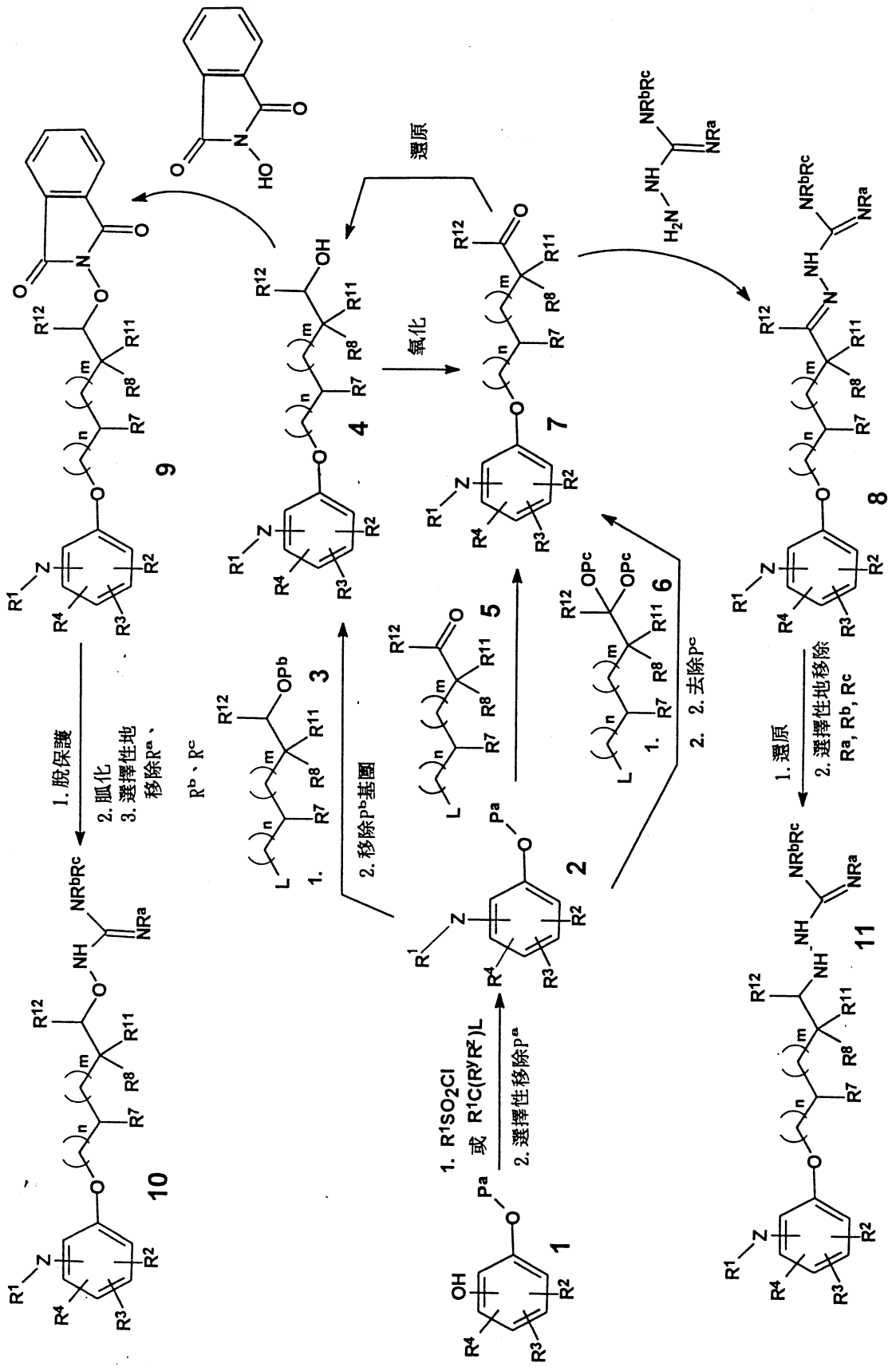
其中Ｒ^{1}－Ｒ^{1}、Ｚ、Ｙ、ｎ、ｍ、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{11}及Ｒ^{12}如式Ｉ之定義。流程圖Ｉａ、Ｉｂ及Ｉｃ勾勒製備本發明化合物之合成步驟，其中Ｒ^{1}－Ｚ係爲Ｒ^{1}－Ｃ（Ｒ^{z}Ｒ^{z}）$_{2}$Ｏ－或Ｒ^{1}－ＳＯ$_{2}$Ｏ－。流程圖Ｉａ說明但不限制實施例１－８、１０－１８、２１－２２、２８－３３、及８２－８６之化合物之製備。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明（43）

流程圖 I a



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

五、發明說明 (44)

酚 1（其中 P^a = H）藉適當之磺醯氯處理而轉化成單磺酸酯。較佳狀況包括於包含諸如乙醚之有機溶劑與飽和有 $NaHCO_3$ 之水相之雙相系統中，以磺醯氯處理酚 1。或者，該反應可先於諸如 N、N－二甲基甲醯胺或四氫呋喃之極性有機溶劑中，使用一當量強鹼－以 NaH 最佳－將 1 脫質子，之後以磺醯氯處理經脫質子之酚。再者，酚 1 於諸如二氯甲烷之典型有機溶劑中，於諸如 4－甲基嗎啉之胺鹼存在下以磺醯氯處理酚，而轉化成 2。

酚可使用諸如酯及苄醚之各種技藝界已知之保護基單保護（P^a 係爲保護基）(Green,T.W.及 Wust,P.G.M.,有機合成中之保護基，第一版， John Wiley and Sons,Inc.New York(1991))。羥基之脫保護係使用技藝界已知之反應條件達成。例如，苄醚之脫保護係於諸如乙醇或四氫呋喃之溶劑中，使用碳上鈀充作催化劑，而經由催化氫化進行。乙酸酯之脫保護係使用鹼水解進行，於四氫呋喃水溶液中使用氫氧化鈉最佳。

酚 2 使用 Mitsunobu 偶聯方法偶聯於 3(當 L = OH)(Mitsunobu,O.,Synthesis 1(1981))，其中 3 之 P^b 可爲適當之醇保護基。或者，可於 Mitsunobu 反應中使用適當二醇（P^b = H）。較佳偶聯條件包括於諸如四氫呋喃或二氯甲烷之適當溶劑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(45)

及諸如偶氮二羧酸或1，1´－（偶氮基二羰基）二六氫吡啶之偶氮二羰基試劑中使用三烷基膦或三芳基膦，諸如三苯基膦或三正丁基膦。典型P^b（其中P^b爲醇保護基）係技藝界所熟知，諸如酯及苄醚(前述 Green,T.W.及 Wust,P.G.M.)。或當L爲反應性脫離基，諸如鹵基或磺酸根，酚2可帶諸如N，N－二甲基甲醯胺之溶劑中使用諸如氫化鈉之鹼處理，之後以3處理。P^a之移除係使用技藝界已知之反應條件達成。例如，苄醚之脫保護可於諸如乙醇或四氫呋喃之溶劑中使用碳上鈀充作催化劑而經由催化氫化進行。乙酸酯之脫保護係以鹼性水解進行，於四氫呋喃水溶液中使用氫化鈉最佳。

再者，醇4可藉著使用諸如硼氫化鈉或鋰之適當還原劑將適當之醛或酮7（前述得自2）還原而製得（Wallbridge,J.Prog.Inorg.Chem.11:99-231(1970)）。

醇4採用 Mitsunobu 反應以諸如 N-羥基酞醯亞胺之 N-羥基環醯亞胺衍生物轉化成9。酞醯亞胺保護基之揭露係使用技藝界已知之標準條件達成(前述 Greene,T.W.及 Wust,P.G.M.)，例如於適當醇(例如乙醇或2-丙醇)/水之混合物中之硼氫化鈉，隨之酸化。或者，可使用嗪或甲基胺去除保護基。

形成之烷氧基胺使用諸如胺基亞胺基磺酸之標準試劑(Miller,A.E.及 Bischoff,J.J.Synthesis 777 (1986))、或1H-吡唑-1-羰基脒鹽酸鹽(Bernatowicz,M.S.等人，有機化學期刊57（8）：2497（1992））、或使用諸如N，N'－雙（第三丁氧基羰基）－S－甲基異硫脲(Bergeron, R.J.及 McManis,J.S.有機化學期刊52：1700（1987））或N－R^a、N－R^b、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (46)

N'－R^c－1H－吡唑－1－羰基脒，其中R^a，R^{b}及R^{c}如式I所定義而胍化。可使用之N，N'－雙（第三丁氧基羰基）－1H－吡唑－1－羰基脒及N，N'－雙（苄氧羰基）－1H－吡唑－1－羰基脒（完全根據Bernatowicz,M.S.等人，Tetrahedron Letters 34：3389（1993）製備）。

醇4使用一般之醇氧化法轉化成對應之醛或酮7(參見例如Carey,F.A.Sundberg,R.J.高級有機化學，B部分:反應及合成，第三版，Plenum Press,New York(1990))諸如Swern氧化(Mancusa,A.J.等人，有機化學期刊3329(1976))氯鉻酸吡啶鎓(Corey,E.J.及Suggs,J.W. Tetrahedron Letters 2647(1975))重鉻酸吡啶鎓(Corey,E.J.及Schmidt.G. Tetrahedron Letters 399(1979))或三氧化硫吡啶錯合物/二甲基亞碸(Tetrahedron Letters 28:1603(1987))。

再者，2可直接偶聯於5，其中L＝OH或反應性脫離基，諸如鹵基、烷基碸或芳基碸。若L＝OH，則可使用Mitsunobu偶聯方法。若L爲反應性脫離基，諸如鹵基或磺酸根，酚2可於諸如N,N'-二甲基甲醯胺之溶劑中以諸如氫化鈉之鹼處理，隨之以5處理。

或者，酚2可藉Mitsunobu反應使用其中L＝OH而P^{c}爲技藝界熟知之醛或酮保護基之6轉化成7(前述Greene,T.W.及Wuts,P.G.M.)，例如二甲基縮酮或縮醛、1，3－二噁茂烷基、或1，3－二噁烷基。或者，當6之L爲反應性脫離基時，諸如鹵基或磺酸根，酚可於諸如N，N－二甲基甲醯胺之溶劑中使用諸如氫化鈉之鹼處理，隨後以6處理。之後可使用技藝界已知之一般條件去除P^c，例如於丙酮中之對甲苯磺酸，以產生7（前

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

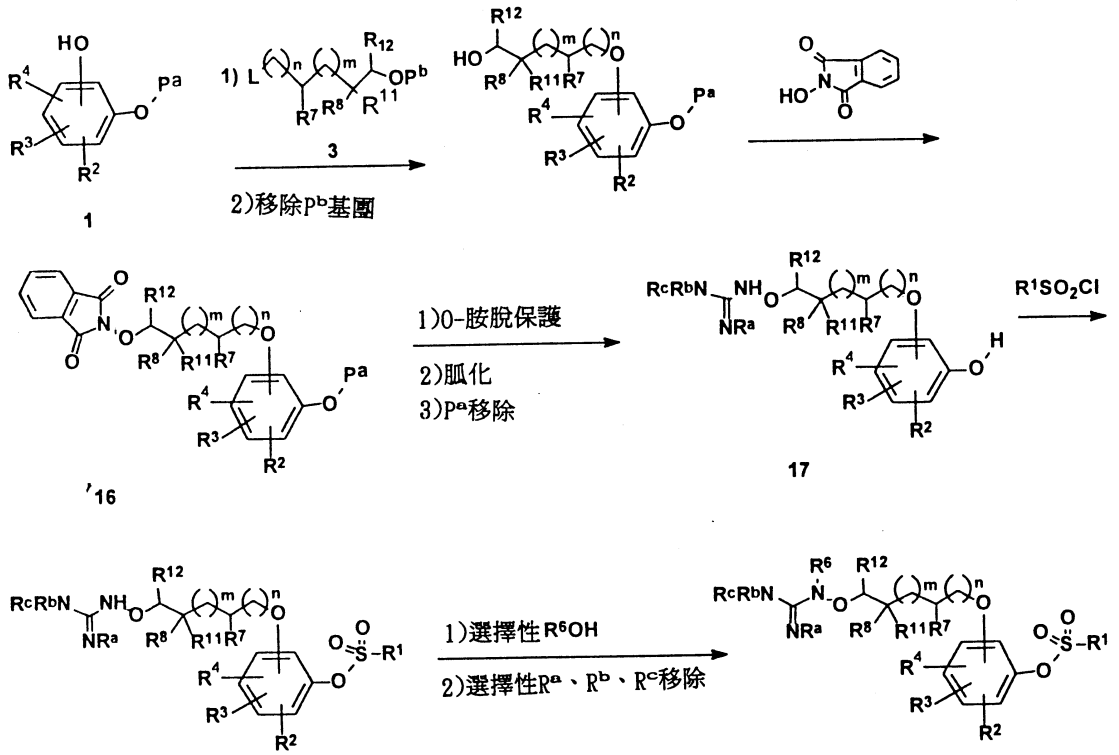
五、發明說明（47）

述 Greene,T.W.及 Wuts,P.G.M.)。

化合物 7 使用標準條件轉化成脒基脲，例如於例如乙醇或甲醇之適當溶劑中，選擇性地於諸如硝酸、氯化氫、或溴化氫之酸存在下，使用諸如胺基胍或肼基咪唑啉之胺基胍處理，其可另外含有其化溶劑，諸如二氯甲烷或四氫呋喃。8 轉化成 11 係於技藝界已知之還原條件下達成，例如，於高達回流之各種溫度下，於諸如四氫呋喃或甲醇之適當溶劑中使用硼氫化鋰。另一種方法可採用碳上鈀催化劑進行催化氫化。

當 R^a、R^b 及 R^c 爲保護基時，例如第三丁氧基羰基（Boc），此等保護基可於諸如二氯甲烷或水中使用通常爲三氟乙酸之酸處理，或藉溶於諸如 1、4－二噁烷之適當溶劑中之 HCl 處理而選擇性地移除。

流程圖 I b



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（48）

流程圖Ｉａ（流程圖Ｉｂ）之變化包括於實施例１９－２０、２３－２６、及８０之合成中使用經單保護之酚。酚１使用技藝界已知之各種保護基單保護（P^a係爲保護基），諸如酯及苄醚（前述 Greene,T.W.及 Wuts,P.G.M.)。經單保護之酚１如流程圖Ｉａ所述般地偶聯於３。如流程圖Ｉａ所述般地脫保護及另一種使用諸如Ｎ－羥基酞醯亞胺之Ｎ－羥基醯亞胺衍生物之 Mitsunobu 偶聯產生烷氧基酞醯亞胺１６。去除酞醯亞胺基，如流程圖Ｉａ所述，產生烷氧基胺。該烷氧基胺隨後轉化成選擇性經保護之烷氧基胍，使用標準之胍化試劑，諸如胺基亞胺基磺酸(前述 Miller,A.E.& Bischoff,J.J.)或１Ｈ－吡唑－１－羰基脒鹽酸鹽（前述 Bernatowicz,M.S.等人），或使用經取代之胍化試劑，諸如Ｎ，Ｎ‘－雙（第三丁氧基羰基）－Ｓ－甲基異硫脲（前述 Bergeron,R.J.& McManis,J.S.)或Ｎ－R^a，Ｎ－R^b，Ｎ’－R^c－１Ｈ－吡唑－１－羰基脒，包括Ｎ，Ｎ‘－雙（第三丁氧基羰基）－１Ｈ－吡唑－１－羰基脒及Ｎ，Ｎ’－雙（苄氧羰基）－１Ｈ－吡唑－１－羰基脒（皆可根據（前述 Bernatowicz,M.S.等人)製備，其中R^a，R^b及R^c如前定義。酚保護基P^a可被去除以產生１７，形成之酚基與磺醯氯反應。經保護之烷氧基胍位於胍上之未經保護氮可選擇性地使用 Mitsunobu 偶聯以醇R^6OH烷基化（例如甲醇產生Ｎ－甲基烷氧基胍衍生物）。最後，胍保護基R^a，R^b及R^c可如流程圖Ｉａ所述般地移除。

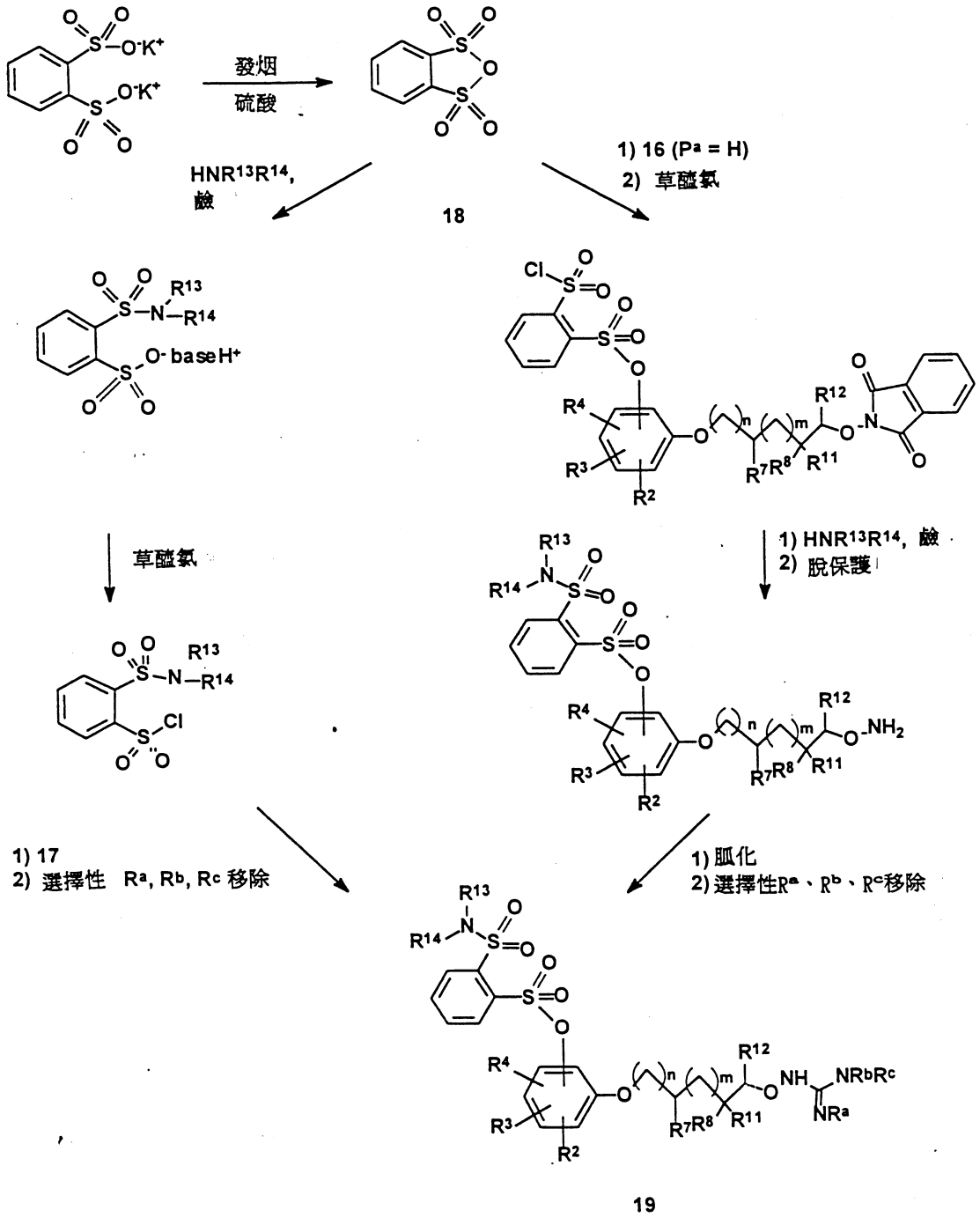
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 49 ）

流程圖 *Ic*



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（50）

流程圖Ｉｃ說明實施例３４－７９所述之１，２－苯二磺基衍生物之合成。尤其，實施例３４－６８係藉１，２－苯二磺酸酐１８(Koeberg-Telder等人，化學學會期刊 Perkin II 98(1973))與二級胺$R^{13}R^{14}NH$於諸如三級胺之鹼存在下反應，其中R^{13}及R^{14}如前定義，先決條件爲其皆非氫。形成之單磺酸鹽與１當量草醯氯反應，而於原位轉化成磺醯氯。形成之磺醯氯於原位與酚１７反應。選擇性胍保護基R^a、R^b及R^c可如流程圖Ｉａ所述般地移除。

實施例６８－７９或可藉苯二磺酸酐１８與Ｏ－酞醯亞胺１６（P^a＝Ｈ）反應而合成。形成之單磺酸鹽使用１當量草醯氯於原位轉化成磺醯氯。形成之磺醯氯與胺反應，尤其是一級及二胺，產生磺醯胺。Ｏ－胺隨之脫保護並如流程圖Ｉａ所述般地胍化。最後，可如流程圖Ｉａ所述般地移除選擇性保護基R^a，R^b，及R^c，產生１９。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

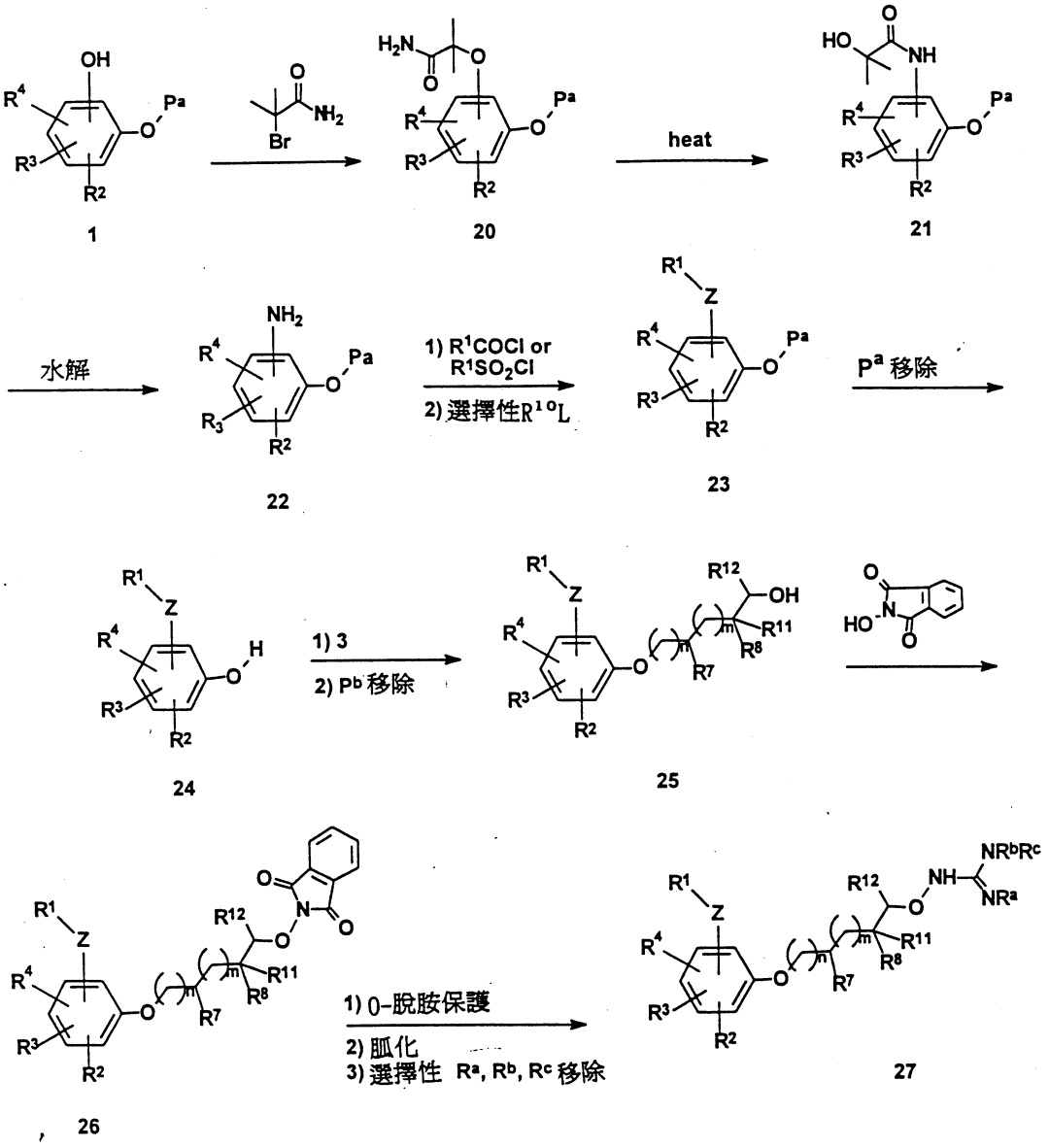
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明（ 51 ）

流程圖 *IIa*



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（52）

流程圖ＩＩａ及ＩＩｂ說明一級及二級磺醯胺基苯氧基衍生物之合成，其中R^1-Z-係爲$R^1-SO_2NR^{10}-$或$R^1-CONR^{10}-$。

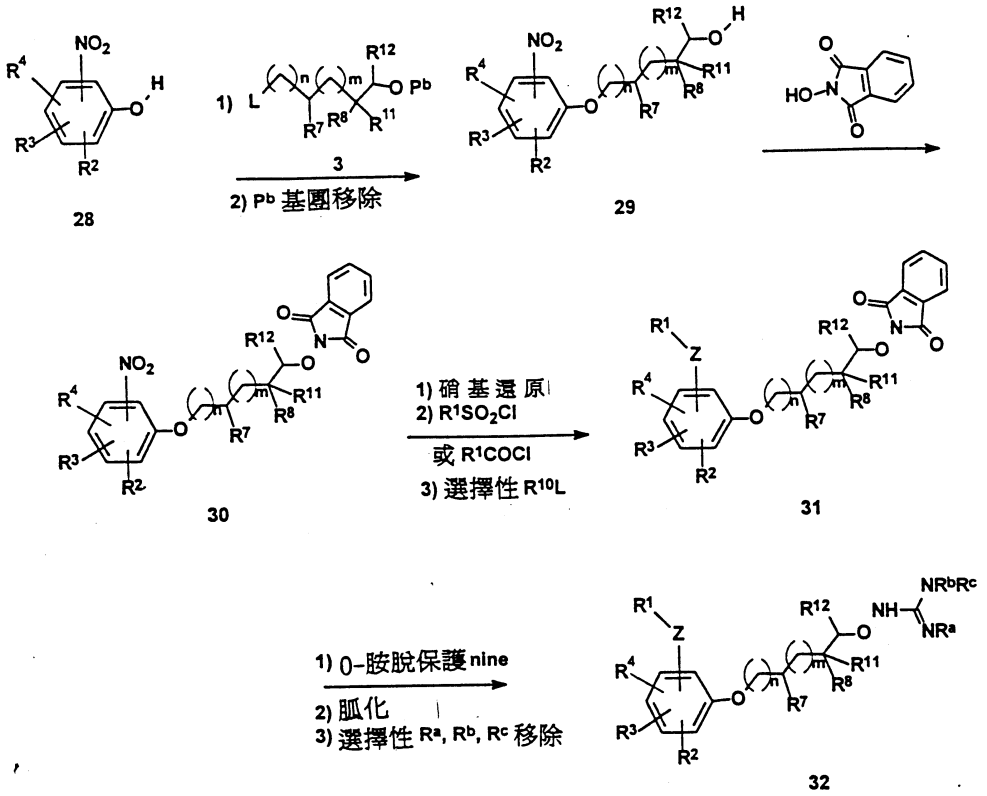
流程圖ＩＩａ說明中間物１，３－胺基酚之合成，其再轉化成磺醯胺基苯氧基衍生物，其中R^1-Z係爲$R^1-SO_2NR^{10}-$，而R^{10}以烷基爲佳，或轉化成甲醯胺基苯氧基衍生物，其中R^1-Z係爲$R^1-CONR^{10}-$。酚１與２－溴－２－甲基丙醯胺於諸如氫化鈉之鹼存在下反應，以產生芳氧基醯胺２０。芳氧基醯胺２０於高溫下（例如１００℃歷經３小時）於諸如１，３－二甲基－３，４，５，６－四氫－２（１Ｈ）－嘧啶酮之高沸點溶劑中，以氫化鈉處理，並進行Smiles重排，以產生醯替苯胺21(Cotts & Southcott,化學學會期刊ＰＴ　１７６７（１９９０））。醯替苯胺２１使用強鹼及高溫水解（例如於回流下使用１０Ｎ氫氧化鈉）歷經長時間（例如２日），以產生對應之苯胺２２。苯胺２２與磺醯氯於諸如三級胺之適當鹼存在下反應，而轉化成磺醯胺２３。磺醯胺２３與鹼（例如碳酸銫）及$R^{10}L$反應，其中Ｌ係爲反應性脫離基，諸如鹵基或磺酸根。或者，苯胺２２於諸如三級胺之適當鹼存在下與乙醯氯（R^1COCl）反應而轉化成甲醯胺。或者，甲醯胺可藉苯胺２２與羧酸（R^1COOH）藉諸如１，３－二環己基碳化二亞胺或Castro氏試劑(BOP)之任何已知之偶聯試劑反應而製備(Castro Ｂ等人，Tetrahedron Lett.1219(1975))。隨後酚保護基P^a，形成之酚２４如流程圖Ｉａ所述般地與３偶聯。移除醇保

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（53）

護基 P^b 後，該醇偶聯於N－羥基酞醯亞胺，諸如N－羥基酞基醯亞胺，如流程圖Ｉａ所述。如流程圖Ｉａ所述般地移除酞醯亞胺基，產生烷氧基胺。該烷氧基胺隨後使用流程圖Ｉａ所述之標準胍化試劑轉化成選擇性經保護之烷氧基胍。最後，如流程圖Ｉａ所述般地選擇性移除胍保護基 R^a、R^b 及 R^c，以產生標的化合物２７。

流程圖 ***IIb***



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（54）

流程圖ＩＩｂ說明另一種合成磺醯胺－尤其是未烷基化之磺醯胺（其中R^{10}＝Ｈ）之方法。硝基酚２８藉標準技藝偶聯於３。反應以 Mitsunobu 反應進行爲佳（其中Ｌ係爲ＯＨ）。或者，硝基酚於諸如Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺或四氫呋喃之適當溶劑中以諸如ＮａＨ之鹼處理，之後添加３（其中Ｌ係爲反應性基團，諸如Ｃｌ，Ｂｒ，Ｉ或磺酸根）。去除Ｐｂ基後，醇２９如流程圖Ｉａ所述般地與諸如Ｎ－羥基酞醯亞胺之Ｎ－羥基醯亞胺進行 Mitsunobu 偶聯。３０之硝基隨之例如於諸如乙醇或四氫呋喃之適當溶劑中使用碳上鈀藉催化還原而還原。形成之產物以適當之磺醯氯（R^1SO_2Cl）處理產生磺醯胺３１。此時，磺醯胺基可如流程圖ＩＩａ所述地選擇性經烷基化。或者，由硝基還原所產生之產物以適當之醯基氯（R^1COCl）處理，產生對應之甲醯胺３１。又或該甲醯胺可藉任何已知胜肽偶聯試劑，諸如１，３－二環己基碳化二亞胺或 Castro 氏試劑(BOP)使來自硝基還原之產物與羧酸(R^1COOH)反應而製得。Ｏ－胺保護基之移除及Ｏ－胺之胍基化係藉流程圖Ｉａ所述之方法完成。最後，如流程圖Ｉａ所述般地移除Ｏ－胍保護基、R^a、R^b及R^c，產生主要化合物。

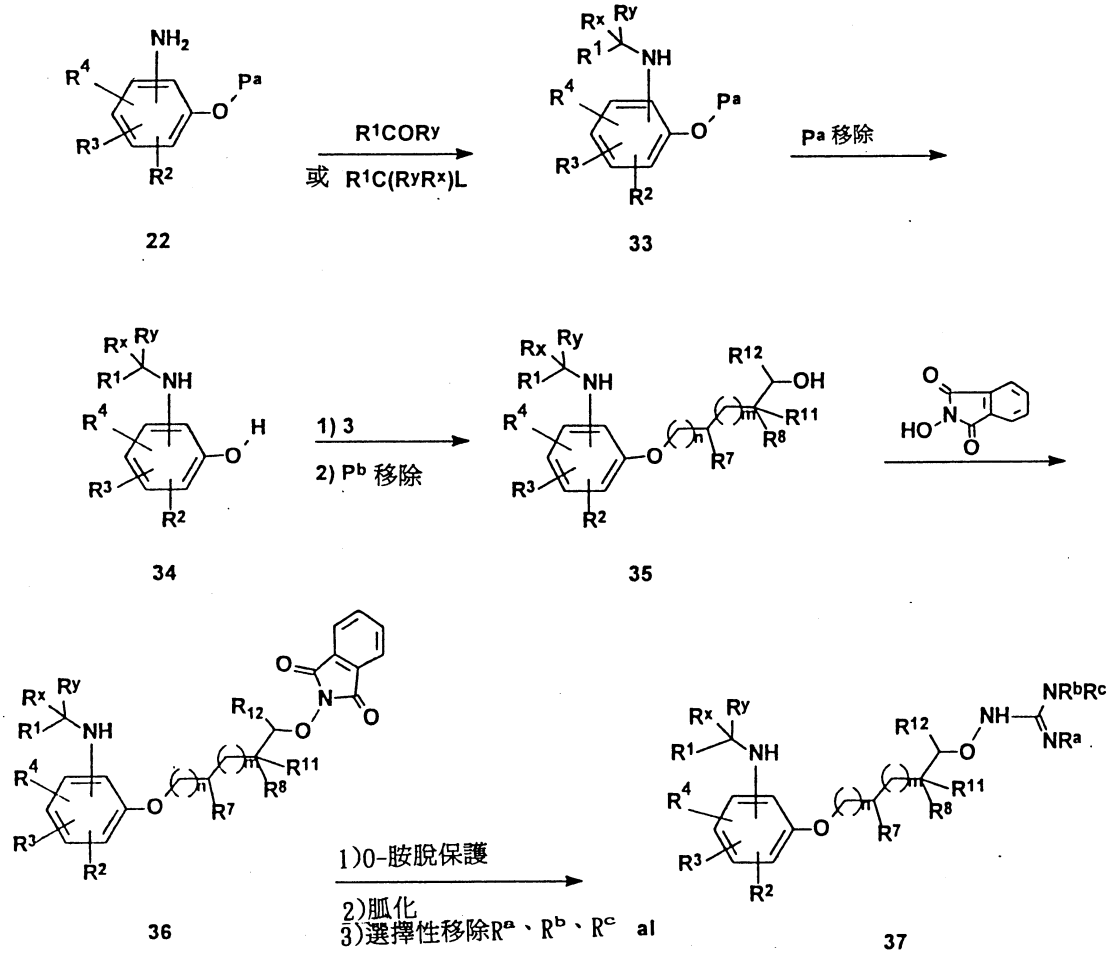
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

流程圖ＩＩｃ



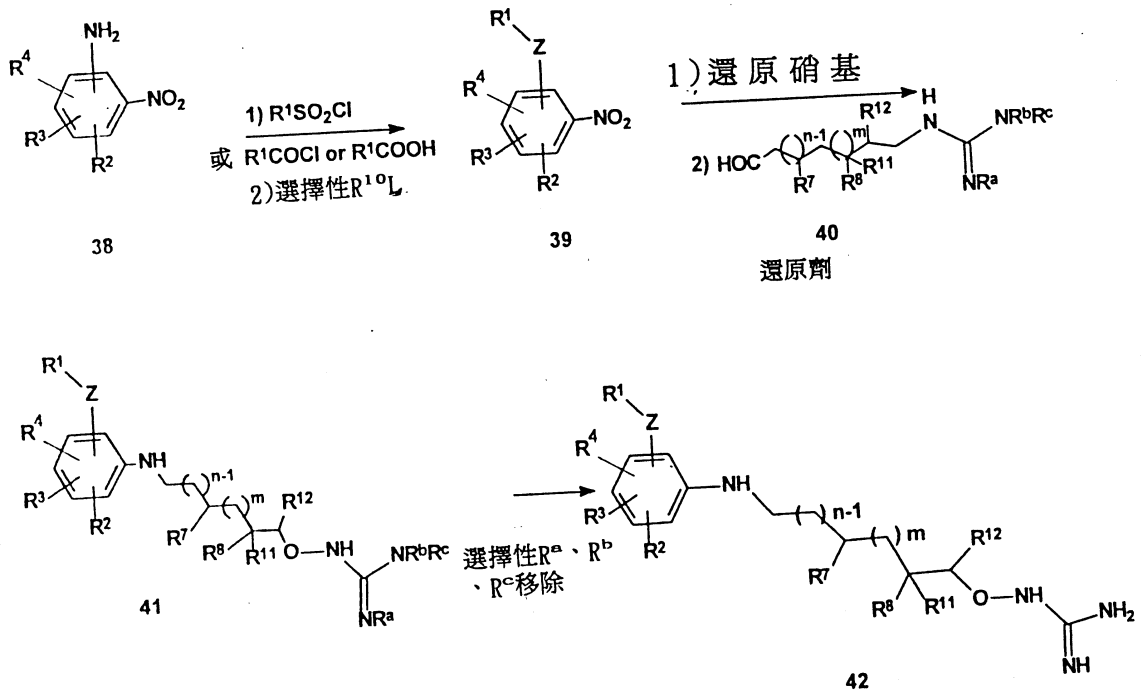
本發明化合物，其中Ｒ¹－Ｚ係爲Ｒ¹－ＣＨ（ＲʸＲᶻ）ＮＲ¹⁰－，可藉流程圖ＩＩｃ所述之步驟合成。苯胺２２藉適當之羰基成份Ｒ¹ＣＯＲʸ還原胺化，轉化成３３，其中Ｒˣ爲Ｈ。較佳還原劑係爲三乙醯氧基硼氫化四甲基銨。或者，可使用三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基氫化鈉。再者，可使用催化量之諸如對甲苯磺酸之酸於胺與羰基化合物之間形成亞胺(Schiff 鹼），之後以硼氫化鈉還原而進行還原性胺化。再者，亞胺可於諸如乙醇之標準溶劑中使用諸如碳上鈀之催化劑進行催

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

化氫化而還原。另一種代用還原胺化之方法，苯胺２２可與$R^1(R^yR^x)L$反應，其中L係爲反應性脫離基，諸如鹵基或磺酸根。將３３轉化成３７之其他步驟包括移除P^a，偶聯於３，移除P^b及偶聯於Ｎ－羥基醯亞胺，Ｏ－胺脫保護，胍化及胍基之選擇性脫保護，與流程圖ＩＩａ中將２３轉化成２７者相同。

流程圖ＩＩＩ



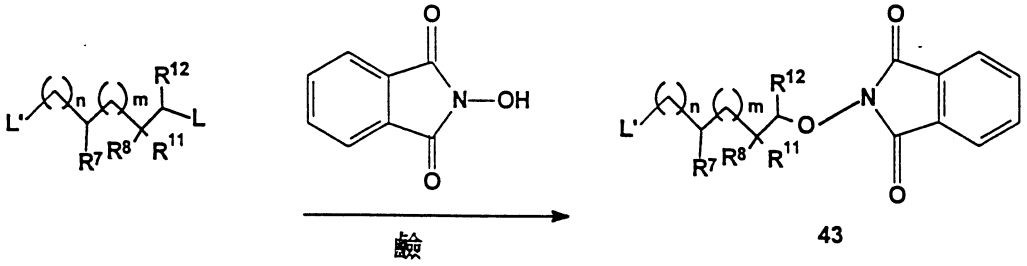
此外，本發明化合物，其中Ｙ係爲NR^{10}且R^1-Z爲$R^1-SO_2NR^{10}-$或$R^1-CONR^{10}-$，可藉流程圖ＩＩＩ製備。硝基苯胺３８於諸如三級胺之弱鹼存在下，以適當之磺醯氯R^1SO_2Cl處理轉化成磺醯胺。形成之磺醯胺或甲醯胺氮可如流程圖ＩＩａ所述般地以適當之烷基化劑$R^{10}L$烷基化。或者，３８以適當之醯基氯（R^1COCl）處理產生對應之甲醯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

胺３９。另外，甲醯胺３９可藉３８與羧酸（R^1COOH）藉任何已知胜肽偶聯試劑反應，諸如１，３－二環己基碳化二亞胺或 Castor 氏試劑（ＢＯＰ），而製備。如流程圖ＩＩｂ所述，硝基還原後，形成之苯胺與醛４０偶聯，較佳係於還原胺化條件下進行，產生４１。較佳還原劑係爲三乙醯氧基硼氫化四甲基銨。或者，可使用三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基氫化鈉。再者，可使用催化量之諸如對甲苯磺酸之酸於胺與羰基化合物之間形成亞胺(Schiff 鹼），之後以硼氫化鈉還原而進行還原性胺化。再者，亞胺可於諸如乙醇之標準溶劑中使用諸如碳上鈀之催化劑進行催化氫化而還原。最後，如流程圖Ｉａ所述般地移除Ｏ－胍保護基、R^a、R^b及R^c，產生４２。

流程圖 *IV*



2 ⟶ 9

1 ⟶ 16

24 ⟶ 26

28 ⟶ 31

34 ⟶ 36

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

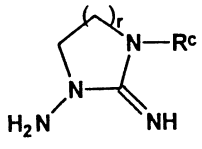
五、發明說明 (5)

另一種製備含O－酞醯胺中間物９、１６、２６、３１及３６之流程圖，酚２、１、２４、２８及３４各於鹼性條件下與含有脫離基Ｌ之試劑反應。此流程圖限於製備其中R^{12}爲氫之化合物。試劑４３藉具有兩個脫離基Ｌ及Ｌ'之化合物於鹼性條件下與Ｎ－羥基酞醯亞胺反應而製備(Khadikar及 Samant,印度化學期刊，Ｂ部分１１７３（１９９３））。

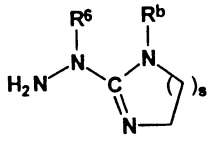
其中R^a與R^b一起形成諸如咪唑啉基之環狀基之化合物可於前述流程圖中使用咪唑啉基取代胺基胍而合成。

其中R^7與R^{12}或R^8與R^{12}一起形成亞甲基鍵結之化合物可藉著使用具有直接或間接鍵結於碳環之反應性基團Ｌ之環狀酮而合成。適當之試劑實例包括２－羥基環戊酮、３－羥基環戊酮、２－羥基環己酮及３－羥基環己酮。

其中R^6及R^b與鍵結彼者之氮一起形成環結構之化合物ＶＩ係藉雜環胺１２（下文）取代前述流程圖中之胺基胍而製備。



12



13

其中R^9及R^b與鍵結彼者之氮一起形成咪唑啉部分之化合物Ｖ係藉２－胼基咪唑啉１３（前文）取代前述流程圖中之胺基胍

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (6)

而製備。

於醫藥用途上，醫學上可接受之酸加成鹽爲佳，該鹽中陰離子對有機陽離子之毒性或醫藥活性不形成明顯之影響。酸加成鹽係藉式Ｉ之有機鹼與有機或無機酸反應而製備，於溶液中接觸爲佳，或使用熟習此技藝者已知而詳述於文獻中之任何標準方法。可用之有機酸實例有羧酸，諸如順丁烯二酸、乙酸、酒石酸、丙酸、反丁烯二酸、羥基乙磺酸、丁二酸、環己基胺基磺酸、特戊酸等；可用之無機酸有氫鹵酸，諸如ＨＣｌ，ＨＢｒ，ＨＩ；硫酸；磷酸等。用以形成酸加成鹽之較佳酸包括Ｈｃｌ及乙酸。

本發明化合物代表一種金屬、酸、硫醇及絲胺酸蛋白酶之新穎強效抑制劑。被本發明化合物抑制之絲胺酸蛋白酶之實例有嗜中性白血球彈性蛋白酶、與氣腫病原有關之蛋白水解酶；胰凝乳蛋白酶及胰蛋白酶、消化酶；胰彈性蛋白酶、及組織蛋白酶Ｇ，一種亦與白血球有關之似胰凝乳蛋白酶之蛋白酶；凝血酶及Ｘａ因子，於血液凝結路徑中之蛋白水解酶。嗜熱菌蛋白酶、金屬蛋白酶及胃蛋白酶之抑制亦爲本發明化合物之功能。本發明化合物以用於抑制似胰蛋白酶爲佳。

用以抑制胰凝乳蛋白酶及胰蛋白酶之化合物的最終用途在治療胰炎。就其最終用途而言，本發明化合物酶抑制特性之效能及其他生化參數皆可由技藝界已知之標準生化技術確定。特定最終用途之實際劑量範圍當然視欲治療之患者或動物之疾病性質及嚴重性而定，由主治醫師決定。預測達到有效療效之可用劑量範圍約０．０１至１０毫克每日。

具有抑制Ｘａ因子或凝血酶之能力之本發明化合物可用於數

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (57)

種治療用途中。本發明化合物在作爲Xa因子或凝血酶抑制劑時，可抑制凝血酶產製。因此，此等化合物可用於治療或預防與凝血酶製造或作用有關而具有異常靜脈或動脈血栓形成之特性之疾病。此等疾病包括但不限於深靜脈血栓形成；於敗血性休克、病毒感染及癌症期間產生之分散性血管內凝血疾病；心肌梗塞；中碮；冠狀動脈分流；眼中血纖維蛋白形成；髖關節置換；及因血栓溶解治療或經皮照徹冠狀血管造形術（PCTA）所形成之血栓形成。

其他用途包括使用該凝血酶抑制劑作爲抗凝血劑，包埋於或物理性鍵結於用以製造血液收集、血液循環、及血液儲存之裝置之材料，諸如導管、血液透析機、血液收集注射筒及管、血液管線及移植膜。本發明化合物亦可於體外循環中用爲抗凝血劑。

金屬移植膜顯然可降低再狹窄之可能，但易形成血栓。用以降低移植膜之致凝血性之對策爲將凝血酶抑制劑塗覆、包埋、吸附或共價鍵結於該移植膜表面。本發明化合物可用於此情況。本發明化合物可鍵結或包埋於可溶且／或生物可降解之聚合物中，之後塗覆於移植膜材料上。該聚合物可包括聚乙烯基吡咯啉酮、聚羥基丙基甲基丙烯醯胺－酚、聚羥乙基天冬胺醯胺－酚、或經棕櫚醯殘基取代之聚氧化乙烯－聚離胺酸、聚乳酸、聚羧基乙酸、聚乳酸與聚羧基乙酸之共聚物、聚－ε－己內酯、聚羥基丁酸、聚原酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或雙嵌段共聚物。參照歐洲申請案761 251、歐洲申請案604,022、加拿大專利2,164,684及PCT公開申請案WO96／11668、WO96／32143及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（8）

WO96／38136。

本發明化合物藉著對諸如平滑肌細胞、內皮細胞及嗜中性白血球之宿主細胞之影響，而可另外用於治療或預防成人呼吸困難症候群；發炎反應；創傷癒合；再灌流損傷；動脈硬化；及於諸如氣球血管造形術；動脈切除術；及動脈移植膜放置。本發明化合物可用於治療贅瘤及轉移，和神經變性疾病，諸如阿爾茲海默氏症及帕金森氏症。

當用以充作凝血酶或Xa因子抑制劑時，本發明化合物有效用藥劑量範圍約0.1至約500毫克／公斤體重，以介於0.1至10毫克／公斤體重之間爲佳，給用時間表爲單劑或2－4副劑量。

本發明化合物在用爲凝血酶抑制劑時，可與諸如組織血纖維蛋白溶酶原活化劑、鏈激酶、及尿激酶之血栓溶解劑組合使用。此外，本發明化合物可與其他抗血栓劑或抗凝血劑組合使用，諸如但不限於血纖維蛋白原拮抗劑及前列腺素受體拮抗劑。

人類白血球彈性蛋白酶係由位於發炎部位之多形核白血球所釋放，因而爲數種疾病之起因。預期本發明化合物具有可用於治療痛砸、砸溼性關節炎及其他發炎性疾病及治療氣腫之抗發炎效果。本發明化合物之白血球彈性蛋白酶抑制性質係甲以下方法決定。組織蛋白酶G亦與關節炎、痛砸、及氣腫之疾病狀態有關，與由肺部感染造成之血管球性肺炎及肺部感染亦有關。於其最終用途中，式I化合物之酶抑制性可由技藝界熟知之標準生化技術確認。

本發明化合物之組織蛋白酶G抑制性質係由以下方法決定。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (9)

部分純化之人類組織蛋白酶G之製備係使用Baugh等人,生物化學15：836（1979）之方法。白血球粒子係製備白血球彈性蛋白酶及組織蛋白酶G（似胰凝乳蛋白酶活性）之主要來源。將白血球溶解並單離該粒子。白血球粒子以0.20M乙酸鈉PH4.0萃取，萃取物於4℃下相對於含有0.05M NaCl而PH8.0之0.05M Tris緩衝劑透析隔夜。蛋白質部分於透析期間析出，以離心單離。此部分含有白血球粒子之大部分似胰凝乳蛋白酶活性。特定受質係針對各酶而製備，即N-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-p-硝基醯替苯胺及Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-p-硝基醯替苯胺。後者不被白血球彈性蛋白酶所水解。酶配製劑係於含有0.50M NaCl，10%二甲基亞碸及0.0020M Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-p-硝基醯替苯胺受質而PH7.5之2.00mL之0.10M Hepes緩衝劑中檢定。對硝基醯替苯胺受質之水解係於405nm及25℃下偵測。

本發明化合物充作嗜中性白血球彈性蛋白酶抑制劑及充作組織蛋白酶G抑制劑之劑量範圍視疾病之性質及嚴重性而定，每日每公斤體重0.01至10毫克之範圍可使用於前述疾病。

抑制尿激酶或血纖維蛋白溶酶原活化劑之本發明化合物可用以治療細胞生長過度之疾病。此等化合物亦可用於治療良性前列腺腫大及前列腺癌、治療牛皮癬、及充作墮胎藥。就其最終用途而言，本發明化合物之酶抑制特性及其他生化參數皆可藉技藝界熟知之標準生化技術確認。此時之實際劑量範圍由指定醫師所決

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (60)

定之欲治療患者或動物疾病之性質及嚴重性而決定。預測一般劑量範圍爲約０．０１至１０毫克每公斤每日，即可達到有效治療效果。

本發明化合物之其他用途包括用於活性部位濃度之市售試劑酶之分析。例如，胰凝乳蛋白酶充作標準試劑，用於胰液及排泄物之胰凝乳蛋白酶活性臨床定量。該項檢定係腸胃及胰臟疾病之診斷。胰彈性蛋白酶亦用爲血漿中α_1－抗胰蛋白酶之定量試劑。血漿中α_1－抗胰蛋白酶濃度於數種疾病中增加，而α_1－抗胰蛋白酶缺少增加肺病之砜險。本發明化合物可藉著使充作試劑之市售彈性蛋白酶滴定標準化，而增加此等檢定之精確度及再現性。參見美國專利第４，４９９，０８２號。

於特定蛋白質純化期間在特定蛋白質萃取物中之蛋白酶活性係爲一再地使蛋白質單離方法複雜化而較無效率之問題。該萃取物中之某些蛋白酶可於純化步驟中被本發明化合物所抑制，其緊密鍵結於各種蛋白水解酶。

本發明醫藥組合物可用藥於任何可自本發明化合物得利之動物。最重要的是人類，但本發明不限於此。

本發明醫藥組合物可藉任何可達到其效果之方式用藥。例如，可藉非經腸、皮下、靜脈內、肌內、腹膜內、經皮、經頰或經眼路徑。或者，或同時地，可經口用藥。用藥劑量可根據患者之年齡、健康、及體重、共用治療之種類、若需要則考慮治療頻率、及所需效果之性質而決定。

除醫藥活性化合物外，新穎之藥學製劑可含有適當之醫學上可接受之載體，包括有利於將該活性化合物加工成可用於醫藥之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（61）

配製劑之賦形劑及輔劑。

本發明藥學製劑可藉已知方式製造，例如習用混合、造粒、製造糖衣錠、溶解或冷凍乾燥方法。因此，經口藥學製劑可藉著結合活性化合物與固體賦形劑，研磨形成之混合物，處理混合物顆粒，視需要添加適當之賦形劑，以得到錠劑或糖衣錠核心。

適當賦形劑特別是填料，諸如醣類，例如乳糖或蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇、纖維素配製劑及／或磷酸鈣，例如磷酸三鈣或磷酸氫鈣，及黏合劑，諸如澱粉糊，例如玉米粉、小麥粉、米粉、洋芋粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、及／或聚乙烯基吡咯啉酮。若需要，可添加崩解劑，諸如前述澱粉或其鹽，諸如藻酸鈉。輔劑特別是流動調節劑及潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸或其鹽，諸如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣，及／或聚乙二醇。糖衣錠核心具有適當塗層，若需要，則抗胃液。此時可使用濃醣溶液，其可選擇性含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯基吡咯啉酮、聚乙二醇、及／或二氧化鈦、漆溶液及適當之有機溶劑或無機溶劑混合物。製造抗胃液塗層時，使用諸如乙醯基纖維素酞酸酯或羥基丙基甲基纖維素酞酸酯之適當纖維素配製劑溶液。可於錠劑或糖衣錠添加染料或顏料，例如用以辨認或用以確定活性化合物劑量之組合物。

其他可經口用藥之藥學製劑包括由明膠所製之壓合式膠囊、由明膠與增塑劑所製之軟質密封膠囊，諸如甘油或山梨糖醇。壓合式膠囊可含有顆粒形式之活性化合物，其可混合填料，諸如乳糖，黏合劑，諸如澱粉，及／或潤滑劑，諸如滑石或硬脂酸鎂，及選擇性安定劑。於軟質膠囊中，活性化合物以溶於適當之液體

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（62）

中爲佳，諸如脂肪油或液體石蠟。

適當之非經腸用藥調配物包括水溶性形式之活性化合物，例如水溶性鹽之水溶液、鹼溶液及環糊精包容複合物。特佳之鹽爲鹽酸鹽及乙酸鹽。可採用一或多種經修飾或未經修飾環糊精安定化並增加本發明化合物之水溶性。可用以此目的之環糊精係揭示於美國專利第４，７２７，０６４、４，７６４，６０４及５，０２４，９９８號。

此外，活性化合物適當之注射懸浮液形式之懸浮液亦可用藥。適當之脂質溶劑或賦形劑包括脂肪油，例如芝麻油、或合成脂肪酸酯，例如油酸乙酯或三甘油酯或聚乙二醇－４００（該化合物可溶於ＰＥＧ－４００）。含水之注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，例如羧基甲基纖維素鈉、山梨糖醇及／或糊精。該懸浮液可選擇性含有安定劑。

以下實施例係用以說明但不限制本發明方法及組合物。其他各種條件及參數之適當修飾及調整係一般熟習此技藝者所熟悉，而包含於本發明範圍內。

實施例１

３〔３－（２－氯苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基胍

ａ）３－（２－氯苯基磺醯氧基）－５－甲基酚：５－甲基間苯二酚單水合物（１．４２ｇ，１０ｍｍｏｌ）及２－氯苯磺醯氯（２．４３ｇ，１１ｍｍｏｌ）於飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３０ｍｌ）及二乙醚（３０ｍｌ）混合。雙相混合物於室溫下劇烈攪拌２日。反應混合物以５０ｍｌ水驟冷，萃取於乙酸乙酯（３×

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（3）

５０ｍｌ）中。有機相以鹽水（２×５０ｍｌ）洗滌並以Na_2SO_4乾燥。於真空中移除溶劑後，殘留物藉快速管狀層析（於二氯甲烷中２％ 乙酸乙酯）產生主要化合物之淡黃色液體（２１５ｇ，７１％），

^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

２．２２（ｓ，３Ｈ），５．２４（ｓ，１Ｈ），

６．４３（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｓ，２Ｈ），

７．３８（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｍ，２Ｈ），及

７．９６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９，０．６Ｈｚ）。

ｂ）１－（２－氯苯基磺醯氧基）－３－（苄氧）丙氧基－５－甲基苯：偶氮基二羧酸二乙酯（２３０μｌ，１．４６ｍｍｏｌ）於℃下緩緩添加於先前步驟所製造之３－（２－氯苯基磺醯氧基）－５－甲基酚（２５３ｍｇ，０．８６６ｍｍｏｌ）、３－苄氧基丙醇（３６３ｍｇ，１．２４ｍｍｏｌ）及三苯基膦（３８５ｍｇ，１．４７ｍｍｏｌ）於二氯甲烷（７ｍｌ）中之溶液中。取除冷卻浴，反應混合物於室溫下攪拌３小時。反應混合物以水（１０ｍｌ）驟冷並萃取於二乙醚（３ｘ２０ｍｌ）。結合之有機萃取物經乾燥（$MgSO_4$），產物藉快速層析純化（２：１至１００：０二氯甲烷／石油醚）產生主要化合物（３２８．５ｍｇ，產率８５％）之無色油。

^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

７．９５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９，１．７Ｈｚ），

７．５２－７．６２（ｍ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（64）

7.28－7.38（m，6H），
6.58（brs，1H），6.54（brs，1H），
6.48（t，1H，J＝1.1Hz），
4.51（s，2H），
3.95（t，3H，J＝6.2Hz），
3.62（t，2H，J＝6.1Hz），
2.24（s，3H），及
2.01（五重線，2H，J＝6.2Hz），
質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）
計算$C_{23}H_{23}ClO_5S$：469.1（M＋Na）．實驗值：469.1。

c）3－〔3－（2－氯苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醇：先前步驟製備之1－（2－氯苯基磺醯氧基）－3－（3－苄氧）丙氧基－5－甲基苯（328.5mg，0.736mmol）、66mg之10％碳上鈀、及180μL（0.72mmol）4NHCl／二噁烷於5ml四氫呋喃中之混合物於室溫下氫化1小時。反應混合物經Celite 545過濾並濃縮。藉快速層析純化，以2－10％二乙醚／二氯甲烷洗提產生217mg（83％產率）主要化合物之油。
^{1}H－NMR（300MHz；$CDCl_3$）δ
7.97（dd，1H，J＝7.8，1.4Hz），
7.56－7.65（m，2H），7.36（m，1H），
6.60（br s，1H），
6.54（br s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(65)

6.50(t，1H，J=2Hz)，

4.03(t，2H，J=4.7Hz)，

3.92(s，1H)，

3.82(q，2H，J=6.7Hz)，

2.24(s，3H)，及

1.99(五重線，2H，J=6Hz)。

d)N-〔3-〔3-(2-氯苯基磺醯氧基)-5-甲基苯氧基〕丙氧〕酞醯亞胺：偶氮基二羧酸二乙酯(4.0ml，0.024mol)逐滴添加於先前步驟製備之3-〔3-(2-氯苯基磺醯氧基)-5-甲基苯氧基〕丙醇(8.5g，0.024mol)、三苯基膦(6.26g，0.024mol)、及N-羥基酞醯亞胺(4.01g，0.024mol)於四氫呋喃(240ml)中之溶液中。溶液於室溫下攪拌隔夜。蒸發四氫呋喃，殘留物以矽膠層析純化。於在己烷中之50%二氯甲烷至100%二氯甲烷之梯度洗提。結合適當之提分，蒸發乾燥，於高度真空中放置產生6.5g(54%產率)之油。

質譜(MALDI-TOF，α-氰基苯基丙烯酸基質)

計算$C_{21}H_{20}ClNO_7S$：524.1(M+Na)實驗值：524.2。

e)3-〔3-(2-氯苯基磺醯氧基)-5-甲基苯氧基〕丙氧胺：先前步驟製造之N-〔3-〔3-(2-氯苯基磺醯氧基)-5-甲基苯氧基〕丙氧〕酞醯亞胺於2-丙醇／水(6：1；690ml)以硼氫化鈉(2.46g，0.065

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（66）

mol）處理。反應混合物於室溫下攪拌2日。反應混合物以2N鹽酸驟冷，混合物於50℃下溫熱2小時。反應混合物於冰：水浴中冷卻，並以2N氫氧化鈉調整至PH8.0。於旋轉蒸發器上蒸發，殘留水溶液以乙酸乙酯（3x75ml）萃取。結合之乙酸乙酯萃取物以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，並蒸乾。該物質藉矽膠層析純化，以50% 二氯甲烷／己烷至100% 二氯甲烷，之後90% 二氯甲烷／10% 乙晴之梯度洗提。結合適當之提分，並蒸發成油，於高度真空中結晶產生4.1g（85%產率）主要化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.97（dd，J＝7.9，1.5Hz，1H），

7.55－7.65（m，2H），

7.37（td，J＝7.8Hz，1，6Hz，

1H），

6.59（br　s，1H），

6.53（m，1H），

6.49（t，，J＝2.2Hz，1H），

5.39（br　d，2H），

3.92（t，J＝6.3Hz，2H），

3.79（t，J＝6.2Hz，2H），

2.24（s，3H），

及2.00（五重線，J＝6.2Hz，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{16}H_{18}CINO_5S$：372.1（M＋H）實驗

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(67)

值３７１．５。

ｆ）３－〔３－（２－氯苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧胍：先前步驟製造之３－〔３－（２－氯苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧胺（０．４３ｇ，０．００１２ｍｏｌ）於無水Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（１５ｍｌ）中之溶液以１Ｈ－吡唑－１－甲醯胺鹽酸鹽（０．３４ｇ，０．００３４ｍｏｌ）處理。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。添加另外１００ｍｇ　１Ｈ－吡唑－１－甲醯胺鹽酸鹽，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物於高度真空中蒸發乾燥。殘留物以乙晴處理，過濾收集形成之結晶物質並丟棄。濾液蒸發乾燥並分佈於乙醚與水之間。水層以乙醚（４ｘ２５ｍｌ）洗滌。分離水層，並以２Ｎ氫氧化鈉鹼化，形成之水層以乙酸乙酯（４ｘ５０ｍｌ）萃取。結合之乙酸乙酯萃取物以鹽水洗滌，乾燥，並蒸發產生０．４６ｇ主要化合物之油。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．９４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），

７．５４－７．６２（ｍ，２Ｈ），

７．３４－７．４０（ｍ，１Ｈ），

６．５７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．４８（ｍ，２Ｈ），

５．７５（ｂｒ　ｍ，２Ｈ），

３．９６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，４Ｈ），

２．２１（ｓ，３Ｈ），

及２．０５（五重線，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（68）

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{17}H_{20}ClN_3O_5S$：４１４．１（Ｍ＋Ｈ）

實驗值４１４．２。

實施例２

３〔３－（２－甲氧基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基胍

ａ）　３－（５－氯－２－甲氧基苯基磺醯氧基）－５－甲基酚：將飽和$NaHCO_3$水溶液（７０ｍｌ）添加於５－氯－２－甲氧基苯磺醯氯（３．８３ｇ，１５．９ｍｍｏｌ）與５－甲基間苯二酚單水合物（３．３９ｇ，２３．９ｍｍｏｌ）於二正丁醚（５３ｍｌ）及四氫呋喃（１７ｍｌ）之溶液中。該雙相溶液於５０℃下劇烈混合７小時，隨之於室溫下隔夜。反應混合物與來自先前反應者（使用４．５３ｇ，１８．８ｍｍｏｌ　５－氯－２－甲氧基苯磺醯氯）結合，分層，水層以乙酸乙酯（２ｘ１００ｍｌ）萃取。結合之有機萃取物以鹽水（２５０ｍｌ）洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發，產生１８．２５ｇ澄清棕色油。該產物藉快速管柱層析純化（於二氯甲烷中１％至４％乙酸乙酯）產生主要化合物（９．８６ｇ，８６％）之淡黃色油，其於放置時結晶。

^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

（７．８１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．６Ｈｚ），

７．５５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９，２．６Ｈｚ），

７．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（69）

6．53（m，2H），

6．41（t，1H，J＝2．2Hz），

3．99（s，3H），

2．24（s，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{11}H_{13}ClO_5S$：351．0（M＋Na）。

實驗值：351．1。

b）3－（2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基酚：4－甲基嗎啉（3．2ml，29．1mmol）添加於3－（5－氯－2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基酚（8．82g，26．8mmol，先前步驟製備）與10％碳上鈀（2．23g）於脫氧甲醇（15ml）中之混合物中。混合物於室溫下於氫（氣球）攪拌3小時，之後，以甲醇濾經Celite(Drafomaceous earth)，於真空中移除溶劑，藉快速管柱層析純化粗產物（CH_2Cl_2至於二氯甲烷中之5％乙酸乙酯）產生主要化合物（4．97g，63％）之無色稠漿。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）

9．71（s，1H），

7．6（ddd，1H，J＝8．4，7．4，1．7Hz），

7．69（dd，1H，J＝7．9，1．7Hz），

7．38（d，1H，J＝8．4Hz），

7．09（dt，1H，J＝7．9，1．0Hz），

6．48（br s，1H），

6．33（br s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（10）

6．26（t，1H，J＝2．2Hz），

4．00（s，3H），2．15（s，3H）

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{14}H_{14}O_5S$：317．0(M＋Na）。

實驗值：316．9

c）3－〔3－（2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醇：三正丁基膦（8．4ml，34mmol）以於0℃下於氮氛圍中以5分鐘逐滴添加於在無水四氫呋喃（75ml）中之3－（2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基酚（4．97g，16．9mmol）、1，3－丙烷二醇（12ml，170mmol）與1，1‘－（偶氮基二羰基）二六氫吡啶（8．54g，33．8mmol）。於三正丁基膦添加期間添加二氯甲烷（75ml）以幫助攪拌。該漿液於室溫下攪拌1小時，混合物冷卻至0℃，並添加其他1，1‘－（偶氮基二羰基）二六氫吡啶（4．27g，16．9mmol）及三正丁基膦（4．2ml，16．9mmol）。反應於室溫下攪拌隔夜。添加二乙醚（200ml），並過濾該混合物。濾液於真空中濃縮，殘留物藉快速管柱層析純化（於己烷中25％乙酸乙酯至於己烷中60％乙酸乙酯，之後於二氯甲烷中2％丙酮至於二氯甲烷中7％丙酮，兩個不同之層析中分離）產生主要化合物（3，．97g，64％）之金色油。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7．82（dd，1H，J＝7．9，1．7Hz），

7．61（ddd，1H，J＝8．4，7．5，1．8

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（1　）

Ｈｚ），

７．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），

７．０１（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９，７．５，１Ｈｚ），

６．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．５１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．４６（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），

４．０２（ｓ，３Ｈ），

４．００（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），

３．８１（ｄｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．７，５．３Ｈｚ），

２．２４（ｓ，３Ｈ），

１．９８（五重線，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），

１．７２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{17}H_{20}O_6S$：３７５．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：３７５．１。

ｄ）Ｎ－〔３－〔３－（２－甲氧基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺：偶氮基二羧酸二乙酯（６７ｍｌ，０．４０ｍｍｏｌ）於０℃下於氮氛圍下以５分鐘逐滴添加於在無水四氫呋喃中之３－〔３－（２－甲氧基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙醇（１１８ｍｌ，０．３３ｍｍｏｌ，先前步驟製備）、三苯膦（１０６ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）及Ｎ－羥基酞醯亞胺（５５ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）中。溶液再於０℃下攪拌２０分鐘，隨後於室溫下隔夜。反應混合物經濃縮，殘留物藉快速管柱層析純化（二氯甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（2 ）

烷）產生主要化合物（１１６ｍｇ，６９％）之無色樹脂。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．８８－７．７３（ｍ，５Ｈ），７．６１（ｄｄｄ，１Ｈ，

Ｊ＝８．４，７．４，１．７Ｈｚ），

７．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），

７．０１（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．７，０．９Ｈｚ），

６．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．４２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），

４．３６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），

４．０９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），

４．０４（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，，３Ｈ），

２．１８（五重線，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算Ｃ$_{25}$Ｈ$_{23}$ＮＯ$_{8}$Ｓ：５２０．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：５２０．２。

ｅ）３－〔３－（２－甲氧基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基胺：硼氫化鈉（４５ｍｇ，１．１ｍｌ）與Ｎ－〔３－〔３－（２－甲氧基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺（１１３ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ，先前步驟製備）於２－丙醇及水（２ｍｌ）中之混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物以ＨＣｌ水溶液（３．５ｍｌ，２Ｎ）調至ＰＨ１，溶液於５０℃下攪拌２小時。溶液冷卻至０℃並以２Ｎ ＮａＯＨ調至ＰＨ１２。溶液於室溫下攪拌２小時，藉旋轉蒸發移除２－丙醇。形成之混合物以乙酸乙酯萃取（２ｘ３０

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（3）

ml）。結合之有機萃取物以鹽水（40ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發產生主要化合物（79mg，95%）之無色油。

^1H-NMR（300MHz，$CDCl_3$）

（7.82（dd，1H，J=7.9，1.7Hz），

7.61（ddd，1H，J=8.4，7.5，1.8Hz），

7，08（dd，1H，J=8.4，0.8Hz），

7.00（ddd，1H，J=8，7.5，1Hz），

6.58（br s，1H），6.50（br s，1H），

6.45（t，1H，J=2.1Hz），

5.38（br s，2H），

4.02（s，3H），

3.92（t，2H，J=6.3Hz），

3.79（t，2H，J=6.2Hz），

2.23（s，3H），2.00（五重線，2H，J=6.2Hz），

質譜（MALDI-TOF，α-氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{17}H_{21}NO_6S$：390.1（M+Na）。

實驗值：390.1。

f）3-〔3-（2-甲氧基苯基磺醯氧基）-5-甲基苯氧基〕丙氧基胍：3-〔3-（2-甲氧基苯基磺醯氧基）-5-甲基苯氧基〕丙氧基胺（74mg，0.20mmol，先前步驟製備）與1H-吡唑-1-羰基脒鹽酸鹽（60mg，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（4 ）

0.41mmol）於N，N－二甲基甲醯胺（2ml）中之溶液於室溫下攪拌隔夜。添加其他1H－吡唑－1－羰基脒鹽酸鹽（30mg，0.20mmol），反應於室溫下攪拌3日。於真空中移除N，N－二甲基甲醯胺，殘留物以乙晴處理。過濾混合物以去除過量1H－吡唑－1－羰基脒鹽酸鹽，濾液於真空中濃縮。殘留油分佈於二乙醚（10ml）與水（10ml）之間。水層以二乙醚（2x10ml）洗滌，以2N NaOH調至PH8，以乙酸乙酯（2x10ml）萃取。乙酸乙酯萃取物以PH7緩衝劑（2x15ml）及鹽水（15ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發產生主要化合物（64mg，78%）之無色油。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

7.76（ddd，1H，J＝8.4，7.4，1.8Hz），

7.69（dd，1H，J＝7.9.1.6Hz），

7.37（d，1H，J＝7.7Hz），

7.09（dt，1H，J＝7.9，1.0Hz），

6.47（s，1H），

6.33（t，1H，J＝2.1Hz），

4.00（s，3H），

3.92（t，2H，J＝6.5Hz），

3.70（t，2H，J＝6.1Hz），

2.20（s，3H），

1.88（五重線，2H，J＝6.3Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（5）

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{18}H_{23}N_3O_6S$：４１０．１（Ｍ＋Ｈ），

４３２．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：４１０．１，４３２．６。

實施例３

３－〔５－甲基－３－（喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

ａ）－甲基－３－（喹啉基－８－磺醯氧基）酚：５－甲基間苯二酚單水合物（４．０ｇ，２８ｍｍｏｌ）及８－喹啉基磺醯氯（６．１ｇ，２６．７ｍｍｏｌ）於二乙醚（１２０ｍｌ）及飽和碳酸氫鈉（１２０ｍｌ）中之混合物於室溫下劇烈攪拌４日。反應混合物萃取於乙酸乙酯中，乾燥（$MgSO_4$）並濃縮。自二乙醚／乙酸乙酯／己烷結晶產生４．４８ｇ（５０％）主要化合物之灰褐色粉末。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）

９．６２（ｂｒ　ｓ，，１Ｈ），

９．２３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），

８．６３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），

８．４５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），

８．３６（１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），

７．７４－７．８３（ｍ，２Ｈ），

６．４４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．２９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(6)

6.10（t，1H，J＝2Hz），

2.09（s，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{16}H_{13}NO_4S$：361.1（M＋H），

338.0（M＋Na）。

實驗值：316.0，338.1。

b）3－〔5－甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙醇：先前步驟製備之5－甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）酚（3.0g，9.0mmol）、1，3－丙烷二醇（4ml，55.2mmol）及1，1'－（偶氮基二羰基）二六氫吡啶（3.42g，13.6mmol）於0℃下於四氫呋喃中緩緩添加三正丁基膦（3.36ml，13.5mmol）。移除冷卻浴，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。TLC分析顯示有起始物質。依序於反應混合物中添加1，1'－（偶氮基二羰基）二六氫吡啶（1.9g）及三正丁基膦（1.7ml）。反應混合物於室溫下攪拌2小時。反應混合物以二乙醚稀釋，形成之懸浮液經過濾。濾液經濃縮並藉快速層析純化，以二氯甲烷／乙酸乙酯（3：1，之後2：3）洗提，產生3.19g（95%產率）之主要化合物油。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.27（dd，1H，J＝4，2Hz），

8.41（dd，1H，J＝7，2Hz），

8.31（dd，，1H，J＝8，2Hz），

8.14（dd，1H，J＝7，2Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(17)

7．61－7．65（m，2H），

6．54（br s，1H），6．49（br s，1H），

6．42（t，1H，J＝2Hz），

3．92（t，2H，J＝6Hz），

3．77（t，2H），2．17（s，3H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{19}H_{19}NO_5S$：374．1（M＋H），

396．1（M，Na）。

實驗值：374．0，396．2。

c）N－〔3－〔5－甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺：偶氮基二羧酸二乙酯（136微升，0．81mmol）於0℃於氮氛圍下以7分鐘逐滴添加於在無水四氫呋喃（6ml）中之3－〔5－甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙醇（252mg，0．68mmol，先前步驟製備）、N－羥基酞醯亞胺（111mg，0．68mmol）及三苯膦（213mg，0．81mmol）中。溶液於0℃下攪拌1小時，於室溫3日。於真空中移除溶劑，粗產物藉快速管柱層析純化（100%二氯甲烷至在二氯甲烷中之1%丙酮）產生主要化合物（332mg，92%）無色泡沫狀物質。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9．28（dd，，1H，J＝4．2，1．8Hz），

8．43（dd，1H，J＝7．4，1．4Hz），

8．30（dd，1H，J＝8．4，1．7Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(8　)

8.14（dd，1H，J＝8.3，1.3Hz），

7.85－7.75（m，4H），

7.63（d，1H，8.3Hz），

7.61（dd，1H，J＝8.2，3.2Hz），

6.56（br　s，1H），6.53（br　s，1H），

6.36（br　s，1H），

4.31（t，2H，J＝6.2Hz），

3.98（t，2H，J＝6.2Hz），

2.19（s，3H），

2.11（五重線，2H，J＝6.2Hz），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{27}H_{22}N_2O_7S$：519.1（M＋H）541.1（M＋Na）。

實驗值：518.7，540.8。

d）3－〔5－甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺：將硼氫化鈉（107mg，2.8mmol）添加於在2－丙醇（10ml）、四氫呋喃（1.7ml）及水（1.7ml）中之N－〔3－〔5－甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺（292mg，0.56mmol，先前步驟製備）。釋出氫氣歷經40分鐘。混合物於室溫下攪拌隔夜。逐滴添加HCl水溶液（8.4ml，2N）（釋出氫氣），溶液於50℃下攪拌2小時。溶液冷卻至0℃，以2N　NaOH調至PH10。於真空中移除有機溶劑，殘留混合物以乙酸乙酯（2x30ml）萃取。結合之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（9　）

有機萃取物以鹽水（５０ｍｌ）洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾、並蒸發產生淡金黃色油。粗產物以快速管柱層析純化（６０：４０至８０：２０乙酸乙酯／己烷）產生主要化合物（１６６ｍｇ，７６％）。

^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

９．２７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．３，１．８Ｈｚ），

８．４２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４，１．５Ｈｚ），

８．３０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），

８．１４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２，１．５Ｈｚ），

７．６３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），

７．６１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３，３．５Ｈｚ），

６．５３ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．４７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．４１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝２Ｈｚ），

５．３７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），

３．８３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），

３．７５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），

２．１７（２２．３Ｈ），

１．９４（五重線，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{19}H_{20}N_2O_5S$：３８９．１（Ｍ＋Ｈ），４１１．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：３８８．７，４１０．９。

ｅ）３－〔５－甲基－３－（喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：３－〔５－甲基－３－（喹啉基－８－磺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(80)

醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺（１６２ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ，先前步驟製備）及１Ｈ－吡唑－１－羰基咪鹽酸鹽（１８４ｍｇ，１．２５ｍｍｏｌ）於Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（２．０ｍｌ）中之溶液於室溫下於氮下攪拌１８小時。添加其他１Ｈ－吡唑－１－羰基咪鹽酸鹽（６１．４ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ），持續攪拌隔夜。於真空中移除Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺，添加乙晴（５ｍｌ），溶液冷卻至０℃，使過量１Ｈ－吡唑－１－羰基咪鹽酸鹽結晶。將混合物過濾，於真空中濃縮，產生淡金棕色油。粗產物溶於水（１５ｍｌ），以二乙醚（２ｘ１５ｍｌ）萃取。水層以２Ｎ　ＮａＯＨ中和（ＰＨ７），並以乙酸乙酯（２ｘ１５ｍｌ）萃取。結合之乙酸乙酯萃取物以ＰＨ７緩衝劑（２ｘ１５ｍｌ）及鹽水（１５ｍｌ）洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發產生主要化合物之游離鹼（１４７ｍｇ，８２％）之無色油。

該主要化合物係藉著添加游離鹼３－〔５－甲基－３－（喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍（１４３ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ，先前製備）於乙醇（１ｍｌ）中之溶液於在無水二乙醚（１００ｍｌ）中之ＨＣｌ乙醇溶液（１．０６ｍｌ，１．１Ｍ，１．２ｍｍｏｌ）中。於氮下過濾產生主要化合物（１２０ｍｇ，７７％）之吸溼性黃色固體。

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ

９．２３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．２，１．８Ｈｚ），

８．６４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，１．８Ｈｚ），

８．４７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３，１．４Ｈｚ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（81）

8．38（dd，1H，J＝7．4，1．4Hz），

7．81（dd，1H，J＝8，4．2Hz），

7．80（d，1H，J＝8Hz），

6．66（br s，1H），

6．40（br s，1H），

6．34（t，1H，J＝2．2Hz），

3．87（q，4H，J＝6Hz），

2．14（s，3H），

1．95（五重線，2H，J＝6Hz），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{20}H_{22}N_1O_5S$：431．1（M＋H）。

實驗值：430．9。

實施例4

3－〔3－（5－氯－2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）3－〔3－（5－氯－2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醇：於0℃下於氮氛圍下以20分鐘將三正丁基膦（7．6ml，30．4mmol）逐滴添加於在無水四氫呋喃（80ml）中之3－（5－氯－2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基酚（5．00g，15．2mmol，於實施例2之步驟中製備）、1，3－丙烷二醇（3．3ml，45．6mmol）及1，1'－（偶氮基二羰基）二六氫吡啶基（7．68g，30．4mmol）。於三正丁基膦添加途中添加

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(82)

二氯甲烷（１５０ｍｌ）以利於攪拌。漿液再於０℃下攪拌５分鐘，之後於室溫下３小時。添加二乙醚（４００ｍｌ），混合物攪拌１０分鐘後過濾。將濾液濃縮，產物以快速管柱層析純化（於己烷中２５％至６０％乙酸乙酯）產生主要化合物（４．０７ｇ，６９％）之金黃色油。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）

７．８２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．８Ｈｚ），

７．５６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９，２．６Ｈｚ），

７．０３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），

６．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．４７（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），

４．０３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），

４．０１（ｓ，３Ｈ），

３．８５－３．８０（ｍ，２Ｈ），

２．２６（ｓ，３Ｈ），

２．００（五重線，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），

１．６４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５Ｈｚ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算Ｃ$_{17}$Ｈ$_{19}$ＣＩＯ$_{6}$Ｓ：４０９．０（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：４０９．０。

ｂ）Ｎ－〔３－〔３－（５－氯－２－甲氧基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺：於０℃下於氮氛圍下以６分鐘將偶氮基二羧酸二乙酯（０．１６ｍｌ，０．９５ｍ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(3　)

mol）逐滴添加於在無水四氫呋喃（7.9ml）中之3－〔3－（5－氯－2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醇（0.31g，0.79mmol，先前步驟製備）、三苯膦（0.25g，0.93mmol）及N－羥基酞醯亞胺（0.13g，0.80mmol）。該溶液於0℃下攪拌15分鐘，隨之於室溫下隔夜。將反應混合物濃縮，粗產物藉快速管柱層析純化（於二氯甲烷中之1%丙酮）產生主要化合物（0.417g，99%）無色泡沫狀物質。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.88－7.75（m，5H），

7.56（dd，1H，J＝8.9，2.7Hz），

7.05（d，1H，J＝8.9Hz），

6.64（br　s，1H），6.57（br　s，1H），

6.43（t，1H，J＝2Hz），

4.37（t，2H，J＝6.1Hz），

4.12（t，2H，J＝6.2Hz），

4.03（s，3H），2.28（s，3H），

2.19（五重線，2H，J＝6.1Hz），

質譜（MALDI－TOF，龍膽酸基質

計算$C_{25}H_{22}ClNO_8S$：554.1（M＋Na）。

實驗值：553.7。

c）3－〔3－（5－氯－2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胺：硼氫化鈉（145mg，3.84mmol）添加於N－〔3－〔3－（5－氯－2－甲氧基苯基磺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(4　)

醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺（４０７ｍｇ，０．７６ｍｍｏｌ，先前步驟製備）於２－丙醇（２５ｍｌ）、四氫呋喃（５ｍｌ）及水（４ｍｌ）中之溶液中。氫釋放２０分鐘。混合物於室溫下攪拌隔夜。逐滴添加ＨＣｌ水溶液（１１．４ｍｌ，２Ｎ，２２．８ｍｍｏｌ）；釋出氫。溶液於５０℃攪拌２小時，冷卻至０℃，並以２Ｎ　ＮａＯＨ調至ＰＨ１０。於室溫下藉旋轉蒸發器移除有機溶劑，形成之混合物以乙酸乙酯（２ｘ３０ｍｌ）萃取。結合有機萃取物以鹽水（５０ｍｌ）洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並蒸發產生３６５ｍｇ無色油。粗產物藉快速管柱層析純化（於己烷中之５０％乙酸乙酯至１００％乙酸乙酯），產生主要化合物（２６５ｍｇ，８６％）之無色油。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）

（７．８２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．６Ｈｚ），

７．５６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９，２．６Ｈｚ），

７．０３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），

６．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．５１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．４６（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）

５．３９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），

３．９５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），

３．８０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），

２．２６（ｓ，３Ｈ），

２．０２（五重線，２Ｈ，Ｊ＝６．２）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(5　)

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{17}H_{20}CINO_6S$：４０２．１（Ｍ＋Ｈ）４２４．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：４０１．６，４２３．９。

ｄ）３－〔３－（５－氯－２－甲氧基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：３－〔３－（５－氯－２－甲氧基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基胺（２６５ｍｇ，０．６６ｍｍｏｌ，先前步驟製備）與１Ｈ－吡唑－１－羰基脒鹽酸鹽（１９６ｍｇ，１．３３ｍｍｏｌ）於無水Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（３ｍｌ）中之混合物於室溫下攪拌２．５小時。添加其他１Ｈ－吡唑－１－羰基脒鹽酸鹽（９７ｍｇ，０．６６ｍｍｏｌ），反應於室溫下攪拌３日。於真空中移除Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺，隨之添加乙晴（１ｍｌ）使過量１Ｈ－吡唑－１－羰基脒鹽酸鹽析出。過濾混合物，濾液於真空中濃縮。殘留油分佈於二乙醚（２０ｍｌ）與水（２０ｍｌ）之間。水層以二乙醚（２ｘ２０ｍｌ）洗滌。水層以２Ｎ　ＮａＯＨ中和（ＰＨ７），以乙酸乙酯（２ｘ３０ｍｌ）萃取。乙酸乙酯萃取物以ＰＨ７緩衝劑（２ｘ２０ｍｌ）及鹽水（３０ｍｌ）洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並蒸發產生主要化合物游離鹼（２８１ｍｇ，９６％）之無色油。

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{18}H_{22}CIN_3O_6S$：４４４．１（Ｍ＋Ｈ），４６６．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：４４４．６，４６６．７。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(6　)

主要化合物之鹽酸鹽係將游離鹼3－〔3－（5－氯－2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍（261mg，0.59mmol）於2－丙醇（6ml）中之溶液添加於含有Hcl乙醇溶液（1.1mlaz　1.1M溶液，1.2mmol）之二乙醚（100ml）中。於真空中移除溶劑產生主要化合物之（285mg）之無色油。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）

（7.86（dd，，1H，J＝9.0，2.7Hz），

7.65（d，1H，J＝2.7Hz），

7.44（d，1H，J＝9.0Hz），

6.74（br　s，1H），6.49（br　s，1H），

6.43（br　s，1H），4.01（s，3H），

4.00（t，2H，J＝6.4Hz），

3.91（t，2H，J＝6.3Hz），

2.23（s，3H），

2.02（五重線，2H，J＝6.3Hz），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{18}H_{22}ClN_3O_6S$：444.1（M＋H）。

實驗值：443.5。

實施例5

3－〔3－（5－氯苯硫基－2－磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）3－（5－氯苯硫基－2－磺醯氧基）－5－甲基酚：5－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(7)

甲基間苯二酚單水合物（５．０ｇ，３５．２ｍｍｏｌ）及５－氯噻吩－２－磺醯氯（７．６４ｇ，３５．２ｍｍｏｌ）於５０ｍｌ飽和碳酸氫鈉、５０ｍｌ二乙醚及１５ｍｌ四氫呋喃中之混合物於６０℃下攪拌２小時並於４０℃下隔夜。反應混合物萃取於二乙醚中乾燥（$MgSO_4$）並通經矽膠厚墊（約５００ｍｌ），使用二氯甲烷及後續之３％二乙醚／二氯甲烷洗提產生５．４９ｇ（５１％）主要化合物之淡橙色油。

^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

７．４０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４Ｈｚ），

６．９４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４Ｈｚ），

６．５９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．４９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．４０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２Ｈｚ），

５．３８（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，龍膽酸基質

計算$C_{11}H_9ClO_1S_2$：３２７．０（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：３２７．０。

ｂ）３－〔３－（５－氯苯硫基－２－磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙醇：於０℃下於氮氛圍下以５分鐘將三正丁基膦（６．１ｍｌ，２４ｍｍｏｌ）逐滴添加於在無水四氫呋喃（４５ｍｌ）中之３－（５－氯苯硫基－２－磺醯氧基）－５－甲基酚（３．４９ｇ，１１．５ｍｍｏｌ，於先前之步驟中製備）、１，３－丙烷二醇（２．２ｍｌ，３０ｍｍｏｌ）及１，１‘－（偶氮基二羰基）二六氫吡啶基（６．１６ｇ，２４

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(8)

mmol）。於三正丁基膦添加途中添加二氯甲烷（70ml）及其他四氫呋喃（10ml）以利於攪拌。漿液再於室溫下攪拌2.5小時，添加二乙醚（300ml），混合物過濾。將濾液濃縮，產物以快速管柱層析純化（於己烷中25%至40%乙酸乙酯）產生主要化合物（3.11g，75%）之金黃色油。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）

（7.41（d，1H，J＝4.1Hz），

6.95（d，1H，J＝4.1Hz），

6.66（br s，1H），

6.50（br s，1H），

6.45（t，1H，J＝2.2Hz），

4.04（t，1H，J＝6.0Hz），

3.83（25.2H，J＝6.0Hz），

2.28（s，3H），

2.01（五重線，2H，J＝6.0Hz），

質譜（MALDI－TOF，龍膽酸基質）

計算$C_{11}H_{15}ClO_5S_2$：385.0（M＋Na）。

實驗值：385.1。

c）N－〔3－〔3－（5－氯苯硫基－2－磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺：於0℃下於氮氛圍下以8.5分鐘將偶氮基二羧酸二乙酯（115ul，0.68mmol）逐滴添加於在無水四氫呋喃（5.1ml）中之3－〔3－（5－氯苯硫基－2磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醇（207mg，0.57mmol，先前步驟製備）、三苯膦

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(9　)

（１８０ｍｇ，０．６８ｍｍｏｌ）及Ｎ－羥基酞醯亞胺（９３ｍｇ，０．５７ｍｍｏｌ）。該溶液於０℃下另外攪拌３０分鐘。將反應混合物濃縮，粗產物藉快速管柱層析純化（二氯甲烷）產生主要化合物（２７２ｍｇ，９４％）無色樹脂狀物質。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．８６－７．７５（ｍ，４Ｈ）

７．４２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），

６．９６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），

６．６９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．５２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．４４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

４．３９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），

４．１６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），

２．２９（ｔ，３Ｈ），

２．２１（五重線，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算Ｃ$_{22}$Ｈ$_{18}$ＣｌＮＯ$_{7}$Ｓ$_{2}$：５３０．０（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：５２９．５。

ｄ）３－〔３－（５－氯苯硫基－２－磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基胺：硼氫化鈉（８５ｍｇ，２．２ｍｍｏｌ）添加於Ｎ－〔３－〔３－（５－氯苯硫基－２－磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺（２２７ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ，先前步驟製備）於２－丙醇（２３．２ｍｌ）、四氫呋喃（５．８ｍｌ）及水（３．９ｍｌ）中之溶液中。釋放氫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(0　)

氣。混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物小心添加ＨＣｌ水溶液（６．６ｍｌ，２Ｎ）而酸化，溶液於５０℃攪拌２小時。溶液冷卻至０℃，並以２Ｎ　ＮａＯＨ中和（ＰＨ７）。藉旋轉蒸發器移除有機溶劑，形成之混合物以乙酸乙酯（２ｘ１５ｍｌ）萃取。結合有機萃取物以鹽水（１５ｍｌ）洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並蒸發。殘留物藉快速管柱層析純化（於己烷中之２５％乙酸乙酯），產生主要化合物（１４１ｍｇ，８４％）之無色油。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

７．４０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），

６．９５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），

６．６５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．４８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．４３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），

５．３９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），

３．９６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），

３．８１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），

２．２８（ｓ，３Ｈ），

２．０３（五重線，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{14}H_{16}ClNO_5S_2$：３７８．０（Ｍ＋Ｈ），

４００．０（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：３７７．６，３９９．５。

ｅ）３－〔３－（５－氯苯硫基－２－磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：３－〔３－（５－氯苯硫基－２－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1　)

磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基胺（１２９ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ，先前步驟製備）與１Ｈ－吡唑－１－羰基脒鹽酸鹽（１０３ｍｇ，０．７０ｍｍｏｌ）於無水Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（１．５ｍｌ）中之溶液於室溫下攪拌隔夜。添加其他１Ｈ－吡唑－１－羰基脒鹽酸鹽（１０３ｍｇ，０．７０ｍｍｏｌ），反應於室溫下攪拌隔夜。於真空中移除Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺，殘留物以乙晴（３ｍｌ）處理。過濾混合物，以去除過量１Ｈ－吡唑－１－羰基脒鹽酸鹽，將濾液濃縮。殘留油分佈於二乙醚（１５ｍｌ）與水（１０ｍｌ）之間。水層以二乙醚（２ｘ１５ｍｌ）洗滌，以２Ｎ　ＮａＯＨ鹼化（ＰＨ８），以乙酸乙酯（２ｘ２０ｍｌ）萃取。乙酸乙酯萃取物以ＰＨ７緩衝劑（２ｘ２５ｍｌ）及鹽水（２５ｍｌ）洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並蒸發產生主要化合物游離鹼（１２９ｍｇ，９０％）之無色油。

主要化合物之鹽酸鹽係將游離鹼３－〔３－（５－氯苯硫基－２－磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基胍（１１４ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ，先前製備）於最少體積四氫呋喃中之溶液添加於含有Ｈｃｌ乙醇溶液（０．７５ｍｌａｚ　１．１Ｍ溶液，０．８２ｍｍｏｌ）之無水二乙醚（１００ｍｌ）中。於真空中移除溶劑產生主要化合物之（１３０ｍｇ）之淡黃色油。

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ

７．７６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），

７．４１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），

６．８０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(2　)

6．49（t，1H，J＝2．2Hz），

4．02（t，2H，J＝6．3Hz），

3．92（t，2H，J 6．3Hz），

2．26（s，3H），

2．03（五重線，2H，J＝6．3Hz），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{15}H_{18}ClN_3O_5S_2$：420．0（M＋H）。

實驗值：419．9。

實施例6

3－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基酚：5－甲基間苯二酚單水合物（1．42g，10．0mmol）及2－氰基苯磺醯氯（2．02g，10．0mmol）於飽和$NaHCO_3$（30ml）及二乙醚（30ml）中混合。該雙相混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物以水（50ml）稀釋，並萃取於乙酸乙酯（3x50ml）中。有機相以鹽水（2x50ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥。於真空中移除溶劑後，殘留物以快速管柱層析純化（二氯甲烷至在二氯甲烷中之5%乙酸乙酯）產生主要化合物之白色固體（1．65g，57%）

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．07（m，1H），7．94（m，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(3　)

7．75－7．80（m，2H）

6．57（s，1H），6．53（s，1H）

6．49（s，1H），

5．69（br　s，1H），

2．22（s，3H）。

b）3－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醇：先前步驟製備之3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基酚（580mg，2．0mmol）、三正丁基膦（607mg，3．0mmol）及1，3－丙烷二醇（760mg，10mmol）於四氫呋喃（20ml）中之溶液中添加1，1'－（偶氮基二羰基）二六氫吡啶（757mg，3．0mmol）。混合物於室溫下攪拌隔夜。於混合物中添加己烷（30ml），濾除沉澱物。濾液於真空中蒸發，殘留物以快速管柱層析純化（於二氯甲烷中10%乙酸乙酯）產生主要化合物之無色油

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．11（m，1H），7．94（m，1H），

7．77－7．82（m，2H），

6．65（s，1H），6．59（s，1H），

6．57（s，1H），

4．05（t，，J＝6．0Hz，2H），

3．82（t，J＝6．0Hz，2H）

2．26（s，3H），2．00（m，2H），

1．76（br　s，1H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(4　)

c）3－〔3－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺：先前步驟製備之3－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醇（1.04g，3.0mmol）、三苯膦（1.05g，4.0mmol）、N－羥基酞醯亞胺（490mg，3.0mmol）於0℃於四氫呋喃（20ml）中之溶液中添加偶氮基二羧酸二乙酯（700mg，4.0mmol）。反應混合物攪拌隔夜。添加水（50ml），反應混合物萃取於乙酸乙酯（3x50ml）中。乙酸乙酯溶液以鹽水（2x50ml）洗滌並以Na_2SO_4乾燥。移除溶劑後，殘留物以快速管柱層析純化（2：1二氯甲烷／己烷至二氯甲烷）產生主要化合物之無色泡沫狀物質（1.12g，76%）

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.09（m，1H），7.97（m，1H），

7.84（m，2H），7.78（m，4H），

6.67（s，1H），6.60（s，1H），

6.50（s，1H），

4.37（t，J＝6.1Hz，2H），

4.13（t，，J＝6.1Hz，2H），

2.27（s，3H），

2.19（m，2H）。

d）3－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胺：先前步驟製備之3－〔3－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺（600

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(5　)

mg，1．2mmol）於乙醇／四氫呋喃／水（2：1：1）中之溶液中添加硼氫化鈉（230mg，6．0mmol）。冷卻至室溫後，溶液以2N　NaOH調至PH8－9。混合物萃取於乙酸乙酯（3x50ml）中，有機相以鹽水（50ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥。移除溶劑後，殘留物以快速管柱層析純化（二氯甲烷至在二氯甲烷中之2%甲醇）產生主要化合物之無色油（370mg，85%）

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．06（m，1H），7．93（m，1H），

7．76（m，2H），6．61（s，1H），

6．53（s，2H），

5．36（br　s，2H），

3．94（t，J＝6．3Hz，2H），

3．78（t，J＝6．2Hz，2H），

2．23（s，3H），1．99（m，2H）。

e）3－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：先前步驟製備之3－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胺（362mg，1．0mmol）於N，N－二甲基甲醯胺（10ml）中之溶液中添加1H－吡唑－羧基脒鹽酸鹽（590mg，4．0mmol）。反應混合物於室溫下攪拌兩日。於高度真空中移除二甲基甲醯胺。添加乙晴（10ml），過濾去除固體，濾液於真空中濃縮，殘留物於高度真空中乾燥。殘留物分佈於水（30ml加2ml鹽水）與二乙醚（20ml）之間。水溶液以二乙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(6　)

醚（２０ｍｌ）萃取，結合之二乙醚萃取物以酸性水（ＰＨ５）萃取。結合之水溶液使用２Ｎ　ＮａＯＨ調至ＰＨ８－９，以乙酸乙酯（３ｘ５０ｍｌ）萃取。乙酸乙酯溶液以ＰＨ７緩衝劑溶液（２ｘ３０ｍｌ）及鹽水（３０ｍｌ）洗滌並以Na_2SO_4乾燥。移除溶劑後，添加０．０６Ｎ　ＨＣｌ甲醇溶液（１０ｍｌ），溶液濃縮產生主要化合物之無色油（３４０ｍｇ，７７％），

^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ

８．３０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），

８．０９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），

８．０４（ｍ，２Ｈ），７．７２（ｂｒ　ｓ，５Ｈ），

６．７９（ｓ，１Ｈ），６．４９（ｓ，１Ｈ），

６．４７（ｓ，１Ｈ），

３．９９（ｔ，，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

３．９０（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），

２．２２（ｓ，３Ｈ），

２．０１（ｍ，２Ｈ）。

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{18}H_{20}N_1O_5S$：４０５．１（Ｍ＋Ｈ），４２７．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：４０５．１，４２７．０。。

實施例７

３－〔３－（５－異喹啉基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(7　)

基胍鹽酸鹽

a）5－異喹啉基磺醯氯：異喹啉磺酸（4.18g，20mmol）與五氯化磷（6.24g，30mmol）於磷醯氯（20ml）中之混合物於120℃下加熱兩小時。反應混合物冷卻至室溫，並以無水氯仿（60ml）稀釋。收集白色沉澱物，以無水氯仿洗滌，於高度真空下乾燥產生主要化合物之白色固體（4.40g，83%），其用於後續步驟中而不再純化。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.95（s，1H），

9.16（d，J＝6.8Hz，1H），

8.74（d，J＝6.8Hz，1H），

8.52（t，J＝7.0Hz，2H），

7.99（t，J＝7.3Hz，1H）。

b）3－（5－異喹啉基磺醯氧基）－5－甲基酚：5－甲基間苯二酚（1.42g，10.0mmol）與先前步驟製備之5－異喹啉磺醯氯（2.64g，10.0mmol）於飽和$NaHCO_3$（30ml）與二乙醚（30ml）中混合。雙相混合物於室溫下劇烈攪拌隔夜。反應混合物以水（50ml）稀釋並萃取於乙酸乙酯（3x50ml）中。有機相以鹽水（2x50ml）洗滌並以Na_2SO_4乾燥。於真空中移除溶劑，殘留物以乙醚／己烷碾製產生主要化合物之淡黃色固體（1.15g，37%）

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.67（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(8　)

9．60（s，，1H），

8．86（d，J＝6．1Hz，1H），

8．63（d，J＝8．2Hz，1H），

8．37（t，J＝6．1Hz，2H），

7．86（t，J＝7．8Hz，1H），

6．46（s，1H），

6．23（s，1H），

5．97（3，1H），

2．08（s，3H）。

c）3－〔3－（5－異喹啉基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醇：先前步驟製備之3－（5－異喹啉基磺醯氧基）－5－甲基酚（630mg，2．0mmol）、三正丁基膦（607mg，3．0mmol）及1，3－丙烷二醇（760mg，10mmol）於四氫呋喃（20ml）中之溶液中添加1，1'－（偶氮基二羰基）二六氫吡啶（757mg，3．0mmol）。混合物於室溫下攪拌隔夜。於混合物中添加己烷（30ml），過濾收集沉澱物。濾液於真空中蒸發，殘留物以快速管柱層析純化（4：1乙酸乙酯／CH_2Cl_2）產生主要化合物之無色油（620mg，82%），

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9．41（s，1H），

8．80（d，J＝6．1Hz，1H），

8．54（d，J＝6．1Hz，1H），

8．33（d，J＝7．2Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(9)

8.29（d，J＝7.6Hz，1H），

7.67（t，J＝7.7Hz，1H），

6.56（s，1H），

6.29（s，1H），6.24（s，1H），

3.89（t，J＝6.1Hz，2H），

3.75（t，J＝6.0Hz，2H），

2.16（s，3H），2.05（m，2H），

1.90（br s，1H）。

d）N－〔3－〔3－（5－異喹啉基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺：先前步驟製備之3－〔3－（5－異喹啉基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醇（560mg，1.5mmol）、三苯膦（520mg，2.0mmol）及N－羥基酞醯亞胺（245mg，1.5mmol）於四氫呋喃（15ml）中之溶液於0℃下添加偶氮基二羧酸二乙酯（350mg，2.0mmol）。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。添加水（50ml），反應混合物萃取於乙酸乙酯（3x50ml）中。該乙酸乙酯溶液以鹽水（2x50ml）洗滌並以Na_2SO_4乾燥。移除溶劑後，殘留物以快速管柱層析純化（4：1二氯甲烷／乙酸乙酯）產生主要化合物之無色泡沫狀物質（580mg，75%）。

^1H-NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.42（s，1H），

8.81（d，J＝6.1Hz，1H），

8.56（d，J＝6.1Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(100)

8.34(d，J=7.1Hz，1H)，

8.31(d，J=7.2Hz，1H)，

7.84(m，2H)，7.77(m，2H)

7.68(t，J=7.7Hz，1H)，

6.59(s，1H)，6.33(s，1H)，

6.21(s，1H)，

4.31(t，J=6.1Hz，2H)，

4.00(t，J=6.1Hz，1H)，

2.17(s，3H)，2.11(m，3H)。

e）3－〔3－(5－異喹啉基磺醯氧基)－5－甲基苯氧基〕丙氧基胺：先前步驟製備之N－〔3－〔3－(5－異喹啉基磺醯氧基)－5－甲基苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺(570mg，1.1mmol)於乙醇(20ml)、四氫呋喃(10ml)及水(10ml)中之溶液中添加硼氫化鈉(230mg，6.0mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。混合物以2N HCl酸化(PH1－2)並於50℃下加熱2小時。冷卻至室溫後，添加2N NaOH以將PH調至8－9。混合物以乙酸乙酯(3x50ml)萃取。結合之有機萃取物以鹽水(50ml)洗滌，以Na_2SO_4乾燥。移除溶劑後，殘留物以快速管柱層析純化(乙酸乙酯)產生主要化合物之無色油(110mg，26%)。

^{1}H－NMR(300MHz，$CDCl_3$) δ

9.42(s，1H)，

8.81(d，J=6.1Hz，1H)，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(101)

8.54（d，J＝6.1Hz，1H），

8.33（m，2H），

7.67（t，J＝7.8Hz，1H），

6.55（s，1H），6.28（s，1H），

6.23（s，1H），

3.81（t，J＝6.3Hz，2H），

3.74（t，J＝6.1Hz，2H），

2.15（s，3H），1.94（m，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{19}H_{20}N_2O_5S$：389.1（M＋H），411.1（M＋Na）。。

實驗值：389.3，411.1。

f）3－〔3－（5－異喹啉基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍：先前步驟製備之3－〔3－（5－異喹啉基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胺（100mg，0.25mmol）於N，N－二甲基甲醯胺中之溶液中添加1H－吡唑－羧基脒鹽酸鹽（150mg，1.0mmol）。反應混合物於室溫下攪拌兩日。於高度真空下移除N，N－二甲基甲醯胺。添加乙晴（5ml），過濾報除固體。濾液於真空中濃縮，殘留物於高度真空下乾燥。殘留物分佈於水（20ml加2ml鹽水）與二乙醚（10ml）之間。水溶液以二乙醚（10ml）萃取。結合之二乙醚萃取物以PH5水萃取。結合之水溶液以2N NaOH鹼化（PH8－9），以乙酸乙酯（3x30ml）萃取。乙酸乙酯溶液以PH7緩衝劑溶液（2x20

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（102）

ｍｌ）及鹽水（２０ｍｌ）洗滌，並以Na_2SO_4乾燥。移除溶劑後，添加０．６Ｎ　ＨＣｌ甲醇溶液（３ｍｌ），溶液濃縮產生主要化合物之無色泡沫狀物質（９５ｍｇ，８１％）。

^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ

１１．１６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

９．７５（ｓ，１Ｈ），

８．８９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），

８．７３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），

８．４６（ｍ，４Ｈ），

７．９３（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），

７．７２（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），

６．３３（ｓ，１Ｈ），６．２７（ｓ，１Ｈ），

３．８８（ｍ，４Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），

１．９４（ｍ，２Ｈ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{20}H_{22}N_2O_5S$：４３１．１（Ｍ＋Ｈ），４５３．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：４３１．２，４５３．３。

實施例８

３－｛５－甲基－３－〔２－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

ａ）５－甲基－３－〔２－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕酚：５－甲基間苯二酚單水合物（１．６８ｇ，１２ｍｍｏｌ）與２

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(103)

－甲基磺醯基苯磺醯氯（３．０ｇ，１１．８ｍｍｏｌ）於飽和ＮａＨＣＯ３（２５ｍｌ）及二氯甲烷（２５ｍｌ）中之混合物於室溫下劇烈攪拌一週。反應混合物以５０ｍｌ水稀釋，並萃取於二氯甲烷（３ｘ５０ｍｌ）中。有機相以鹽水（２ｘ５０ｍｌ）洗滌並以Ｎａ２ＳＯ４乾燥。於真空中移除溶劑，殘留物以二氯甲烷及乙醚處理以起始結晶。將混合物過濾產生

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ

２．２２（ｓ，３Ｈ），５（２２，３Ｈ），

５．２０（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｔ，１Ｈ），

６．５４（ｓ，Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），

７．７４（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７，１．４），

７．８７（ｔｄ，１Ｈ），Ｊ＝７．７，１．３Ｈｚ），

８．１２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８，０．７Ｈｚ），及

８．４４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）。

ｂ）３－〔５－甲基－３－〔２－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基〕丙醇：偶氮基二羧酸二乙酯（０．４６ｍｌ，２．９ｍｍｏｌ）緩緩添加於先前步驟製備之１．０ｇ（２．９ｍｍｏｌ）５－甲基－３－〔２－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕酚、０．２１ｍｌ（２．９ｍｍｏｌ）１，３－丙烷二醇及７６０ｍｇ（２．９ｍｍｏｌ）三苯膦於四氫呋喃（２５ｍｌ）中之溶液中。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。將反應混合物蒸發乾燥。殘留物於超音波振動下以己烷碾製並傾析（４次）。殘留物溶於二氯甲烷中，以己烷稀釋產生結晶材料，丟棄彼者，。濾液以己烷稀釋，產生油並丟棄溶劑。該油溶於最少量甲醇中，以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(104)

水稀釋而啓始結晶。過濾收集固體，產生主要化合物1.16g（定量產量）。

^{1}H-NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.45（dd，1H，J=7.8，1.3Hz），

8.12（dd，J=7.8，1.2Hz），

7.88（td，1H，J=7.7，1.3Hz），

7.74（td，1H，J=7.，7，1.3Hz），

6.61-6.56，3H），

4.00（t，2H，J=6Hz），

3.81（t，3H，J=5.9Hz），

3.45（s，3H），2.24（s，3H），及

1.97　，2H，J=6.2Hz），

質譜（MALDI-TOF，α-氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{17}H_{20}O_7S_2$：423.1（M+Na）。

實驗值：423.1。

c）N-〔3-〔5-甲基-3-〔2-（甲基磺醯基〕苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺：偶氮基二羧酸二乙酯（3.5ml，0.022mol）逐滴添加於先前步驟製備之3-〔5-甲基-3-〔2-（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基〕丙醇（7.4g，0.018mol）及N-羥基酞醯亞胺（3.11g，0.018mol）於無水四氫呋喃（120ml）中之溶液中。溶液於室溫下攪拌歷經周末。蒸發四氫呋喃。殘留物溶於乙晴（最少量）並以己烷稀釋產生結晶產物，過濾收集並丟棄。濾液蒸乾並以矽膠層析純化，使用二氯甲烷充作

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(05)

洗提溶劑。結合適當提份，蒸乾，置於高度真空下產生７．３ｇ（７４％產率）無色泡沫狀物質。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

８．４５（ｄｄ，，１Ｈ，Ｊ＝７．８，１．３Ｈｚ），

８．１２（ｄｄ，，１Ｈ，Ｊ＝７．８，１．２Ｈｚ），

７７．８２－７．７９（ｍ，３Ｈ），

６．６１－６．６３（ｍ，２Ｈ），

６．５５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），

４．３６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），

４．１０（ｍ，２Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ），

２．２４（ｓ，３Ｈ），

２．１３－２．２３（五重線，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算Ｃ$_{25}$Ｈ$_{23}$ＮＯ$_{9}$Ｓ$_{2}$：５６８．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：５６８．０。

ｄ）３－〔５－甲基－３－〔２－（甲基磺醯基〕苯氧基〕丙氧基胺：先前步驟製備之Ｎ－〔３－〔５－甲基－３－〔２－（甲基磺醯基〕苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺（７．２２ｇ，０．０１３ｍｏｌ）於異丙醇：四氫呋喃：水（５：１：１；７００ｍｌ）中之溶液以硼氫化鈉（２．５ｇ，０．０６６ｍｏｌ）處理。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物以２Ｎ鹽酸驟冷，混合物於５０℃溫熱２．５小時。反應混合物於冰：水浴中冷卻，以２Ｎ氫氧化鈉調至ＰＨ８．０。於旋轉蒸發器上蒸發，殘留水溶液以乙酸乙酯（３ｘ７５ｍｌ）萃取。結合

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(106)

之乙酸乙酯萃取物以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸發乾燥。該物質以矽膠層析純化，以60%乙酸乙酯／己烷、後續75%乙酸乙酯／己烷洗提。結合適當提份，蒸發產生2.8g（52%產率）之白色固體。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.45（dd，J＝7.9，1.2Hz，1H），

8.11（dd，J＝7.8，1.3Hz，1H），

7.87（td，J＝7.7，1.3Hz，1H），

7.74（td，J＝7.8，1.3Hz，1H），

6.56－6.60（m，3H），

5.39（m，3H），

3.92（t，J＝6.3Hz，2H），

3.79（t，J＝6.1Hz，2H），

3.45（s，3H），2.23（s，3H），及

1.99（五重線，J＝6.2Hz，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{17}H_{21}NO_7S_2$：438.1（M＋Na）。

實驗值：438.2。

e）3－〔5－甲基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯磺醯氧基〕苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－〔2－（甲基磺醯基〕苯氧基〕丙氧基胺（2.75g，0.0066mol）於無水N，N－二甲基甲醯胺（100ml）中之溶液以1H－吡唑－1－羧基脒鹽酸鹽（2.93g，0.02mol）處理。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（07）

應混合物於高度真空中蒸發至乾燥。殘留物以乙晴處理，過濾收集形成之結晶物質並丟棄。將濾液蒸發乾燥並施加於矽膠管柱。管柱以於乙晴中之５％甲醇洗提，形成混合產物提分。結合此等提分並蒸發乾燥。殘留物溶於水中，溶液以ＨＣｌ甲醇溶液調至ＰＨ３－４。此溶液以乙醚及乙酸乙酯洗滌。水溶液以固態氯化鈉處理並以乙酸乙酯及二氯甲烷萃取。乙酸乙酯及二氯甲烷兩萃取物皆個別以鹽水洗滌並乾燥（Na_2SO_4）。結合有機萃取物並蒸發乾燥。殘留物於超音波振動下以己烷及乙醚碾製並丟棄。殘留物置於高度真空下，超音波振動２小時產生２．６７ｇ（８２％產率）白色粉末。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

８．４２（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．３Ｈｚ，１Ｈ），

８．１０（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．３，Ｈｚ，１Ｈ），

７．９０（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．３Ｈｚ，１Ｈ），

７．７７（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．３Ｈｚ，１Ｈ），

７．２７（寬幅），６．５７（ｍ，，２Ｈ），

６．５２（ｂｒ　ｔ，１Ｈ），

４．０４（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），

３．９４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），

３．４３（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），及

２．０６（五重線，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{18}H_{23}N_3O_7S_2$：４５８．１（Ｍ＋Ｈ）。

實驗值：４５７．９。ＨＰＬＣ（C_{18}，５μ，４．６×

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(108)

１００ｍｍ），梯度：１５分鐘內５－＞１００％Ｂ，Ａ＝０．１％ＴＦＡ／H_2O；Ｂ＝０．１％ＴＦＡ／CH_3CN，，２０μＬ ｉｎｊ ，１５分鐘流程，Ｄｅｔ：２１５ｎｍ，ＦＲ：１ｍＬ／ｍｉｎ）９８％@８．７４ｍｉｎ。

實施例９

３－〔５－甲基－３－（１，２，３，４，－四氫喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍乙酸鹽

實施例３所製備之３－〔５－甲基－３－（喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽（０．３１７ｇ，０．６８ｍｍｏｌ）於甲醇（３２ｍｌ）中之溶液抽真空、以氮沖洗，隨之以１０％碳上鈀（１１５ｍｇ）處理。反應置於充氫氣球下。８小時後，添加５２ｍｇ之１０％碳上鈀，反應再置於充氫氣球下。攪拌隔夜後，反應混合物以Ｃｅｌｉｔｅ過濾，濾液蒸發乾燥。殘留物以己烷碾製兩次。殘留物攝取於最少量乙晴中，經ＰＴＦＥ濾器（０．４５ｕ）過濾，蒸發乾燥。殘留物於Waters Ｓｅｐ－Ｐａｋ矽膠管柱（５ｇ二氧化矽）上純化，以４０％二氯甲烷：甲醇：乙酸（４００／１００／１０）於二氯甲烷中之混合物洗提。結合適當提份並蒸發乾燥。殘留物以己烷碾製兩次，之後置於高度真空下。殘留物以５０％乙晴水溶液處理並冷凍乾燥隔夜產生主要化合物之吸溼性固體（０．２４８ｇ，７４％產率），

^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（109）

7．28（d，J＝8．0Hz，1H），

7．08（d，J＝7．1Hz，1H），

6．54（s，1H），

6．36－6．45（m，3H），

6．01（寬幅s，1H），

4．04（m，2H），3．91（m，2H），

3．67（m，2H），

2．75（t，J＝6．1Hz，2H），

2．18（s，3H），2．03（m，2H），

1．87（五重線，J＝5．4Hz，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{20}H_{26}N_4O_5S$：435．2（M＋H）。

實驗值：434．9．HPLC（C_{18}，5μ，4．6×100mm，梯度：5－>100％B　15min內。A＝0．1％TFA／H_2O；B＝0．1％TFA／CH_3CN，20μl　inj，15min流程，Det 215nm,FR:1 Ml/min)98.8%@ 10.0min。

實施例10

3－〔5－羥基甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍乙酸鹽

a）5－甲氧基羰基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）酚：1，3－二羥基苯酸甲酯（2．56g，0．015mmol）與8－喹啉磺醯氯（3．46g，0．015mmol）於二氯甲烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（10）

（１００ｍｌ）及飽和碳酸氫鈉（１００ｍｌ）中之混合物於室溫下攪拌５日。反應混合物以水及二氯甲烷稀釋。分離二氯甲烷，水層以二氯甲烷（２ｘ２５ｍｌ）萃取。結合二氯甲烷萃取物，以硫酸鈉乾燥，並蒸發乾燥。殘留物以甲醇處理，過濾以移除不溶物。濾液蒸發乾燥產生主要化合物之淡黃色泡沫狀物質（４．３４ｇ，８０％產率），直接使用而不加純化。

ｂ）３－〔５－甲氧基羰基－３－（喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕丙醇：先前步驟製備之５－甲氧基羰基－３－（喹啉基－８－磺醯氧基）酚（４．３４ｇ，０．０１２ｍｏｌ）、３－溴－１－丙醇及羧酸銫（３．９１ｇ，０．０１２ｍｏｌ）於乙晴（４０ｍｌ）中之混合物於５０℃下溫熱隔夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以水洗滌。分離水層，以乙酸乙酯（２ｘ２５ｍｌ）萃取。結合乙酸乙酯層，以鹽水洗滌並蒸發乾燥。殘留物於矽膠管柱（８０ｇ）上純化，以於二氯甲烷中之１０－２０％乙酸乙酯洗提。收集適當之提份，蒸發乾燥，置於高度真空下，產生主要化合物之白色固體（２．８３ｇ，５７％產率）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

９．２５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．２，１．８Ｈｚ），

８．４３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４，１．４Ｈｚ），

８．３１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，１．７Ｈｚ），

８．１６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２，１．４Ｈｚ），

７．６０－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｍ，１Ｈ），

７．３０（ｍ，１Ｈ），

６．９１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（11）

4.03（t，2H，J＝6.0Hz），

3.83（s，3H），

3.80（t，2H，J＝6.0Hz），

1.98（五重線，2H，J＝6.0Hz），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{20}H_{19}NO_7S$：418.1（M＋H）。實驗值：

417.9。

c）N－〔3－〔5－甲氧基羰基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺：先前步驟製備之3－〔5－甲氧基羰基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙醇（2.83g，0.0068mol）、三苯膦（2.1g，0.008mol）及N－羥基酞醯亞胺（1.11g，0.0068mol）於無水四氫呋喃（50ml）中之溶液以偶氮基二羧酸二乙酯（1.26ml，0.008mol）逐滴處理。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。蒸發四氫呋喃，殘留物以乙晴／己烷處理產生結晶物質，過濾並丟棄。濾液產生顆粒結晶物質，過濾收集並丟棄。濾液蒸發並乾燥，殘留物以乙酸乙酯／己烷處理產生兩批主要化合物之結晶物質δ

9.28（dd，1H，J＝4.2，1.7Hz），

8.43（dd，1H，J＝7.1，1.4Hz），），8.

31，（dd，1H，J＝8.4，1.8Hz），

8.16（dd，1H，J＝8.2，1.4Hz），

7.75－7.88（m，4H），

7.60－7.71（m，2H），7.43（m，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（112）

7．33（m，1H），

6．88（t，1H，J＝2．3Hz），

4．35（t，2H，J＝6．1Hz），

4．13（t，2H，J＝6．1），

3．84（s，3H），

2．18（五重線，2H，J＝6．1Hz），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{28}H_{22}N_2O_9S$：563．1（M＋H）。

實驗值：563．1。

d）3－〔5－羥基甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧胺：先前步驟製備之N－〔3－〔5－甲氧基羰基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺（3．52g，0．0063mol）於乙醇／四氫呋喃／水（各48：48：24ml）中之懸浮液以硼氫化鈉（1．2g）處理，反應於室溫下攪拌隔夜。反應混合物以2N HCl驟冷，於50℃溫熱2．5小時，而保持PH2．0。蒸發溶劑，於冰浴中冷卻該濃縮物，以2N NaOH調至PH＝10，以乙酸乙酯萃取（4x25ml）。結合乙酸乙酯萃取物，以鹽水洗滌，乾燥，並蒸發。殘留物溶於乙酸乙酯，以10%檸檬酸（3x25ml）萃取。結合檸檬酸萃取物並以乙酸乙酯（1x20ml）洗滌。檸檬酸層以2N NaOH調至PH＝10，並以乙酸乙酯（3x25ml）萃取。結合乙酸乙酯萃取物，以鹽水洗滌，乾燥，並蒸發乾燥。殘留物置於高度真空下隔夜，產生主要化合物（1．2g，54%產率）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（13）

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{19}H_{20}N_2O_6S$：４０５．１（Ｍ＋Ｈ）。

實驗值：４０５．０。also２７８．９氧化三苯膦。

ｅ）３－〔５－羥基甲基－３－（喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧胍乙酸鹽：　先前步驟製備之３－〔５－羥基甲基－３－（喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧胺（１．２ｇ，０．００３ｍｏｌ）於Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（２５ｍｌ）中之溶液以１Ｈ－吡唑－１－羰基脒鹽酸鹽（１．３ｇ，０．００９ｍｏｌ）處理，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。於高度真空下蒸發Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺。殘留物以熱乙晴碾製並過濾。濾液蒸發乾燥。殘留物溶於水中，以ＨＣｌ甲醇溶液酸化至ＰＨ３－４，以二乙醚洗滌。水層以２Ｎ　ＮａＯＨ調至ＰＨ９－１０並以乙酸乙酯（３ｘ２５ｍｌ）萃取。結合乙酸乙酯萃取物，以ＰＨ７緩衝劑及鹽水洗滌、乾燥並蒸發乾燥。殘留物再溶於乙酸乙酯中，以ＰＨ７緩衝劑及鹽水洗滌、乾燥並蒸發。殘留物於矽膠管柱（１０ｇ）上純化，以二氯甲烷與二氯甲烷／甲醇／乙酸（４００／１００／１０）之溶液之１：１混合物，隨之相同組成之１：３混合物洗提。結合適當之提份並蒸發。殘留物以乙晴及水處理，冷凍乾燥隔夜產生主要化合物（０．８ｇ，６０％產率）。

^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$／ＤＯＳＯ－d_6）δ

９．２５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．２，１．８Ｈｚ），

８．３８（ｒｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．５，１．４Ｈｚ），

８．２０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３，１．４Ｈｚ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (114)

7．62－7．68（m，2H），

6．79（s，1H），6．64（s，1H），

6．41（t，1H，J＝2．3Hz），

4．45（s，2H），3．88（m，4H）

1．93－2．02（m，5H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{20}H_{22}N_1O_6S$：447．1（M＋H）。

實驗值：447．0HPLC（C_{18}，5μ，4．6×100mm，梯度：5－>100%B，15min；A＝0．1%TFA／H_2O；B＝0．1%TFA／CH_2CN，20μL inj 15流程,Det:215nm, FR:1mL/min)95.8%@1.5min。

實施例11

{1－〔〔5－甲基3－（2－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基}胍鹽酸鹽

a）1，1－二羥基甲基環丙烷：BH3．THF（1．0M，100ml，100mmol）之溶液於室溫下逐滴添加1，1－環丙烷二羧酸乙酯（9．3ml，50mmol）。混合物於50℃下攪拌隔夜，於0℃下小心地以甲醇（100ml,）驟冷，於室溫下攪拌1小時。反應混合物於真空中濃縮。殘留物與甲醇共蒸發數次（4x50ml）產生主要化合物之無色油（5．3g），不加純化而直接使用於後續步驟。

b）〔1－〔5－甲基＝3＝（2－甲基磺醯基苯基磺醯氧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（115）

基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲醇：實施例8步驟製備之3－（2－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）－5－甲基酚（6.85g，20.0mmol）、三正丁基膦（6.1g，30mmol）及先前步驟製備之1，1－二羥基甲基環丙烷（5.1g，50mmol）於四氫呋喃（200ml）中之溶液中添加1，1'－（偶氮基二羰基）二六氫吡啶基（7.6g，30mmol）。混合物於室溫下攪拌隔夜，於混合物中添加己烷（300ml），過濾移除沉澱物。濾液於真空中蒸發，殘留物以快速管柱層析純化（1：1至2：1乙酸乙酯／己烷），自乙酸乙酯／己烷（1：5）結晶產生主要化合物之白色固體（4.9g，57%），

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.45（d，J＝7.8Hz，1H），

8.13（d，J＝7.9Hz，1H），

7.88（t，J＝7.7Hz，1H），

7.75（t，J＝7.7Hz，1H），

6.77（br s，3H），

3.82（s，2H），

3.59（d，J＝5.5Hz，2H），

3.45（s，3H），2.23（s，3H），

0.61（s，4H）。

c）N－｛1－〔〔5－甲基－3－（2－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基｝酞醯亞胺：先前步驟製備之〔1－〔5－甲基＝3＝（2－甲基磺醯基苯基磺醯氧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（116）

基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲醇（４．７ｇ，１１．０ｍｍｏｌ）、三苯基膦（３．４ｇ，１３．０ｍｍｏｌ）、Ｎ－羥基酞醯亞胺（２．１ｇ，１３．０ｍｍｏｌ）於四氫呋喃（８０ｍｌ）中之溶液於０℃下添加偶氮基二羧酸二乙酯（２．３ｇ，１３．０ｍｍｏｌ）。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物於真空中濃縮並於殘留物中添加乙酸乙酯（１００ｍｌ）。收集固體，以乙酸乙酯洗滌，於高度真空下乾燥，產生主要化合物之白色固體（５．５ｇ，８７％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

８．３７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

８．１５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

８．１０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．９７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．８６（ｓ，４Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），

６．５４（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），

４．１１（ｓ，２Ｈ）。３．９７（ｓ，２Ｈ），

３．４８（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），

０．６１－０．６６（ｍ，４Ｈ）。

ｄ）Ｎ－｛１－｛〔５－甲基－３－（２－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基｝胺：先前步驟製備之Ｎ－｛１－｛〔５－甲基－３－（２－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基｝酞醯亞胺（５．４ｇ，９．５ｍｍｏｌ）於乙醇（１００ｍｌ）／四氫呋喃（１００ｍｌ）／水（５０ｍｌ）中之溶液中添加硼氫化鈉（１．１５

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（117）

g，30.0mmol）。反應混合物於室溫攪拌隔夜。添加2N HCl以將PH調至1－2，混合物於50℃下加熱2小時。反應混合物濃縮至約100ml，添加水（50ml），混合物以2N NaOH中和至PH8－9。混合物萃取於乙酸乙酯（3x100ml）中。有機相以鹽水（2x100ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥。移除溶劑後，殘留物以快速管柱層析純化（4：1乙酸乙酯／己烷）產生主要化合物之白色固體（3.6g，86%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.45（d，J＝7.8Hz，1H），

8.13（d，J＝7.8Hz，1H），

7.88（t，J＝7.7Hz，1H），

7.74（t，J＝7.7Hz，1H），

6.61（s，1H），6.58（s，2H），

5.44（br s，2H），3.76（s，2H），

3.63（s，2H），3.45（s，3H），

2.23（s，3H），0.57－0.65（m，4H）。

e）{1－〔〔5－甲基－3－（2－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基}胍鹽酸鹽：先前步驟製備之N－{1－〔〔5－甲基－3－（2－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基}胺（3.5g，8.0mmol）於N，N－二甲基甲醯胺（30ML）中之溶液中添加1H－吡唑羰基脒鹽酸鹽（3.7g，25.0mmol）。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。於高度真空下移除N，N－二甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（118）

基甲醯胺。添加乙晴（５０ｍｌ），過濾移除固體。濾液於真空中濃縮。殘留物於高度真空下乾燥。殘留物分佈於水（１００ｍｌ加５ｍｌ鹽水）及乙酸乙酯（５０ｍｌ）之間。水溶液以二乙醚（５０ｍｌ）萃取。結合之二乙醚溶液以ＰＨ５水（３０ｍｌ）萃取。結合之水溶液以２Ｎ　ＮａＯＨ調至ＰＨ８－９，並萃取於乙酸乙酯（３ｘ１００ｍｌ）中。乙酸乙酯溶液以ＰＨ７緩衝劑溶液（５ｘ６０ｍｌ）及鹽水（５０ｍｌ）洗滌並以Na_2SO_4乾燥。移除溶劑後，添加０．６Ｎ　ＨＣｌ甲醇溶液（５０ｍｌ）並濃縮溶液。殘留油自甲醇／乙酸乙酯（１：５０）結晶產生主要化合物之白色固體（３．６ｇ，８６％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ

１１．０７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

８．３７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

８．０９－８．１４（ｍ，２Ｈ），

７．９７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．６５（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），

６．７６（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），

６．５１（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），

３．７８（ｓ，２Ｈ），３．４８（ｓ，３Ｈ），

２．２１（ｓ，３Ｈ），０．６９（ｍ，２Ｈ），

０．６２（ｍ，２Ｈ）。

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{20}H_{25}N_3O_7S_2$：４８４．１（Ｍ＋Ｈ），

５０６．１（Ｍ＋Ｎａ）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（119）

實驗值：４８４．０，５０６．０。

實施例１２

｛１－〔〔５－甲基－３－（２－氰基苯基磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基｝胍乙酸鹽

ａ）１－〔〔３－（２－氰基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕甲基〕環丙基甲醇：自實施例６之步驟ａ所製備之３－（２－氰基苯基磺醯氧基）－５－甲基酚根據實施例１１之步驟ｂ之方式製備主要化合物，產率６２％。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

８．０９（ｍ，，１Ｈ），７．９３（ｍ，１Ｈ），

７．８０（ｍ，，２Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），

６．６０（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），

３．８６（ｓ，２Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），

２．２６（ｓ，３Ｈ），

１．８５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

０．６２（ｓ，４Ｈ）。

ｂ）｛１－〔〔３－（２－氰基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕甲基〕環丙氧基｝酞醯亞胺：自先前步驟製備之１－〔〔３－（２－氰基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕甲基〕環丙基甲醇根據實施例１１步驟ｃ之方式製備主要化合物，產率９４％。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）

（８．１０（ｍ，１Ｈ），７．９５（ｍ，１Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（120）

7.78（m，6H），6.70（s，1H），
6.60（s，1H），6.52（s，1H），
4.18（s，2H），4.01（s，2H），
2.28（s，3H），0.70（m，4H）。

c）｛1－〔〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基｝胺：自自先前步驟製備之｛1－〔〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕甲基〕環丙氧基｝酞醯亞胺根據實施例11步驟d之方式製備主要化合物，產率60%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
（8.11（m，1H），7.97（m，1H），
7.79（m，2H），6.66（s，1H），
6.58（s，1H），6.56（s，1H），
5.30（br s，2H），3.80（s，2H），
3.64（s，2H），2.26（s，3H），
0.63（m，4H）。

d）｛1－〔〔5－甲基3－（2－氰基苯基磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基｝胍乙酸鹽：自先前步驟製備之｛1－〔〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基｝胺根據實施例11步驟e之方式製備主要化合物，產率79%。快速管柱層析（100：10：1二氯甲烷：甲醇：乙酸）產生主要化合物之乙酸鹽。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
8.29（d，J＝7.0Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（21）

8.02（d，J＝7.2Hz，1H），
7.98（m，2H），6.77（s，1H）
6.47（s，1H），6.42（s，1H），
5.02（br s，4H），3.80（s，2H），
3.56（s，2H），2.21（s，3H），
1.89（s，3H），0.55（s，2H），
0.52（s，2H），
質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）
計算$C_{20}H_{22}N_4O_5S$：431.1（M＋H），
453.1（M＋Na）。
實驗值：430.9，452.8。

實施例13

｛1－〔〔5－甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基｝胍乙酸鹽

a）1－〔〔5－甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲醇：自實施例3步驟a製備之5－甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）酚根據實施例11步驟b之方式製備主要化合物，產率73％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）
（9.26（d，J＝4.2Hz，1H），
8.42（d，J＝7.4Hz，1H），
8.30（d，J＝7.4Hz，1H），
8.14（d，J＝7.3Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（122）

7．64（s，1H），

7．61（t，J＝4．2Hz，1H），

6．55（s，1H），6．46（s，2H），

3．73（s，2H），3．55（s，2H），

2．16（s，3H），1．66（br s，1H），

0．58（m，4H）。

b）N－{1－〔〔5－甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙氧基}酞醯亞胺：自先前步驟製備之1－〔〔5－甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲醇根據實施例11步驟c之方式製備主要化合物，產率89％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9．29（d，J＝4．3Hz，1H），

8．43（d，J＝7．4Hz，1H），

8．30（d，J＝7．4Hz，1H），

8．14（d，J＝7．2Hz，1H），

7．82（m，2H），7．75（m，2H），

7．62（m，2H），6．59（s，1H），

6．50（s，1H），6．42（s，1H），

4．13（s，2H），3．88（s，2H，

2．18（s，3H），0．64（s，4H）。

c）{1－〔〔5－甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基}胺：自先前步驟製備之N－{1－〔〔5－甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（123）

基〕環丙氧基｝酞醯亞胺根據實施例１１步驟ｄ之方式製備主要化合物，產率７９％。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

９．２３（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），

８．６３（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），

８．４６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），

８．３８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），

７．７８（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），

６．３８（ｓ，１Ｈ），６．２７（ｓ，１Ｈ），

５．９３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），

３．５９（ｓ，２Ｈ），

３．４２（ｓ，２Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），

０．４７（ｍ，４Ｈ）。

ｄ）｛１－〔〔５－甲基－３－（喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基｝胍乙酸鹽：自先前步驟製備之｛１－〔〔５－甲基－３－（喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基｝胺根據實施例１１步驟ｅ之方式製備主要化合物，產率８３％。快速管柱層析（１００：１０：１二氯甲烷：甲醇：乙酸）產生主要化合物之乙酸鹽。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ

９．２３（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），

８．６３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），

８．４５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），

８．３８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（124）

7．78（m，2H），6．64（s，1H），
6．38（s，1H），6．27（s，1H），
5．25（br s，4H），3．65（s，2H），
3．53（s，2H），2．12（s，3H），
1．89（s，3H），0．55（br s，2H），
0．44（br s，2H），
質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）
計算$C_{22}H_{24}N_4O_5S$：457．2（M＋H），479．1（M＋Na）。
實驗值：457．2，479．0。

實施例14
{3－〔5－甲基－3－（2－4－（嗎啉基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽

a）1－（嗎啉基磺醯基）－2－硝基苯：嗎啉（1．91g，22mmol）及三乙胺（2．2g，22mmol）於二氯甲烷（100ml）中之溶液於0℃下添加20硝基苯磺醯氯（4．42g，20mmol）。混合物攪拌4小時，之後添加其他二氯甲烷（100ml）。二氯甲烷溶液以飽和$NaHCO_3$（2x50ml）、10%HCl（2x50ml）及鹽水（50ml）洗滌並以Na_2SO_4乾燥。於真空中蒸發溶劑產生主要化合物之黃色固體（5．3g，97%）
^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
7．97（d，J＝7．3Hz，1H），

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

五、發明說明（125）

7．62－7．77（m，3H），

3．75（t，J＝4．7Hz，4H），

3．30（t，J＝4．8Hz，4H）。

（b）2－（嗎啉基磺醯基）苯胺：先前步驟製備之1－（嗎啉基磺醯基）－2－硝基苯（5．18g，19mmol）及10％碳上鈀（520mg）於乙醇（80ml）及四氫呋喃（80ml）中之混合物於氫下攪拌5小時。經 Celite 過濾去除催化劑。濾液濃縮產生主要化合物之黃色固體（4．50g，98％），其不加純化而直接使用。

c）2－（嗎啉基磺醯基）苯基磺醯氨：自先前步驟製備之2－（嗎啉基磺醯基）苯胺根據實施例19之步驟a之方式製備主要化合物，產率47％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．43（d，J＝7．4Hz，1H），

8．24（d，J＝7．4Hz，1H），

7．88（m，2H），

3．74（t，J＝4．7Hz，4H），

3．36（t，J＝4．7Hz，4H）。

d）5－甲基－3－〔2－（嗎啉基磺醯基）苯基磺醯氧基酚：　自先前步驟製備之2－（嗎啉基磺醯基）苯基磺醯氨根據實施例1之步驟a之方式製備主要化合物，產率60％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

（8．25（d，J＝7．8Hz，1H），

8．21（d，J＝7．8Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（126）

7．80（t，J＝6．3Hz，1H），

7．70（t，J＝6．4Hz，1H），

6．60（s，1H），6．54（s，1H），

6．49（s，1H），

3．73（t，J＝4．7Hz，4H），

3．36（t，J＝4，7Hz，4H），

2．24（s，3H）。

e）3－｛5－甲基－3－〔2－（嗎啉基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙醇：自先前步驟製備之5－甲基－3－〔2－（嗎啉基磺醯基）苯基磺醯氧基酚根據實施例10之步驟b之方式製備主要化合物，產率83％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．25（d，J＝7．8Hz，1H），

8．21（d，J＝7，8Hz，1H），

7．81（t，J＝7，7Hz，1H），

7．70（t，J＝7．6Hz，1H），

6．60（s，2H），6．56（s，1H），

4．36（t，J＝6．7Hz，2H），

4．11（t，J＝7．0Hz，2H），

3．75（t，J＝4．7Hz，4H），

3．35（t，J＝4．7Hz，4H），

2．24（s，3H），

2．05（t，J＝7．0Hz，2H）。

f）N｛3－〔5－甲基－〔3－（2－嗎啉基磺醯基）苯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（127）

基磺醯氧基〕苯氧基〕丙氧基｝酞醯亞胺：自先前步驟製備之3－｛5－甲基－3－〔2－（嗎啉基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙醇根據實施例1之步驟d之方式製備主要化合物，產率83％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.26（d，J＝7.8Hz，1H），

8.21（d，J＝7.8Hz，1H），

7.68－7.86（m，6H），

6.63（s，1H），6.59（s，1H），

6.51（s，1H），

4.36（t，J＝6.7Hz，2H），

4.11（t，J＝7.0Hz，2H），

3.72（t，J＝4.7Hz，4H），

3.36（t，J＝4.7Hz，4H），

2.25（s，3H），

2.18（t，J＝6.4Hz，2H）。

g）3－〔5－甲基－〔3－（2－嗎啉基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基〕丙氧基胺：自先前步驟製備之N｛3－〔5－甲基－〔3－〔2－嗎啉基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基〕丙氧基｝酞醯亞胺根據實施例1之步驟e之方式製備主要化合物，產率95％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.26（d，J＝7.9Hz，1H），

8.20（d，J＝7.8Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（128）

7．81（t，J＝7．7Hz，1H），
7．70（t，J＝7．7Hz，1H），
6．59（s，1H），6．57（s，1H），
6．54（s，1H），
3．93（t，J＝6．3Hz，2H），
3．79（t，J＝6．2Hz，2H），
3．73（t，J＝4．7Hz，4H），
3．36（t，J＝4．7Hz，4H），
2．25（s，3H），
2．00（t，J＝6．3Hz，2H）。

h）{3－〔5－甲基－3－（2－（4－嗎啉基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽：自先前步驟製備之3－〔5－甲基－〔3－〔2－嗎啉基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基〕丙氧基胺根據實施例1之步驟f之方式製備主要化合物，產率95％。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
8．21（t，J＝8．0Hz，2H），
8．04（t，J＝7．8Hz，1H），
7．92（t，J＝7．8Hz，1H），
7．71（br　s，4H），6．75（s，1H），
6．53（s，1H），
6．49（s，1H），
3．99（t，J＝6．3Hz，2H），
3．90（t，J＝6．4Hz，2H），

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

五、發明說明（29）

3．62（t，J＝4．7Hz，4H），

3．25（t，J＝4．7Hz，4H），

2．22（s，3H），

2．02（t，J＝6．3Hz，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{21}H_{28}N_4O_8S_2$：529．1（M＋H），

551．1（M＋Na）。

實驗值：528．9，550．8。

實施例15

｛3－〔5－甲基－3－（2－（乙醯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽

a）1－（乙醯基六氫吡嗪基磺醯基）－2－硝基苯：根據實施例14之步驟a之方式自乙醯基六氫吡嗪製備主要化合物，產率87％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7．99（d，J＝6．8Hz，1H），

7．74（m，2H），

7．64（d，J＝6．8Hz，1H），

3．70（t，J＝5．1Hz，2H），

3．57（t，J＝5．0Hz，2H），

3．35（t，J＝5．0Hz，2H），

3．27（t，J＝5．1Hz，2H），

2．10（s，3H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（30）

b）2－（乙醯基六氫吡嗪基磺醯基）苯胺：根據實施例14之步驟b之方式自先前步驟製備之1－（乙醯基六氫吡嗪基磺醯基）－2－硝基苯製備主要化合物，產率80%。此化合物不加純化而直接用於後續步驟。

c）2－（乙醯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氯：根據實施例19之步驟a之方式自先前步驟製備之2－（乙醯基六氫吡嗪基磺醯基）苯胺製備主要化合物，產率46%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.42（d，J＝7.2Hz，1H），

8.27（d，J＝7.3Hz，1H），

7.89（m，2H），

3.27－3.68（m，8H），

2.10（s，3H）。

d）5－甲基－3－〔2－（乙醯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基〕酚：根據實施例1之步驟a之方式自先前步驟製備之2－（乙醯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氯製備主要化合物，產率44%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.26（d，J＝7.8Hz，1H），

8.17（d，J＝7.8Hz，1H），

7.81（t，J＝7.7Hz，1H），

7.70（t，J＝7.6Hz，1H），

7.16（s，1H），6.55（s，1H），

6.51（s，1H），6.45（s，1H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(31)

3.68(t，J=4.8Hz，2H)，

3.55(m，2H)，3.46(m，2H)，

3.29(t，J=4.9Hz，2H)，

2.21(s，3H)，

2.09(22，3H)。

e)3-{5-甲基-3-〔2-(乙醯基六氫吡嗪基磺醯基)苯基磺醯氧基〕苯氧基}丙醇：根據實施例10之步驟b之方式自先前步驟製備之5-甲基-3-〔2-(乙醯基六氫吡嗪基磺醯基)苯基磺醯氧基〕酚製備主要化合物，產率76%。

^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ

8.29(d，J=7.8Hz，1H)，

8.19(d，J=7.8Hz，1H)，

7.82(t，J=7.7Hz，1H)，

7.71(t，J=7.7Hz，1H)，

6.61(s，1H)，6.56(s，1H)，

6.53(s，1H)，

4.00(t，J=6.0Hz，2H)，

3.78(m，2H)，3.65(m，2H)，

3.62(m，2H)，3.54(m，2H)，

3.30(m，2H)，2.24(s，3H)，

2.08(s，3H)，

1.97(t，J=6.0Hz，2H)。

f)N-{3-〔5-甲基-3-〔2-(乙醯基六氫吡嗪基磺醯基)苯基磺醯氧基〕苯氧基}丙氧基}酞醯亞胺：根據實

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(32)

施例1之步驟d之方式自先前步驟製備之3－｛5－甲基－3－〔2－（乙醯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙醇製備主要化合物，產率89%。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

8.31（d，J＝7.8Hz，1H），

8.18（d，J＝7.8Hz，1H），

7.44－7.86（m，6H），

6.63（s，1H），6.57（s，1H），

6.49（s，1H），

4.36（t，J＝6.1Hz，2H），

4.10（t，J＝6.0Hz，2H），

3.67（m，2H），3.54（m，2H），

3.48（m，2H），3.28（m，2H），

2.25（s，3H），

2.18（t，J＝6，1Hz，2H），

2.08（s，3H）。

g）3－〔5－甲基－3－〔2－（乙醯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙氧基胺：根據實施例1之步驟e之方式自先前步驟製備之N－｛3－〔5－甲基－3－〔2－（乙醯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙氧基｝酞醯亞胺製備主要化合物，產率73%。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

8.29（d，J＝7.9Hz，1H），

8.18（d，J＝7.8Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(33)

7.82(t，J＝7.8Hz，1H)，

7.70(t，J＝7.8Hz，1H)，

6.60(s，1H)，6.54(s，1H)，

6.52(s，1H)，

3.92(t，J＝6.3Hz，2H)，

3.79(t，J＝6.2Hz，2H)，

3.67(t，J＝5.5Hz，2H)，

3.55(t，J＝6.0Hz，2H)，

3.48(t，J＝5.8Hz，2H)，

3.30(t，J＝5.6Hz，2H)，

2.24(s，3H)，2.08(s，3H)，

2.00(t，J＝6.2Hz，2H)。

h){3-〔5-甲基-3-〔2-(乙醯基六氫吡嗪基磺醯基)苯基磺醯氧基〕苯氧基}丙氧基}胍鹽酸鹽：根據實施例1之步驟f之方式自先前步驟製備之3-〔5-甲基-3-〔2-(乙醯基六氫吡嗪基磺醯基)苯基磺醯氧基〕苯氧基}丙氧基胺製備主要化合物，產率84%。

^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6) δ

11.11(br s，1H)，

8.19(t，J＝7.9Hz，2H)，

8.03(t，J＝7.7Hz，1H)，

7.91(t，J＝7.7Hz，1H)，

7.71(br s，4H)，

6.75(s，1H)，6.53(s，1H)，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（34）

6.49（s，1H），

3.99（t，J＝6.2Hz，2H），

3.90（t，J＝6.3Hz，2H），

3.50（m，4H），3.32（m，2H），

3.24（m，2H），2.22（s，3H），

2.04（t，J＝6.2Hz，2H），

1.99（s，3H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{23}H_{31}N_5O_8S_2$：570.2（M＋H），

592.2（M＋Na）。

實驗值：570.2，592.2。。

實施例16

{3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽

a）1－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）－2－硝基苯：根據實施例14之步驟a之方式自N－甲基苯乙基胺製備主要化合物，產率94%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.93（d，J＝7.7Hz，1H），

7.56－7.68（m，3H），

7.18－7.31（m，5H），

3.47（t，J＝7.8Hz，2H），

2.92（s，3H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(35)

2．90（t，J＝7．6Hz，2H）。

b）2－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯胺：根據實施例14之步驟b之方式自先前步驟製備之1－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）－2－硝基苯製備主要化合物，產率95%。此化合物不加純化而直接用於後續步驟。

c）2－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氯：根據實施例19之步驟a之方式自先前步驟製備之2－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯胺製備主要化合物，產率40%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7．93（d，J＝7．7Hz，1H），

8．10（d，J＝7．6Hz，1H），

7．77（t，J＝7．6Hz，2H），

7．18－7．31（m，5H），

3．50（t，J＝7．8Hz，2H），

2．94（s，3H），

2．90（t，J＝7．6Hz，2H）。

d）5－甲基－3－〔2－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基〕酚：根據實施例1之步驟a之方式自先前步驟製備之2－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氯製備主要化合物，產率24%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．18（d，J＝7．8Hz，1H），

8．12（d，J＝7．8Hz，1H），

7．73（t，J＝7．7Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（36 ）

7．63（t，J＝7．7Hz，1H），

7．17－7．29（m，5H），

6．59（s，1H），6．53（s，1H），

6．49（s，1H），

3．56（t，J＝7．8Hz，2H），

2．96（s，3H），

2．92（t，J＝7．7Hz，2H），

2．22（s，3H）。

e）3－｛5－甲基－3－〔2－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙醇：根據實施例10之步驟b之方式自先前步驟製備之5－甲基－3－〔2－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基〕酚製備主要化合物，產率73％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．20（d，J＝7．9Hz，1H），

8．13（d，J＝7．8Hz，1H），

7．74（t，J＝7．7Hz，1H），

7．63（t，J＝7．7Hz，1H），

7．17－7．29（m，5H），

6．59（s，1H），6．57（s，1H），

6．53（s，1H），

3．99（t，J＝6．0Hz，2H），

3．80（t，J＝5．9Hz，2H），

3．55（t，J＝7．8Hz，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(37)

2．97（s，3H），

2．92（t，J＝7．7Hz，2H），

2．22（s，3H），

1．96（t，J＝6．0Hz，2H）。

f）N－｛3－〔5－甲基－3－〔2－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙氧基｝酞醯亞胺：根據實施例1之步驟d之方式自先前步驟製備之3－｛5－甲基－3－〔2－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙醇製備主要化合物，產率63％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．22（d，J＝7，8Hz，1H），

8．13（d，J＝7．8Hz，1H），

7．83（m，2H），7．74（m，3H），

7．63（t，J＝7．7Hz，1H），

7．17－7．29（m，5H），

6．62（s，1H），6．59（s，1H），

6．52（s，1H），

4．35（t，J＝6．0Hz，2H），

4．08（t，J＝6．1Hz，2H），

3．57（t，J＝7．8Hz，2H），

2．97（s，3H），

2．92（t，J＝7．7Hz，2H），

2．24（s，3H），

2．17（t，J＝6．0Hz，2H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（38）

g）3－〔5－甲基－3－〔2－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙氧基胺：根據實施例1之步驟e之方式自先前步驟製備之N－｛3－〔5－甲基－3－〔2－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙氧基｝酞醯亞胺製備主要化合物，產率90%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.21（d，J＝7.9Hz，1H），

8.13（d，J＝7.9Hz，1H），

7.74（t，J＝7.8Hz，2H），

7.62（t，J＝7.7Hz，1H），

7.17－7.29（m，5H），

6.58（s，2H），6.55（s，1H），

3.91（t，J＝6.2Hz，2H），

3.80（t，J＝6.1Hz，2H），

3.57（t，J＝7.8Hz，2H），

2.97（s，3H），

2.92（t，J＝7.7Hz，2H），

2.23（s，3H）

1.99（t，J＝6.2Hz，2H）。

h）｛3－〔5－甲基－3－〔2－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙氧基｝胍鹽酸鹽：根據實施例1之步驟f之方式自先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－〔2－（N－甲基苯乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙氧基胺製備主要化合物，產率84%。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（39）

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

11.01（br s，1H），

8.14（d，J＝7.9Hz，1H），

8.07（d，J＝7.9Hz，1H），

7.97（t，J＝7.8Hz，2H），

7.86（t，J＝7.7Hz，1H），

7.63（br s，4H），

7.17－7.29（m，5H），

6.74（s，1H），6.54（s，1H），

6.51（s，1H），

3.98（t，J＝6.2Hz，2H），

3.90（t，J＝6.1Hz，2H），

3.53（t，J＝7，8Hz，2H），

2.94（s，3H），

2.87（t，J＝7.7Hz，2H），

2.21（s，3H），

2.01（t，J＝6.2Hz，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{23}H_{31}N_5O_8S_2$：577.2（M＋H），

599.2（M＋Na）。

實驗值：577.1，599.0。

實施例17

｛3－〔5－甲氧基－3－（2－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）苯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（40）

氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽

a）5－甲氧基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕酚：根據實施例1步驟a之方式自2－甲基磺醯基苯磺醯氯及5－甲氧基間苯二酚製備主要化合物，產率80%。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

8.42（d，J＝7.8Hz，1H），

8.13（d，J＝7.8Hz，1H），

7.88（t，J＝7.7Hz，1H），

7.75（t，J＝7.7Hz，1H），

6.36（s，1H），6.31（s，1H），

6.28（s，1H），3.68（s，3H），

3.45（s，3H）。

b）3－｛5－甲氧基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙醇：根據實施例1步驟b之方式自先前步驟製備之5－甲氧基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕酚製備主要化合物，產率72%。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

8.44（d，J＝7.8Hz，1H），

8.14（d，J＝7.8Hz，1H），

7.88（t，J＝7.8Hz，1H），

7.75（t，J＝7.7Hz，1H），

6.40（s，1H），6.38（s，1H），

6.33（s，1H），

4.13（t，J＝6.3Hz，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（141）

3．99（t，J＝6．0Hz，2H），

3．69（s，3H），3．45（s，3H），

1．97（t，J＝6．0Hz，2H），

1．67（br s，1H）。

c）N－｛3－｛5－甲氧基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙氧基｝酞醯亞胺：根據實施例1步驟d之方式自先前步驟製備之3－｛5－甲氧基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙醇製備主要化合物，產率88％。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

8．45（d，J＝7．8Hz，1H），

8．14（d，J＝7．8Hz，1H），

7．74－7．89（m，6H），

6．37（s，3H），

4．46（t，J＝6．2Hz，2H），

4．10（t，J＝6．1Hz，2H），

3．69（s，3H），3．45（s，3H），

2．18（t，J＝6．1Hz，2H）。

d）3－｛5－甲氧基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙氧基胺：根據實施例1步驟e之方式自先前步驟製備之N－｛3－｛5－甲氧基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙氧基｝酞醯亞胺製備主要化合物，產率79％。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（142）

8.45（d，J＝7.8Hz，1H），

8.13（d，J＝7.8Hz，1H），

7.88（t，J＝7.7Hz，1H），

7.75（t，J＝7.7Hz，1H），

6.38（s，1H），6.36（s，1H），

6.32（s，1H），

5.40（br s，2H），

3.92（t，J＝6.3Hz，2H），

3.78（t，J＝6.1Hz，2H），

3.69（s，3H），3.45（s，3H），

1.99（t，J＝6.2Hz，2H）。

e）｛3－｛5－甲氧基－3－（2－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基｝丙氧基｝胍鹽酸鹽：　根據實施例1步驟f之方式自先前步驟製備之3－｛5－甲氧基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙氧基胺製備主要化合物，產率71%。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

11.14（br s，1H），

8.37（d，J＝7.8Hz，1H），

8.13（m，2H），

7.97（d，J＝7.7Hz，1H），

7.71（br s，4H），

6.48（s，1H），6.31（s，1H），

6.26（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（143）

3．99（t，J＝6．2Hz，2H），

3．90（t，J＝6．3Hz，2H），

3．66（s，3H），3．47（s，3H），

2．01（t，J＝6．2Hz，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{18}H_{23}N_3O_8S_2$：474．1（M＋H），

496．1（M＋Na）。

實驗值：474．0，496．0。

實施例18

｛3－〔5－乙基－3－（2－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽

a）5－乙基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕酚：根據實施例1步驟a之方式自2－甲基磺醯基苯磺醯氯及5－乙基間苯二酚製備主要化合物，產率89％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．43（d，J＝7．8Hz，1H），

8．09（d，J＝7．8Hz，1H），

7．87（t，J＝7．8Hz，1H），

7．73（t，J＝7．7Hz，1H），

6．56（s，2H），6．52（s，1H），

5．59（br s，1H），3．45（s，3H），

2．49（q，J＝7．6Hz，2H），

1．09（t，J＝7．6Hz，3H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（144）

b）3－｛5－乙基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙醇：　根據實施例1步驟b之方式自先前步驟製備之5－乙基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕酚製備主要化合物，產率82%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.45（d，J＝7.8Hz，1H），

8.10（d，J＝7.8Hz，1H），

7.88（t，J＝7.7Hz，1H），

7.73（t，J＝7.8Hz，1H），

6.62（s，1H），6.61（s，1H），

6.57（s，1H），

4.01（t，J＝6.0Hz，2H），

3.82（t，J＝6.0Hz，2H），

3.45（s，3H），

2.51（q，J＝7.6Hz，2H），

1.09（t，J＝7.6Hz，3H）。

c）N－｛3－｛5－乙基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙氧基｝酞醯亞胺：　根據實施例1步驟d之方式自先前步驟製備之3－｛5－乙基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙醇製備主要化合物，產率97%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.45（d，J＝7.8Hz，1H），

8.10（d，J＝7.8Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（145）

7.74－7.90（m，6H），

6.65（s，1H），6.57（s，2H），

4.37（t，J＝6.2Hz，2H），

4.12（t，J＝6.1Hz，2H），

3.46（s，3H），

2.51（q，J＝7.6Hz，2H），

1.10（t，J＝7.6Hz，3H），

g）3－｛5－乙基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙氧基胺：根據實施例1步驟e之方式自先前步驟製備之N－｛3－｛5－乙基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙氧基｝酞醯亞胺製備主要化合物，產率78%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.45（d，J＝7.8Hz，1H），

8.09（d，J＝7.8Hz，1H），

7.87（t，J＝7.7Hz，1H），

7.73（t，J＝7.7Hz，1H），

6.61（s，1H），6.59（s，1H），

6.56（s，1H），

3.93（t，J＝6.2Hz，2H），

3.81（t，J＝6.1Hz，2H），

3.45（s，3H），

2.50（q，J＝7.6Hz，2H），

1.09（t，J＝7.6Hz，3H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（46）

h）｛3－｛5－乙基－3－（2－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基｝丙氧基｝胍鹽酸鹽：根據實施例1步驟f之方式自先前步驟製備之3－｛5－乙基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基｝丙氧基胺製備主要化合物，產率82%。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

11.17（br s，1H），

8.37（d，J＝7.8Hz，1H），

8.08（m，2H），

7.95（t，J＝7.6Hz，1H），

7.73（br s，4H），

6.77（s，1H），

6.54（s，1H），

6.48（s，1H），

4.00（t，J＝6.2Hz，2H），

3.91（t，J＝6.3Hz，2H），

3.47（s，3H），

2.50（q，J＝7.6Hz，2H），

1.02（t，J＝7.6Hz，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{19}H_{25}N_3O_7S_2$：472.1（M＋H），

494.1（M＋Na）。510.1（M＋K）。

實驗值：472.0，493.9，509.9。

實施例19

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（47）

｛3－〔5－甲基－3－（2－（苯基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽

a）2－（苯基磺醯基）苯磺醯氯：2－（苯基磺醯基）苯胺（2.33g，10mmol）於30%鹽酸水溶液（4ml）中之溶液於5－10℃下添加40%亞硝酸鈉水溶液（4ml）。15分鐘後，於5－10℃下於重氮溶液中添加30%鹽酸水溶液（10ml）、硫酸銅（50mg）及40%亞硫酸氫鈉水溶液（10ml）。混合物攪拌30分鐘，並添加其他水（30ml）。混合物萃取於二氯甲烷（3x40ml），二氯甲烷溶液以鹽水（40ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥。於真空中移除溶劑後，殘留物以快速管柱層析（二氯甲烷）純化產生主要化合物之白色固體（2.1g，66%）。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.62（d，J＝7.8Hz，1H），

8.34（d，J＝7.9Hz，1H），

7.85－7.98（m，4H），

7.48－7.63（m，3H）。

b）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－3－｛3－〔5－甲基－3－（2－（苯基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：實施例20之步驟f所製備之（N，N'－雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔（3－羥基－5－甲基）苯氧基〕丙氧基｝胍（88mg，0.2mmol）於二氯甲烷（10ml）中之溶液中添加先前步驟製備之2－（苯基磺醯基）苯磺醯氯（64mg，0.2mmol）。混合物於室溫下攪拌2小時。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（48）

添加其他二氯甲烷（５０ｍｌ）。二氯甲烷溶液以１０％檸檬酸（２ｘ３０ｍｌ）及鹽水（３０ｍｌ）洗滌並以Na_2SO_4乾燥。移除溶劑後，殘留物於 Waters Sep-Pak（１０ｇ二氧化矽，二氯甲烷）上純化，產生主要化合物之無色泡沫狀物質（１０９ｍｇ，７５％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

９．０８（ｓ，１Ｈ），

８．６４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），

８．０７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

７．９７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），

７．８９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

７．７１（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），

７．５６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），

７．４９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），

６．５９（ｓ，１Ｈ），

６．５７（ｓ，１Ｈ），

６．５３（ｓ，１Ｈ），

３．１９（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

３．９４（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

２．９１（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），

２．１１（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

１．４９（ｓ，１８Ｈ）。

ｃ）｛３－〔５－甲基－３－（２－（苯基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽：先前步驟製備之Ｎ，Ｎ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（49）

‘－（雙－第三丁氧基羰基）－3－｛3－〔5－甲基－3－（2－（苯基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍（108mg，0.15mmol）於二氯甲烷（5ml）中之溶液中添加三氟乙酸（2ml）。混合物於室溫下攪拌3小時，於真空中移除溶劑。殘留物溶於二氯甲烷（50ml），以2N K_2CO_3（2x30ml）洗滌並以Na_2SO_4乾燥。蒸發溶劑後。殘留物以HCl甲醇溶液轉化成鹽酸鹽，於 Waters Sep-Pak（5g二氧化矽，於二氯甲烷中之10%甲醇）上純化，產生主要化合物之無色泡沫狀物質（78mg，93%）。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

11.05（br s，1H），

8.62（d，J＝7.9Hz，1H），

8.13（m，2H），

7.98（d，J＝8.1Hz，1H），

7.93（m，2H），

7.69（d，J＝7.6Hz，1H），

7.60（t，J＝7.8Hz，2H），

7.20（br s，4H），

6.74（s，1H），

6.47（s，1H），6.45（s，1H），

3.98（t，J＝6.3Hz，2H），

3.88（t，J＝6.3Hz，2H），

2.91（s，3H），2.21（s，3H），

2.00（t，J＝6.3Hz，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（150）

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{23}H_{25}N_3O_7S_2$：５２０．１（Ｍ＋Ｈ），

５４２．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：５２０．３，５４２．２。

實施例２０

｛３－〔５－甲基－３－（２－（４－乙氧基羰基六氫吡啶－１－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽

ａ）３－苄氧基－５－甲基酚：於Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（２０ｍｌ）中之５－甲基間苯二酚單水合物（７．１０ｇ，５０ｍｍｏｌ）逐滴添加於ＮａＨ（９５％，２．４ｇ，１００ｍｍｏｌ）於Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（６０ｍｌ）中之混合物中，混合物於室溫下攪拌２０分鐘。於混合物中逐滴添加在Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（２０ｍｌ）中之基溴（８．５５ｇ，５０ｍｍｏｌ），於室溫下攪拌２小時。於反應混合物中緩緩添加水（１００ｍｌ）。反應混合物以乙酸乙酯（３ｘ１００ｍｌ）萃取，有機相以鹽水（２ｘ５０ｍｌ）洗滌，以Na_2SO_4乾燥。蒸發溶劑後，殘留物以快速管柱層析純化（矽膠，３：１己烷：乙酸乙酯）產生主要化合物之黃色油（５．２０ｇ，４８％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

７．３９（ｍ，５Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），

６．２９（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），

６．２６（ｓ，１Ｈ），５．２５（ｓ，１Ｈ），

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

五、發明說明（51）

4.99（s，2H），2.26（s，3H）。

b）3－〔（3－苄氧基－5－甲基）苯氧基〕丙醇：先前步驟製備之3－苄氧基－5－甲基酚（5.20g，24mmol）與3－溴丙醇（3.6g，26mmol）及Cs_2CO_3（8.2g，25mmol）於乙晴（80ml）中於50℃下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，過濾移除固體。濾液於真空中濃縮，殘留物以快速管柱層析純化（1：2乙酸乙酯：己烷）產生主要化合物之黃色油（4.3g，66%）。

^1H-NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.38（m，5H），6.41（s，1H），

6.36（s，2H），5.01（s，2H），

4.07（t，J＝6.3Hz，2H），

3.83（t，J＝6.0Hz，2H），

2.29（s，3H），2.05（m，2H）。

c）N－｛3－〔（3－苄氧基－5－甲基）苯氧基〕丙氧基｝酞醯亞胺：先前步驟製備之3－〔（3－苄氧基－5－甲基）苯氧基〕丙醇（4.2g，15.0mmol）、三苯膦（4.5g，17.0mmol）及N－羥基酞醯亞胺（2.8g，17.0mmol）於四氫呋喃（100ml）中之溶液於0℃下添加偶氮基二羧酸二乙酯（3.0g，17.0mmol）。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物於真空中濃縮，於殘留物中添加乙酸乙酯（100ml）。過濾移除固體。濾液於真空中濃縮。殘留物以快速管柱層析純化（二氯甲烷）產生主要化合物之淡黃色油（5.0g，89%）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（52）

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

7.82（d，J＝8.2Hz，2H），

7.74（d，J＝8.3Hz，2H），

7.38（m，5H），6.41（s，1H），

6.39（s，1H），6.38（s，1H），

5.02（s，2H），

4.40（t，J＝6.3Hz，2H），

4.19（t，J＝6.1Hz，2H），

2.29（s，3H），

2.23（t，J＝6.2Hz，2H）。

d）｛3－〔（3－苄氧基－5－甲基）苯氧基〕丙氧基胺：先前步驟製備之N－｛3－〔（3－苄氧基－5－甲基）苯氧基〕丙氧基｝酞醯亞胺（2.25g，6.0mmol）與40%甲基胺水溶液（4.8ml，60mmol）於乙醇（60ml）及四氫呋喃（20ml）中攪拌1小時。反應混合物於真空中濃縮產生白色固體。快速管柱層析（於二氯甲烷中之20%乙酸乙酯）產生主要化合物之無色油（1.40g，82%）。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

7.40（m，5H），6，41（s，1H），

6.36（s，2H），

5.35（br s，2H），5.00（s，2H），

4.00（t，J＝6.3Hz，2H），

3.83（t，J＝6.2Hz，2H），

2.29（s，3H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（53）

２．０４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ）。

ｅ）（Ｎ，Ｎ‘－雙－第三丁氧基羰基）－｛３－〔（苄氧基－５－甲基）苯氧基〕丙氧基｝胍：先前步驟製備之｛３－〔（３－苄氧基－５－甲基）苯氧基〕丙氧基胺（１．７５ｇ，６．０ｍｍｏｌ）於Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（２０ｍｌ）中之溶液中添加（Ｎ，Ｎ’－雙第三丁氧基羰基）－１Ｈ－吡唑羰基脒（２．２ｇ，７．０ｍｍｏｌ）。混合物於室溫下攪拌隔夜。於高度真空下蒸發溶劑，殘留物（３．８ｇ）不加純化而使用於後續步驟。

ｆ）（Ｎ，Ｎ‘－雙－第三丁氧基羰基）－｛３－〔（３－羥基－５－甲基）苯氧基〕丙氧基｝胍：先前步驟製備之（Ｎ，Ｎ‘－雙－第三丁氧基羰基）－｛３－〔（苄氧基－５－甲基）苯氧基〕丙氧基｝胍（３．８ｇ）與１０％碳上鈀（４００ｍｇ）於乙醇（３０ｍｌ）及ＴＨＦ（３０ｍｌ）中之混合物於氫（氣球）下攪拌隔夜。以 Celite 過濾去除催化劑，濾液於真空中濃縮。殘留物以快速管柱層析純化（３：１乙醚：己烷）產生主要化合物之白色泡沫狀物質（２．４５ｇ，９３％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

９．０９（ｓ，１Ｈ），

７．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．３３（ｓ，１Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），

６．２７（ｓ，１Ｈ），

４．２０（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），

４．０３（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（54）

２．２５（ｓ，３Ｈ），

２．１５（五重線，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），

１．４９（ｓ，１８Ｈ）。

ｇ）１，２－苯二磺酸酐：１，２－苯二磺酸二鉀鹽（２０ｇ，０．０６４ｍｏｌ）於發煙硫酸（１００ｍｌ）中之混合物於７０－７５℃下加熱隔夜。反應混合物緩緩倒入冰中，迅速過濾收集沉澱物。固體以苯（５００ｍｌ）處理並以無水硫酸鈉乾燥。過濾溶劑，蒸發產生主要化合物之結晶固體（７．０ｇ，５０％產率），ｍｐ１８２－３℃。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

８．０２－８．０９（ｍ，４Ｈ）。

ｈ）Ｎ，Ｎ‘－（雙－第三丁氧基羰基）－｛３－〔５－甲基－３－（２－（４－乙氧基羰基）六氫吡啶基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：先前步驟製備之１，２－苯二磺酸酐（４４０ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）及Ｎ，Ｎ－二異丙基乙胺（３６０ｕｌ，２．０ｍｍｏｌ）於二氯甲烷（２０ｍｌ）中之溶液中添加異六氫吡啶酸乙酯（３１５ｍｇ．２．０ｍｍｏｌ）。混合物於室溫下攪拌４小時後，添加草醯氯（１６０ｕｌ，２．０ｍｍｏｌ）及５滴Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺。混合物再攪拌４小時。於混合物中添加步驟ｆ所製備之（Ｎ，Ｎ‘－雙－第三丁氧基羰基）－｛３－〔（３－羥基－５－甲基）苯氧基〕丙氧基｝胍（７００ｍｇ，１．６ｍｍｏｌ）及Ｎ，Ｎ－二異丙基乙胺（３６０ｕｌ，２．０ｍｍｏｌ）。混合物於室溫下攪拌隔夜，添加其他二氯甲烷（１００ｍｌ）。溶液以１０

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（155）

%檸檬酸（３ｘ５０ｍｌ）及鹽水（５０ｍｌ）洗滌，以Na_2SO_4乾燥。於真空中蒸發溶劑後，殘留物以快速管柱層析純化（二氯甲烷至於二氯甲烷中之１０％乙酸乙酯）產生主要化合物之無色泡沫狀物質（１．０４ｇ，８１％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

９．０８（ｓ，１Ｈ），

８．２８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），

８．１５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

７．７８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．６８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

７．６６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

６．５８（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），

６．５０（ｓ，１Ｈ），

４．１８（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

４．１２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），

３．９４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

３．８４（ｍ，２Ｈ），

２．９７（ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，２Ｈ），

２．４１（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），

２．１０（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

１．９５（ｍ，２Ｈ），１．７９（ｍ，２Ｈ），

１．４９（ｓ，１８Ｈ），

１．２３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

ｉ）｛３－〔５－甲基－３－（２－（４－乙氧基羰基六氫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（156）

吡啶－１－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽：先前步驟製備之Ｎ，Ｎ‘－（雙－第三丁氧基羰基）－｛３－〔５－甲基－３－（２－（４－乙氧基羰基）六氫吡啶基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍（２７０ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）於二氯甲烷（１０ｍｌ）中之溶液中添加三氟乙酸（４．０ｍｌ）。混合物於室溫下攪拌３小時，於真空中蒸發溶劑。殘留物溶於二氯甲烷（５０ｍｌ），以２Ｎ K_2CO_3（２ｘ３０ｍｌ）洗滌，以Na_2SO_4乾燥。蒸發溶劑後，殘留物以快速管柱層析純化（於二氯甲烷中之１０％甲醇），轉化成ＨＣｌ鹽（１當量ＨＣｌ甲醇溶液並濃縮）產生主要化合物之無色泡沫狀物質（１７５ｍｇ，８５％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ

８．２０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），

８．１５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），

８．０１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．８８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

６．７３（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），

６．４１（ｓ，１Ｈ），６．２５（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），

４．０５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），

３．９３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），

３．７６（ｍ，２Ｈ），

３．７１（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），

２．９３（ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，２Ｈ），

２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），

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

五、發明說明（57）

1．88（m，4H），1．55（m，2H），

1．16（t，J＝7．1Hz，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{25}H_{34}N_4O_9S_2$：599．2（M＋H），

621．2（M＋Na）。

實驗值：599．2，621．3。

實施例21

2－〔5－甲基－3－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕乙氧基胍

a）2－〔5－甲基－3－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕乙氧基甲苯：實施例8步驟a所製備之5－甲基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕酚（505mg，1．47mmol）、2－苄氧基乙醇（209ul，1．47mmol）、1，1'－（偶氮基二羰基）二六氫吡啶（444mg，1．76mmol）及無水四氫呋喃（10ml）之溶液於氮下冷卻至0℃。以3．5分鐘添加純三正丁基膦（0．44ml，1．77mmol）。溶液於0℃下攪拌1小時，隨之於室溫下隔夜。添加二乙醚並過濾混合物。丟棄固體，濾液於真空中濃縮。產物以40g矽膠快速管柱層析純化，使用於二氯甲烷中0％至0．5％二乙醚，產生主要化合物（495mg，71％）之無色固體。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．44（dd，1H，J＝7．9，1．3Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（58）

8.10（dd，1H，J＝7.9，1.3Hz），
7.85（td，1H，J＝7.7，1.4Hz），
7.71（td，1H，J＝7.7，1.4Hz），
7.28－7.37（m，5H），
6.58－6.63（m，3H），
4.60（s，2H），4.02（m，1H），
3.76（m，1H），3.45（s，3H），
2.23（s，3H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）
計算$C_{23}H_{21}O_7S_2$：4499.1（M＋Na）。
實驗值：498.7。

b）2－〔5－甲基－3－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕乙醇：先前步驟製備之2－〔5－甲基－3－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕乙氧基甲苯（480mg，1.01mmol）、10%活性碳上鈀（48.2mg）、乙醇（2ml）及四氫呋喃（9ml）之混合物於室溫下於氫（氣球）下攪拌45分鐘。混合物以Celite過濾，濾液濃縮產生主要化合物（404mg）之無色膠狀物。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
8.45（dd，1H，J＝7.8，1.4Hz），
8.13（dd，1H，J＝7.8，1.4Hz），
7.88（td，1H，J＝7.7，1.4Hz），
7.75（td，1H，J＝7.7，1.4Hz），
6.60－6.66（m，3H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(59)

3.77－3.98（m，4H），
2.25（s，3H），1.95（t，1H，J＝6Hz），
質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）
計算$C_{16}H_{18}O_7S_2$：409.0（M＋Na）。
實驗值：408.7。

c）2－〔5－甲基－3－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕乙氧基胍：根據實施例10步驟c、d及e之方式，自先前步驟製備之2－〔5－甲基－3－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕乙醇製備主要化合物。
質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）
計算$C_{17}H_{21}N_3O_7S_2$：444.1（M＋H），
466.1（M＋Na）。
實驗值：444.5，466.3。

實施例22
2－羥基－3－〔5－甲基－3－（2－甲基磺醯基）苯基磺醯氧基苯氧基〕丙氧基胍

a）2－苄氧基－3－〔5－甲基－3－（2－甲基磺醯基）苯基磺醯氧基苯氧基〕丙醇：實施例8步驟a所製備之5－甲基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕酚（2.00g，5.85mmol）2－苄氧基－1，3－丙二醇（2.0g，11.0mmol）及三－N－丁基膦（2.38g，9.44mmol）於四氫呋喃（100ml）中之溶液於0℃下逐滴添加於四氫呋喃（20ml）中之1，1'－（偶氮基二

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（60）

羰基）二六氫吡啶基（２．３８ｇ，９．４４ｍｍｏｌ）。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物以二乙醚稀釋並過濾。濾液濃縮並以快速層析純化，使用５－１０％二乙醚／二氯甲烷洗提，產生１．１１ｇ（３８％）主要化合物之無色油。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

８．４５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），

８．１２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），

７．８５（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），

７．７２（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），

７．２８－７．３９（ｍ，５Ｈ），

６．６０－６．６３（ｍ，３Ｈ），

４．７４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２Ｈｚ），

４．６４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２Ｈｚ），

３．９９（ｍ，２Ｈ），

３．６７－３．８６（ｍ，３Ｈ），

３．４５（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算Ｃ$_{21}$Ｈ$_{26}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{2}$：５２９．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：５２９．１。

ｂ）２－羥基－３－〔５－甲基－３－（２－甲基磺醯基）苯基磺醯氧基苯氧基〕丙醇：　先前步驟製備之２－苄氧基－３－〔５－甲基－３－（２－甲基磺醯基）苯基磺醯氧基苯氧基〕丙醇（６２７ｍｇ，１．２４ｍｍｏｌ）、１０％活性碳上鈀（９７．９ｍｇ）及脫氧乙醇（２０ｍｌ）之混合物於室溫下於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（61）

氫（氣球）下攪拌兩小時。混合物經 Celite 545過濾並蒸發濾液。產物經50g矽膠使用於乙酸乙酯中之10%己烷以快速管柱層析純化產生主要化合物（342mg，66%）之無色樹脂。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.45（dd，1H，J＝7.8，1.4Hz），

8.13（dd，1H，J＝7.8，1.4Hz），

7.88（td，1H，J＝7.7，1.4Hz），

7.75（td，1H，J＝7.7，1.4Hz），

7.26（br s，2H），

6.65（br s，1H），

4.03（多重線m，1H），

3.89－3.97（m，2H），

3.80（dd，1H，J＝11.4，3.9Hz），

3.70（dd，1H，J＝11.4，5.5Hz），

3.45（m，3H），2.25（s，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{17}H_{20}O_8S$：439.0（M＋Na）。

實驗值：438.8。

c）N－〔2－羥基－3－〔5－甲基－3－（2－甲基磺醯基）苯基磺醯氧基苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺：先前步驟製備之2－羥基－3－〔5－甲基－3－（2－甲基磺醯基）苯基磺醯氧基苯氧基〕丙醇（461mg，1.11mmol），N－羥基酞醯亞胺（186mg，1.14mmol），1，1'－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（62）

（偶氮基二羰基）二六氫吡啶基（４２５ｍｇ，１．６８ｍｍｏｌ）及無水四氫呋喃（１４．７ｍｌ）之溶液冷卻至０℃，以３分鐘逐滴添加純三Ｎ－丁基膦（４１９ｕｌ，１．６８ｍｍｏｌ）。反應於０℃下攪拌５分鐘，隨之於室溫下３日。產物經７５ｇ矽膠使用６０：４０乙酸乙酯／己烷以快速管柱層析純化，產生主要化合物（２０９ｍｇ，３３％）之白色泡沫狀物。

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{25}H_{23}NO_{10}S$：５８４．１（Ｍ＋Ｎａ），

６００．０（Ｍ＋Ｋ）。

實驗值：５８３．９，５９９．８。

ｄ）２－羥基－３－〔５－甲基－３－（２－甲基磺醯基）苯基磺醯氧基苯氧基〕丙氧胍：根據實施例６８步驟ｄ及ｅ之方式自先前步驟製備之Ｎ－〔２－羥基－３－〔５－甲基－３－（２－甲基磺醯基）苯基磺醯氧基苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺製備主要化合物。

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{18}H_{23}N_3O_8S_2$：４７４．１（Ｍ＋Ｈ），

４９６．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：４７３．９，４９６．１。

實施例２３

３〔３－（２，４＝雙（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（63）

a）2，4－雙（甲基磺醯基）苯磺醯氯：根據實施例26之步驟a之方式自2，4－雙（甲基磺醯基）苯胺製備主要化合物，產率24%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.91（d，1H，J＝1.9Hz），

8.60（d，1H，J＝1.9Hz），

8.47（dd，1H，J＝8.2，1.9Hz），

3.46（s，3H），3.21（s，3H）。

b）3－〔3－（2，4－雙（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：　根據實施例26之步驟b及實施例29之步驟g之方式自先前步驟製備之2，4－雙（甲基磺醯基）苯磺醯氯製備主要化合物。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{19}H_{25}N_3O_9S_3$：536.1（M＋H），

558.1（M＋Na）。

實驗值：536.2，558.2。

實施例24

3〔5－甲基－3－（3－甲基磺醯基）苯基磺醯氧基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）3－甲基磺醯基苯磺醯氯：根據實施例26之步驟a之方式自3－甲基磺醯基苯胺鹽酸鹽製備主要化合物，產率64%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(64)

8．62（t，1H，J＝2Hz），

8．35（m，1H），8．32（m，1H），

7．90（t，1H，J＝8Hz），

3．16（m，3H）。

b）3－〔3－（2，4－雙（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：根據實施例26之步驟b及實施例29之步驟g之方式自先前步驟製備之3－甲基磺醯基苯磺醯氯製備主要化合物。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{18}H_{23}N_3O_7S_2$：458．1（M＋H）。

實驗值：458．7。

實施例25

3〔3－（2－氯－4＝甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）2－氯－4－甲基磺醯基苯磺醯氯：根據實施例26之步驟a之方式自2氯－4－甲基磺醯基苯胺製備主要化合物，產率51％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．37（d，1H，J＝8．4Hz），

8．22（d，1H，J＝1．8Hz），

8．06（dd，1H，J＝8．4，1．8Hz），

3．15（s，3H）。

b）3－〔3－（（2氯－4－甲基磺醯基）苯基磺醯氧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(65)

基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：根據實施例２６之步驟ｂ及實施例２９之步驟ｇ之方式自先前步驟製備之２氯－４－甲基磺醯基苯磺醯氯製備主要化合物。

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{18}H_{22}ClN_3O_7S_2$：４９２．１（Ｍ＋Ｈ）。

實驗值：４９２．２。

實施例２６

（３－（６－（２，３－二氫－１，１－二氧基苯並〔ｂ〕噻吩）苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基）丙氧基〕胍三氟乙酸鹽

ａ）１，１－二氧基苯並〔ｂ〕噻吩－６－磺醯氯：６－溴－１，１－二氧基苯並〔ｂ〕噻吩（２５３ｍｇ，１．３９ｍｍｏｌ）與３０％ＨＣｌ水溶液（１．５３ｍｌ）之混合物於開口燒瓶中冷卻至０℃，隨之以２．２５分鐘逐滴添加４０％亞硝酸鈉水溶液（７５４ｕｌ）。混合物於０℃下攪拌１５分鐘，之後添加３０％ＨＣｌ水溶液（７６８ｕｌ）及固體$CuSO_4$（２０．４ｍｇ，０．１２８ｍｍｏｌ）。混合物以6分鐘逐滴添加４０％$NaHSO_3$水溶液（２．３９ｇ），反應於０℃下攪拌２．５小時。反應以水（５０ｍｌ）稀釋，以二氯甲烷（２ｘ５０ｍｌ）萃取。結合之有機層以鹽水（７５ｍｌ）洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發。產物經２０ｇ矽膠使用CH_2Cl_2快速管柱層析純化產生主要化合物（１７１ｍｇ，４６％）之淡黃色固體。

^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（66）

8.35（m，1H），

8.26（dd，1H，J＝8.0，1.8Hz），

7.65（d，1H，J＝8.0Hz），

7.34（dd，1H，J＝7.0，1.0Hz），

7.02（d，1H，J＝7.0Hz）。

b）N，N'－雙－第三丁氧基羰基－〔（3－（6－（1，1－二氧基苯並〔b〕噻吩）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基）丙氧基〕胍：（N，N'－雙第三丁氧基羰基）〔3－（（3－羥基－5－甲基）苯氧基）丙氧基〕胍（60.0mg，0.137mmol，實施例20之步驟f所製備）、CH_2Cl_2（660ul）、N，N－二異丙基乙胺（36ul，0.207mmol）及1，1－二氧基苯並〔b〕噻吩－6－磺醯氯（36.1mg，0.136mmol，先前步驟製備）於室溫下攪拌隔夜。反應混合物於真空中濃縮，殘留之金黃色油分佈於稀HCl水溶液（10ml，PH2）與二乙醚（10ml）之間。有機層以鹽水（10ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發。產物經4.6g矽膠使用60：40二乙醚／己烷以管柱層析純化產生主要化合物（78.7g，86%）之白色半固體。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.13（s，1H），

8.05（dd，1H，J＝7.9，1.6Hz），

7.57（d，1H，J＝7.9Hz），

7.34（dd，1H，J＝7.0，0.7Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（67）

6.95（d，1H，J＝7.0Hz），

6.64（s，1H），6.46（s，1H），

6.30（t，1H，J＝2.2Hz），

4.18（t，2H，J＝6.2Hz），

3.96（t，2H，J＝6.2Hz），

2.27（s，3H），

2.11（五重線，2H，J＝6.2Hz），

1.50（s，9H），1.49（s，9H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{29}H_{37}N_3O_{11}S_2$：468.1（M－2t－BOC＋3H）。實驗值：468.2。

c）N，N'－雙－第三丁氧基羰基－〔（3－（6－（2，3－二氫－1，1－二氧基苯並〔b〕噻吩）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基）丙氧基〕胍：N，N'－雙－第三丁氧基羰基－〔（3－（6－（1，1－二氧基苯並〔b〕噻吩）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基）丙氧基〕胍（8.0mg，0.012mmol，先前步驟製備）、脫氧乙醇（600ul）及10%活性碳上鈀（1.6mg）之混合物於室溫下於氫（氣球）下攪拌1.5小時。混合物經Celite 545過濾，濾液濃縮產生主要化合物（6.9g，86%）之無色油。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.09（s，1H），

8.21（d，1H，J＝1.8Hz），

8.04（dd，1H，J＝8.1，1.8Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(68)

7．71（s，1H），

7．58（d，1H，J＝8．0Hz），

6．63（br s，1H），6．46（br s，1H），

6．30（t，1H，J＝2．2Hz），

4．18（t，2H，J＝6．2Hz），

3．96（t，2H，J＝6．2Hz），

3．48－3．69（m，4H），

2．27（s，3H），

2．11（五重線，2H，J＝6．2Hz），

1．50（s，9H），1．49（s，9H）。

d）（3－（6－（2，3－二氫－1，1－二氧基苯並〔b〕噻吩）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基）丙氧基〕胍三氟乙酸鹽：N，N'－雙－第三丁氧基羰基－〔（3－（6－（2，3－二氫－1，1－二氧基苯並〔b〕噻吩）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基）丙氧基〕胍（6．8mg，0．010mmol，先前步驟製備）、二氯甲烷（150ul）、水（10ul）及三氟乙酸（150ul）之溶液於室溫下攪拌1．5小時。溶液於真空中濃縮，產生主要化合物（8．0mg，定量）之淡金色油。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．16（dd，1H，J＝8．1，1．5Hz），

8．08（br s，1H），

7．65（d，1H，J＝8．1Hz），

6．65（br s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（169）

6．60（br s，1H），

6．24（br s，1H），

4．11（t，2H，J＝5．5Hz），

4．04（t，2H，J＝5．5Hz），

3．50－3．66（m，4H），

2．30（s，3H），

2．09（五重線，2H，J＝5．5Hz），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{19}H_{23}N_3O_7S_2$：470．1（M＋H），

492．1（M＋Na）。

實驗值：470．1，492．2。

實施例27

{3－〔5－甲基－3－（2－（4－羧基六氫吡啶－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍

實施例20之步驟h所製備之{3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙氧基羰基）六氫吡啶基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽（90mg，0．15mmol）於甲醇（4．0ml）中之溶液中添加2N NaOH（0．2ml，0．4mmol）。混合物於室溫下攪拌2小時。混合物以水（20ml）稀釋，以2N HCl酸化至PH7，以乙酸乙酯（3x20ml）萃取。乙酸乙酯溶液以鹽水（20ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥。蒸發溶劑後，殘留物於 Waters Sep-Pak（10g矽膠，於二氯甲烷中15%甲醇）純化產生主要化

（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

五、發明說明(70)

合物之白色固體（５０ｍｇ，５８％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ

８．１５（ｍ，２Ｈ），

８．０１（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

７．８８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

６．７２（ｓ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），

６．４０（ｓ，１Ｈ），

５．３３（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），

３．９３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），

３．７２（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

３．６５（ｍ，２Ｈ），

２．９３（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），

２．３４（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），

１．９０（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

１．８６（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｍ，，２Ｈ）。

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算Ｃ$_{23}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{9}$Ｓ$_{2}$：５７１．２（Ｍ＋Ｈ，５９３．１

（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：５７１．２，５９３．１。

實施例２８

３－〔５－甲基－３－（３－甲基喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二乙酸鹽

ａ）３－甲基－８－喹啉基磺醯氯：根據美國專利第５，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(71)

３３２，８２２號之方法製備主要化合物。於０℃下於９ｍｌ（１３５ｍｍｏｌ）氯磺酸中緩緩添加３－甲基喹啉（５．２ｇ，３６ｍｍｏｌ）。移除該浴，於１００℃下持續攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，以３．３ｍ（４５ｍｍｏｌ）亞磺醯氯處理。反應混合物於７０℃下加熱１小時，冷卻至０℃，小心地以冰驟冷（極劇烈反應）。反應混合物以１００ｍｌ水稀釋並萃取於二氯甲烷（１００ｍｌ）中。有機相以水洗滌，乾燥（$MgSO_4$）並濃縮。殘留物以二氯甲烷／二乙醚碾製產生１．５８ｇ（１８％）主要化合物之灰褐色固體。

^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ

９．１７－９．２９（ｍ，２Ｈ），

８．３２－８．３８（ｍ，２Ｈ），

７．９６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７Ｈｚ），及

２．５１（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝２Ｈｚ）。

ｂ）５－甲基－３－（３－甲基喹啉基－８－磺醯氧基）酚：５－甲基間苯二酚單水合物（２．８ｇ，１９．７ｍｍｏｌ）及先前步驟製備之３－甲基－８－喹啉磺醯氯（７３３．６８ｇ，１５．２ｍｍｏｌ）於二乙醚（７０ｍｌ）、四氫呋喃（２０ｍｌ）及飽和碳酸氫鈉（１００ｍｌ）中之混合物於室溫下劇烈攪拌１２小時。反應混合物萃取於１５％四氫呋喃／８５％二氯甲烷中，乾燥（$MgSO_4$），以快速層析純化，使用二氯甲烷／二乙醚（９５：５至９２：８）洗提產生１．５７ｇ（３１％產率）主要化合物之無色固體。

^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(72)

9．62（s，1H），

9．09（d，1H，J＝1．2Hz），

8．38－8．34（m，2H），

8．27（dd，1H，J＝7．1Hz），

7．72（t，1H，J＝8Hz），

6．43（m，1H），

6．29（m，1H），

6．09（t，1H，J＝2Hz），

2．58（s，3H），

2．09（s，3H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{17}H_{15}NO_1S$：330．1（M＋H），352．1（M＋Na）。

實驗值：329．8，351．9。

c）3－〔5－甲基－3－（3－甲基喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙醇：先前步驟製備之5－甲基－3－（3－甲基喹啉基－8－磺醯氧基）酚（1．73g，5．26mmol）、3．2ml（6．4mmol）2N NaOH及540ul（5．97mmol）3－溴丙醇於20ml四氫呋喃中之混合物於50℃下攪拌隔夜。反應混合物以水（70ml）稀釋，萃取於1：1乙酸乙酯／二乙醚之混合物中，乾燥（$MgSO_4$）並濃縮。殘留物自甲醇／二乙醚／己烷結晶產生1．50g（74%）主要化合物之無色粉末。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（173）

9.09（d，1H，J＝2Hz），

8.26－8.39（m，3H），

7.72（t，1H，J＝7Hz），

6.63（s，1H），6.40（s，1H），

6.22（s，1H），

4.51（t，1H，J＝5Hz），

3.78（t，2H，J＝7Hz），

3.43（q，2H，J＝6Hz），

2.58（s，3H），2.14（s，3H），

3.80（五重線，2H，J＝7Hz）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{20}H_{21}NO_5S$：388.1（M＋H），410.1（M＋Na）。

實驗值：388.0，409.9。

d）N－〔3－〔5－甲基－3－（3－甲基喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺：偶氮基二羧酸二乙酯（830ul，5.3mmol）於0℃下於氮氛圍下緩緩添加於在無水四氫呋喃（70ml）中之先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－（3－甲基喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙醇（1.5g，3.88mmol）、N－羥基酞醯亞胺（710mg，4.36mmol）及三苯膦（1.3g，4.96mmol）中。溶液於室溫下攪拌90分鐘。反應混合物以二乙醚（200ml）稀釋，以水（2x150ml）洗滌，乾燥（$MgSO_4$）並濃縮。殘留物溶於二氯甲烷並通經矽膠薄墊

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(74)

（１００：０至９５：５二氯甲烷／二乙醚）產生主要化合物（２．０ｇ，８２％）之無色固體。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ

９．１１（ｓ，１Ｈ），

８．２８－８．３８（ｍ，３Ｈ），

７．７２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），

６．６７（ｓ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），

６．２９（ｓ，１Ｈ），

４．２１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７Ｈｚ），

３．９６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７Ｈｚ），

２，５０（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），

１．９９（五重線，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算Ｃ$_{28}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{7}$Ｓ：５３３．１（Ｍ＋Ｈ），５５５．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：５３２．９，５５４．９。

ｅ）３－〔５－甲基－３－（喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺：將硼氫化鈉（３８８ｍｇ，１０．３ｍｍｏｌ）添加於在乙醇（３０ｍｌ）、四氫呋喃（３０ｍｌ）及水（１０ｍｌ）中之先前步驟製備之Ｎ－〔３－〔５－甲基－３－（３－甲基喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺（２．０ｇ，３．１７ｍｍｏｌ）中。氫氣釋放４０分鐘。混合物於室溫下攪拌隔夜。逐滴添加ＨＣｌ水溶液（１０ｍｌ，２Ｎ）（氫氣釋放），溶液於５０℃下加熱４０分鐘。反應混合物濃縮

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(75)

成約１／３體積。反應混合物以２Ｎ　ＮａＯＨ調至ＰＨ１０，以水稀釋，並萃取於二氯甲烷中。有機萃取物以水洗滌，乾燥（K_2CO_3）並以快速層析純化（８５：１５至６７：３３二乙醚／二氯甲烷）產生１．１４ｇ主要化合物之油。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

９．１１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２Ｈｚ），

８．３３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），

８．０４－８．０７（ｍ，２Ｈ），

７．５６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），

６．５３（ｓ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），

６．４１（ｓ，１Ｈ），

３．８４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），

３．７５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），

２．６１（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），

１．９５（五重線，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{20}H_{22}N_2O_5S$：４０３．１（Ｍ＋Ｈ，４２５．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：４０３．２，４２５．１。

ｆ）３－〔５－甲基－３－（喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二乙酸鹽：先前步驟製備之３－〔５－甲基－３－（喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺（１．１ｇ，２．２ｍｍｏｌ）及１Ｈ－吡唑－１－羰基脒鹽酸鹽（９７０ｍｇ，６．６２ｍｍｏｌ）於無水Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(76)

５．０ｍｌ）中之溶液於室溫下於氮下攪拌１８小時。於真空中移除溶劑並添加乙晴。反應混合物於室溫下攪拌１小時，過濾移除形成之吡唑。濾液濃縮，殘留物以二氯甲烷稀釋。溶液以２ｍｌ乙酸處理並濃縮。殘留物以快速層析純化（９３：６．３：０．７至８９：９．５：１．５至７８：１９：３二氯甲烷／甲醇／乙酸）產生８６０ｍｇ（６９％產率）主要化合物之泡沫狀物質。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ

９．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２Ｈｚ），

８．２２－８．２８（ｍ，３Ｈ），

７．６４（ｍ，１Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），

６．３２－６．３５（ｍ，２Ｈ），

３．９５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），

３．８７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），

２．６１（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），

２．０１（五重線，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算Ｃ$_{21}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_{1}$Ｏ$_{5}$Ｓ：４４５．２（Ｍ＋Ｈ，４６７．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：４４５．０，４６６．９。

實施例２９

３－〔５－甲基－３－〔２－（Ｎ－羥基）胺基苯基磺醯氧基〕苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（77）

a）2－（2－硝基苯基磺醯氧基）酚：5－甲基間苯二酚單水合物（4.32g，30.2mmol）及2－硝基苯磺醯氯（6.65g，30.0mmol）於二乙醚（100ml）及飽和$NaHCO_3$（100ml）中之混合物於室溫下攪拌36小時。反應混合物以水（100ml）稀釋並萃取於10%四氫呋喃／乙酸乙酯中，乾燥（$MgSO_4$）並濃縮。殘留物以二乙醚（150ml）稀釋，形成之二磺化產物（1.6g）以過濾移除。將濾液濃縮並以快速層析純化（3：97至10：90二乙醚／二氯甲烷）產生5.67g（61%）主要化合物之油。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.99（dd，1H，J＝7.2Hz），

7.79－7.86（m，2H），

7.65－7.73（m，1H），

6.60－6.61（m，1H），

6.58－6.59（m，1H），

6.50－6.51（m，1H），

5.32（s，1H），2.25（s，3H）。

b）3－〔3－（2－硝基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醇：先前步驟製備之2－（2－硝基苯基磺醯氧基）酚（2.0g，6.47mmol）、3－溴丙醇（700ul，7.5mmol）及2N NaOH（4ml，8mmol）於四氫呋喃（20ml）中之混合物於60℃下加熱6小時。反應混合物以2N HCl酸化，萃取於二氯甲烷中，乾燥（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(78)

MgSO4），濃縮，以快速層析純化，5－20%二乙醚／二氯甲烷洗提產生1.77g（74%）主要化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl3）δ

7.99（d，1H，J＝7Hz），

7.80－7.86（m，2H），

7.69－7.74（m，1H），

6.65（s，1H），6.61（s，1H），

6.57（t，1H，J＝2Hz），

4.03（t，2H，J＝6Hz），

3.82（t，2H，J＝6Hz），

2.27（s，3H），

2.00（五重線，2H，J＝6Hz），

c）N－〔3－〔3－（2－硝基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺：偶氮基二羧酸二乙酯（910ul，5.78mmol）於0℃緩緩添加於先前步驟製備之3－〔3－（2－硝基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醇（1.77g，4.82mmol）、三苯膦（1.52g，5.80mmol）及N－羥基酞醯亞胺（864mg，530mmol）於四氫呋喃（10ml）中之溶液中。反應混合物於室溫攪拌隔夜。將反應混合物濃縮，產物以快速層析純化（二氯甲烷）產生2.33g（95%）主要化合物之油。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl3）δ

7.98（dd，1H，J＝7.1Hz），

7.67－7.88（m，7H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（79）

6．67（s，1H），

6．64（m，1H），

6．55（t，1H，J＝2Hz），

4．36（t，2H，J＝6Hz），

4．12（t，2H，J＝6Hz），

2．28（s，3H），

2．18（五重線，2H，J＝6Hz），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{24}H_{20}N_2O_9S$：535．1（M＋Na）。

實驗值：535．0。

d）3－〔3－（2－硝基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胺：先前步驟製備之N－〔3－〔3－（2－硝基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺（2．33g，4．55mmol）於四氫呋喃（30ml）及乙醇（30ml）中之溶液以硼氫化鈉（524mg，13．9mmol）處理。反應混合物於室溫下攪拌隔夜，小心地以2N HCl（14ml）驟冷，於50℃下加熱90分鐘。反應混合物濃縮成1／4體積，以2N NaOH鹼化，以水稀釋，萃取於乙酸乙酯中。將有機相乾燥（K_2CO_3）並以快速層析純化（1：4至1：2二乙醚／二氯甲烷）產生1．12g（64%）主要化合物之淡黃色油。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7．98－8．01（m，1H），

7．79－7．87（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(80)

7．66－7．74（m，1H），
6．64（m，1H），6．60（s，1H），
6．57（t，1H，J＝2Hz），
3．96（t，2H，J＝6Hz），
3．80（t，2H，J＝6Hz），
2．27（s，3H），
2．02（五重線，2H，J＝6Hz），
質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）
計算$C_{16}H_{18}N_2O_7S$：405．1（M＋Na）。
實驗值：405．2。

e）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－〔3－〔3－（2－硝基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基〕胍：先前步驟製備之3－〔3－（2－硝基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胺（1．12g，2．93mmol）於N，N－二甲基甲醯胺（10ml）中之溶液以雙（1，3－第三丁基）－2－甲基－2－硫異尿（894mg，3．08mmol）處理。反應混合物於50℃下攪拌隔夜，殘留物以快速層析純化，使用3%二乙醚／二氯甲烷產生833mg（46%）主要化合物之油。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
9．09（s，1H），7．97（d，1H），
7．80－7．86（m，2H），
7．66－7．74（m，2H）
6．64（s，1H），6．61（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(81)

6．52（t，1H，J＝2Hz），

4．18（t，2H，J＝6Hz），

3．97（t，2H，J＝6Hz），

2．27（s，3H），

2．11（五重線，2H，J＝6Hz），

1．49及1．50（兩單線，18H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{25}H_{36}N_4O_{11}S$：447（M－2t－BOC＋3H）。

實驗值：447。

f）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－〔3－〔3－（2－（N－羥基）胺基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基〕胍：先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－〔3－〔3－（2－硝基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基〕胍（833mg，1．3mmol）於含有10%碳上鈀（160mg）之四氫呋喃（5ml）中之溶液於大氣壓下氫化3小時。反應混合物以 Celite 545過濾，濃縮，再於四氫呋喃（5ml）中以新催化劑（123mg）進行氫化。反應仍未用完起始物質。將反應混合物濃縮，產物以快速層析純化（5至10%二乙醚／CH_2Cl_2）產生574mg（71%產率）主要化合物之泡沫狀物質。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9．05（s，1H），8．37（s，1H），

7．69（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(82)

7.50－7.61（m，4H），

6.89（t，1H，J＝7Hz），

6.57（s，1H），6.49（s，1H），

6.32（s，1H），5.82（s，1H），

4.16（t，2H，J＝6Hz），

3.90（t，2H，J＝6Hz），

2.23（s，3H），

2.06（五重線，2H，J＝6Hz），

1.50（s，9H），1.48（s，9H）。

g）3－〔甲基－3－〔2－（N－羥基）胺基苯基磺醯氧基〕苯氧基〕丙氧基胍：N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－〔3－〔3－（2－（N－羥基）胺基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基〕胍（85mg，0.14mmol）於二氯甲烷（1ml）中之溶液以HCl（於二噁烷中4N）處理。反應混合物於室溫下攪拌1小時。添加其他HCl（300ul），持續攪拌1小時。添加另外3ml 4N HCl。反應混合物攪拌2小時。將反應混合物濃縮，懸浮於二乙醚／二氯甲烷／己烷之混合物中。於真空中移除溶劑，重複自二乙醚／二氯甲烷／己烷濃縮數次，產生74mg主要化合物之橙色固體。

^{1}H－NMR（300MHz，CD_3OD）δ

7.58（td，1H，J＝7.1Hz），

7.40－7.50（m，2H），

6.80－6.85（m，1H），

6.65（s，1H），6.44（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（83）

6．42（s，2H），

3．95－4．15（m，4H），2．19（s，3H），

2．05－2．17（m，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{17}H_{22}N_1O_6S$：411．1（M＋H）。

實驗值：411．0。

實施例30

3－〔5－甲基－3－〔2－胺基苯基磺醯氧基〕苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

前述實施例步驟f所製之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－〔3－〔3－（2－（N－羥基）胺基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基〕胍（289mg）於含有10%碳上鈀之四氫呋喃（2ml）中之溶液於大氣壓下氫化20小時。反應混合物以過濾，濃縮。殘留物以HCl（1．5ml；於二噁烷中4N）處理。攪拌4小時後，反應混合物自二氯甲烷／甲醇／二乙醚／己烷濃縮產生52mg（26%產率）不純主要化合物。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{17}H_{22}N_1O_5S$：395．1（M＋H）。

實驗值：395．2。

實施例31

3－〔3－（2－（4－聯苯基甲氧基）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(84)

a）4－（溴甲基）聯苯：4－苯基甲苯（4.83g，28.7mmol）、N－溴丁二醯亞胺（5.64g，31.7mmol）、過氧化苯醯（催化量）、及無水四氯化碳（35ml）之混合物回流24小時。混合物冷卻至室溫，過濾產生4－（二溴甲基）聯苯、4－（溴甲基）聯苯及4－苯基甲苯之混合物（7.32g）（^{1}H－NMR之莫耳比14：82：4）。產物不加純化而直接使用於後續步驟中。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.56－7.60（m，4H），

7.33－7.48（m，5H），

4.55（s，2H），

4－（二溴甲基聯苯之部分

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

6.71（s，1H）。

b）1－（4－聯苯基甲氧基）－2－碘基苯：2－碘基酚（6.35g，28.8mmol）、乙晴（150ml）、碳酸銫（11.25mg，34.5mmol）及4－（溴甲基）聯苯（7.26g，4－（二溴甲基）聯苯、4－（溴甲基）聯苯及4－苯基甲苯之混合物，莫耳比14：82：4，先前步驟製備）之混合物於室溫下攪拌1小時，隨之於真空中濃縮。殘留油分佈於水（200ml）與乙酸乙酯（250ml）之間。有機層以NaOH水溶液（0.1N，2x200ml）及鹽水（200ml）洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發。產物經200g矽膠使用0%至10%於己烷中之二氯甲烷以快速管柱

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(85)

層析純化，產生主要化合物（８．３８ｇ，自４－苯基甲苯爲７６％）之白色固體。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．８１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８，１．５Ｈｚ），

７．５６－７．６４（ｍ，６Ｈ），

７．２６－７．４７（ｍ，４Ｈ），

６．８９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２，１．２Ｈｚ），

６．７４（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６，１．２Ｈｚ），

５．２０（ｓ，２Ｈ）。

ｃ）２－（４－聯苯基甲氧基）苯磺醯氯：１－（４－聯苯基甲氧基）－２－碘基苯（６．０４ｇ，１５．６ｍｍｏｌ）於４０ｍｌ無水ＴＨＦ中之溶液以４５分鐘添加於Ｎ－丁基鋰（於己烷中０．８９Ｍ，１４．０ｍｌ，１２．５ｍｍｏｌ）於７５ｍｌ無水ＴＨＦ中之冷（－７８℃）溶液中。添加其他Ｎ－丁基鋰（１３ｍｌ，１１．６ｍｍｏｌ）以驅使反應完全。反應於－７８℃下攪拌３小時，之後以１５分鐘添加ＳＯ$_{2}$（１８ｇ，２８０ｍｍｏｌ）於５５ｍｌ無水四氫呋喃中之冷（０℃）溶液。溶液自－７８℃溫至０℃，於０℃下攪拌３０分鐘。以４５分鐘於冷（０℃）反應混合物中添加磺醯氯（於二氯甲烷中１．０Ｍ，７２ｍｌ，７２ｍｍｏｌ）。溶液於０℃下攪拌４５分鐘，隨之於室溫隔夜。反應再冷卻至０℃並以３０分鐘添加磺醯氯（於二氯甲烷中１．０Ｍ，４７ｍｌ，４７ｍｍｏｌ）。溶液於０℃下攪拌３０分鐘，隨之於室溫１小時。旋轉蒸發移除ＴＨＦ，殘留溶液倒入１升水及６００毫升二乙醚中並分離。有

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(86)

機層以水（２ｘ１Ｌ）及鹽水（６００ｍｌ）洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾院蒸發。產物經８００ｇ矽膠使用２０％至３５％於己烷中之CH_2Cl_2層析。形成之固體以己烷碾製，過濾產生主要化合物（２．２３ｇ，４０％）之絮狀白色固體。

^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

８．１６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０，１．７Ｈｚ），

７．７４－７．８４（ｍ，７Ｈ），

７．４８－７．６３（ｍ，３Ｈ），

７．３３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），

７．２７（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），

５．５６（ｓ，２Ｈ）。

ｄ）〔３－（２－（４－聯苯基甲氧基）苯基磺醯氧基）－５－甲基苯基〕乙酸鹽：２－（４－聯苯基甲氧基）苯磺醯氯（３９９ｍｇ，１．１１ｍｍｏｌ，先前步驟製備）添加於５－甲基間苯二酚單乙酸鹽（１８５ｍｇ，１．１１ｍｍｏｌ），Ｎ，Ｎ－二異丙基乙胺（２７２ｕｌ，１．５６ｍｍｏｌ）及二氯甲烷（５．６ｍｌ）之溶液中。於室溫下攪拌隔夜後，溶液於真空中濃縮。殘留油分佈於乙酸乙酯（４５ｍｌ）與ＨＣｌ稀水溶液（０．０２Ｎ，４５ｍｌ）間。有機層以鹽水（４５ｍｌ）洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，蒸發產生主要化合物（５３４ｍｇ，９８％）之白色固體。

^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ

７．８９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９，１．７Ｈｚ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（87）

7．57－7．64（m，7H），

7．32－7．47（m，3H），

7．15（d，1H，J＝8．4Hz），

7．05（t，1H，J＝7．7Hz），

6．79（m，1H），6．75（br s，1H），

6．66（m，1H），5．33（s，2H）

2．20（s，3H），2．15（s，3H），

質譜（MALDI－TOF，龍膽酸基質

計算$C_{28}H_{24}O_6S$：511．1（M＋Na）。

實驗值：511．0。

e）3－（2－（4－聯苯基甲氧基）苯基磺醯氧基）－5－甲基酚：〔3－（2－（4－聯苯基甲氧基）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯基〕乙酸鹽（503mg，1．03mmol，先前步驟製備）、甲醇（10ml）、四氫呋喃（5ml）及NaOH水溶液（2N，0．52ml）之混合物於室溫下攪拌20分鐘，隨之於真空中濃縮。殘留物分佈於HCl稀水溶液與乙酸乙酯之間。有機層以鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，蒸發產生主要化合物（468mg，定量）之無色泡沫狀物質。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7．90（dd，1H，J＝7．9，1．7Hz），

7．57－7．63（m，7H），

7．33－7．47（m，3H），

7．16（d，1H，J＝8．2Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（88）

7.05（t，1H，J＝7.6Hz），

6.49（br s，1H），

6.47（br s，1H），

6.30（t，1H，J＝2，1Hz），

5.35（s，2H），2.15（s，3H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{26}H_{22}O_5S$：469.1（M＋Na）。

實驗值：469.2。

f）3－〔3－（2－（4－聯苯基甲氧基）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍：根據實施例10步驟b、c、及d之方式自3－（2－（4－聯苯基甲氧基）苯基磺醯氧基）－5－甲基酚（先前步驟製備）製備主要化合物。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{30}H_{31}N_3O_6S$：562.2（M＋H）。

實驗值：562.0。

實施例32

3－〔3－（2－（3－聯苯基甲氧基）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）3－（溴甲基）聯苯：根據實施例31步驟a之方式製備主要化合物3－（二溴甲基）聯苯、3－（溴甲基）聯苯及3－苯基甲苯之混合物，莫耳比22：69：9。該化合物不加純化而直接用於後續步驟。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(89)

7．33－7．62（m，9H），

4．56（s，2H）。

b）1－（3－聯苯基甲氧基）－2－碘基苯：根據實施例31步驟b之方式製備主要化合物，產率68％（兩步驟以上）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7．81（dd，1H，J＝7．8，1．6Hz），

7．77（br s，1H），

7．26－7．65（m，9H），

6．90（dd，1H，J＝8．2，1．3Hz），

6．74（td，1H，J＝7．6，1．3Hz），

5．22（s，2H）。

c）2－（3－聯苯基甲氧基）苯磺醯氯：根據實施例31步驟c之方式製備主要化合物之淡黃色油，產率23％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．01（dd，1H，J＝8．0，1．7Hz），

7．81（br s，1H），

7．33－7．68（m，9H），

7．17（d，1H，J＝8．4Hz），

7．11（t，1H，J＝7．7Hz），

5．42（s，2H）。

d）〔3－（2－（3－聯苯基甲氧基）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯基〕乙酸鹽：根據實施例31步驟d之方式自2－（3－聯苯基甲氧基）苯磺醯氯製備主要化合物，產率71％。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(90)

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

7.89（dd，1H，J＝7.9，1.7Hz），

7.81（br s，1H），

7.31－7.63（m，9H），

7.14（d，1H，J＝8.4Hz），

7.05（t，1H，J＝7.6Hz），

6.76（br s，1H），

6.72（br s，1H），

6.64（t，1H，J＝2.2Hz），

5.35（s，2H），2.18（s，3H），

2，14（s，3H）。

質譜（MALDI－TOF，龍膽酸基質

計算$C_{28}H_{21}O_6S$：511.1（M＋Na）。

實驗值：510.9。

e）3－（2－（3－聯苯基甲氧基）苯基磺醯氧基）－5－甲基酚：根據實施例31步驟e之方式自〔3－（2－（3－聯苯基甲氧基）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯基〕乙酸鹽製備主要化合物，定量產率。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

7.91（dd，1H，J＝7.9，1.7Hz），

7.85（br s，1H），

7.32－7.63（m，9H），

7.16（d，1H，J＝8.3Hz），

7.05（t，1H，J＝7.8Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(91)

6．48（br s，1H），

6．43（br s，1H），

6．25（t，1H，J＝2．2Hz），

5．36（s，2H），2．11（s，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{26}H_{22}O_5S$：469．1（M＋Na）。

實驗值：469．1。

f）3－〔3－（2－（3－聯苯基甲氧基）苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：根據實施例10步驟b、c、d及e之方式自3－（2－（3－聯苯基甲氧基）苯基磺醯氧基）－5－甲基酚（先前步驟製備）製備主要化合物。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{30}H_{31}N_3O_6S$：562．2（M＋H），584．2（M＋Na）。

實驗值：561．9，584．0。

實施例33

1－〔（3－苄氧基－5－甲基苯氧基）甲基〕－1，1－環丙基乙氧基胍

a）1－〔（3－苄氧基－5－甲基苯氧基）甲基〕－1，1－環丙基乙醇：根據實施例11步驟b之方式自實施例20之步驟a所製備之3－苄氧基－5－甲基酚製備主要化合物，產率72％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(92)

7.34－7.44（m，5H），
6.43（s，1H），6.37（s，1H），
6.36（s，1H），5.02（s，2H），
3.89（s，2H），3.63（s，2H），
2.29（s，3H），0.63（s，4H）。

b）N－{1－〔（3－苄氧基－5－甲基苯氧基）甲基〕－1，1－環丙基乙氧基}酞醯亞胺：根據實施例11步驟a之方式自先前步驟製備之1－〔（3－苄氧基－5－甲基苯氧基）甲基〕－1，1－環丙基乙醇製備主要化合物，產率72%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
7.81（m，2H），7.73（m，2H），
7.31－7.45（m，5H），
6.44（s，1H），6.43（s，1H），
6.41（s，1H），5.03（s，2H），
4.23（s，2H），4.09（s，2H），
2.29（s，3H），0.71（m，4H）。

c）1－〔（3－苄氧基－5－甲基苯氧基）甲基〕－1，1－環丙基乙氧基胺：先前步驟製備之N－{1－〔（3－苄氧基－5－甲基苯氧基）甲基〕－1，1－環丙基乙氧基}酞醯亞胺（419mg，0.945mmol）、四氫呋喃（3.5ml）、乙醇（25ml）及40%甲基胺水溶液（0.81ml，9.45mmol）之溶液於室溫下攪拌1小時，於真空中濃縮。殘留物與15ml之8：2乙酸乙酯／己烷攪拌後，將混合物過濾，濃縮濾液。產物以快速管柱層析純化（1：1乙酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(93)

乙酯／己烷）產生主要化合物（２７１ｍｇ，９２％）之無色液體。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

７．３２－７．４５（ｍ，５Ｈ），

６．４１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．３９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），

６．３７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

５．４４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

５．０２（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，２Ｈ），

３．６９（ｓ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），

０．６４（ｓ，４Ｈ）。

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算Ｃ$_{19}$Ｈ$_{23}$ＮＯ$_{3}$：３１４．２（Ｍ＋Ｈ），３３６．２（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：３１４．３，３３６．３。

ｄ）１－〔（３－苄氧基－５－甲基苯氧基）甲基〕－１，１－環丙基乙氧基胍：先前步驟製備之１－〔（３－苄氧基－５－甲基苯氧基）甲基〕－１，１－環丙基乙氧基胺（２５ｍｇ，０．７８２ｍｍｏｌ）、１Ｈ－吡唑－１－羰基脒鹽酸鹽（２２８ｍｇ，１．５６ｍｍｏｌ）及Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（５ｍｌ）之溶液於室溫下攪拌隔夜。反應混合物於真空中濃縮，殘留之無色油溶於乙晴（５ｍｌ）。過濾該混合物，丟棄所收集之固體，濃縮濾液。粗產物分佈於ＨＣｌ稀水溶液（１５ｍｌ，ＰＨ２）與二乙醚（１０ｍｌ）之間。水層再以二乙醚（１０

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(94)

ml）萃取，丟棄醚層。水層以2N NaOH水溶液中和（PH6－7），以乙酸乙酯（2x25ml）萃取。結合之乙酸乙酯層以鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發。產物以快速管柱層析純化（於二氯甲烷中7%至10%甲醇）產生主要化合物（123mg，44%）之白色固體。

^{1}H－NMR（300MHz，CD_3OD）δ

7.26－7.43（m，5H），

6.41（br s，1H），

6，35（br s，1H），

5.01（s，2H），3.89（s，2H），

3.77（s，2H），2.25（s，3H），

0.64（s，4H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{20}H_{25}N_3O_3$：356.2（M+H），378.2（M+Na）。

實驗值：356.1，378.1。

實施例34

{3－〔5－甲基－3－雙（2－甲氧基乙基）胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－{3－〔5－甲基－3－雙（2－甲氧基乙基）胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍：根據實施例20步驟h之方式自雙（2－甲氧基乙基）胺製備主要化合物，產率29%。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（95 ）

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

9.05（s，1H），

8.28（dd，1H，J＝4.9，1.3Hz，1H），

8.10（dd，J＝7.9，1.4Hz，1H），

7.58－7.76（m，3H），

6.51－6.57（m，3H），

4.15（t，J＝6.2Hz，2H），

3.91（t，J＝6.2Hz，2H），

3.65（t，J＝5.6Hz，2H），

3.50（t，J＝5.7Hz，2H），

3.24（s，3H），2.22（s，3H），

2.07（五重線，2H，J＝6Hz），

1.47（s，18H）。

b）｛3－〔5－甲基－3－雙（2－甲氧基乙基）胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－雙（2－甲氧基乙基）胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍製備主要化合物，產率87%。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

8.24（d，J＝6.6Hz，1H），

8.18（d，J＝7.6Hz，1H），

7.69－7.79（m，2H），

6.64（br s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(96)

6．59（br s，2H），

4．08（m，2H），4．00（m，2H），

3．65（br s，4H），

3．52（br s，4H），

3．27（s，6H），2．25（s，3H），

2．09（m，2H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{23}H_{34}N_4O_9S_2$：575．2（M＋H），

597．2（M＋Na）。

實驗值：575．1，597．3。

實施例35

｛3－〔5－甲基－3－（N－乙基－3，4－（甲二氧基）苯胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（N－乙基－3，4－（甲二氧基）苯胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍：根據實施例20步驟h之方式自N－乙基－3，4－（甲二氧基）苯胺製備主要化合物，產率35%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9．07（s，1H），

8．09－8．14（m，1H），

7．83－7．88（m，1H），

7．71（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（97 ）

7．52－7．61（m，2H），

6．71（d，J＝1．8Hz，1H），

6．56－6．66（m，5H），

5．95（s，2H），

4．12（q，J＝7．0Hz，4H），

3．94（q，J＝6．9Hz，4H），

2．26（s，3H），

2．09（五重線，2H，J＝6Hz），

1．49（s，18H），

1．16（t，J＝7．1Hz，3H）。

b）｛3－〔5－乙基－3－（2－N－乙基－（3，4－甲二氧基）苯胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N‘－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（N－乙基－3，4－（甲二氧基）苯胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍製備主要化合物，產率61％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

10．83（s，1H），8．13（m，1H），

7．87（m，1H），

7．61（m，2H），

6．56－6．69（m，6H），

5．95（s，2H），

3．85－4．07（m，6H），

2．23（s，3H），2．08（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（98）

1.14（t，J＝7.1Hz，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{26}H_{30}N_1O_9S_2$：607.2（M＋H），

629.1（M＋Na）。

實驗值：607.0，629.1。

實施例36

{3－〔5－甲基－3－（N－甲基－（3，4－二甲氧基苯基）乙胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－{3－〔5－甲基－3－（2－N－甲基－（3，4－二甲氧基苯基）乙胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍：根據實施例20步驟h之方式自N－甲基高香草基胺製備主要化合物，產率46%。

b）{3－〔5－甲基－3－（2－N－甲基－（3，4－二甲氧基苯基）乙胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－{3－〔5－甲基－3－（2－N－甲基－（3，4－二甲氧基苯基）乙胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍製備主要化合物，產率63%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

10.85（s，1H），8.11（m，2H），

7.75（t，J＝7.0Hz，1H），

7.66（t，J＝7.5Hz，1H），

6.53－6.76（m，6H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（99）

4.06（t，J＝5.4Hz，2H），

3.96（t，J＝5.5Hz，2H），

3.83（s，6H），

3.55（t，J＝7.5Hz，2H），

2.97（s，3H），

2.84（t，J＝7.0Hz，2H），

2.23（s，3H），2.06（m，2H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{28}H_{36}N_1O_9S_2$：637.2（M＋H），

659.2（M＋Na）。

實驗值：637.3，659.5。

實施例37

｛3－〔5－甲基－3－（（3－乙氧基羰基－1－六氫吡啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（（3－乙氧基羰基－1－六氫吡啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍：根據實施例20步驟h之方式自六氫吡啶酸乙酯製備主要化合物，產率51%。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{35}H_{50}N_4O_{13}S_2$：599.3（M－2t－BOC＋3H）。

實驗值：599.5。

b）｛3－〔5－甲基－3－（（3－乙氧基羰基－1－六

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（200）

氫吡啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽：

根據實施例２０步驟ｉ之方式自先前步驟製備之Ｎ，Ｎ‘－（雙－第三丁氧基羰基）－｛３－〔５－甲基－３－（（３－乙氧基羰基－１－六氫吡啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率６３％。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

１０．８４（ｓ，１Ｈ），

８．２２（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．３Ｈｚ，１Ｈ），

８．１５（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．３Ｈｚ，１Ｈ），

７．８０（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．３Ｈｚ，１Ｈ），

７．６８（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．３Ｈｚ，１Ｈ），

６．５７（ｍ，１Ｈ），６．５１（ｍ，２Ｈ），

４．０３－４．１２（ｍ，４Ｈ），

３．９０－３．９７（ｍ，３Ｈ），

３．７５（ｍ，１Ｈ），

２．９７－３．０５（ｍ，１Ｈ），

２．８３－２．９０（ｍ，１Ｈ），

２．５７－２．６６（ｍ，１Ｈ），

２．２２（ｓ，３Ｈ），

２．０２－２．１４（ｍ，３Ｈ），

１．４８－１．７９（ｍ，３Ｈ），

１．２１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算Ｃ$_{25}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{9}$Ｓ$_{2}$：５９９．２（Ｍ＋Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（201）

６２１．２（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：５９９．０，６２０．９。

實施例３８

｛３－〔５－甲基－３－（（３－羧基六氫吡啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽

先前步驟製備之｛３－〔５－甲基－３－（（３－乙氧基羰基－１－六氫吡啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽（０．０５６ｍｇ，０．０９ｍｍｏｌ）於甲醇（３ｍｌ）及０．２５Ｎ　ＮａＯＨ（１．５ｍｌ）中之溶液於室溫下攪拌２小時。蒸發甲醇。濃縮液以水稀釋，以二氯甲烷洗滌，以１０％ＨＣｌ調至ＰＨ７。水層以乙酸乙酯（４ｘ１０ｍｌ）萃取。結合乙酸乙酯萃取物，以鹽水洗滌，乾燥（Na_2SO_4），蒸發乾燥產生主要化合物之白色固體（０．０３５ｇ，６９％產率）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$／ＤＭＳＯ－d_6）δ

８．０７（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．１Ｈｚ，１Ｈ），

８．００（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．３Ｈｚ，１Ｈ），

７．８１（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．４Ｈｚ，１Ｈ），

７．６５（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．２Ｈｚ，１Ｈ），

６．７９（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），

６．３０（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），

３．９２－４．０２（ｍ，５Ｈ），

３．７３－３．８４（ｍ，１Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（202）

2.94－3.04（m，2H），

2.40－2.47（m，1H），

2.33（s，3H），

1.85－2.16（m，4H），

1.51－1.73（m，2H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{23}H_{30}N_4O_9S_2$：571.2（M＋H），

593.1（M＋Na）。

實驗值：571.2，593.3。

實施例39

{3－〔5－甲基－3－（（2－甲氧基羰基－1－吡咯啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－{3－〔5－甲基－3－（（2－甲氧基羰基－1－吡咯啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍：根據實施例20步驟h之方式自L－脯胺酸甲酯鹽酸鹽製備主要化合物，產率35％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.05（s，1H），

8.36（dd，J＝7.9Hz，1.3Hz，1H），

8.11（dd，J＝7.9，1.3Hz，1H），

7.76（td，J＝7.6，1.3Hz，1H），

7.60－7.68（m，2H），

6.51－6.56（m，3H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（103）

4.79（dd，J＝8.3，2.8Hz，1H），

4.15（t，J＝6.2Hz，2H），

3.91（td，J＝6.2，1.3Hz，2H），

3.62（s，3H），

2.2－2.30（m，4H），

1.91－2.17（m，7H），

1.47（s，18H），

1.24（t，J＝7.1Hz，2H）。

b）｛3－〔5－甲基－3－（（2－甲氧基羰基－1－吡咯啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（（2－甲氧基羰基－1－吡咯啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率45%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.35（dd，J＝7.9，1.3Hz，1H），

8.19（dd，J＝7.9，1.3Hz，1H），

7.84（td，J＝7.7，1.3Hz，1H），

7.71（td，J＝7.7，1.3Hz，1H），

6.57－6.66（m，1H），

4.78（dd，J＝8.3，2.6Hz，1H）

4.08（t，J＝5.8Hz，2H），

3.99（t，J＝5.8Hz，2H），

3.60－3.66（m，4H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（204）

3．42（m，1H），2．25（s，3H），

1．91－2．20（m，4H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{23}H_{30}N_1O_9S_2$：571．2（M＋H），

593．1（M＋Na）。

實驗值：571．0，593．3。

實施例40

｛3－〔5－甲基－3－（（2－羧基吡咯啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽

先前步驟製備之｛3－〔5－甲基－3－（（2－羧基－1－吡咯啶基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽（0．037mg，0．065mmol）於甲醇（3ml）及0．25N NaOH（1．0ml）中之溶液於室溫下攪拌2小時。蒸發甲醇。濃縮液以水稀釋，以二氯甲烷洗滌，以10％HCl調至PH7。水層以乙酸乙酯（4x10ml）萃取。結合乙酸乙酯萃取物，以鹽水洗滌，乾燥，蒸發乾燥產生主要化合物之白色固體（0．015g，43％產率）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$／DMSO－d_6）δ

8．41（d，J＝7．0Hz，1H），

8．05（dd，J＝7．8，1．0Hz，1H），

7．79（td，J＝7．7，1．2Hz，1H），

7．64（t，1H），6．72（s，1H），

6．60（s，1H），6．49（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(205)

4.60（dd，J＝7.7，2.9Hz，1H），

3.88－4.03（m，4H），

3.54－3.67（m，2H），

2.30（s，3H），

1.94－2.27（m，6H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{22}H_{28}N_1O_9S_2$：557.1（M＋H），

579.1（M＋Na）。

實驗值：557.0，579.0。

實施例41

{3－〔5－甲基－3－（N－甲基－N－乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－{3－〔5－甲基－3－（N－甲基－N－乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍：根據實施例20步驟h之方式自肌胺酸乙酯鹽酸鹽製備主要化合物，產率67％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.08（s，1H），

8.37（dd，J＝7.9，1.3Hz，1H），

8.14（dd，J＝7.9，1.3Hz，1H），

7.81（dt，J＝7.7，1.4Hz，1H），

7.64－7.73（m，2H），

6.51－6.59（m，3H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(206)

4．09－4．20（m，4H），

3．94（t，J＝6．2Hz，2H），

2．99（s，3H），2．26（s，3H），

2．06－2．15（m，3H），

1．49（s，18H），

1．20－1．28（m，5H）。

b）｛3－〔5－甲基－3－（（N－甲基－N－乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（N－甲基－N－乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率72%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．34（dd，J＝7．9，1．3Hz，1H），

8．18（dd，J＝7．9，1．3Hz，1H），

7．85（td，J＝7．7，1．3Hz，1H），

7．71（td，J＝7．7，1．3Hz，1H），

6．64（s，1H），6．59（s，1H），

6．54（t，J＝2．0Hz，1H），

4．27（s，2H），

4．06－4．17（m，4H），

3．98（t，J＝5．7Hz，2H），

2．99（s，3H），2．25（s，3H），

2．06－2．17（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（207）

1．22（t，J＝7．2Hz，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{22}H_{30}N_4O_9S_2$：559．2（M＋H），

581．1（M＋Na）。

實驗值：559．2，581．2。

實施例42

{3－〔5－甲基－3－（N－甲基－N－乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽

先前步驟製備之{3－〔5－甲基－3－（N－甲基－N－乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽（0．076mg，0．136mmol）於甲醇（3ml）及0．25N NaOH（1．5ml）中之溶液於室溫下攪拌2小時。蒸發甲醇。濃縮液以水稀釋，以二氯甲烷洗滌，以10％HCl調至PH7。水層以乙酸乙酯（4x10ml）萃取。結合乙酸乙酯萃取物，以鹽水洗滌，乾燥，蒸發乾燥產生主要化合物之白色固體（0．055g，76％產率）。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

8．26（dd，J＝7．9，1．3Hz，1H），

8．11（dd，J＝7．9，1．3Hz，1H），

7．99（td，J＝7．7，1．2Hz，1H），

7．85（td，J＝7．7，1．2Hz，1H），

6．74（m，1H），

6．47－6．56（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（208）

4．13（s，2H），

3．97（t，J＝6．2Hz，2H），

3．89（t，J＝6．2Hz，2H），

3．34（s，3H），2．22（s，3H），

1．96－2．02（m，2H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{20}H_{26}N_4O_9S$：531．1（M＋H）553．1（M＋Na）。

實驗值：531．3，553．3。

實施例43

3－〔5－甲基－3－（2－（4－甲基磺醯基六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（4－甲基磺醯基六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：實施例20步驟g所製備之1，2－苯二磺酸酐（440mg，2．0mmol）與N，N－二異丙基乙胺（720ml，4．0mmol）於二氯甲烷（20ml）中之溶液中添加（N－甲基磺醯基）六氫吡嗪鹽酸鹽（400ml，2．0mmol）。混合物於室溫下攪拌4小時後，添加草醯氯（160ml，2．0mmol）及5滴N，N－二甲基甲醯胺。混合物再攪拌4小時，於混合物中添加實施例20步驟f所製備之（N，N'－雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔（3－羥基－5－甲基）苯氧基）丙氧基｝胍（560

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明269 ）

mg，1.4mmol）及N，N－二異丙基乙胺（360 ul，2.0mmol）。混合物於室溫下攪拌隔夜。添加其他二氯甲烷（100ml），溶液以10%檸檬酸（3x50 ml）、鹽水（50ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥。於真空中移除溶劑後，殘留物以快速管柱層析純化（二氯甲烷至在二氯甲烷中之5%乙酸乙酯）產生主要化合物之無色泡沫狀物質（1.0g，89%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.08（s，1H），

8.31（d，J＝7.9Hz，1H），

8.18（d，J＝7.9Hz，1H），

7.82（t，J＝7.8Hz，1H），

7.72（t，J＝7.7Hz，2H），

6.60（s，1H），6.54（s，1H），

6.48（s，1H），

4.18（t，J＝6.1Hz，2H），

3.95（t，J＝6.2Hz，2H），

3.52（m，4H），3.31（m，4H），

2.78（s，3H），2.24（s，3H），

2.11（t，J＝6.2Hz，2H），

1.49（s，18H）。

b）3－〔5－甲基－3－（2－（4－甲基磺醯基六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽：先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基）－｛3－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明2(10)

〔5－甲基－3－（2－（4－甲基磺醯基六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍（725mg，0.9mmol）於二氯甲烷（20ml）中之溶液中添加三氟乙酸（5ml）。混合物於室溫下攪拌3小時，溶劑於真空中蒸發。殘留物溶於二氯甲烷（100ml）中，以2N K_2CO_3（2x50ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥。蒸發溶劑後，殘留物轉化成HCl鹽（1當量HCl甲醇溶液及濃縮），以快速管柱層析純化（於二氯甲烷中10%甲醇）產生無色泡沫狀物質（530mg，91%）。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10.97（br s，1H），

8.22（d，J＝7.9Hz，1H），

8.17（d，J＝7.9Hz，1H），

8.03（t，J＝7.7Hz，1H），

7.91（t，J＝7.7Hz，2H），

7.23（br s，4H），

6.75（s，1H），6.52（s，1H），

6.49（s，1H），

3.98（t，J＝6.3Hz，2H），

3.88（t，J＝6.3Hz，2H），

3.42（m，4H），3.20（m，4H），

2.91（s，3H），2.22（s，3H），

2.00（五重線，J＝6.3Hz，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明2(11)

計算$C_{22}H_{31}N_5O_9S_3$：606.1（M+H），
628.1（M+Na）。
實驗值：605.9，628.1。

實施例44

{3-〔5-甲基-3-（2-（4-（2-嘧啶基）六氫吡嗪-1-基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽

a）N，N'-（雙-第三丁氧基）-{3-〔5-甲基-3-（2-（4-（2-嘧啶基）六氫吡嗪-1-基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍：實施例20步驟g所製備之1，2-苯二磺酸酐（110mg，0.5mmol）與N，N-二異丙基乙胺（90ml，0.5mmol）於二氯甲烷（10ml）中之溶液中添加2-（1-六氫吡嗪基）嘧啶（82ml，0.5mmol）。混合物於室溫下攪拌4小時後，添加草醯氯（40ml，0.5mmol）及2滴N，N-二甲基甲醯胺。混合物再攪拌4小時，於混合物中添加實施例20步驟f所製備之（N，N'-雙-第三丁氧基羰基）-{3-〔（3-羥基-5-甲基）苯氧基）丙氧基}胍（180mg，0.4mmol）及N，N-二異丙基乙胺（180ul，1.0mmol）。混合物於室溫下攪拌隔夜。添加其他二氯甲烷（50ml），溶液以10%檸檬酸（3x20ml）、鹽水（20ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥。於真空中移除溶劑後，殘留物以 Waters Sep-Pak（5g二氧化矽，3：1己烷：乙酸乙酯）產生主要化合物之無色泡沫狀物質（185m

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明2(12)

g，64%）

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.08（s，1H），

8.29（d，J＝4.8Hz，1H），

8.17（d，J＝8.0Hz，1H），

7.81（t，J＝7.7Hz，1H），

7.70（m，2H），6.59（s，1H），

6.57（s，1H），6.52（s，1H），

6.49（s，1H），

4.18（t，J＝6.2Hz，2H），

3.93（m，6H），3.43（m，4H），

2.24（s，3H），

2.10（五重線，J＝6.2Hz，2H），

1.49（s，18H）。

b）3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－嘧啶基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－嘧啶基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍（170mg，0.235mmol）於二氯甲烷（6ml）中之溶液中添加三氟乙酸（3ml）。混合物於室溫下攪拌2小時，溶劑於真空中蒸發。殘留物溶於二氯甲烷（50ml）中，以2N K_2CO_3（2x30ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥。蒸發溶劑後，殘留物以HCl甲醇溶液轉化成HCl鹽，產生無色泡沫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(213)

狀物質（１４０ｍｇ，９３％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ

１１．０９（ｓ，１Ｈ），

８．３８（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），

８．１６－８．２４（ｍ，２Ｈ），

８．０１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．９０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），

７．６９（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），

６．６８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），

６．５４（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），

３．９９（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

３．９０（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），

３．８３（ｍ，４Ｈ），３．３６（ｍ，４Ｈ），

２．２２（ｓ，３Ｈ），

２．０１（五重線，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算Ｃ$_{25}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{2}$：６０６．２（Ｍ＋Ｈ），

６２８．２（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：６０６．０，６２７．９。

實例４５

３－〔５－甲基－３－（２－（Ｎ－（２－（２－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽

ａ）Ｎ，Ｎ‘－（雙－第三丁氧基羰基）－｛３－〔５－甲基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(14)

－３－（２－（Ｎ－（２－（２－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：根據實施例２０步驟ｈ之方式自２－（２－甲基胺基乙基）吡啶製備主要化合物，產率６７％。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

９．０８（ｓ，１Ｈ），

８．４４（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），

８．２１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），

８．１０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），

７．７７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．７２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．６２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

７．６０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），

７．２３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

７．１１（ｍ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），

６．５６（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），

４．１７（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

３．９２（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），

３．７５（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），

３．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），

２．９６（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），

２．０９（五重線，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

１．４９（ｓ，１８Ｈ）。

ｂ）３－〔５－甲基－３－（２－（Ｎ－（２－（２－吡啶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明2(15)

基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽：根據實施例２０步驟ｉ之方式自先前步驟製備之Ｎ，Ｎ‘－（雙－第三丁氧基羰基）－｛３－〔５－甲基－３－（２－（Ｎ－（２－（２－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率８９％。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ

１１．１４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），

８．５８（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），

８．１０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

８．０６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

７．９８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），

７．５７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），

７．７１（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），７．５６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

７．４７（ｍ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），

６．５１（ｓ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），

３．９７（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

３．９０（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

３．７４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），

３．１７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），

２．９８（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），

２．０１（五重線，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{25}H_{31}N_5O_7S_2$：５７８．２（Ｍ＋Ｈ），

６００．２（Ｍ＋Ｎａ）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明2(16)

實驗值：５７８．２，６００．０。

實施例４６

３－〔５－甲基－３－（２－（Ｎ－丙基－Ｎ－（２－（２－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽

ａ）Ｎ，Ｎ'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛３－〔５－甲基－３－（２－（Ｎ－丙基－Ｎ－（２－（２－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：根據實施例２０步驟ｈ之方式自２－〔２－（Ｎ－丙基胺基）乙基〕吡啶製備主要化合物，產率５３％。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

９．０８（ｓ，１Ｈ），

８．４３（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），

８．２２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），

８．０７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），

７．７５（ｍ，３Ｈ），

７．６１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｍ，２Ｈ），

６．５６（ｓ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），

４．１７（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

３．９２（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），

３．８２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），

３．３９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明2(17)

3．15（t，J＝6．6Hz，2H），

2．15（s，3H），

2．09（t，J＝6．1Hz，2H），

1．61（m，2H），1．49（s，18H），

0．84（五重線，J＝7．4Hz，3H）。

b）3－〔5－甲基－3－（2－（N－丙基－N－（2－（2－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－丙基－N－（2－（2－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率89％。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

11．08（br s，2H），

8．43（d，J＝4．0Hz，1H），

8．11（d，J＝7．9Hz，1H），

8．09（d，J＝7．7Hz，1H），

7．95（t，J＝7．7Hz，1H），

7．84（t，J＝7．7Hz，1H），

7．68（br s，5H），

7．27（m，2H），6．73（s，1H），

6．53（s，1H），6．49（s，1H），

3．97（t，J＝6．2Hz，2H），

3．89（t，J＝6．3Hz，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明2(18)

3．71（t，J＝7．8Hz，2H），

3．34（t，J＝7．5Hz，2H），

3．01（t，J＝7．6Hz，2H），

2．20（s，3H），

2．00（五重線，J＝6．2Hz，2H），

1．52（m，2H），

0．77（t，J＝7．4Hz，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{27}H_{35}N_5O_7S_2$：606．2（M＋H），

628．2（M＋Na）。

實驗值：606．2，628．3。

實施例47

3－〔5－甲基－3－（2－（N－乙基－N－（4－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－乙基－N－（4－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：根據實施例20步驟h之方式自4－（N－乙基）胺基乙基吡啶製備主要化合物，產率48％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9．08（s，1H），

8．56（d，J＝4．7Hz，2H），

8．37（d，J＝7．8Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明2(9)

8.16（d，J＝7.8Hz，1H），

7.77（t，J＝7.7Hz，1H），

7.68（d，J＝7.8Hz，2H），

7.28（m，2H），6.58（s，2H），

6.53（s，1H），4.70（s，2H），

4.17（t，J＝6.2Hz，2H），

3.93（t，J＝6.1Hz，2H），

3.32（t，J＝7.4Hz，2H），

2.23（s，3H），

2.09（五重線，J＝6.1Hz，2H），

1.49（s，18H），

0.94（t，J＝7.2Hz，3H），

b）{3－〔5－甲基－3－（2－（N－乙基－N－（4－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－{3－〔5－甲基－3－（2－（N－乙基－N－（4－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍製備主要化合物，產率84%。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

8.54（d，J＝4.5Hz，2H），

8.23（d，J＝7.9Hz，1H），

8.17（d，J＝7.8Hz，1H），

8.01（t，J＝7.7Hz，1H），

7.89（t，J＝7.7Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明2(0)

7．42（br s，4H），

7．34（d，J＝5．8Hz，2H），

6．74（s，1H），6．54（s，1H），

6．50（s，1H），4．67（s，2H），

3．97（t，J＝6．3Hz，2H），

3．87（t，J＝6．3Hz，2H），

3．36（t，J＝7．1Hz，2H），

2．21（s，3H），

2．00（五重線，J＝6．1Hz，2H），

0．92（t，J＝7．1Hz，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{25}H_{31}N_5O_7S_2$：578．2（M＋H），

600．2（M＋Na），616（M＋K）。

實驗值：578．1，599．9，616．0。

實施例48

3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（4－甲氧基苯基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（4－甲氧基苯基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：根據實施例20步驟h之方式自N－甲基對甲氧基苯胺製備主要化合物，產率80%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明2(1)

9．08（s，1H），

8．15（d，J＝7．6Hz，1H），

7．78（d，J＝7．6Hz，1H），

7．71（br s，1H），

7．57（t，J＝7．7Hz，2H），

7．11（d，J＝8．9Hz，2H），

6．77（d，J＝8．9Hz，2H），

6．61（s，1H），6．58（s，2H），

4．18（t，J＝6．1Hz，2H），

3．94（t，J＝6．2Hz，2H），

3．77（s，3H），3．44（s，3H），

2．23（s，3H），

2．09（五重線，J＝6．1Hz，2H），

1．49（，18H）。

b）｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（4－甲氧基苯基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N‘－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（4－甲氧基苯基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率92％。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

11．04（s，1H），

8．16（d，J＝6．7Hz，1H），

7．88（m，3H），7．66（br s，4H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(22)

7.16（d，J＝8.9Hz，2H），

6.88（d，J＝8.9Hz，2H），

6.673（s，1H），6.48（s，2H），

3.97（t，J＝6.2Hz，2H），

3.90（t，J＝6.3Hz，2H），

3.72（s，3H），3.35（s，3H），

2.19（s，3H），

2.01（五重線，J＝6.3Hz，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{25}H_{30}N_4O_8S_2$：579.2（M＋H），

601.1（M＋Na），617.1（M＋K）。

實驗值：579.1，601.3，617.2。

實施例49

3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙基六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙基六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：根據實施例20步驟h之方式自N－乙基六氫吡嗪製備主要化合物，產率23%。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.08（s，1H），

8.20（t，J＝8.2Hz，2H），

7.80（t，J＝7.8Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明2(3)

7．69（m，2H），6．57（s，2H），

6．51（s，1H），

4．18（t，J＝6．2Hz，2H），

3．94（t，J＝6．2Hz，2H），

3．40（t，J＝4．8Hz，4H），

2．51（t，J＝4．8Hz，4H），

2．43（q，J＝7．2Hz，2H），

2．23（s，3H），

2．10（五重線，J＝6．2Hz，2H），

1．49（s，18H），

1．05（t，J＝7．2Hz，3H）。

b）｛3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙基六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙基六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率80％。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

11．06（br s，1H），

10．89（br s，1H），

8．29（d，J＝7．9Hz，1H），

8．19（d，J＝7．9Hz，1H），

8．07（t，J＝7．8Hz，1H），

7．94（t，J＝7．7Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明2(4)

7．66（br s，4H），

6．76（s，1H），6．51（s，1H），

6．48（s，1H），

3．99（t，J＝6．2Hz，2H），

3．90（t，J＝6．3Hz，2H），

3．52（br s，2H），

3．33（br s，4H），

3．26（br s，2H），

3．13（br s，2H），

2．22（s，3H），

2．02（五重線，J＝6．2Hz，2H），

1．21（t，J＝7．2Hz，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{23}H_{33}N_5O_7S_2$：556．2（M＋H），

578．2（M＋Na），594．1（M＋K）。

實驗值：555．9，577．9，593．7。

實施例50

3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（4－甲氧基羰基苯基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（4－甲氧基羰基苯基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：根據實施例20步驟h之方式自4－甲基胺基苯甲酸甲酯製備主要化合物，產率8

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(25)

0%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.11（s，1H），

8.14（d，J＝9.0Hz，1H），

7.94（d，J＝8.8Hz，2H），

7.86（d，J＝9.1Hz，1H），

7.60（m，2H），

7.34（d，J＝8.8Hz，2H），

6.58（s，1H），6.54（s，1H），

6.51（s，1H），

4.18（t，J＝6.1Hz，2H），

3.93（t，J＝6.1Hz，2H），

3.89（s，3H），3.51（s，3H），

2.22（s，3H），

2.10（五重線，J＝6.0Hz，2H），

1.49（s，18H）。

b）｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（4－甲氧基羰基苯基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（4－甲氧基羰基苯基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率92%。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(26)

11.07(br s，1H)，

8.17(d，J=7.5Hz，1H)，

7.88-7.99(m，5H)，

7.67(br s，4H)，

7.43(d，J=7.7Hz，2H)，

6.74(s，1H)，6.45(s，2H)，

3.98(t，J=6.2Hz，2H)，

3.90(t，J=6.3Hz，2H)，

3.83(s，3H)，3.46(s，3H)，

2.19(s，3H)，

2.02(五重線，J=6.2Hz，2H)，

質譜(MALDI-TOF，α-氰基苯基丙烯酸基質)

計算$C_{26}H_{30}N_1O_9S_2$：607.2(M+H)，

629.1(M+Na)。

實驗值：606.9，628.8。

實施例51

3-〔5-甲基-3-(2-(N-(2-氰基乙基)-N-(3-吡啶基甲基)胺基磺醯基)苯基磺醯氧基)苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽

a)N，N'-(雙-第三丁氧基羰基)-{3-〔5-甲基-3-(2-(N-(2-氰基乙基)-N-(3-吡啶基甲基)胺基磺醯基)苯基磺醯氧基)苯氧基〕丙氧基}胍：根據實施例20步驟h之方式自3-(3-吡啶基甲基胺基)丙晴製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（227）

主要化合物，產率66%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.08（s，1H），

8.56（br s，1H），

8.50（br s，1H），

8.35（d，J＝7.7Hz，1H），

8.18（d，J＝7.8Hz，1H），

7.81（t，J＝7.7Hz，1H），

7.72（m，3H），

7.29（t，J＝7.7Hz，1H），

6.60（s，1H），6.57（s，1H），

6.52（s，1H），4.70（s，2H），

4.17（t，J＝6.2Hz，2H），

3.94（t，J＝6.2Hz，2H），

3.65（t，J＝7.0Hz，2H），

2.50（t，J＝7.0Hz，2H），

2.24（s，3H），

2.12（五重線，J＝6.3Hz，2H），

1.49（s，18H）。

b）｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－氰基乙基）－N－（3－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－氰基乙基）－N－（3－吡啶基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙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）

甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率９１％。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ

１１．０９（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｍ，２Ｈ），

８．２７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），

８．１５（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），

８．０１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．９１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．７５（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．６８（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），

６．７５（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），

６．５１（ｓ，１Ｈ），４．８１（ｓ，２Ｈ），

３．９９（（ｔ，Ｊ＝６，２Ｈｚ，２Ｈ），

３．９０（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），

３．６８（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），

２．７３（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），

２．２２（ｓ，３Ｈ），

２．０１（五重線，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ）。

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算Ｃ$_{26}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{2}$：６０３．２（Ｍ＋Ｈ），

６２５．１（Ｍ＋Ｎａ）；

實驗值：６０３．０，６２４．９。

實施例５２

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（229）

3－〔5－甲基－3－（2－（N，N－雙－（2－氰基乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－N''－｛3－〔5－甲基－3－（2－（N，N－雙－（2－氰基乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：根據實施例20步驟h之方式自3，3'－亞胺基二丙晴製備主要化合物，產率46%。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

9.08（s，1H），

8.39（d，J＝7.9Hz，1H），

8.19（d，J＝7.8Hz，1H），

7.88（t，J＝7.7Hz，1H），

7.76（t，J＝7.7Hz，1H），

7.70（s，1H），6.60（s，1H），

6.55（s，1H），6.49（s，1H），

4.17（t，J＝6.2Hz，2H），

3.94（t，J＝6.2Hz，2H），

3.78（t，J＝6.8Hz，4H），

2.73（t，J＝6.8Hz，4H），

2.24（s，3H），

2.10（五重線，J＝6.2Hz，2H），

1.49（s，18H）。

b）｛3－〔5－甲基－3－（2－（N，N－雙－（2－氰基乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（230）

鹽：　根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N‘－（雙－第三丁氧基羰基）－N’‘－｛3－〔5－甲基－3－（2－（N，N－雙－（2－氰基乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率85%。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

11.05（br　s，1H），

8.25（d，J＝7.9Hz，1H），

8.14（d，J＝7.8Hz，1H），

8.01（t，J＝7.7Hz，1H），

7.90（t，J＝7.7Hz，1H），

7.66（br　s，4H），6.74（s，1H），

6.54（s，1H），6.51（s，1H），

3.99（t，J＝6.2Hz，2H），

3.91（t，J＝6.3Hz，2H），

3.71（t，J＝6.8Hz，4H），

2.84（t，J＝6.8Hz，4H），

2.22（s，3H），

2.02（五重線，J＝6.2Hz，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{23}H_{28}N_6O_7S_2$：565.2（M＋H），

587.1（M＋Na）。

實驗值：565.2，587.0。

實施例53

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（231）

3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－乙氧基羰基乙基）－N－苄基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－乙氧基羰基乙基）－N－苄基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：根據實施例20步驟h之方式自N－苄基－3－胺基丙酸乙酯製備主要化合物，產率74%。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

9.02（s，1H），8.76（s，1H），

8.16（t，J＝8.1Hz，2H），

7.98（t，J＝7.7Hz，1H），

7.88（t，J＝7.8Hz，1H），

7.34（m，5H），6.74（s，1H），

6.54（s，1H），6.47（s，1H），

4.63（s，2H），3.91（m，6H），

3.53（t，J＝7.2Hz，2H），

2.37（t，J＝7.3Hz，4H），

2.21（s，3H），

1.96（五重線，J＝6.2Hz，2H），

1.39（s，18H），

1.09（t，J＝7.1Hz，3H）。

b）｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－乙氧基羰基乙基）－N－苄基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙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）

N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－乙氧基羰基乙基）－N－苄基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率92%。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

11.10（br s，1H），

8.18（t，J＝8.8Hz，2H），

7.99（t，J＝7.7Hz，1H），

7.89（t，J＝7.8Hz，1H），

7.69（br s，4H），

7.34（m，5H），6.75（s，1H），

6.54（s，1H），6.52（s，1H），

4.63（s，2H），

3.98（t，J＝6.2Hz，2H），

3.91（q，J＝7.0Hz，4H），

3.53（t，J＝7.3Hz，2H），

2.38（t，J＝7.3Hz，4H），

2.21（s，3H），

2.01（五重線，J＝6.2Hz，2H），

1.09（t，J＝7.1Hz，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{29}H_{36}N_{10}O_9S_2$：649.2（M＋H），

671.2（M＋Na）。

實驗值：649.0，671.0。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（233）

實施例５４

３－〔５－甲基－３－（２－（４－（六氫吡啶－１－基）六氫吡啶－１－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽

ａ）Ｎ，Ｎ‘－（雙－第三丁氧基羰基）－｛３－〔５－甲基－３－（２－（４－（六氫吡啶基－１－基）六氫吡啶－１－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：根據實施例２０步驟ｈ之方式自４－六氫吡啶基六氫吡啶製備主要化合物，產率３７％。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

９．０８（ｓ，１Ｈ），

８．３１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），

８．１５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），

７．８２（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．７０（ｍ，２Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），

６．５２（ｓ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），

４．１７（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

４．０７（ｍ，２Ｈ），

３．９４（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

２．８８（ｍ，３Ｈ），２．２７（ｍ，２Ｈ），

２．２４（ｓ，３Ｈ），

２．１０（五重線，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

１．５１－１．９６（ｍ，１０Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（234）

1.49（s，18H），1.25（m，2H）。

b）{3-〔5-甲基-3-（2-（4-（六氫吡啶-1-基）六氫吡啶-1-基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'-（雙-第三丁氧基羰基）-{3-〔5-甲基-3-（2-（4-（六氫吡啶基-1-基）六氫吡啶-1-基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍製備主要化合物，產率88%。

^{1}H-NMR（300MHz，DMSO-d_6）δ

11.10（br s，1H），

10.29（br s，1H），

8.24（d，J=7.9Hz，1H），

8.17（d，J=7.9Hz，1H），

8.03（t，J=7.8Hz，1H），

7.91（t，J=7.7Hz，1H），

7.68（br s，4H），

6.75（s，1H），6.52（s，1H），

6.48（s，1H），

3.98（t，J=6.2Hz，4H），

3.90（t，J=6.3Hz，2H），

3.35（m，5H），2.88（m，4H），

2.22（s，3H），

2.16（m，2H），

2.02（五重線，J=6.3Hz，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（235）

1．67－1．79（m，6H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{27}H_{39}N_5O_7S_2$：610．2（M＋H），632．2（M＋Na）．648．2（M＋K）。

實驗值：610．1，632．0，648．1。

實施例55

{3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（2－（4－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－{3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（2－（4－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍：根據實施例20步驟h之方式自4－〔（2－甲基胺基）乙基〕吡啶製備主要化合物，產率15％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9．08（s，1H），

8．55（d，J＝5．1Hz，2H），

8．24（d，J＝7．7Hz，1H），

8．12（d，J＝7．8Hz，1H），

7．69（m，3H），7．30（m，2H），

6．58（s，1H），6．54（s，1H），

6．48（s，1H），

4．18（t，J＝6．2Hz，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（236）

3．92（t，J＝6．2Hz，2H），

3．65（t，J＝7．3Hz，2H），

3．05（t，J＝7．4Hz，2H），

2．90（s，3H），2．23（s，3H），

2．08（五重線，J＝6．2Hz，2H），

1．49（s，18H）。

b）｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（2－（4－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（2－（4－吡啶基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率83％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$／CD_3OD）δ

8．72（br s，2H），

8．15（t，J＝7．8Hz，2H），

7．65－7．95（m，3H），

7．74（t，J＝7．4Hz，1H），

6．64（s，1H），6．60（s，，1H），

6．45（s，1H），4．03（br s，2H），

3．94（br s，2H），3．83（br s，2H），

3．39（m，2H），2．98（s，3H），

2．27（s，3H），2．07（m，2H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（237）

計算$C_{25}H_{31}N_5O_7S_2$：578.2（M+H），

600.2（M+Na）。

實驗值：578.0，599.9。

實施例56

3-〔5-甲基-3-（2-（N-（乙氧基羰基甲基）-N-（2-吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽

a）N，N'-（雙-第三丁氧基羰基）-{3-〔5-甲基-3-（2-（N-（乙氧基羰基甲基）-N-（2-吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍：根據實施例20步驟h之方式自N-（吡啶基甲基）甘胺酸乙酯製備主要化合物，產率38%。

^{1}H-NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.05（s，1H），

8.47（d，J=4.0Hz，1H），

8.37（d，J=7.8Hz，1H），

8.14（d，J=7.9Hz，1H），

7.75（t，J=7.7Hz，1H），

7.63（m，3H），

7.40（t，J=7.9Hz，1H），

6.57（s，2H），6.53（s，1H），

4.73（s，3H），4.31（s，3H），

4.16（t，J=6.2Hz，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（238）

4.02（q，J＝7.1Hz，2H），

3.92（t，J＝6.1Hz，2H），

2.21（s，3H），

2.07（五重線，J＝6.2Hz，2H），

1.49（s，18H），

1.15（t，J＝7.1Hz，3H）。

b）｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－（乙氧基羰基甲基）－N－（2－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽：　根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－（乙氧基羰基甲基）－N－（2－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率90%。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

8.54（d，J＝4.4Hz，1H），

8.39（d，J＝7.8Hz，1H），

8.14（d，J＝7.8Hz，1H），

7.97（t，J＝7.7Hz，1H），

7.87（t，J＝7.8Hz，2H），

7.67（br　s，4H），

7.43（t，J＝7.7Hz，2H），

6.75（s，1H），6.53（s，1H）

6.50（s，1H），4.76（s，3H），

4.36（s，3H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(239)

3.97（q，J＝7.1Hz，2H），

3.90（t，J＝6.5Hz，4H），

2.22（s，3H），

2.02（五重線，J＝6.4Hz，2H），

1.06（t，J＝7.1Hz，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{27}H_{33}N_5O_9S_2$：636.2（M＋H），

658.2（M＋Na）。

實驗值：636.0，658.0。

實施例57

3－〔5－甲基－3－（2－（N，N－雙（乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（N，N－雙（乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：根據實施例20步驟h之方式自亞胺基二乙酸二乙酯製備主要化合物，產率76%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.07（s，1H），

8.35（d，J＝7.9Hz，1H），

8.15（d，J＝7.8Hz，1H），

7.79（t，J＝7.7Hz，1H），

7.69（d，J＝7.9Hz，1H），

7.66（t，J＝7.7Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（240）

6．57（s，2H），6．52（s，1H），

4．35（s，4H），

4．18（d，J＝6．2Hz，2H），

4．12（q，J＝7．1Hz，4H），

3．94（t，J＝6．2Hz，2H），

2．23（s，3H），

2．10（五重線，J＝6．2Hz，2H），

1．49（s，18H），

1．21（t，J＝7．1Hz，6H）。

b）｛3－〔5－甲基－3－（2－（N，N－雙（乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（N，N－雙（乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率74％。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

8．41（d，J＝7．9Hz，1H），

8．13（d，J＝7．8Hz，1H），

7．98（t，J＝7．7Hz，1H），

7．88（d，J＝7．8Hz，1H），

7．65（br s，4H），

6．75（s，1H），6．52（s，1H），

6．49（s，1H），

4．30（s，4H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（241）

4.99（q，J＝7.1Hz，6H），

3.91（t，J＝6.3Hz，2H），

2.22（s，3H），

2.02（五重線，J＝6.2Hz，2H），

1.10（t，J＝7.1Hz，6H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{25}H_{34}N_4O_{11}S_2$：631.2（M＋H），

653.2（M＋Na）。

實驗值：630.9，653.1。

實施例58

3－〔5－甲基－3－（2－（4－（乙氧基羰基甲基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽

a）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（4－（乙氧基羰基甲基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：根據實施例20步驟h之方式自1－（乙氧基羰基甲基）六氫吡嗪製備主要化合物，產率74％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.08（s，1H），

8.23（d，J＝7.9Hz，1H），

8.19（d，J＝7.9Hz，1H），

7.80（t，J＝7.7Hz，1H），

7.71（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（242）

7．68（t，J＝7．8Hz，1H），
6．59（s，1H），6．56（s，1H），
6．51（s，1H），4．17（m，4H），
3．94（t，J＝6．2Hz，2H），
3．47（t，J＝4．6Hz，4H），
3．25（s，2H），2．72（m，4H），
2．23（m，3H），
2．10（五重線，J＝6．2Hz，2H），
1．49（s，18H），
1．26（t，J＝7．2Hz，3H）。

b）｛3－〔5－甲基－3－（2－（4－（乙氧基羰基甲基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍二鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－｛3－〔5－甲基－3－（2－（4－（乙氧基羰基甲基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率82％。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
11．15（s，1H），
8．27（d，J＝7．8Hz，1H），
8．18（d，J＝7．8Hz，1H），
8．07（t，J＝7．7Hz，1H），
7．94（t，J＝7．8Hz，1H），
7．71（br s，4H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（243）

6.75（s，1H），6.51（s，1H），

6.47（s，1H），

4.18（q，J＝7.1Hz，2H），

3.98（t，J＝6.2Hz，2H），

3.90（t，J＝6.3Hz，2H），

3.56（br s，6H），

3.20（br s，4H），

2.22（s，3H），

2.02（五重線，J＝6.2Hz，2H），

1.22（t，J＝7.2Hz，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{25}H_{35}N_5O_9S_2$：614.2（M＋H），

636.2（M＋Na），652.2（M＋K）。

實驗值：614.1，636.0，652.1。。

實施例59

3－〔5－甲基－3－（2－（N，N－雙（羰基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍

根據實施例27之方式自實施例57步驟b所製備之｛3－〔5－甲基－3－（2－（N，N－雙（乙氧基羰基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽製備主要化合物，產率87％。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

8.29（d，J＝7.0Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（244）

8.10（d，J＝7.6Hz，1H），

7.97（t，J＝7.6Hz，1H），

7.84（t，J＝7.6Hz，1H），

7.63（br s，4H），6.72（s，1H），

6.58（s，1H），6.49（s，1H），

4.13（s，4H），

3.97（t，J＝6.3Hz，2H），

3.90（t，J＝6.3Hz，2H），

2.23（s，3H），

2.03（五重線，J＝6.2Hz，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{21}H_{26}N_1O_{11}S_2$：575.1（M＋H），

597.1（M＋Na），613.1（M＋K）。

實驗值：575.1，597.0，613.1。

實施例60

3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（4－羧基苯基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍

根據實施例27之方式自實施例50步驟b所製備之3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（4－甲氧基羰基苯基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽製備主要化合物，產率84％。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

8.17（d，J＝7.4Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（245）

7．97（t，J＝7．6Hz，1H），

7．90（m，4H），7．61（br s，4H），

7．40（d，J＝7．7Hz，2H），

6．74（s，1H），6．45（s，2H），

3．98（t，J＝6．2Hz，2H），

3．90（t，J＝6．3Hz，2H），

3．46（s，3H），

2．19（s，3H），

2．01（五重線，J＝6．2Hz，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{25}H_{28}N_1O_9S_2$：593．1（M＋H），

615．1（M＋Na），631．1（M＋K）。

實驗值：593．1，615．0，630．9。

實施例61

3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－羧基乙基）－N－苄基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍

根據實施例27之方式自實施例53步驟b製備之｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－乙氧基羰基乙基）－N－苄基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽製備主要化合物，產率97％。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

8．19（t，J＝7．9Hz，2H），

7．99（t，J＝7．7Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（246）

7．88（t，J＝7．8Hz，1H），

7．56（br s，4H），

7．34（m，5H），6．74（s，1H），

6．54（s，1H），6．51（s，1H），

4．63（s，2H），

3．97（t，J＝6．2Hz，2H），

3．89（t，J＝6．1Hz，2H），

3．51（t，J＝7．4Hz，2H），

2．28（t，J＝7．5Hz，4H），

2．22（s，3H），

1．99（五重線，J＝6．1Hz，2H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{27}H_{32}N_4O_9S_2$：621．2（M＋H），

643．2（M＋Na）。

實驗值：621．0，642．9。

實施例62

｛3－〔5－甲基－3－（2－（4－（羧基甲基）六氫吡嗪－N－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍

根據實施例27之方式自實施例58步驟b製備之3－〔5－甲基－3－（2－（4－（乙氧基羰基甲基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽製備主要化合物，產率85％。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（47）

11.12（s，1H），

8.27（d，J＝7.9Hz，1H），

8.18（d，J＝7.9Hz，1H），

8.08（）t，J＝7.7Hz，1H），

7.94（t，J＝7.7Hz，1H），

7.69（br s，4H），

6.76（s，1H），6.51（s，1H），

6.47（s，1H），

3.99（t，J＝6.2Hz，2H），

3.90（t，J＝6.3Hz，2H），

3.43（br s，6H），

3.25（b口s，4H），2.22（s，3H），

2.02（五重線，J＝6.2Hz，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{23}H_{31}N_5O_9S_2$：586.2（M＋H），

608.1（M＋Na）。

實驗值：586.2，608.0。

實施例63

3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－吡啶基）六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）N，N'－雙－（第三丁氧基羰基）－3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－吡啶基）六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍：根據實施例20步驟h之方式自1－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（48）

（２－吡啶基）六氫吡嗪製備主要化合物，產率６７％。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

９．０８（ｓ，１Ｈ），

８．２８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９，１．３Ｈｚ），

８．１６（ｍ，２Ｈ），

７．８１（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７，１．４Ｈｚ），

７．６８（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｍ，１Ｈ），

６．６１（ｍ，４Ｈ），

６．５１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），

４．１８（ｍ，２Ｈ），

３．９４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），

３．６３（ｍ，４Ｈ），３．４８（ｍ，４Ｈ），

２．２３（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｍ，２Ｈ），

１．４９（ｓ，１８Ｈ）。

ｂ）３－〔５－甲基－３－（２－（４－（２－吡啶基）六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：根據實施例２０步驟ｉ之方式自先前步驟製備之Ｎ，Ｎ‘－雙－（第三丁氧基羰基）－３－〔５－甲基－３－（２－（４－（２－吡啶基）六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍製備主要化合物，定量產率（不加層析純化）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$／ＣＤ$_3$ＯＤ）δ

８．３３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），

８．２０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８，１．１Ｈｚ），

８．１１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．０，１．５Ｈｚ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（49）

7．90（m，2H），7．78（m，1H），

7．06（d，1H，J＝8．9Hz），

6．93（t，1H，J＝6．6Hz），

6．63（m，2H），

6．50（t，1H，J＝2．1Hz），

4．06（t，2H，J＝6．0Hz），

4．01（t，2H，J＝5．9Hz），

3．89（m，4H），3．60（m，4H），

2．28（s，3H），

2．10（五重線，2H，J＝5．9Hz）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{26}H_{32}N_6O_7S_2$：605．2（M＋H），

627．2（M＋Na）。

實驗值：605．0，627．1。

實施例64

3－〔5－甲基－3－（2－（4－苯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）N，N'－雙－（第三丁氧基羰基）－3－〔5－甲基－3－（2－（4－苯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍：根據實施例20步驟h之方式自1－苯基六氫吡嗪製備主要化合物，產率40％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9．08（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（50）

8.28（dd，1H，J＝7.9，1.3Hz），

8.19（dd，1H，J＝7.9，1.4Hz），

7.81（td，1H，J＝7.7，1.4Hz），

7.69（m，2H），7.27（m，4H），

6.89（m，3H），6.58（br s，2H），

6.52（t，1H，J＝2.1Hz），

4.18（t，2H，J＝6.2Hz），

3.94（t，2H，J＝6.2Hz），

3.53（m，4H），3.24（m，4H），

2.24（s，3H），

2.10（m，2H），

1.49（s，18H）。

b）3－〔5－甲基－3－（2－（4－苯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－雙－（第三丁氧基羰基）－3－〔5－甲基－3－（2－（4－苯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍製備主要化合物，定量產率（不加層析純化）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$／CD_3OD）δ

8.34（d，1H，J＝7.3Hz），

8.21（d，1H，J＝7.6Hz），

7.94（m，1H），

7.83（t，1H，J＝7.4Hz），

7.74（d，2H，J＝7.7Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（51）

7．50（m，3H），6．64（s，1H），
6．57（s，1H），6．53（s，1H），
4．03（m，18H），3．67（m，4H），
2．26（s，3H），2．12（m，2H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{27}H_{33}N_5O_7S_2$：604．2（M＋H），
626．2（M＋Na）。

實驗值：604．2，626．3。

實施例65

3－〔5－甲基－3－（2－（4－苄基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）N，N'－雙－（第三丁氧基羰基）－3－〔5－甲基－3－（2－（4－苄基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍：根據實施例20步驟h之方式自1－苄基六氫吡嗪製備主要化合物，產率75％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
9．08（s，1H），8．21（m，1H），
8．17（dd，1H，J＝6．6，1．4Hz），
7．78（td，1H，J＝7．7，1．5Hz），
7．70（s，1H），
7．66（td，1H，J＝7．7，1．4Hz），
7．28（m，5H），6．57（m，2H），
6．51（t，1H，J＝2．1Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（52）

4.18（t，2H，J＝6.2Hz），

3.94（t，2H，J＝6.2Hz），

3.52（br s，2H），3.40（br s，4H），

2.53（br s，4H），2.23（s，3H），

2.08（m，2H），1.49（s，18H）。

b）3－〔5－甲基－3－（2－（4－苄基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－雙－（第三丁氧基羰基）－3－〔5－甲基－3－（2－（4－苄基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍製備主要化合物，定量產率（不加層析純化）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$／CD_3OD）δ

8.26（d，1H，J＝7.6Hz），

8.16（d，1H，J＝7.7Hz），

7.91（m，1H），7.78（m，1H），

7.60（m，2H），7.44（m，4H），

6.62（s，1H），6.54（s，1H），

6.48（s，1H），4.32（s，2H），

4.00（m，2H），3.66（m，2H），

3.49（m，2H），3.13（m，2H），

2.24（s，3H），2.10（m，2H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{28}H_{35}N_5O_7S_2$：618.2（M＋H）。

實驗值：618.2。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（53）

實施例66

3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－甲氧基苯基）六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）N，N'－雙－（第三丁氧基羰基）－3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－甲氧基苯基）六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍：根據實施例20步驟h之方式自1－（2－甲氧基苯基）六氫吡嗪製備主要化合物，產率79%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.09（s，1H），

8.24（dd，1H，J＝7.9，1.3Hz），

8.21（dd，1H，J＝8.0，1.4Hz），

7.81（td，1H，J＝7.7，1.4Hz），

7.69（m，2H），7.02（m，1H），

6.90（m，3H），6.59（m，2H），

6.53（t，1H，J＝2.1Hz），

4.18（t，2H，J＝6.2Hz），

3.95（t，2H，J＝6.2Hz），

3.83（s，3H），3.55（m，4H），

3.13（br t，4H，J＝4.8Hz），

2.24（s，3H），

2.10（五重線，2H，J＝6.2Hz），

1.49（s，18H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（54）

b）3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－甲氧基苯基）六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－雙－（第三丁氧基羰基）－3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－甲氧基苯基）六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍製備主要化合物，產率33%（不加HCl－甲醇酸化）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.21（m，2H），

7.81（t，1H，J＝7.5Hz），

7.69（t，1H，J＝7.5Hz），

7.00（m，1H），6.89（m，3H），

6.58（s，2H），6.53（s，1H），

3.95（m，4H），3.82（s，3H），

3.53（m，4H），3.11（m，4H），

2.22（s，3H），2.03（m，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{28}H_{35}N_5O_8S_2$：634.2（M＋H），

656.2（M＋Na）。

實驗值：634.2，656.3。

實施例67

3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－氰基乙基）－N－（2－吡啶基甲基）胺基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（55）

a）N，N'－雙－（第三丁氧基羰基）－3－〔5－甲基－3－（2－（N－（氰基乙基）－N－（2－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍：根據實施例20步驟h之方式自3－（糠基胺基）丙腈製備主要化合物，產率49%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.08（s，1H），

8.29（dd，1H，J＝7.9，1.4Hz），

8.16（dd，1H，J＝7.8，1.5Hz），

7.79（m，1H），7.70（m，2H），

7.33（t，1H，J＝1.3Hz），

6.60（m，1H），6.57（m，1H），

6.52（t，1H，J＝2.1Hz），

6.32（m，2H），4.65（s，2H），

4.18（t，1H，J＝6.2Hz），

3.94（t，2H，J＝6.2Hz），

3.65（m，2H），2.55（m，2H），

2.24（s，3H），

2.10（五重線，2H，J＝6.2Hz），

1.49（s，18H）。

b）3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－氰基乙基）－N－（2－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－雙－（第三丁氧基羰基）－3－〔5－甲基－3－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（56）

（2－（N－（2－氰基乙基）－N－（2－呋喃基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍製備主要化合物，產率42%（不以Hcl－甲醇酸化）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.23（dd，1H，J＝7.9，1.3Hz），

8.14（dd，1H，J＝7.9，1.4Hz），

7.76（td，1H，J＝7.7，1.4Hz），

7.67）td，1H，J＝7.7，1.3Hz），

7.29（t，1H，J＝1.3Hz），

6.56（m，2H），6.51（m，1H），

6.28（m，2H），（4.61（s，2H），

3.91（m，4H），

3.62（t，2H，J＝7.1Hz），

2.53（t，2H，J＝7.1Hz），

2.20（s，3H），

2.00（五重線，2H，J＝6.1Hz）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{25}H_{29}N_5O_8S_2$：592.2（M＋H），

614.1（M＋Na）。

實驗值：592.2，614.4。

實施例68

3－〔5－甲基－3－（2－（4－甲基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（57）

a）N－3－〔（3－羥基－5－甲基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺：實施例20步驟c所製備之N－3－〔（苄氧基－5－甲基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺（9.19g，22.0mmol）與10%碳上鈀（516mg）於四氫呋喃（100ml）與乙醇（100ml）中之混合物於室溫下於氫（氣球）下攪拌3小時。以Celite過濾移除催化劑，濾液濃縮，殘留固體以冷甲醇碾製產生主要化合物之淡黃色固體（5.72g，79%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$／CD_3OD）δ

7.83（m，2H），7.77（m，2H），

6.26（m，3H），

4.40（t，2H，J＝6.3Hz），

4.17（t，2H，J＝6.2Hz），

2.23（m，5H）。

b）3－〔5－甲基－3－（2－氯磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺：實施例20步驟g製備1，2－苯二磺酸酐（1.74g，7.91mmol）、先前步驟製備之N－3－〔（3－羥基－5－甲基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺（2.59mg，7.92mmol）、及N，N－二異丙基乙胺（1.40ml，8.05mmol）於無水二氯甲烷（100ml）中之混合物於室溫下於氫（氣球）下攪拌18小時。添加草醯氯（1.4ml，16.0mmol）及N，N－二甲基甲醯胺（0.02ml），反應再於室溫下攪拌4小時。濃縮溶液，殘留物以快速層析純化（二氯甲烷）產生主要化合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（58）

之白色固體（３．３１ｇ，７４％）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

８．４８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６，１．７Ｈｚ），

８．２５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５，１．８Ｈｚ），

７．９０（ｍ，４Ｈ），

７．７７（ｍ，２Ｈ），

６．６６（ｍ，１Ｈ），

６．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．５３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），

４．３７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），

４．１３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），

２．２７（ｓ，３Ｈ），

２．１９（五重線，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算Ｃ$_{27}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{2}$：５８８．０（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：５８８．２。

ｃ）３－〔５－甲基－３－（２－（４－甲基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺：先前步驟製備之３－〔５－甲基－３－（２－氯磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺（１８１ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌ）、１－甲基六氫吡嗪（３４ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）及Ｎ，Ｎ－二異丙基乙胺（０．０６ｍｌ，０．３５ｍｍｏｌ）於ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１０ｍｌ）中之混合物於室溫下於氮（氣球）下攪拌４小時。濃縮溶液，殘留物以快速層析純化（於二氯甲烷中２．５％至５

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（59）

％甲醇）產生主要化合物之白色固體（１６１ｍｇ，８０％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

８．２４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９，１．３Ｈｚ），

８．１９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９，１．４Ｈｚ），

７．８４（ｍ，２Ｈ），７．７７（ｍ，３Ｈ），

７．６８（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７，１．３Ｈｚ），

６．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．５１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），

４．３６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），

４．１０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），

３．４０（ｍ，４Ｈ），

２．４７（ｂｒ　ｔ，４Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），

２．２８（ｓ，３Ｈ），

２．２５（ｓ，３Ｈ），

２．１８（五重線，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ）。

ｄ）３－〔５－甲基－３－（２－（４－甲基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺：先前步驟製備之３－〔５－甲基－３－（２－（４－甲基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺（１５６ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）及４０％甲基胺水溶液（１．５０ｍｌ，２１．５ｍｍｏｌ）於四氫呋喃（５ｍｌ）及乙醇（５ｍｌ）中之混合物於室溫下攪拌４小時。濃縮溶液，殘留物以快速層析純化（於二氯甲烷中之１０％甲醇）產生漿液，其二次溶於二乙醚中過濾並濃縮產生主要化合物之澄清油（１１３ｍｇ，９１％）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（60）

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$／CD_3OD）δ

8.22（dd，1H，J＝7.9，1.3Hz），

8.18（dd，1H，J＝7.9，1.4Hz），

7.83（td，1H，J＝7.7，1.4Hz），

7.70（td，1H，J＝7.7，1.3Hz），

6.60（br s，1H），

6.56（br s，1H），

6.53（t，1H，J＝2.1Hz），

3.93（t，2H，J＝6.3Hz），

3.80（t，2H，J＝6.2Hz），

3.41（m，5H），

2.50（br t，4H，J＝4.9Hz），

2.30（s，3H），2.24（s，3H），

2.00（五重線，2H，J＝6.2Hz）。

e）3－〔5－甲基－3－（2－（4－甲基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－（2－（4－甲基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺（113mg，0.23mmol）及1H－吡唑－1－羰基脒鹽酸鹽（62mg，0.42mmol）於無水N，N－二甲基甲醯胺（10ml）中之混合物於室溫下於氮（氣球）下攪拌18小時。溶液於高度真空下加熱濃縮，殘留物以快速層析純化（於二氯甲烷中10%至20%甲醇），溶於二氯甲烷中，過濾並濃縮產生主要化合物（105mg，80%）之白色固體。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（61）

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

8.20（m，2H），

7.83（td，1H，J＝7.7，1.3Hz），

7.70（td，1H，J＝7.7，1.2Hz），

6.59（m，2H），6.52（m，1H），

6.28（m，3H），

4.04（t，2H，J＝5.8Hz），

3.96（t，2H，J＝5.8Hz），

3.43（m，4H），2.33（s，3H），

2.23（s，3H），2.00（m，2H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{22}H_{31}N_5O_7S_2$：542.2（M＋H），

564.2（M＋Na）。

實驗值：542.3，564.3。

實施例69

｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－乙基－N－（1－苄基－3－吡咯啶基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍二鹽酸鹽

a）N－｛3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－乙基－N－（1－苄基－3－吡咯啶基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胺：根據實施例68步驟c之方式自1－苄基－3－（乙基胺基）吡咯啶製備主要化合物，產率98％。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（62）

8.36（br s，1H），

8.13（d，J＝7.7Hz，1H），

7.75－7.86（m，5H），

7.68（t，J＝7.8Hz，1H），

7.34－7.57（m，5H），

6.62（s，1H），6.56（s，1H），

6.51（s，1H），

4.36（t，J＝6.1Hz，2H），

4.10（m，4H），

3.50－4.16（m，4H），

2.31（m，1H），2.24（s，3H），

2.17（五重線J＝6.1Hz，2H），

1.62（m，4H），

1.26（t，J＝7.1Hz，3H）。

b）N－{3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－乙基－N－（1－苄基－3－吡咯啶基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基〕胺：根據實施例68步驟d之方式自先前步驟製備之N－{3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－乙基－N－（1－苄基－3－吡咯啶基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胺製備主要化合物，產率83%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.26（d，J＝7.9Hz，1H），

8.12（d，J＝7.9Hz，1H），

7.73（t，J＝7.7Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（63）

7.61（t，J＝7.7Hz，1H），
7.26（m，5H），6.57（s，3H），
5.37（br s，2H），4.56（br s，1H），
3.91（t，J＝6.3Hz，2H），
3.78（t，J＝6.2Hz，2H），
3.57（m，4H），2.80（m，1H），
2.69（m，1H），2.50（m，1H），
2.22（s，3H），
1.96（五重線，J＝6.2Hz，2H），
1.85（m，1H），1.62（br s，2H），
1.22（t，J＝7.1Hz，3H）。

c）N－{3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－乙基－N－（1－苄基－3－吡咯啶基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基〕胍二鹽酸鹽：根據實施例1步驟f之方式自先前步驟製備之N－{3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－乙基－N－（1－苄基－3－吡咯啶基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺胺製備主要化合物，產率83%。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
11.15（br s，2H），
8.18（d，J＝7.8Hz，1H），
8.14（d，J＝7.8Hz，1H），
8.00（t，J＝7.6Hz，1H），
7.88（t，J＝7.7Hz，1H），
7.68（br s，4H），7.38（m，5H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（64）

6.74（s，1H），6.52（s，1H），
6.48（s，1H），4.66（br s，1H），
4.04（m，1H），
3.97（t，J＝6.3Hz，2H），
3.89（t，J＝6.3Hz，2H），
3.50（m，2H），
2.75－3.20（m，5H），
2.21（s，3H），2.13（m，2H），
2.01（五重線，J＝6.2Hz，2H），
1.10（t，J＝6.9Hz，3H），
質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）
計算$C_{30}H_{39}N_5O_7S_2$：646.2（M＋H）。
實驗值：646.0。

實施例70

3－〔5－甲基－3－（2－（N－苄基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽

a）N－｛3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－苄基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝酞醯亞胺：根據實施例68步驟c之方式自N'－苄基－N，N－二甲基乙二胺製備主要化合物，產率100％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（265）

8.26（d，J＝7.8Hz，1H），
8.18（d，J＝7.8Hz，1H），
7.83（m，2H），7.76（m，2H），
7.67（t，J＝7.6Hz，1H），
7.32（m，5H），6.62（s，2H），
6.55（s，1H），4.63（s，3H），
4.35（t，J＝6.3Hz，2H），
4.10（t，J＝6.1Hz，2H），
3.65（t，J＝6.8Hz，2H），
2.55（t，J＝6.8Hz，2H），
2.33（s，6H），2.25（s，3H），
2.17（五重線，J＝6.2Hz，2H）。

b）N－{3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－苄基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胺：根據實施例68步驟d之方式自先前步驟製備之N－{3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－苄基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}酞醯亞胺製備主要化合物，產率95%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
8.36（d，J＝7.8Hz，1H），
8.16（d，J＝7.8Hz，1H），
7.73（t，J＝7.7Hz，1H），
7.63（t，J＝7.7Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（66）

7．31（m，5H），6．62（s，1H），
6．59（s，2H），5．37（br s，2H），
4．68（s，2H），
3．92（t，J＝6．3Hz，2H），
3．78（t，J＝6．2Hz，2H），
3．38（t，J＝7．0Hz，2H），
2．26（t，J＝7．1Hz，2H），
2．23（s，3H），2．06（s，6H），
1．99（五重線，J＝6．2Hz，2H）。

c）3－〔5－甲基－3－（2－（N－苄基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽：根據實施例1步驟f之方式自先前步驟製備之N－｛3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－苄基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胺製備主要化合物，產率76%。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
11．98（br s，2H），
8．18（t，J＝7．7Hz，1H），
8．16（d，J＝7．7Hz，1H），
7．96（t，J＝7．7Hz，1H），
7．89（t，J＝7．7Hz，1H），
7．69（br s，4H），
7．34（m，5H），6．76（s，1H），
6．55（s，1H），6．51（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（67）

4．64（s，2H），

3．98（t，J＝6．2Hz，2H），

3．89（t，J＝6．3Hz，2H），

3．69（t，J＝7．1Hz，2H），

2．85（br s，2H），

2．51（s，6H），2．22（s，3H），

2．01（五重線，J＝6．3Hz，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{28}H_{37}N_5O_7S_2$：620．2（M＋H），

642．2（M＋Na）。

實驗值：620．2，642．1。

實施例71

｛3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（1－甲基－4－六氫吡啶基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍二鹽酸鹽

a）N－｛3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－甲基－N－（1－甲基－4－六氫吡啶基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝酞醯亞胺：根據實施例68步驟c之方式自1－甲基－4－（甲基胺基）六氫吡啶製備主要化合物，產率96％。，

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．33（d，J＝7．8Hz，1H），

8．14（d，J＝7．9Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（68）

7．83（m，3H），7．78（m，3H），
7．69（t，J＝7．6Hz，1H），
6．63（s，1H），6．54（s，1H），
6．51（s，1H），4．61（m，1H），
4．36（t，J＝6．1Hz，2H），
4．10（t，J＝6．1Hz，2H），
4．39（m，2H），
2．92（t，J＝12．0Hz，2H），
2．79（s，3H），2．74（s，3H），
2．55（m，2H），2．24（s，3H），
2．17（五重線，J＝6．1Hz，2H），
1．99（m，2H）。

b）N－{3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－甲基－N－（1－甲基－4－六氫吡啶基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胺：根據實施例68步驟d之方式自先前步驟製備之N－{3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－甲基－N－（1－甲基－4－六氫吡啶基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}酞醯亞胺製備主要化合物，產率88％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
8．30（d，J＝7．9Hz，1H），
8．13（d，J＝7．9Hz，1H），
7．78（t，J＝7．6Hz，1H），
7．64（t，J＝7．6Hz，1H），
6．58（s，1H），6．56（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（69）

6.54（s，1H），5.36（br s，2H），
4.06（m，1H），
3.91（t，J＝6.3Hz，2H），
3.79（t，J＝6.2Hz，2H），
2.90（m，2H），2.83（s，3H），
2.28（s，3H），2.23（s，3H），
2.11（m，2H），
1.99（五重線，J＝6.1Hz，2H），
1.84（m，2H），1.68（m，2H）。

c）N－{3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－甲基－N－（1－甲基－4－六氫吡啶基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基〕丙氧基}胍二鹽酸鹽：根據實施例1步驟f之方式自先前步驟製備之N－{3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－甲基－N－（1－甲基－4－六氫吡啶基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}酞醯亞胺製備主要化合物，產率76%。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
8.25（d，J＝7.9Hz，1H），
8.15（d，J＝7.9Hz，1H），
8.02（t，J＝7.6Hz，1H），
7.89（t，J＝7.7Hz，1H），
7.37（br s，4H），
6.75（s，1H），6.53（s，1H），
6.47（s，1H），
4.07（m，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（70）

3．97（t，J＝6．3Hz，2H），

3．87（t，J＝6．3Hz，2H），

3．22（m，2H），3．17（s，3H），

2．79（s，3H），

2．72（t，J＝12．0Hz，2H），

2．22（s，3H），

1．99（五重線，J＝6．3Hz，4H），

1．60（m，2H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{21}H_{35}N_5O_7S_2$：570．2（M＋H），

592．2（M＋Na）。

實驗值：570．1，592．1。

實施例72

3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（3－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽

a）N－｛3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－甲基－N－（3－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝酞醯亞胺：根據實施例68步驟c之方式自3－（甲基胺基甲基）批啶製備主要化合物，產率88％。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．56（m，2H），

8．35（d，J＝7．9Hz，1H），

8．21（d，J＝7．9Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（71）

7．69－7．86（m，7H），

7．32（m，1H），6．64（s，1H），

6．62（s，1H），6．54（s，1H），

4．61（s，2H），

4．36（t，J＝6．1Hz，2H），

4．11（t，J＝6．1Hz，2H），

2．77（s，3H），2．26（s，3H），

2．18（五重線，J＝6．1Hz，2H）。

b）3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－甲基－N－（3－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺：根據實施例68步驟d之方式自先前步驟製備之N－｛3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－甲基－N－（3－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝酞醯亞胺製備主要化合物，產率90％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．56（m，2H），

8．34（d，J＝7．9Hz，1H），

8．20（d，J＝7．9Hz，1H），

7．81（t，J＝7．7Hz，2H），

7．70（t，J＝7．7Hz，1H），

7．32（m，1H），6．60（s，1H），

6．58（s，1H），6．57（s，1H），

4．60（s，2H），

3．93（t，J＝6．3Hz，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（72）

3．78（t，J＝6．1Hz，2H），

2．77（s，3H），2．24（s，3H），

2．00（五重線，J＝6．2Hz，2H）。

c）3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－甲基－N－（3－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽：根據實施例1步驟f之方式自先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－甲基－N－（3－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺製備主要化合物，產率76％。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

8．78（t，J＝5．2Hz，2H），

8．23（m，3H），

8．06（t，J＝7．7Hz，1H），

7．94（t，J＝7．7Hz，1H），

7．88（t，J＝7．9Hz，1H），

7．71（br s，4H），6．75（s，1H），

6．55（s，1H），6．51（s，1H），

4．72（s，2H），

3．99（t，J＝6．3Hz，2H），

3．90（t，J＝6．4Hz，2H），

2．88（s，3H），2．22（s，3H），

2．01（五重線，J＝6．4Hz，2H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{24}H_{29}N_5O_7S_2$：564．2（M＋H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（73）

５８６．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：５６４．１，５８６．２。

實施例７３

３－〔５－甲基－３－（２－（Ｎ－乙基－Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽

ａ）３－〔５－甲基－３－〔（２－（Ｎ－乙基－Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝酞醯亞胺：根據實施例６８步驟ｃ之方式自Ｎ，Ｎ－二甲基－Ｎ‘－乙基乙二胺製備主要化合物，產率１００％。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

８．２７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），

８．１８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），

７．７５－７．８６（ｍ，５Ｈ），

７．６９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

６．６１（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），

６．５２（ｓ，１Ｈ），

４．３６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

４．１０（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），

３．８１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），

３．４５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），

３．００（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（74）

2．59（s，6H），2．24（s，3H），

2．17（五重線，J＝6．1Hz，2H），

1．21（t，J＝7．1Hz，3H）。

b）3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－乙基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺：根據實施例68步驟d之方式自先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－〔（2－（N－乙基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基〕酞醯亞胺製備主要化合物，產率97％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．32（d，J＝7．9Hz，1H），

8．15（d，J＝7．9Hz，1H），

7．76（t，1H，J＝7．7Hz，1H），

7．63（t，J＝27．7Hz，1H），

6．60（s，1H），6．58（s，1H），

6．57（s，1H），

5．39（br　s，2H），

3．92（t，J＝6．3Hz，2H），

3．78（t，J＝6．1Hz，2H），

3．49（m，4H），

2．46（t，J＝7．1Hz，2H），

2．23（s，3H），2．21（s，6H），

1．99（五重線，J＝6．2Hz，2H），

1．16（t，J＝7．1Hz，3H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（75）

c）3－〔5－甲基－3－（2－（N－乙基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽：根據實施例1步驟f之方式自先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－（2－（N－乙基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺製備主要化合物，產率52%。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

8.19（d，J＝7.8Hz，1H），

8.17（d，J＝7.8Hz，1H），

8.03（t，J＝7.7Hz，1H），

7.90（t，J＝7.7Hz，1H），

7.69（br s，4H），

6.75（s，1H），6.53（s，1H），

6.50（s，1H），

3.98（t，J＝6.2Hz，2H），

3.90（t，J＝6.3Hz，2H），

3.78（t，J＝7.0Hz，2H），

3.44（q，J＝7.1Hz，2H），

3.30（t，J＝7.3Hz，2H），

2.79（s，6H），2.22（s，3H），

2.02（五重線，J＝6.3Hz，2H），

1.09（t，J＝7.1Hz，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{23}H_{35}N_5O_7S_2$：558.2（M＋H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（76）

５８０．２（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：５５８．２，５８０．３。

實施例７４

３－〔５－甲基－３－（２－（２－（４－嗎啉基）乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽

ａ）３－〔５－甲基－３－（２－（２－（４－嗎啉基）乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺：根據實施例６８步驟ｃ之方式自４－（２－胺基乙基）嗎啉製備主要化合物，產率９６％。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

８．３７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

８．０８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

７．７５－７．８６（ｍ，５Ｈ），

７．７０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

６．６８（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），

６．５８（ｓ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），

４．３６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），

４．１１（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），

３．８９（ｍ，６Ｈ），

３．４８（ｍ，６Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），

２．１８（五重線，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），

ｂ）３－〔５－甲基－３－（２－（２－（４－嗎啉基）乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺：根據實施例

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（77）

68步驟d之方式自先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－（2－（2－（4－嗎啉基）乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺製備主要化合物，產率96%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.36（d，J＝7.8Hz，1H），

8.06（d，J＝7.8Hz，1H），

7.81（t，J＝7.7Hz，1H），

7.66（t，J＝7.7Hz，1H），

6.68（s，1H），6.60（s，1H），

6.58（s，1H），6.56（s，1H），

3.90（t，J＝6.1Hz，2H），

3.79（t，J＝6.1Hz，2H），

3.67（br s，4H），

3.14（br s，2H），

2.36（m，6H），2.23（s，3H），

1.99（五重線，J＝6.2Hz，2H）。

c）3－〔5－甲基－3－（2－（2－（4－嗎啉基）乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽：根據實施例1步驟f之方式自先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－（2－（2－（4－嗎啉基）乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺製備主要化合物，產率60%。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

8.28（d，J＝7.8Hz，1H），

8.11（d，J＝7.8Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（78）

8.05（t，J＝7.7Hz，1H），

7.95（br s，1H），

7.90（t，J＝7.7Hz，1H），

7.72（br s，4H），

6.76（s，1H），

6.55（s，1H），6.50（s，1H），

3.98（t，J＝6.3Hz，2H），

3.91（t，J＝6.3Hz，2H），

3.79（m，4H），3.25（br s，4H），

3.17（m，4H），2.23（s，3H），

2.02（五重線，J＝6.3Hz，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{23}H_{33}N_5O_8S_2$：572.2（M＋H），

594.2（M＋Na）。

實驗值：572.3，594.4。

實施例75

3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺：根據實施例68步驟c之方式自N，N，N'－三甲基乙二胺製備主要化合物，產率98%，不加以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（79）

定性而直接使用。

b）3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺：根據實施例68步驟d之方式自先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺製備主要化合物，產率66%，不加以定性而直接使用。

c）3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺（94mg，0.19mmol）與1H－吡唑－1－羰基脒鹽酸鹽（57mg，0.39mmol）於N，N－二甲基甲醯胺（8ml）中之混合物於室溫下攪拌18小時，之後於真空中濃縮。殘留物溶於稀HCl（PH3），以二乙醚洗滌，以$NaHCO_3$水溶液鹼化，並以CH_2Cl_2萃取。CH_2Cl_2層以PH7緩衝劑及鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並過濾。濾液以HCl－甲醇酸化，濃縮產生主要化合物之白色固體（100mg，92%）。

^1H-NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.20（m，2H），

7.93（td，1H，J＝7.7，1.4Hz），

7.78（td，1H，J＝7.7，1.2Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（280）

6．62（m，2H），

6．51（t，1H，J＝2．2Hz），

4．05（t，2H，J＝6．1Hz），

3．99（t，2H，J＝6．0Hz），

3．87（t，2H，J＝6．9Hz），

3．44（t，2H，J＝6．9Hz），

3．04（s，3H），2．96（s，6H），

2．27（s，3H），2．10（m，，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{22}H_{33}N_5O_7S_2$：544．2（M＋H）。

實驗值：544．0。

實施例76

3－〔5－甲基－3－（2－（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍

a）3－〔5－甲基－3－（2－（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺：根據實施例68步驟c之方式自4－（1－吡咯啶基）六氫吡啶製備主要化合物，產率99％，不加以定性而直接使用。

b）3－〔5－甲基－3－（2－（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺：根據實施例68步驟d之方式自先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－（2－（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（81）

磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺製備主要化合物，產率６６％，不加以定性而直接使用。

ｃ）３－〔５－甲基－３－（２－（４－（吡咯啶－１－基）六氫吡啶－１－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍：根據實施例７５步驟ｃ之方式自先前步驟製備之３－〔５－甲基－３－（２－（４－（吡咯啶－１－基）六氫吡啶－１－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺製備主要化合物，產率７６％（不以Ｈｃｌ－甲醇酸化）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

８．２５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９，１．３Ｈｚ），

８．１７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９，１．４Ｈｚ），

７．７８（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７，１．４Ｈｚ），

７．６６（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７，１．４Ｈｚ），

６．５９（ｍ，２Ｈ），

６．５４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），

３．９２（ｍ，６Ｈ），２．９３（ｍ，２Ｈ），

２．５９（ｍ，４Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），

１．９９（ｍ，５Ｈ），１．７９（ｍ，４Ｈ），

１．６５（ｍ，２Ｈ）。

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算Ｃ$_{26}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{2}$：５９６．２（Ｍ＋Ｈ）。

實驗值：５９５．９。

實施例７７

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（82）

3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙氧基羰基－1－六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

a）3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙氧基羰基－1－六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺：根據實施例68步驟c之方式自N－六氫吡嗪羧酸乙酯製備主要化合物，產率97%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.29（dd，1H，J＝7.9，1.4Hz），

8.18（dd，1H，J＝7.8，1.4Hz），

7.81（m，5H），

7.70（td，1H，J＝7.7，1.4Hz），

6.63（m，1H），6.58（m，1H），

6.49（t，1H，J＝2.2Hz），

4.12（m，4H），3.55（m，1H），

3.36（br s，4H），

2.25（s，3H），

2.18（五重線，2H，J＝6.1Hz），

1.24（t，3H，J＝7.1Hz）。

b）3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙氧基羰基－1－六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺：根據實施例68步驟d之方式自先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙氧基羰基－1－六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺製備主要化合物，定量產率，不加以定性而直接使用。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（83）

c）3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙氧基羰基－1－六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：根據實施例75步驟c之方式自先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙氧基羰基－1－六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺製備主要化合物，產率78%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.24（d，1H，J＝7.6Hz），

8.18（d，1H，J＝7.6Hz），

7.84（t，1H，J＝7.5Hz），

7.73（t，1H，J＝7.5Hz），

6.58（br s，2H），

6.50（s，1H），

4.11（q，2H，J＝7.1Hz），

4.07（m，2H），3.96（m，2H），

3.55（m，4H），3.34（m，4H），

2.23（s，，3H），2.08（m，，2H），

1.23（t，3H，J＝7.1Hz），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{21}H_{33}N_5O_9S_2$：600.2，（M＋H），

622.6（M＋Na）。

實驗值：600.3，622.2。

實施例78

3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（3－（N，N

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（84）

－二甲基胺基）丙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍

a）3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（3－（N，N－二甲基胺基）丙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺：根據實施例68步驟c之方式自N，N，N'－三甲基－1，3－丙二胺製備主要化合物，產率97%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.23（dd，1H，J＝7.9，1.3Hz），

8.16（dd，1H，J＝7.9，1.4Hz），

7.81（m，5H），

7.66（td，1H，J＝7.7，1.4Hz），

6.61（m，2H），

6.53（t，1H，J＝2.1Hz），

4.36（t，2H，J＝6.2Hz），

4.10（t，2H，J＝6.1Hz），

3.39（t，2H，J＝7.3Hz），

2.95（s，3H），2.32（m，2H），

2.24（s，3H），2.21（s，6H），

2.16（m，，2H），

1.80（m，2H）。

b）3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（3－（N，N－二甲基胺基）丙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺：根據實施例68步驟d之方式自先前步驟製備

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（85）

之3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（3－（N，N－二甲基胺基）丙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺製備主要化合物，定量產率，不加以定性而直接使用。

c）3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（3－（N，N－二甲基胺基）丙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍：根據實施例75步驟c之方式自先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（3－（N，N－二甲基胺基）丙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺製備主要化合物，產率78％（不以HCl－甲醇酸化）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$／CD_3OD）δ

8.18（dd，1H，J＝5.2，1.4Hz），

8.15（dd，1H，J＝5.2，1.4Hz），

7.83（td，1H，J＝7.7，1.4Hz），

7.70（td，1H，J＝7.7，1.4Hz），

6.60（m，1H），6.57（m，1H），

6.52（t，1H，J＝2.2Hz），

3.95（t，2H，J＝6.3Hz），

3.92（t，2H，J＝6.1Hz），

3.37（m，2H），2.95（s，3H），

2.38（m，2H），2.27（s，6H），

2.24（s，3H），

2.03（五重線，2H，J＝6.2Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（286）

1．81（五重線，2H，J＝7．4Hz），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{23}H_{35}N_5O_7S_2$：558．2（M＋H）。

實驗值：558．0。

實施例79

3－〔5－甲基－3－（2－（4－吡啶基甲基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍

a）3－〔5－甲基－3－（2－（4－吡啶基甲基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺：根據實施例68步驟c之方式自4－（胺基甲基）吡啶製備主要化合物，產率97％。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．46（dd，2H，J＝4．5，1．6Hz），

8．23（dd，1H，J＝7．7，1．5Hz），

8．04（dd，1H，J＝7．7，1．5Hz），

7．84（m，2H），7．75（m，3H），

7．65（td，1H，J＝7．6，1．5Hz），

7．16（dd，2H，J＝4．5，1．5Hz），

6．64（br s，1H），6．62（s，1H），

6．59（br s，1H），

6．54（t，1H，J＝2．2Hz），

4．36（t，2H，J＝6．1Hz），

4．22（d，2H，J＝6．6Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（87）

4．10（t，2H，J＝6．1Hz），

2．24（s，3H），

2．17（五重線，2H，J＝6．1Hz）。

b）3－〔5－甲基－3－（2－（4－吡啶基甲基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺：根據實施例68步驟d之方式自先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－（2－（4－吡啶基甲基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基酞醯亞胺製備主要化合物，定量產率，不加以定性而直接使用。

c）3－〔5－甲基－3－（2－（4－吡啶基甲基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍：根據實施例75步驟c之方式自先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－（2－（4－吡啶基甲基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胺製備主要化合物，產率78％（不以HCl－甲醇酸化）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．46（dd，2H，J＝4．5，1．6Hz），

8．21（dd，1H，J＝7．8，1．4Hz），

8．03（dd，1H，J＝7．7，1．4Hz），

7．73（td，1H，J＝7．6，1．5Hz），

7．64（td，1H，J＝7．7，1．4Hz），

7．15（m，2H），6．60（br s，1H），

6．58（br s，1H），

6．54（t，1H，J＝2．1Hz），

4．22（s，2H），3．95（m，4H），

2．23（s，3H），2．02（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（88）

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{22}H_{31}N_5O_7S_2$：５５０．１（Ｍ＋Ｈ），

５７２．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：５５０．２，５７２．１。

實施例８０

Ｎ－甲基－Ｎ－｛３－〔５－甲基－３－（２－甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽

ａ）Ｎ，Ｎ'－（雙－第三丁氧基羰基）－Ｎ″－｛３－〔５－甲基－３－（２－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：根據實施例１９步驟ｂ之方式自２－甲基磺醯基苯磺醯氯製備主要化合物，產率７０％。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

９．０８（ｓ，１Ｈ），

８．４５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

８．１０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

７．８８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．７４（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

７．７０（ｓ，１Ｈ），６．５９（ｓ，２Ｈ），

６．５４（ｓ，１Ｈ），

４．１８（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

３．９４（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），

３．４５（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），

２．１０（五重線，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（89）

1.49（s，18H）。

b）N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－N″－甲基－N″－｛3－〔5－甲基－3－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍：先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－N″－｛3－〔5－甲基－3－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍（220mg，0.334mmol）、三苯膦（105mg，0.4mmol）及無水甲醇（13mg，17ml，0.4mmol）之溶液中添加偶氮基二羧酸二乙酯（70mg，0.4mmol）。混合物於室溫下攪拌4小時。於真空中蒸發溶劑後，殘留物於Waters Sep－Pak（10g二氧化矽，二氯甲烷至於二氯甲烷中之2%乙酸乙酯）純化產生主要化合物之無色油（100mg，45%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.45（d，J＝7.8Hz，1H），

8.13（d，J＝7.8Hz，1H），

7.88（t，J＝7.7Hz，1H），

7.75（t，J＝7.7Hz，1H），

7.30（s，1H），6.60（s，1H），

6.59（s，1H），6.58（s，1H），

4.17（t，J＝6.1Hz，2H），

3.94（t，J＝6.1Hz，2H），

3.45（s，3H），3.09（s，3H），

2.24（s，3H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（90）

2．10（五重線，J＝6．2Hz，2H），

1．48（s，9H），

1．44（s，9H）。

c）N－甲基－N－｛3－〔5－甲基－3－（2－甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍鹽酸鹽：根據實施例20步驟i之方式自先前步驟製備之N，N'－（雙－第三丁氧基羰基）－N″－甲基－N″－｛3－〔5－甲基－3－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基｝胍製備主要化合物，產率89％。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

11．00（s，1H），

8．37（d，J＝7．9Hz，1H），

8．13（d，J＝7．9hZ，1H），

8．11（t，J＝7．7Hz，1H），

7．96（t，J＝7．7Hz，1H），

7．53（br　s，3H），

6．75（s，1H），

6．54（s，1H），

6．50（s，1H），

3．98（t，J＝6．2Hz，2H），

3．87（t，J＝6．2Hz，2H），

3．47（s，3H），2．72（s，3H），

2．22（s，3H），

2．00（五重線，J＝6．3Hz，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（91）

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{19}H_{25}N_3O_7S_2$：

４７２．１（Ｍ＋Ｈ），４９４．１（Ｍ＋Ｎａ）。

實驗值：４７２．１，４９４．０。

實施例８１

３－〔３－甲基－５－（Ｎ－甲基－２－（甲基磺醯基）苯基磺醯基胺基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

ａ）２－溴－２－甲基丙醯胺：２－溴－２－甲基丙醯氯（１１ｍｌ）於輕石油醚（２５０ｍｌ）中之劇烈攪拌溶液中分批添加氨水溶液（５０ｍｌ）。再持續攪拌３０分鐘，收集形成之沉澱物，以水洗滌（２ｘ５０ｍｌ）產生主要化合物之白色固體（１４．１ｇ，９６％），不加純化而直接用於後續步驟。

ｂ）（３－苄氧基－５－甲基）苯氧基－２－甲基丙醯胺：實施例２０步驟ａ所製備之３－苄氧－５－甲基酚（２．１４ｇ，１０ｍｍｏｌ）攪拌於含有氫化鈉（２６５ｍｇ，１１ｍｍｏｌ）之無水１，４－二噁烷（５０ｍｌ）中。添加步驟ｂ所製備之２－溴－２－甲基丙醯胺（１．６６ｇ，１０ｍｍｏｌ），反應混合物加熱至８０℃歷經６小時。冷卻後，過濾沉澱之溴化鈉，濾液於真空中濃縮。殘留物以快速管柱層析純化（於二氯甲烷中７％乙酸乙酯）產生主要化合物之淡黃色固體（２．５０ｇ，８３％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．４０（ｍ，５Ｈ），６．６１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（92）

6．54（s，1H），6．38（s，2H），
5．69（br s，1H），5．29（s，2H），
2．28（s，3H），1．97（s，3H），
1．52（s，3H）。

c）N－1－（3－苄氧－5－甲基苯基）－2－羥基－2－甲基丙醯胺：先前步驟所製備之（3－苄氧基－5－甲基）苯氧基－2－甲基丙醯胺（1．50g，5．0mmol）於1，3－二甲基－3，4，5，6－四氫－2（1H）－嘧啶酮（DMPU）（2ml）及N，N－二甲基甲醯胺（18ml）中之溶液中添加氫化鈉（360mg，15mmol），混合物加熱至100℃歷經3小時。溶液倒入水（200ml）中並以乙酸乙酯（3x100ml）萃取。有機相以水（3x100ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥，於真空中濃縮。殘留物以快速管柱層析純化（於二氯甲烷中5%乙酸乙酯）產生主要化合物之白色固體（870mg，58%）。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
8．61（s，1H），7．42（m，5H），
7．28（s，1H），6．93（s，1H），
6．59（s，1H），5．05（s，2H），
2．30（s，3H），2．18（s，1H），
1．58（s，3H），1．56（s，3H）。

d）苄氧－5－甲基苯胺：先前步驟所製備之N－1－（3－苄氧－5－甲基苯基）－2－羥基－2－甲基丙醯胺（600mg，2．0mmol）與10N NaOH（25

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（293）

ml）及乙醇（10ml）混合，混合物加熱回流2日。冷卻至室溫後，混合物以水（60ml）稀釋，以二氯甲烷（3x60ml）萃取。二氯甲烷溶液以鹽水（2x50ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥。於真空中蒸發溶劑，殘留物以快速管柱層析純化（二氯甲烷）產生主要化合物之黃色油（265mg，61%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.37（m，5H），6.24（s，1H），

6.14（s，2H），5.00（s，2H），

3.59（br s，2H），

2.23（s，3H）。

e）3－苄氧基－5－甲基－1－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯基胺基苯：2－甲基磺醯基苯磺醯氯（765mg，3.0mmol）添加於先前步驟製備之3－苄氧基－5－甲基苯胺（640mg，3.0mmol）、N－甲基嗎啉（0.7ml）於二氯甲烷（20ml）中之溶液中。添加其他二氯甲烷（100ml）後，二氯甲烷溶液以飽和$NaHCO_3$（2x50ml）、10%HCl（2x50ml）、鹽水（2x50ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥。於真空中蒸發溶劑後，殘留物以快速管柱層析純化（3：1二氯甲烷：己烷）產生主要化合物之白色固體（700mg，83%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.28（d，J＝7.8Hz，1H），

8.03（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 294 ）

7．90（d，J＝7．8Hz，1H），
7．72（t，J＝7．6Hz，1H），
7．61（t，J＝7．6Hz，1H），
7．38（m，5H），6．69（s，1H），
6．65（s，1H），6．48（s，1H），
4．98（s，2H），3．48（s，3H），
2．18（s，3H）。

f）N－甲基－3－苄氧－5－甲基－1－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯基胺基苯：先前步驟製備之3－苄氧基－5－甲基－1－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯基胺基苯（1．1g，2．5mmol）、碘基甲烷（710mg，5．0mmol）及Cs_2CO_3（1．65g，5．0mmol）於乙晴（20ml）中混合。混合物於室溫下攪拌4小時。濾除固體，濾液於真空中蒸發。殘留物溶於乙酸乙酯（100ml）中，以飽和$NaHCO_3$（2x5ml）、鹽水（2x50ml）洗滌，並以Na_2SO_4乾燥。蒸發溶劑後，殘留物以快速管柱層析（二氯甲烷）純化產生主要化合物之黃色膠狀物（1．08g，98%）。

^1H-NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
8．37（d，J＝7．7Hz，1H），
7．68（t，J＝8．1Hz，2H），
7．51（t，J＝8．2Hz，1H），
7．37（m，5H），6．69（s，1H），
6．64（s，1H），6．58（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（95）

4.93（s，2H），3.45（s，3H），
3.40（s，3H），2.22（s，3H）。

g）3－甲基－5－（N－甲基－2－（甲基磺醯基）苯基磺醯基胺基）酚：N－甲基－3－苄氧－5－甲基－1－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯基胺基苯（1.07g，2.4mmol）與10%碳上鈀（110mg）於乙醇（20ml）中混合，混合物於氫（氣球）下攪拌2小時。經 Celite 過濾移除催化劑，濾液於真空中蒸發產生淡黃色油（680mg，80%），直接用於後續步驟而不加純化。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
8.38（d，J＝7.8Hz，1H），
7.75（d，J＝7.8Hz，1H），
7.72（t，J＝7.7Hz，1H），
7.57（t，J＝7.7Hz，1H），
6.55（s，2H），6.51（s，1H），
5.16（s，1H），3.46（s，3H），
3.39（s，3H），2.20（s，3H）。

h）3－｛5－甲基－3－（N－甲基－2－（甲基磺醯基）苯基磺醯基胺基）苯氧基｝丙醇：根據實施例20步驟b之方式自先前步驟製備之3－甲基－5－（N－甲基－2－（甲基磺醯基）苯基磺醯基胺基）酚製備主要化合物，產率91%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
8.39（d，J＝7.8Hz，1H），
7.72（t，J＝7.7Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（96）

7．57（t，J＝7．7Hz，1H），
6．62（s，1H），6．56（s，2H），
3．99（t，J＝6．0Hz，2H），
3．81（t，J＝6．0Hz，2H），
3．46（s，3H），
3．40（s，3H），2．22（s，3H），
1．97（五重線，J＝6．0Hz，2H）。

i）N－｛3－〔5－甲基－〔3－N'－甲基－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯基胺基〕苯氧基〕丙氧基｝酞醯亞胺：根據實施例1步驟d之方式自先前步驟製備之3－｛5－甲基－3－（N－甲基－2－（甲基磺醯基）苯基磺醯基胺基）苯氧基｝丙醇製備主要化合物，產率86%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
8．39（d，J＝7．9Hz，1H），
7．85（m，2H），7．77（m，3H），
7．72（t，J＝7．7Hz，2H），
7．57（t，J＝7．7Hz，1H），
6．62（s，1H），6．56（s，2H），
3．99（t，J＝6．0Hz，2H），
3．81（t，J＝6．0Hz，2H），
3．46（s，3H），
3．40（s，3H），2．22（s，3H），
1．97（五重線，J＝6．0Hz，2H），

j）3－〔5－甲基－3－〔N－甲基－（2－甲基磺醯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（97）

基）苯基磺醯基胺基〕苯氧基〕丙氧基胺：根據實施例1步驟e之方式自先前步驟製備之N－｛3－〔5－甲基－〔3－N'－甲基－（2－（甲基磺醯基）苯基磺醯基胺基〕苯氧基〕丙氧基｝酞醯亞胺製備主要化合物，產率89%。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.39（d，J＝7.9Hz，1H），

7.71（t，J＝7.9Hz，2H），

7.56（t，J＝7.8Hz，1H），

6.61（s，1H），6.56（s，1H），

6.53（s，1H），5.39（br s，2H），

3.91（t，J＝6.3Hz，2H），

3.79（t，J＝6.1Hz，2H），

3.46（s，3H），2.40（s，3H），

2.12（s，3H），

1.99（五重線，J＝6.2Hz，2H）。

k）3－〔3－甲基－5－〔N－甲基－2－（甲基磺醯基）苯基磺醯基胺基〕苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽：根據實施例1步驟f之方式自先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－〔N－甲基－2－（甲基磺醯基）苯基磺醯基胺基〕苯氧基〕丙氧基胺製備主要化合物，產率85%。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

8.29（d，J＝7.8Hz，1H），

7.95（t，J＝7.7Hz，1H），

7.86（t，J＝7.7Hz，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（98）

7．82（t，J＝7．8Hz，1H），

7．71（br s，4H），

6．71（s，1H），

6．63（s，1H），6．59（s，1H），

3．98（t，J＝6．3Hz，2H），

3．91（t，J＝6．3Hz，2H），

3．42（s，3H），3．32（s，3H），

2．21（s，3H），

2．02（五重線，J＝6．2Hz，2H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{19}H_{26}N_1O_6S_2$：471．1（M＋H），

493．1（M＋Na）。

實驗值：471．1，492．9。

實施例82

3－〔3－（2－氯苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙基胺基胍二乙酸鹽

a）3－〔3－（2－氯苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醛：三氧化硫吡啶複合物（847mg，5．36mmol）添加於實施例1步驟c所製備之619mg（1．74mmol）3－〔3－（2－氯苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醇、411ul（3．23mmol）N，N－二異丙基乙胺及230ul（3．0mmol）二甲基亞碸於二氯甲烷（10ml）中之溶液中。反應混合物於室溫下攪拌1小

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（99）

時，以１０％檸檬酸（２０ｍｌ）驟冷。反應混合物以二乙醚（３ｘ３０ｍｌ）萃取，乾燥（ＭｇＳＯ$_4$），以快速層析純化（二乙醚／石油醚（２：１至４：１））產生２８９ｍｇ（４７％產率）之主要化合物之無色油。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

９．８３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．４Ｈｚ），

７．９７（ｄｄ，１Ｈ），

７．５６－７．６５（ｍ，２Ｈ），

７．３５－７．４２（ｍ，１Ｈ），

６．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．５７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．４９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

４．１９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），

２．８６（ｄｔ，２Ｈ，Ｊ＝６，１．４Ｈｚ）及

２．２５（ｓ，１Ｈ）。

ｂ）２－〔２－〔３－（２－氯苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕乙基－１－亞甲基〕嗪碳化亞胺基醯胺鹽酸鹽：先前步驟製備之２８９ｍｇ（０．８２ｍｍｏｌ）３－〔３－（２－氯苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙醛、２２３ｍｇ（１．６２ｍｍｏｌ）胺基胍硝酸鹽、及２００ｕｌ（０．８０ｍｍｏｌ）４Ｎ　Ｈｃｌ／二噁烷於１０ｍｌ水中之溶液於室溫下攪拌隔夜。反應混合物以１０ｍｌ水處理並攪拌１５分鐘。反應混合物以１．２ｍｌ　２Ｎ氫氧化鈉處理，隨之萃取於二氯甲烷（３ｘ２０ｍｌ）中。有機相以水（３ｘ２０ｍｌ）洗滌，乾

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（100）

燥（K_2SO_4）並濃縮產生321mg粗產物游離鹼。殘留物溶於二氯甲烷（1ml），以800ul（3.2mmol）4N HCl／二噁烷溶液處理。移除溶劑，產物自二氯甲烷／乙醚／己烷碾製產生190mg主要化合物之無色固體。

^{1}H-NMR（300MHz，DMSO-d_6）δ

11.58（br s，1H），

7.95（dd，1H，J=7.9，1.5Hz），

7.9-7.80（m，2H），

7.52-7.61（m，6H），

6.77（s，1H），

6.49）s，1H），

6.46（br t，1H，J=2.2Hz），

4.14（t，2H），2.67（q，2H），及

2.21（s，3H），

質譜（MALDI-TOF，α-氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{17}H_{19}ClN_4O_4S$：411.1（M+H），

實驗值：411.1。

c）〔3-〔3-（2-氯苯基磺醯氧基）-5-甲基苯氧基〕丙基胺基〕胍二乙酸鹽：300mg先前步驟製備之2-〔2-〔3-（2-氯苯基磺醯氧基）-5-甲基苯氧基〕乙基-1-亞甲基〕嗪碳化亞胺基醯胺鹽酸鹽於四氫呋喃（2ml）中添加3ml 2N硼氫化鋰四氫呋喃溶液。反應混合物攪拌隔夜，以2N氫氧化鈉驟冷，萃取於二氯甲烷中。將有機相乾燥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（301）

（K_2CO_3）並濃縮。殘留物溶於二氯甲烷中，以1ml冰醋酸處理。溶液於真空中濃縮。殘留物與另一份使用300mg2－〔2－〔3－（2－氯苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕乙基－1－亞甲基〕嗪碳化亞胺基醯胺鹽酸鹽所製備之粗產物一起純化，使用快速層析，以二氯甲烷／甲醇／乙酸（85：9.5：1.5至78：19：3）洗提，產生222mg膠狀主要化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CD_3OD）δ

7.92（dd，1H），

7.67－7.77（m，2H），

7.44－7.51（ddd，1H），

6.66－6.68（m，1H），

6.47－6.48（m，2H），

3.97（t，2H，J＝6Hz），

2.94（t，2H，J＝7Hz），

2.21（s，3H），1.91（五重線，2H），

1.91（s，6H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{17}H_{21}ClN_4O_4S$：413.1（M＋H）。

實驗值：413.1。

實施例83

3－〔5－甲基－3－（2－三氟甲基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙基胺基胍鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（102）

a）5－甲基－3－（2－三氟甲基苯基磺醯氧基）酚：5－甲基間苯二酚單水合物（2.84g，20.0mmol）及2－三氟甲基苯磺醯氯（4.90g，20.0mmol）於飽和$NaHCO_3$（70ml）及二乙醚（70ml）中混合。雙相混合物於室溫下劇烈攪拌隔夜。反應混合物以水（100ml）驟冷並萃取於乙酸乙酯（3x80ml）中。有機相以鹽水（2x50ml）洗滌並以Na_2SO_4乾燥。於真空中移除溶劑後，殘留物以快速管柱層析純化（二氯甲烷至於二氯甲烷中之2%乙酸乙酯）產生主要化合物之白色固體（3.65g，55%）。

^1H-NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.12（d，J＝8.0Hz，1H），

7.98（d，J＝7.9Hz，1H），

7.80（t，J＝8.2Hz，1H），

7.69（t，J＝7.8Hz，1H），

6.55（s，1H），6.48（s，1H），

6.39（s，1H），5.11（s，1H），

2.23（s，3H）。

b）3－〔5－甲基－3－（2－三氟甲基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙醇：先前步驟製備之5－甲基－3－（2－三氟甲基苯基磺醯氧基）酚（665mg，2.0mmol）、三－N－丁基膦（607mg，3.0mmol）及丙二醇（760mg，10mmol）於四氫呋喃（20ml）中之溶液中添加1，1'－（偶氮基二羰基）二六氫吡啶（757mg，3.0

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（03）

mmol）。混合物於室溫下攪拌隔夜。於混合物中添加己烷（30ml）過濾移除沉澱物，濾液於真空中蒸發，殘留物快速管柱層析純化（2：1己烷／乙酸乙酯）產生主要化合物之無色油（745mg，94%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.13（d，J＝7.2Hz，1H），

7.99（d，J＝7.2Hz，1H），

7.80（t，J＝7.6Hz，1H），

7.70（t，J＝7.3Hz，1H），

6.63（s，1H），6.48（s，1H），

6.46（s，1H），

4.02（t，J＝6.0Hz，2H），

3.81（m，2H），2.25（s，3H），

1.99（m，2H），1.61（s，1H）。

c）3－〔5－甲基－3－（2－三氟甲基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙醛：將三氧化硫吡啶複合物（1.12mg，7.0mmol）添加於先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－（2－三氟甲基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙醇（700mg，1.8mmol）、N，N－二異丙基乙胺（0.7ml，5.5mmol）及二甲基亞碸（0.4ml，5.6mmol）於CH_2Cl_2（20ml）中之溶液中。反應混合物於室溫下攪拌1小時，以10%檸檬酸（50ml）驟冷。混合物萃取於二氯甲烷（3x50ml）中，二氯甲烷溶液以10%檸檬酸（40ml）洗滌並以Na_2SO_4乾燥。於真空中移除溶劑後，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（304）

殘留物以快速管柱層析純化（CH_2Cl_2）產生主要化合物之無色油（595mg，85%）。

^1H-NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.84（s，1H），

8.13（d，J＝7.5Hz，1H），

7.99（d，J＝7.5Hz，1H），

7.80（t，J＝7.6Hz，1H），

7.70（t，J＝7.3Hz，1H），

6.62（s，1H），6.51（s，1H），

6.45（s，1H），

4.21（t，J＝6.0Hz，2H），

2.87（t，J＝6.0Hz，2H），

2.25（s，3H）。

d）2－〔2－〔5－甲基－3－（2－三氟甲基苯基磺醯氧基）苯氧基〕乙基－1－亞甲基〕嗪碳化亞胺醯胺硝酸鹽：先前步驟製備之3－〔5－甲基－3－（2－三氟甲基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙醛（583mg，1.5mmol）及胺基胍硝酸鹽（412mg，3.0mmol）於乙醇（10ml）中之溶液於室溫下攪拌隔夜。於反應混合物中添加水（50ml）。收集沉澱物，以水（2x30ml）及二乙醚（2x30ml）洗滌，於高度真空下乾燥產生主要化合物之無色固體（465mg，61%）。

^1H-NMR（300MHz，$DMSO-d_6$）δ

8.19（t，J＝7.7Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（105）

8.11（d，J＝7.8Hz，1H），

8.06（t，J＝7.6Hz，1H），

7.94（t，J＝7.6Hz，1H），

7.74（br s，1H），

7.55（br s，4H），

4.14（t，J＝6.3Hz，2H），

2.68（t，J＝9.0Hz，2H），

2.21（s，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{18}H_{19}F_3N_4O_4S$：445.1（M＋H），

467.1（M＋Na）。

實驗值：445.0，466.8。

e）3－〔5－甲基－3－（2－三氟甲基苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙基胺基〕胍鹽酸鹽：2－〔2－〔5－甲基－3－（2－三氟甲基苯基磺醯氧基）苯氧基〕乙基－1－亞甲基〕嗪碳化亞胺醯胺硝酸鹽（76mg，0.15mmol）及碳上鈀（10mg）於乙醇（5ml）中之混合物於氫（氣球）下攪拌隔夜。經 Celite 過濾移除催化劑。蒸發溶劑後，殘留物溶於二氯甲烷（50ml），以2N NaOH（10ml）及鹽水（10ml）洗滌，以K_2CO_3乾燥。移除二氯甲烷後，殘留物溶於HCl－甲醇（10ml）並濃縮。殘留物以快速管柱層析純化（於二氯甲烷中10%甲醇）產生主要化合物之無色泡沫狀物質（38mg，47%）。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（306）

8.90（s，1H），

8.19（d，J＝7.7Hz，1H），

8.11（d，J＝7.8Hz，1H），

8.06（d，J＝7.6Hz，1H），

7.94（d，J＝7.6Hz，1H），

6.90－7.70（m，4H），

6.76（s，1H），6.41（s，2H），

5.29（br s，1H），

3.99（d，J＝9.0Hz，2H），

2.82（m，2H），2.20（s，3H），

1.78（m，2H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{18}H_{21}F_3N_1O_1S$：447.1（M＋H）。

實驗值：446.9。

實施例84

〔3－〔3－（5－氯苯硫基－2－磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙基胺基〕胍乙酸鹽

a）3－〔3－（5－氯苯硫基－2－磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醛：實施例5步驟b製備之3－〔3－（5－氯苯硫基－2－磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醇（1.77g，4.88mmol）於含有二甲基亞碸（760ul，9.08mmol）及N，N－二異丙基乙胺（4ml，23mmol）之二氯甲烷（30ml）中之溶液於0℃下緩緩添加三氧化硫吡

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（07）

啶複合物（1.55g，9.8mmol）。反應混合物攪拌20分鐘，以過量5%檸檬酸（對PH試紙呈酸性）驟冷，萃取於二乙醚中。有機相以其他5%檸檬酸洗滌，乾燥（$MgSO_4$）並以快速層析純化（二氯甲烷至於二氯甲烷中之3%二乙醚）產生1.13g主要化合物之油。

^1H-NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.84（t，1H，J=1Hz），

7.40（d，1H，J=4Hz），

6.95（d，1H，J=4Hz），

6.65（br s，1H），

6.51（br s，1H），

6.44（t，1H，J=2Hz），

4.22（t，2H，J=6Hz），

2.89（dt，2H，J=6，1Hz），

2.28（s，3H）。

質譜（MALDI-TOF，α-氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{14}H_{13}ClO_5S_2$：383.0（M+Na）。

實驗值：382.9。

b）2-〔2-〔3-（5-氯苯硫基-2-磺醯氧基）-5-甲基苯氧基〕乙基-1-亞甲基〕嗪碳化亞胺醯胺硝酸鹽：3-〔3-（5-氯苯硫基-2-磺醯氧基）-5-甲基苯氧基〕丙醛（1.600g，4.4mmol）及胺基胍硝酸鹽（0.73g，0.53mmol）於乙醇（15ml）中之混合物於室溫下攪拌隔夜。以15分鐘逐滴添加水（25ml）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（08）

混合物攪拌３０分鐘，過濾產生主要化合物之白色固體（１．７５ｇ，８７％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ

７．７６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），

７．５５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），

７．４０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），

６．８１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．５２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），

４．１７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），

２．７０（ｄｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．４，５．０Ｈｚ），

２．２６（ｓ，３Ｈ）。

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算Ｃ$_{13}$Ｈ$_{17}$ＣｌＮ$_{1}$Ｏ$_{1}$Ｓ$_{2}$：４１７．０（Ｍ＋Ｈ）。

實驗值：４１６．５。

ｃ）〔３－〔３－（５－氯苯硫基－２－磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙基胺基〕胍乙酸鹽：先前步驟製備之２－〔２－〔３－（５－氯苯硫基－２－磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕乙基－１－亞甲基〕嗪碳化亞胺醯胺硝酸鹽（１３７．５ｇ，０．２９ｍｍｏｌ）於四氫呋喃（１ｍｌ）中添加於四氫呋喃中之１ｍｌ　２Ｍ硼氫化鋰。反應混合物攪拌５分鐘後，以１０％碳酸鉀鹼化，萃取於二氯甲烷中，乾燥（Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$）並濃縮。殘留物以乙酸（０．４ｍｌ）處理並濃縮。殘留物使用１０ｇ Waters Sep-Pak矽膠層析以二氯甲烷／甲醇／乙酸（８９：９．８：１．２至７８：１９：３）洗提產生１０６ｍｇ回收２

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（09）

－〔２－〔３－（５－氯苯硫基－２－磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕乙基－１－亞甲基〕嗪碳化亞胺醯胺乙酸鹽及２７ｍｇ主要化合物。

質譜（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{15}H_{19}ClN_1O_4S_2$：４１９．１（Ｍ＋Ｈ）。

實驗值：４１８．８。

實施例85

[3-[3-(2-甲氧基苯基磺醯氧基)-5-甲基苯氧基]丙基胺基]胍二乙酸鹽

ａ）３－〔３－（２－甲氧基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙醛：三氧化硫吡啶複合物（１．８７ｇ，１１．７ｍｍｏｌ）於０℃下於氮氛圍下以１５分鐘分批添加於３－〔３－（２－甲氧基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙醇（２．０７ｇ，５．９ｍｍｏｌ，實施例２步驟ｃ製備）、Ｎ，Ｎ－二異丙基乙胺（２．１５ｍｌ，１２．３ｍｍｏｌ）及無水二甲基亞碸（１．２５ｍｌ，１７．６ｍｍｏｌ）於無水四氫呋喃（１４ｍｌ）中之溶液中。溶液於０℃下攪拌１小時，反應以５％檸檬酸水溶液（５０ｍｌ）驟冷。分層，水層以二氯甲烷（１５ｍｌ）萃取。結合之有機萃取物以５％檸檬酸水溶液（５０ｍｌ）、ＰＨ７緩衝劑（４０ｍｌ）及鹽水（５０ｍｌ）洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發。殘留金色油以快速管柱層析純化（３：２二乙醚／己烷）產生主要化合物（１．２８ｇ，６２％）無色油。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（10）

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.82（t，1H，J＝1.5Hz），

7.82（dd，1H，J＝7.9，1.7Hz），

7.62（ddd，1H，J＝8.4，7.4，1.8Hz），

7.09（dd，1H，J＝8.4，0.8Hz），

7.02（m，1H），6.58（br s，1H），

6.54（br s，1H），

6.45（t，1H，J＝2Hz），

4.18（t，2H，J＝6.1Hz），

4.02（s，3H），

2.85（dt，2H，J＝6.1，1.5Hz），

2.24（s，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{17}H_{18}O_6S$：373.1（M＋Na）。

實驗值：373.0。

b）2－〔2－〔3－（2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕乙基－1－亞甲基〕嗪羰基碳化亞胺醯胺乙酸鹽：胺基胍鹽酸鹽（0.811g，7.33mmol）及3〔3－（2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醛（1.28g，3.66mmol，先前步驟製備）於乙醇（30ml）中之混合物於室溫下攪拌隔夜。混合物於真空中濃縮至約15ml，添加二氯甲烷（60ml）使過量胍鹽酸鹽沉澱。過濾混合物，濾液濃縮。殘留物溶於二氯甲烷（30ml）並以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（11）

ＮａＯＨ水溶液（１．８５ｍｌ，２Ｎ　ＮａＯＨ，於９０ｍｌ水中）萃取。水層以ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$萃取。結合之有機萃取物以水（５０ｍｌ）及鹽水（２ｘ５０ｍｌ）洗滌，以Ｋ$_2$ＣＯ$_3$乾燥，過濾並蒸發產生主要化合物游離鹼（１．３８ｇ，９３％）之金色泡沫狀物質。

主要化合物之乙酸鹽係藉著逐滴添加冰醋酸（０．７５ｍｌ，３０ｍｍｏｌ）於在二氯甲烷（１０ｍｌ）中之游離鹼２－〔２－〔３－（２－甲氧基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕乙基－１－亞甲基〕嗪羰基碳化亞胺醯胺（１．０３ｇ，２．５３ｍｍｏｌ，先前步驟製備）中而製備。於室溫下於真空中移除溶劑。粗乙酸鹽以快速管柱層析純化（於二氯甲烷中之２０％至１００％之１：１０：４０乙酸／甲醇／二氯甲烷）產生主要化合物（０．９１ｇ，７７％）白色泡沫狀物質。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．８１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９，１．７Ｈｚ），

７．６２（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，７．５，１．７Ｈｚ），

７．５４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５Ｈｚ），

７．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），

７．０２（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．９，０．９Ｈｚ），

６．５７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

６．４６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），

４．０１（ｓ，３Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（12）

2．68（q，2H，J＝6Hz），

2．23（s，3H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{18}H_{22}N_4O_5S$：407．1（M＋H）。

實驗值：407．0。

c）〔3－〔3－（2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙基胺基〕胍二乙酸鹽：先前步驟製備之2－〔2－〔3－（2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕乙基－1－亞甲基〕嗪羰基碳化亞胺醯胺乙酸鹽（239mg，0．552mmol）於1mlTHF中之溶液以於THF中之1．5ml　2M硼氫化鋰處理。反應混合物攪拌隔夜，小心地以10%鹽酸驟冷。反應混合物以10%碳酸鉀溶液鹼化，萃取於二氯甲烷中，乾燥（K_2CO_3）並濃縮。殘留物（174mg）以500ul乙酸處理院濃縮。經10g Waters Sep-Pak矽膠管柱層，以二氯甲烷／甲醇／乙酸（89：9．8：1．2）洗提產生102mg主要化合物之膠狀物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

7．67－7．74（m，2H），

7．28（d，1H，J＝8Hz），

7．05（dt，1H，J＝7．1Hz），

6．65（br　s，1H），

6．46（t，1H，J＝2Hz），

6．43（br　s，1H），

4．01（s，3H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（13）

3．97（t，2H，J＝6Hz），

2．95（t，2H，J＝7Hz），（s，3H），

1．92（s，6H），

1．90（五重線，2H，J＝6Hz），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{18}H_{24}N_4O_5S$：409．2（M＋H）。

實驗值：408．8。

實施例86

〔3－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙基胺基〕胍乙酸鹽

a）〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醛：三氧化硫吡啶複合物（480mg，3．0mmol）添加於實施例6步驟b所製備之3－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醇（315mg，0．9mmol）、N，N－二異丙基乙胺（0．5ml，3．9mmol）及二甲基亞碸（0．2ml，2．8mmol）於二氯甲烷（10ml）中之溶液中。反應混合物於室溫下攪拌1小時，以10%檸檬酸（30ml）驟冷。混合物萃取於二氯甲烷（3x40ml）中，二氯甲烷溶液以10%檸檬酸（30ml）洗滌，以Na_2SO_4乾燥。於真空中移除溶劑後，殘留物以快速管柱層析純化（二氯甲烷）產生主要化合物之無色油（260mg，83%）

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ‘

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（14）

9．84（s，1H），8．11（m，1H），
7．94（m，1H），7．78－7．81（m，2H），
6．65（s，1H），6．61（s，1H），
6．57（s，1H），
4．24（t，J＝6．0Hz，2H），
2．88（t，J＝6．0Hz，2H），
2．27（s，3H）。

b）〔2－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕乙基－1－亞甲基〕嗪羰基碳化亞胺醯胺鹽酸鹽：先前步驟製備之3－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙醛（240mg，0．7mmol）及胺基胍硝酸鹽（200mg，1．5mmol）於乙醇（8ml）中之溶液於室溫下攪拌隔夜。收集沉澱物，以水洗滌（2x15ml）及二乙醚（2x20ml）洗滌，於高度真空下乾燥。固體懸浮於水（40ml）中，以2N氫氧化鈉（1．0ml）處理，萃取於二氯甲烷（3x50ml）中。有機相以K_2CO_3乾燥。移除溶劑後，殘留物溶於二氯甲烷（1ml），二氯甲烷溶液添加於1．5ml 0．6M HCl甲醇溶液於二乙醚（50ml）中之溶液中，產生主要化合物之無色固體（245mg，80%）。

^1H-NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
8．28（m，1H），
8．09（m，1H），7．97－8．04（m，2H），
7．55（br s，5H），6．80（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(15)

6．50（s，2H），

4．15（t，J＝6．3Hz，2H），

2．68（m，2H），2．22（s，3H），

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{18}H_{19}N_5O_1S$：402．1（M＋H），

424．1（M＋Na），

440．1（M＋K）。

實驗值：402．1，424．1，440．1。

c）－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙基胺基〕胍乙酸鹽：先前步驟製備之2－〔2－〔3－（2－氰基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕乙基－1－亞甲基〕嗪羰基碳化亞胺醯胺鹽酸鹽（190mg，0．4mmol）於四氫呋喃（5ml）中之懸浮液中添加硼氫化鋰（2M，3．0ml，6．0mmol）。反應混合物於室溫下於氮下攪拌兩日。溶液以10%HCl溶液酸化（PH2），混合物攪拌10分鐘。溶液以2N NaOH鹼化（PH8－9），混合物以二氯甲烷（3x50ml）萃取。二氯甲烷萃取物以鹽水（50ml）洗滌，以K_2CO_3乾燥。移除溶劑後，殘留物以快速管柱層析純化（90：9：1二氯甲烷／甲醇／乙酸）產生主要化合物之無色膠（65mg，35%）。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8．30（br s，2H），

7．94－8．11（m，4H），

6．78（s，1H），6．49（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(316)

6．43（s，1H），

4．09（t，J＝8．0Hz，2H），

2．75（t，J＝6．7Hz，2H），

2．22（s，3H），1．78（m，2H）。

質譜（MALDI－TOF，α－氰基苯基丙烯酸基質）

計算$C_{18}H_{21}N_5O_1S$：404．1（M＋H）。

實驗值：404．5。

實施例87

純酶之體外抑制作用

試劑：所有緩衝鹽皆購自 Sigma Chemical Company (St.Louis,MO)，具有高純度。酶受質N－苄醯－Phe－Val－Arg－對硝基醯替苯胺（Sigma B7632），N－苄醯－Ile－Glu－Gly－Arg－對硝基醯替苯胺（Sigma B2291），N－甲苯醯基－Gly－Pro－Lys－對硝基醯替苯胺（Sigma T6140），N－丁二醯－Ala－Ala－Pro－Phe－對硝基醯替苯胺（Sigma S7388）及N－CBZ－Val－Gly－Arg－對硝基醯替苯胺(Sigma C7271）係購自 Sigma。N－丁二醯－Ala－Ala－Pro－Arg－對硝基醯替苯胺（BACHEML－1720）及N－丁二醯－Ala－Ala－Pro－Val－對硝基醯替苯胺（BACHEML－1770）係購自 BACHEM(King of Prussia，PA）。

人類α－凝血酶、人類Xa因子及人類血漿係得自 Enzyme

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明3(17)

Research Laboratories(South Bend,Indian)。牛α-胰凝乳蛋白酶(Sigma C4129)、牛胰蛋白酶(Sigma T8642)人類腎細胞尿激酶(Sigma U5004)係得自 Sigma 。人類白血球彈性蛋白酶係得自 Elastin Products (Pacific,MO)。

Ｋｉ測定：所有檢定皆根據試驗化合物抑制胜肽對硝基醯替苯胺受質之酶催化水解之能力。於典型Ｋｉ測定中，受質係於ＤＭＳＯ中製備，於由５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ，２００ｍＭ ＮａＣｌ，所組成而ＰＨ７．５之檢定緩衝劑中稀釋。下文列出各受質之最終濃度。受質濃度通常低於Ｋｍ之實驗值。製備試驗化合物於ＤＭＳＯ中之１．０ｍｇ／ｍｌ溶液。於ＤＭＳＯ中製備稀釋物，產生涵蓋２００倍濃度範圍之８個最終濃度。於檢定緩衝劑中製備下列濃度之酶溶液。

於典型Ｋｉ測定中，於９６嗪洞培養皿之嗪洞中吸量入２８０ｕｌ受質溶液、１０ｕｌ試驗化合物溶液、該板於Molecular Device 培養皿讀數機中於３７℃熱平衡＞１５分鐘。添加１０ｕｌ酶以起始反應，記錄於４０５ｎｍ之吸光度歷經１５分鐘。計算中使用對應於受質總水解之１０％之數據。不含試驗化合物之試樣之速度（吸光度之時間函數變化速率）除以含有試驗化合物之試樣之速度之比率以試驗化合物濃度之函數繪出。數據應用線性回歸，計算該線之斜率。斜率之倒數爲實驗測定之Ｋｉ值。

凝血酶：凝血酶活性以使受質Ｎ－丁二醯－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺水解之能力評估。於檢定緩衝劑中製備濃度３２ｕＭ（３２ｕＭ＜＜Ｋｍ＝１８０ｕＭ）之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(18)

受質溶液。最終ＤＭＳＯ濃度爲４．３％。純人類α－凝血酶於檢定緩衝劑中稀釋成１５ｎＭ濃度。最終試劑濃度爲：〔凝血酶〕＝０．５ｎＭ，〔受質Ｎ－丁二醯－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺〕＝３２ｕＭ。

Ｘ因子〔ＦＸａ〕：ＦＸａ活性係以使受質Ｎ－苄醯－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺鹽酸鹽水解之能力決定。於檢定緩衝劑中製備濃度５１ｕＭ之受質溶液（５１＜＜Ｋｍ＝１，３ｍＭ）。最終ＤＭＳＯ濃度係爲４．３％．純活性人類Ｘ因子於檢定緩衝劑中稀釋至濃度３００ｎＭ。最終試劑濃度爲：〔ＦＸａ〕＝１０ｎＭ，〔Ｎ－苄醯－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺鹽酸鹽〕＝５１ｕＭ。

血纖維蛋白溶酶：血纖維蛋白溶酶活性係以使受質Ｎ－對甲苯醯－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－硝基對醯替苯胺水解之能力決定。於檢定緩衝劑中製備濃度３７ｕＭ之受質溶液（３７ｕＭ＜＜Ｋｍ＝２４３ｕＭ）。最終ＤＭＳＯ濃度係爲４．３％．純活性人類血纖維蛋白溶酶於檢定緩衝劑中稀釋至濃度２４０ｎＭ。最終試劑濃度爲：〔血纖維蛋白溶酶〕＝８ｎＭ，〔Ｎ－對甲苯醯－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－硝基對醯替苯胺〕＝３７ｕＭ。

胰凝乳蛋白酶：胰凝乳蛋白酶活性係以使受質Ｎ－丁二醯－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｈｅ－對硝基醯替苯胺水解之能力決定。於檢定緩衝劑中製備濃度１４ｕＭ之受質溶液（１４ｕＭ＜＜Ｋｍ＝６２ｕＭ）。最終ＤＭＳＯ濃度係爲４．３％．純活性牛胰凝乳蛋白酶於檢定緩衝劑中稀釋至濃度８１ｎＭ。最終試

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明3(19)

劑濃度爲：〔胰凝乳蛋白酶〕＝２．７ｎＭ，〔Ｎ－丁二醯－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｈｅ－對硝基醯替苯胺〕＝１４ｕＭ。

胰蛋白酶：胰蛋白酶活性係以使受質Ｎ－苄醯－Ｐｈｅ－Ｖａｌ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺水解之能力決定。於檢定緩衝劑中製備濃度１３ｕＭ之受質溶液（１３ｕＭ＜＜Ｋｍ＝２９１ｕＭ）。最終ＤＭＳＯ濃度係爲４．３％．　純牛胰蛋白酶於檢定緩衝劑中稀釋至濃度１２０ｎＭ。最終試劑濃度爲：〔胰蛋白酶〕＝４Ｍ，〔Ｎ－苄醯－Ｐｈｅ－Ｖａｌ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺〕＝１３ｕＭ。

彈性蛋白酶：彈性蛋白酶活性係以使受質Ｎ－丁二醯－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ－對硝基醯替苯胺水解之能力決定。於檢定緩衝劑中製備濃度１９ｕＭ之受質溶液（１９ｕＭ＜＜Ｋｍ＝８９ｕＭ）。最終ＤＭＳＯ濃度係爲４．３％．純活性人類Ｘ因子於檢定緩衝劑中稀釋至濃度７５０ｎＭ。最終試劑濃度爲：〔彈性蛋白酶〕＝２５ｎＭ，〔Ｎ－丁二醯－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ－對硝基醯替苯胺〕＝１９ｕＭ。

尿激酶：尿激酶活性係以使受質Ｎ－ＣＢＺ－Ｖａｌ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺水解之能力決定。於檢定緩衝劑中製備濃度１００ｕＭ之受質溶液（１００ｕＭ＜＜Ｋｍ＝１，２ｍＭ）。最終ＤＭＳＯ濃度係爲４．３％．　純人類腎尿激酶於檢定緩衝劑中稀釋至濃度１．２ｕＭ。最終試劑濃度爲：〔尿激酶〕＝４０ｎＭ，〔Ｎ－ＣＢＺ－Ｖａｌ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺〕＝１００ｕＭ。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(320)

實施例1、2、3、8、11、82及83之化合物之結果列於下表中。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（321）

表 1

檢定 K_i(nM)或(%抑制[nM])						
化合物 (Eg.No.)	凝血酶	Fxa	胰凝乳蛋白酶	彈性蛋白酶	血纖維蛋白溶酶	胰蛋白酶
82	2.6	45000	(0%,12500)	(0%,12500)	(0%,12500)	36000
83	7.2	(0%,1400)	(0%,1400)	(0%,1400)	(0%,1400)	(0%,1400)
1	7.5	(0%,13300)	(0%,13300)	(0%,13300)	(0%,13300)	37000
2	10	(0%,2600)	(0%,2600)	(0%,2600)	(0%,2600)	(0%,2600)
3	7	(0%,21870)	(0%,21870)	(0%,21870)	(0%,21870)	21000
8	10	(0%,22490)	(0%,22490)	(0%,22490)	(0%,22490)	25000
11	11	(0%,21360)	(0%,21360)	(0%,21360)	(0%,21360)	(0%,21360

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

90.6.13 修正 補充
年 月 日

五、發明說明（322）

結果顯示本發明化合物係爲蛋白酶抑制劑，包括凝血酶。此外，實施例1、2、3、8、11、82及83之化合物係爲強效而高選擇性之凝血酶抑制劑。

實施例88

純酶之體外抑制作用

以上述實施例87中所述之方法，對實施例4、6、13、19、29－32、35、42、44、45、46、48、50、53、55、60、61、63－67、69－73、75及86之化合物進行試驗。結果示於下表2中。

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

五、發明說明（323）

表 2

檢定Ki（μm）或（%抑制〔μm〕）						
化合物（Eg.No）	凝血酶	Fxa	胰凝乳蛋白酶	彈性蛋白酶	血纖維蛋白溶酶	胰蛋白酶
19	0.007	37	1	(0%,21.97)	37	17.7
64	0.008	(0%,17.37)	4.77	(0%,17.37)	49.9	19
35	0.028	(0%,17.30)	5.1	(0%,17.30)	35.8	(0%,17.30
53	0.012	(0%,16.21)	5.8	(0%,16.21)	36.6	(0%,16.21)
67	0.01	(0%,18.78)	5.96	(0%,18.78)	27.84	15.55
66	0.011	(0%,16.57)	7.36	(0%,16.57)	12.9	(0%,16.57)
48	0.012	(0%,18.05)	8.65	(0%,18.05)	(0%,18.05)	3.97
13	0.012	(0%,20.1)	60.3	41.7	(0%,20.1)	52
42	0.019	(0%,20.96)	(0%,20.96	57.7	(0%,20.96)	45.6
30	0.08	(0%,26.77)	25.9	57.9	36	(0%,26.77
29	0.245	(0%,25.78)	44.5	69.2	33.1	(0%,25.78)
61	0.013	(0%,17.89)	15.4	73.65	(0%,17.89)	34.85
6	0.014	(0%,73.3)	(0%,73.3)	100	(0%,73.3)	37.35
32	0.12	12.5	(0%,18.57)	(0%,18.57)	(0%,18.57)	(0%,18.57)
86	0.017	67.2	(0%,74)	(0%,74)	(0%,74)	42.6
31	0.189	(0%,19.78)	(0%,19.78)	(0%,19.78)	14	(0%,19.78)
50	0.012	(0%,17.27)	11.6	(0%,17.27)	23.7	(0%,17.27)
65	0.008	(0%,17)	16.76	(0%,17)	27.9	33.29
55	0.02	(0%,17.07)	40.3	(0%,17.07)	34.2	(0%,17.07)
60	0.019	(0%,18.75)	(0%,18.75	(0%,18.75)	45.64	28
4	0.006	(0%,67.16)	(0%,67.16)	(0%,67.16)	(0%,67.16)	7.8
73	0.015	(0%,17.62)	(0%,17.62	(0%,17.62)	(0%,17.62)	8.94
46	0.016	(0%,16.37)	26.23	(0%,16.37)	(0%,16.37)	10
75	0.019	(0%,19.14)	(0%,19.14	(0%,19.14)	(0%,19.14)	10.7
69	0.016	(0%,15.465)	21	(0%,15.46)	(0%,15.46)	10.9
45	0.012	(0%,17.07)	26.3	(0%,17.07)	(0%,17.07)	11
70	0.006	(0%,16.03)	(0%,16.03)	(0%,16.03)	(0%,16.03)	11.5
63	0.005	(0%,16.39)	12.8	(0%,16.39)	(0%,16.39)	11.8
72	0.008	(0%,17.44)	(0%,17.44)	(0%,17.44)	(0%,17.44)	12.7
44	0.005	(0%,20.76)	18.7	(0%,20.76)	(0%,20.76)	13.8
71	0.011	(0%,17.28)	(0%,17.28)	(0%,17.28)	(0%,17.28)	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

90.8.15 修正補充

五、發明說明（324）

實施例89

〔3－｛5－氯－3－（N－（丙－2－烯基）－N－2－吡啶基胺基羰基）－苯氧基｝丙氧基胺基〕羧胱二鹽酸鹽

a）3－氯－5－（第三丁基二甲基矽烷氧基）苯甲酸苄酯：

在3－氯－5－（第三丁基二甲基矽烷氧基）苯甲酸（3.80g，13.3mmol）及草醯氯（5.8ml，66mmol）在二氯甲烷（60ml）中所成之混合物中，加入約0.05ml的N，N－二甲基甲醯胺作爲催化劑。在周溫下攪拌1小時後，於抽真空中蒸發該反應液，以二氯甲烷稀釋之，並與苄醇（1.38ml，13.3mmol）及4－（N，N－二甲胺基）吡啶（1.60g，13.3mmol）反應。在周溫下攪拌16小時後，以稀釋含水HCl、稀釋含水$NaHCO_3$及鹽水清洗該溶液，以Na_2SO_4乾燥之，並予過濾。於抽真空中蒸發濾液，而得定量產率之金色油。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.64（t，1H，J＝1.5Hz），

7.45－7.28（m，6H），

7.02（m，1H），5.35（s，2H），

0.98（s，9H），0.22（s，6H）。

b）3－氯－5－羥基苯甲酸苄酯：

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

五、發明說明（325）

將氟化三丁基銨在四氫呋喃中之1.0M溶液（26.6ml，26.6mmol），加入步驟a）之純苄酯（5.00g，13.3mmol）中，於周溫下攪拌該反應液10分鐘，並於抽真空中蒸發之。將所得粗產物溶於二氯甲烷中，以稀釋含水$NaHCO_3$清洗該溶液，以Na_2SO_4乾燥之，並予過濾。蒸發濾液，以己烷重覆清洗之，並於抽真空中予以乾燥，而得金色油產物（3.40g，98%）。

^1H-NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ 7.35（m，7H），7.1（t，1H，J＝2.1Hz），5.28（s，2H）。

c）3－氯－5－（3－羥基丙氧基）苯甲酸苄酯：

將固態碳酸銫（12g，37mmol），加入步驟b）產物（8.80g，33.0mmol）及3－溴－1－丙醇（2.9ml，33mmol）在丙酮（300ml）中所成之溶液中。於50℃下攪拌16小時後，加入更多的3－溴－1－丙醇（3.3mmol）及碳酸銫（3.3mmol），並再攪拌此反應液2小時。在加入更多的3－溴－1－丙醇和碳酸銫（各3.3mmol）以及碘化鈉（3.3mmol）之後，於65℃下攪拌該反應液30分鐘，然後予以冷卻及過濾。於抽真空中蒸發濾液，將餘留物溶於乙酸乙酯中，以水清洗之，以Na_2SO_4乾燥有機層，並予過濾。蒸發濾液而得產物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

年 月 日 修正 補充

五、發明說明（326）

－氯－5－（3－羥基丙氧基）苯甲酸苄酯（5．96g，56％）。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl3）δ

7．63（t，1H，J＝1．5Hz），

7．48（dd，1H，J＝2．4Hz，1．4Hz），

7．46－7．31（m，5H），

7．09（t，1H，J＝2．4Hz），

5．35（s，2H），4．14（t，2H，J＝6．0Hz），3．85（t，2H，J＝6．0Hz），2．05（pentet　2H，J＝6．0Hz）。

d）5－〔3－（1，3－二合氧基異吲哚滿－2－基氧基）丙氧基〕－3－氯苯甲酸苄酯：

將步驟c）產物（5．96g，18．6mmol）、三苯膦（5．40g，20．5mmol）及N－羥基酞醯亞胺（2．10g，20．5mmol）在四氫呋喃（186ml）中所成之溶液，冷卻至0℃，並緩慢與偶氮二羧酸二乙酯（3．50ml，22．3mmol）反應。在予升溫至周溫並攪拌16小時後，於抽真空中濃縮此反應液，並以矽膠層析法（己烷中10％乙酸乙酯）純化之，而得產物（5．18g，60％）。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl3）δ

7．83（dd，2H，J＝5．6Hz，3．1Hz），7．75（dd，2H，J＝5．6Hz，3．1Hz

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（327）

），7．63（t，1H，J＝1．5Hz），7．51（dd，1H，J＝2．4Hz，1．4Hz），7．40（m，5H），7．12（t，1H，J＝2．3Hz），5．35（s，2H），4．41（t，2H，J＝6．1Hz），4．28（t，2H，J＝6．1Hz），2．25（pentet，2H，J＝6．1Hz）。

e）5－〔3－（胺基氧基）丙氧基〕－3－氯苯甲酸苄酯：

將40%甲基胺水溶液（0．148ml，1．72mmol），加入步驟d）產物（1．00g，2．15mmol）的四氫呋喃（20ml）溶液中。於0℃下攪拌25分鐘後，於抽真空中蒸發該反應液，將餘留物分配於二氯甲烷與水中，以Na_2SO_4乾燥有機層，並予過濾。蒸發濾液，然後以矽膠層析法（己烷中40%乙酸乙酯）純化之，而得產物5－〔3－（胺基氧基）丙氧基〕－3－氯苯甲酸苄酯（0．576g，80%）。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7．62（t，1H，J＝1．6Hz），7．48（dd，1H，J＝2．4Hz，1．4Hz），7．45－7．32（m，5H），7．08（t，1H，J＝2．1Hz），5．35（s，2H），4．07（t，2H，J＝6．3Hz），3．82（t

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

五、發明說明（328）

，2H，J＝6．3Hz），2．07（pentet，2H，J＝6．3Hz）。

f）5－〔3－{N，N'－二－（第三丁氧羰基）胰基胺基氧基}丙氧基〕－3－氯苯甲酸苄酯：

將步驟e）產物（0．710g，2．10mmol）及N，N'－雙（第三丁氧羰基）胰基吡唑（0．724g，2．30mmol）在N，N－二甲基甲醯胺（10ml）中所成之溶液，於周溫下攪拌3天，並於抽真空中蒸發之。以矽膠層析法（石油醚中20％乙醚）純化粗產物，而得化合物5－〔3－{N，N'－二－（第三丁氧羰基）胰基胺基氧基}丙氧基〕－3－氯苯甲酸苄酯（0．83g，69％）。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl3）δ

9．08（s，1H），7．70（s，1H），

7．62（t，1H，J＝1．6Hz），

7．47（dd，1H，J＝2．5Hz，1．4Hz），7．45－7．32（m，5H），

7．09（t，1H，J＝2．1Hz），

5．35（s，2H），4．23（t，2H，J＝6．0Hz），4．10（t，2H，J＝6．0Hz），2．18（pentet，2H，J＝6．2Hz），

1．49（s，18H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（329）

g）5－〔3－{N，N'－二－（第三丁氧羰基）胺基胺基氧基}丙氧基〕－3－氯苯甲酸：

將2N NaOH水溶液（22ml，44mmol），加入步驟f）產物（2.80g，4.85mmol）在乙醇（48ml）中所成之溶液中。於周溫下攪拌該溶液30分鐘，並在抽真空中移除乙醇。以10%含水檸檬酸將餘留溶液酸化至pH3，並以二氯甲烷萃取之。以Na_2SO_4乾燥有機層，予以過濾，蒸發濾液，並以矽膠層析法（己烷中30%乙酸乙酯）純化粗產物，而得化合物5－〔3－{N，N'－二－（第三丁氧羰基）胺基胺基氧基}丙氧基〕－3－氯苯甲酸（1.50g，64%）。

^1H－NMR（300MHz，CDCl3）δ 9.10（s，1H），8.73（bs，1H），7.69（bs，1H），7.66（t，1H，J＝1.5Hz），7.50（dd，1H，J＝2.3Hz，1.3Hz），7.12（t，1H，J＝2.3Hz），4.24（t，2H，J＝6.0Hz），4.12（t，2H，J＝6.2Hz），2.20（pentet，2H，J＝6.1Hz），1.50（s，18H）。質譜（LCMS，ESI pos.）理論值：$C_{21}H_{30}N_3O_8Cl$：288.0（M－2Boc＋H）。實測值：288.2

（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

91.6.15

五、發明說明（330）

h）〔3－｛5－氯－3－（N－（丙－2－烯基）－N－2－吡啶基胺基羰基）苯氧基｝丙氧基胺基〕羧胜二鹽酸鹽：

將步驟g）產物（0.032g，0.066 mmol）、六氟磷酸苯並三唑－1－基－氧基－三－（二甲胺基）鏻（0.032g，0.072mmol）及三乙胺（0.01ml，0.07mmol）在二氯甲烷（1.0ml）中所成之溶液，加入裝有二乙胺基甲基－聚苯乙烯樹脂（0.06g）及烯丙基胺基吡啶（0.011g，0.08mmol）的管形瓶中。搖晃該溶液3天，將其倒在 Waters 2g silica Sep-Pak 上，並以二氯甲烷中5至15%甲醇洗提產物。混合含有產物的各部份，以10%含水檸檬酸及飽和含水 $NaHCO_3$ 清洗之，並以 Na_2SO_4 予以乾燥。傾析該溶液並於抽真空中蒸發之，而得澄清油，將該油溶於二氯甲烷（2.0ml）中，以三氟乙酸（0.5ml）處理之，並於周溫下搖晃18小時。於抽真空中蒸發該溶液，並以 Waters 2g silica Sep-Pak（經 NH_3 飽和之二氯甲烷中的5至10%甲醇）純化粗產物，然後以乙醇中之4N HCl將其轉化爲鹽酸鹽，而得標題化合物（0.010g，28%）。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl3）δ 10.90（br s，2H），8.44（s，1H），8.38（s，1H），8.18（d，J＝2.3H，1H），7.72（，4H），7.29（br s，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（331）

1H），7.20（m，1H），6.82（m，1H），5.80（m，1H），5.15（m，2H），4.57（d，J＝5.4Hz，2H），4.22（m，2H），3.98（m，2H），2.10（m，2H）。

質譜（LCMS）理論值：$C_{19}H_{21}ClN_5O_3$：403.9（M＋H）；實測值：404.2。

實施例90

〔3－{5－氯－3－（N－甲基）－N－（2－三氟甲氧基苯基）胺基羰基苯氧基}丙氧基胺基〕羧胜鹽酸鹽

以類似於實施例89步驟h）之方式，由實施例89步驟g）之化合物5－〔3－{N，N'－二－（第三丁氧羰基）胜基胺基氧基}丙氧基〕－3－氯苯甲酸與N－甲基－2－（三氟甲基）苯胺，製得標題化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl3）δ 11.07（br s，1H），7.68（br s，4H），7.41（m，3H），6.97（s，1H），6.78（s，1H），6.76（s，1H），3.97（m，2H），3.77（m，2H），3.29（s，3H），1.98（m，2H）。

質譜（LCMS）理論值：$C_{19}H_{20}ClN_3O_4$：461.8（M＋H）；實測值：461.3。

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

五、發明說明（332）

實施例91

〔3－｛5－氯－3－（N－甲基）－N－（2－吡啶基）胺基羰基苯氧基｝丙氧基胺基〕羧胜鹽酸鹽

以類似於實施例89步驟h）之方式，由實施例89步驟g）之化合物5－〔3－｛N，N'－二－（第三丁氧羰基）胜基胺基氧基｝丙氧基〕－3－氯苯甲酸與2－甲基胺基吡啶，製得標題化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl3）δ

11·10（br s 1H），8·38（s，1H），7·70（br s，4H），7·01（m，2H），6·82（s，1H），6·77（m，2H），4·17（m，2H），3·99（m，2H），3·29（s，3H），2·05（m，2H）。

質譜（LCMS）理論值：$C_{17}H_{25}ClN_5O_3$：378·8（M＋H）；實測值：378·3。

實施例92

〔3－｛5－氯－3－（N－乙基）－N－（2－氟苯基）胺基羰基苯氧基｝丙氧基胺基〕羧胜鹽酸鹽

以類似於實施例89步驟h）之方式，由實施例89步驟g）之化合物5－〔3－｛N，N'－二－（第三丁氧羰基）胜基胺基氧基｝丙氧基〕－3－氯苯甲酸與N－乙基－2－氟苯胺，製得標題化合物。

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

五、發明說明（333）

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl3）δ 11·13（br s，1H），7·72（br s，4H），7·50（m，1H），7·31（m，1H），7·21（m，2H），6·95（s，1H），6·83（s，1H），6·77（s，1H），3·98（m，2H），3·87（m，2H），3·45（m，2H），1·98（m，2H），1·05（m，3H）。

質譜（LCMS）理論值：$C_{19}H_{22}ClNFN_4O_3$：409·8（M+H）；實測值：409·4。

實施例93

純酶之體外抑制作用

以上述實施例87中所述之方法，對實施例89－92的化合物，試驗其對凝血酶與Fxa之抑制作用。結果示於下表3中。

表3

檢定 K_i(nM)或(%抑制[nM])		
化合物 (Eg.No.)	凝血酶	FXa
89	800	>14,000
90	540	>14,000
91	1,040	>14,000
92	66	>14,000

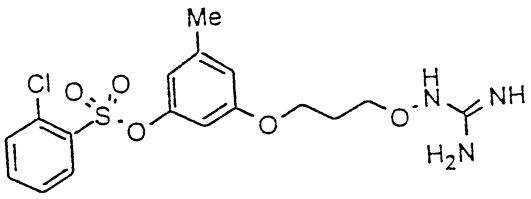
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

90. 6. 15 修正 補充

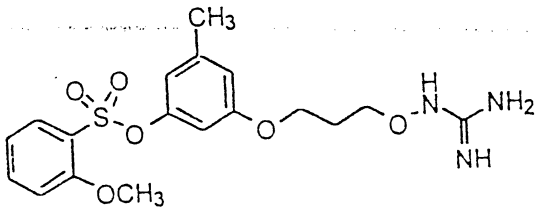
五、發明說明（334）

在充分描述本發明之後，熟習此技藝者可於條件、配方、及其他參數之廣泛而同等範圍內進行相同實驗，而不影響本發明或任何具體實例之範圍。本發明所列示之所有專利及公告皆完全供作參考。

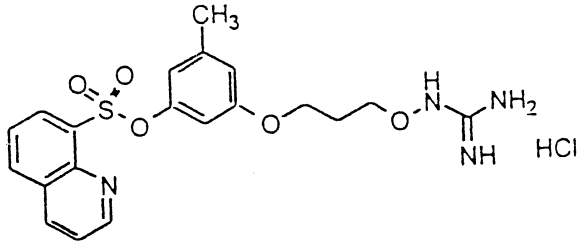
3－〔3－（2－氯苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍



3－〔3－（2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍



3－〔5－甲基－3－（喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽



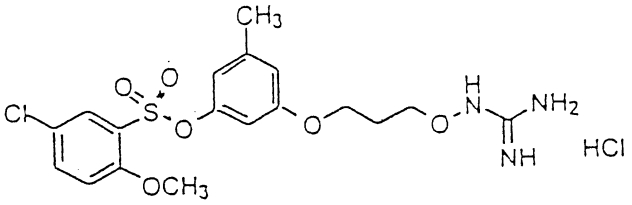
3－〔3－（5－氯－2－甲氧基苯基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

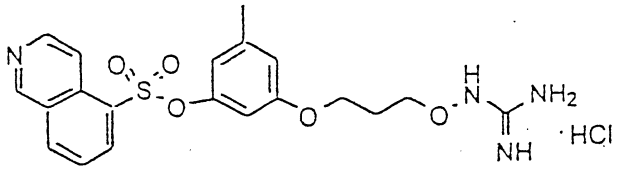
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

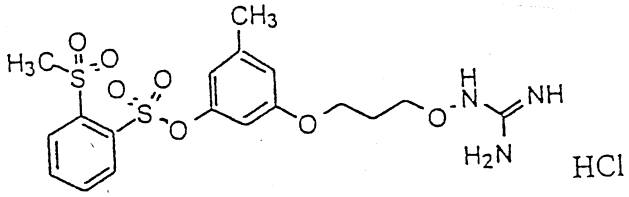
五、發明說明 (335)



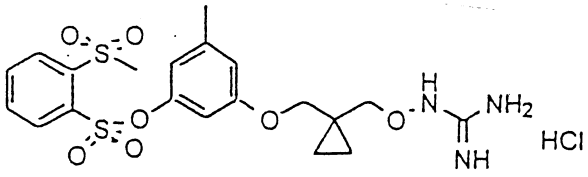
3－〔3－（5－異喹啉基磺醯氧基）－5－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽



3－〔5－甲基－3－〔2－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽



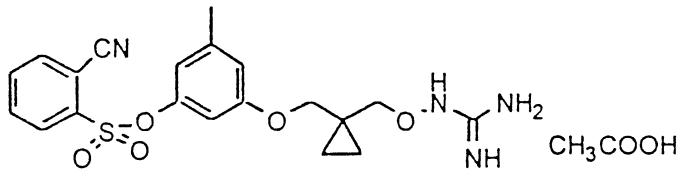
{1－〔〔5－甲基－3－（2－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基}胍鹽酸鹽



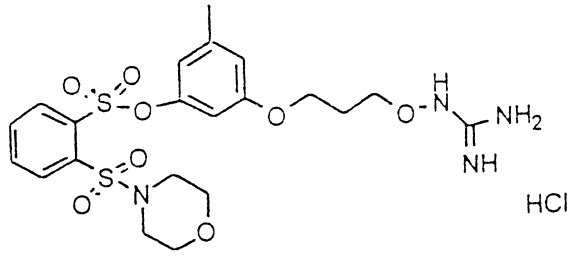
{1－〔〔5－甲基－3－（2－氰基苯基磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基}胍乙酸鹽

（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

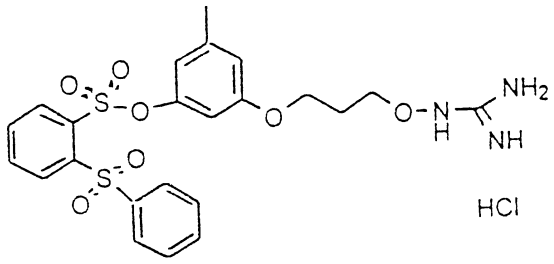
五、發明說明（ 336）



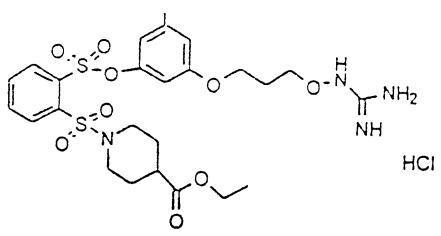
{3－〔5－甲基－3－（2－(4-嗎啉基磺醯基)苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽



{3－〔5－甲基－3－（2－（苯基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽



{3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙氧基羰基六氫吡啶－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

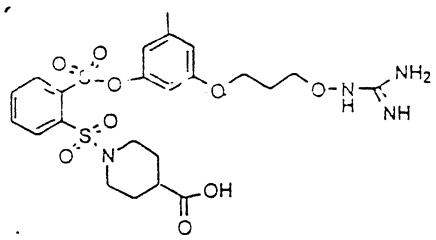
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

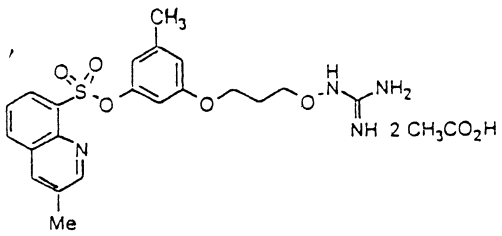
90.6.15 修正
年 月 日
補充

五、發明說明（337）

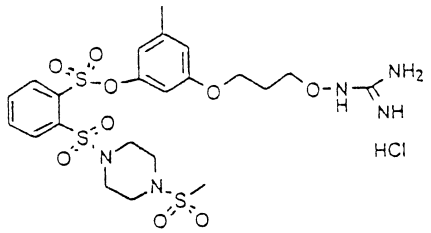
{3－〔5－甲基－3－（2－（4－羧基六氫吡啶－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍



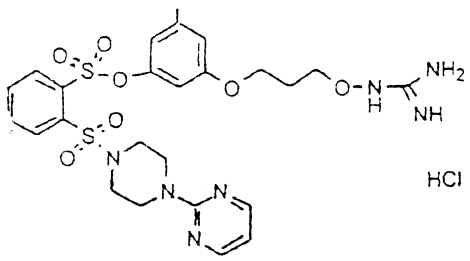
3－〔5－甲基－3－（3－甲基喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二乙酸鹽



3－〔5－甲基－3－（2－（4－甲基磺醯基六氫吡啶－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍鹽酸鹽



{3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－嘧啶基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽



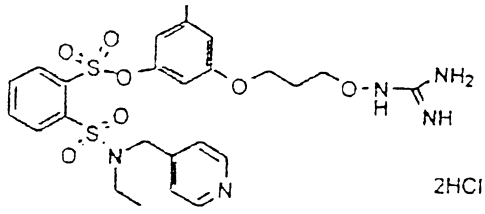
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

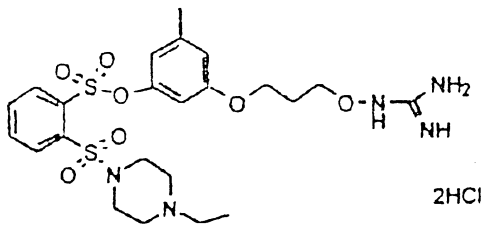
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 338 ）

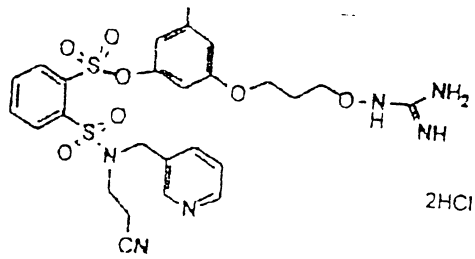
3－〔5－甲基－3－（2－（N－乙基－N－（4－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽



3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙基六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽



3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－氰基乙基）－N－（3－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽



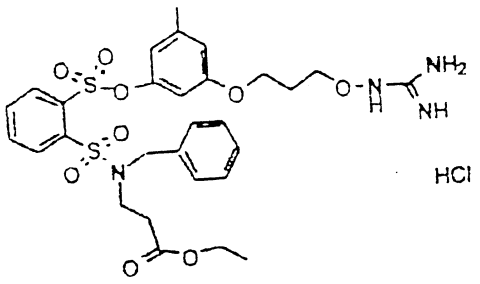
3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－乙氧基羰基乙基）－N－苄基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍

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

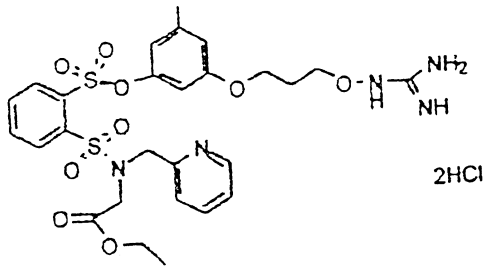
99.6.15 修正 補充

五、發明說明（339）

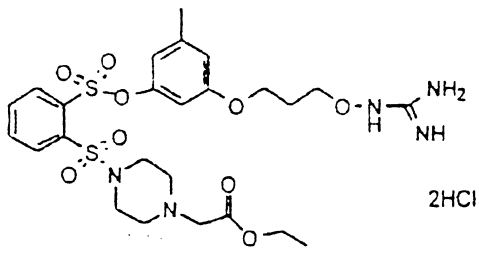
鹽酸鹽



3－〔5－甲基－3－（2－（N－（乙氧基羰基甲基）－N－（2－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽



3－〔5－甲基－3－（2－（4－（乙氧基羰基甲基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽



{3－〔5－甲基－3－（2－（4－（羧基甲基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基}胍

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

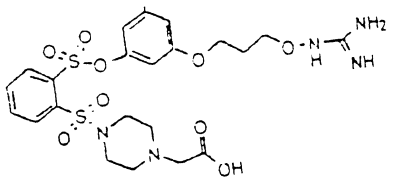
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

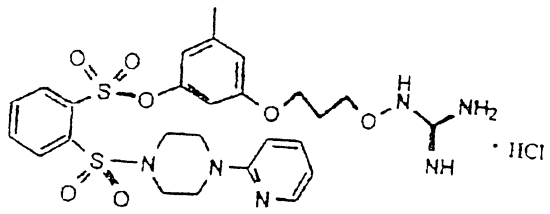
修正 年月日 補充

A7
B7

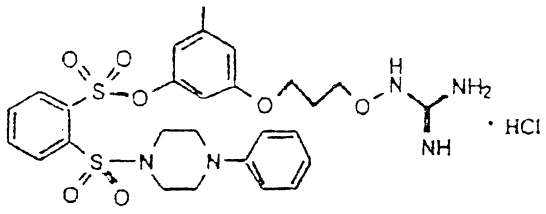
五、發明說明（340）



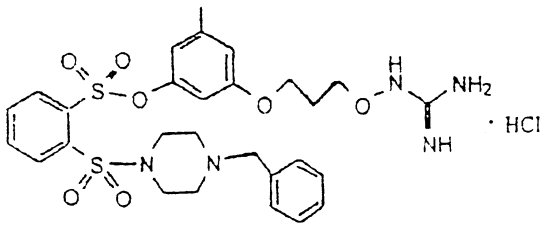
3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－吡啶基）六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽



3－〔5－甲基－3－（2－（4－苯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽



3－〔5－甲基－3－（2－（4－苄基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽



3－〔5－甲基－3－（2－（4－（甲氧基苯基）六氫吡

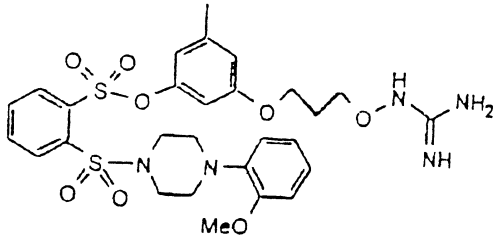
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

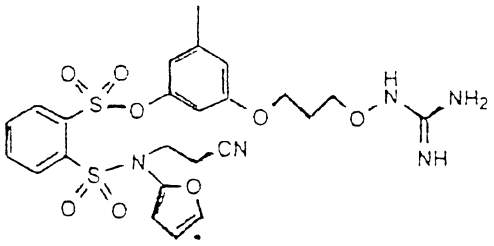
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（341）

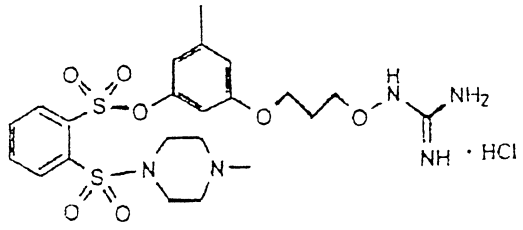
嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽



3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－氰基乙基）－N－（2－呋喃基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍



3－〔5－甲基－3－（2－（4－甲基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽



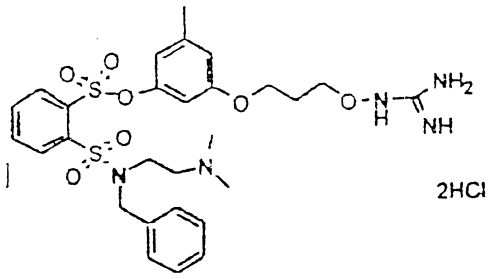
3－〔5－甲基－3－（2－（N－苄基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

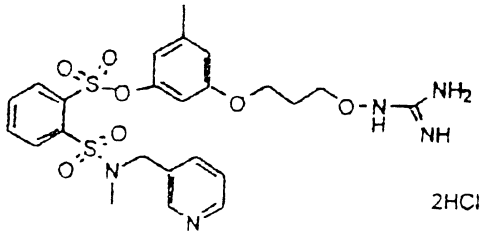
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（342）



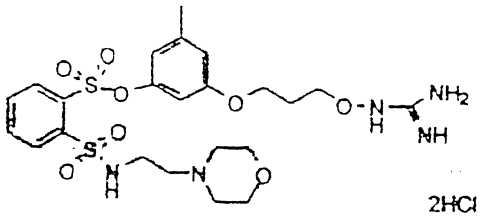
2HCl

3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（3－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽



2HCl

3－〔5－甲基－3－（2－（2－（4－嗎啉基）乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽



2HCl

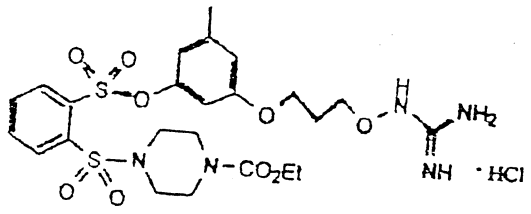
3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙氧基羰基－1－六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

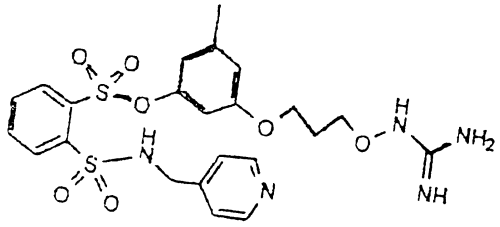
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 343）



3－〔5－甲基－3－（2－（4－吡啶基甲基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

91.6.21 修正補充

附件二(A)：

第 86117721 號專利申請案中文補充實施例

民國 91 年 6 月呈

實施例 94

3-[5-甲基-3-(喹啉基-8-磺醯氧基)苯氧基]丙氧基胍鹽酸鹽單水合物

將實施例 3 步驟 d)中所製備之 3-[5-甲基-3-(喹啉基-8-磺醯氧基)苯氧基]丙氧基胺(5.0 克，0.013 莫耳)及 1H-吡唑-1-羰基脒鹽酸鹽(5.67 克，0.039 莫耳)在 120 毫升無水 N,N-二甲基甲醯胺中所成之溶液，於周溫下攪拌過夜。在高抽真空下，於旋轉蒸發器上蒸發溶劑。以 CH_3CN 處理餘留物並予過濾移除固體物質。將濾液蒸發至乾燥。將餘留物分配於水與乙醚中。分離含水相並以乙醚清洗兩次。分離含水相並以 16% NaOH 調整至 pH 8-9，然後以乙酸乙酯萃取之(4 次)。混合乙酸乙酯萃出物，以鹽水清洗之，並以無水硫酸鈉予以乾燥。將乙酸乙酯層蒸發至乾燥，並置於高抽真空下，而製得淺黃色泡沫狀物。將此物質溶於乙醇中，在冰浴中冷卻之，並以乙醇中之 20 毫升 1N HCl 處理之。將所得溶液蒸發至乾燥，並再以乙醇及乙醇中之 HCl 處理之。將所得溶液蒸發至乾燥，並置於高抽真空下超音波處理 1 小時，然後高抽真空下無超音波處理 3 天。

修正
補充

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.23 (dd, 1H, J=1.8, 4.2 Hz), 8.64 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.46 (dd, 1H, J=1.4, 8.3 Hz), 8.38 (dd, 1H, J=1.4, 7.5 Hz), 7.81 (dd, 1H, J=4.2, 8.1 Hz), 7.80 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.66 (br s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 6.34 (t, 1H, J=2.2 Hz), 3.87 (q, 4H, J=6.1 Hz), 2.14 (s, 3H), 1.95 (pentet, 2H, J=6.0 Hz). 質 譜 (MALDI-TOF, α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）理論值： $C_{20}H_{22}N_4O_5S$: 431.1 (M + H); 實測值：431.0

單水合物分析：理論值： $C_{20}H_{23}N_4SO_5Cl$-H_2O: C, 49.53; H, 5.20; N, 11.55.實測值:C, 49.92, H, 5.06; N, 11.16.

實施例 95

3-[5-甲基-3-[2-(甲基磺醯基)苯基磺醯氧基]苯氧基]丙氧基胍鹽酸鹽，1/4 N,N-二甲基甲醯胺

將實施例 8 步驟 d)中所製備之 3-[5-甲基-3-[2-(甲基磺醯基)苯基磺醯氧基]苯氧基]丙氧基胺(2.75 克，0.0066 莫耳)及 1H-吡唑-1-羰基脒鹽酸鹽(2.93 克，0.02 莫耳)在 100 毫升無水 N,N-二甲基甲醯胺中所成之溶液，於周溫下攪拌過夜。在高抽真空下，於旋轉蒸發器上蒸發溶劑。以乙腈處理餘留物並予過濾移除固體物質。將濾液濃縮並施用於矽膠柱，以乙腈中之 5%甲醇予以洗提。獲得混合的洗出部份，因此將所有含有所企求產物之部份混合，並予蒸發。將餘留物溶於水中，並以 HCl 之甲醇溶液調整至 pH 3-4。用乙醚清洗該溶液兩次，然後以乙酸乙酯萃取之。將鹽水加入含水層中，並以乙酸乙酯(3 次)及隨後之 CH_2Cl_2(3 次)萃取之。將該等 CH_2Cl_2 及乙酸乙酯萃出物各別以鹽水清洗(2 次)，以無水硫酸鈉乾燥之，然後予以混合並蒸發。將餘留物置於高抽真空下超音波處理。將所得固體物質以己烷(5 次)及乙醚(5 次)碾製之。將所得固體物質置於高抽真空下超音波處理 2 小時。

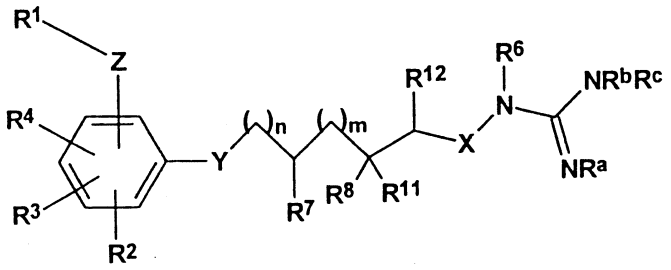
NMR($CDCl_3$)分析經由甲基峰整合顯示 0.25 莫耳之 N,N-二甲基甲醯胺。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42 (dd, 1H, J=1.3, 7.8 Hz), 8.10 (dd, 1H, J=1.3, 7.8 Hz), 7.02 (s, 0.25H), 7.90 (td, 1H, J=1.3, 7 7Hz), 7.77 (td, 1H, J=1.3, 7.7 Hz), 7.27 (br s, 4H), 6.57 (m, 2H), 6.52 (br s, 1H), 4.04 (t, 2H, J=6.1 Hz), 3.94 (t, 2H, J=5.6 Hz), 3.43 (s, 3H), 2.96 (s, 0.75H), 2.89 (s, 0.75H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (pentet, 2H, J=5.6 Hz). 質譜 (MALDI-TOF, α－氰基－4－羥基肉桂酸基質) 理論值：$C_{18}H_{23}N_3O_7S_2$: 458.1 (M + H); 實測值: 458.0.

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：充作蛋白酶抑制劑之胺基胍及烷氧基胍類）

一種胺基胍及烷氧基胍化合物，其包括下式化合物：



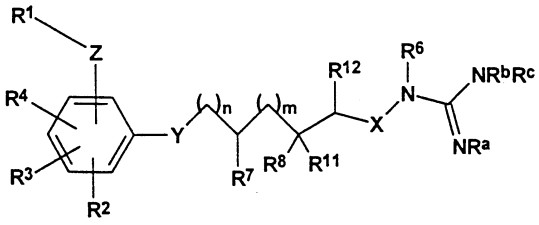
I

其中X係爲O或NR^9，而R^1-R^4、R^6-R^9、R^{11}、R^{12}、R^a、R^b、R^c、Y、Z、n及m如本發明所定義，

及其水合物、溶劑化物或醫學上可接受之鹽，其抑制諸如凝血酶之蛋白水解酶。亦描述一種製備式I化合物之方法。本發明新穎化合物係爲強效之蛋白酶抑制劑，尤其是類胰蛋白酶絲胺酸蛋白酶，諸如胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶、凝血酶、血纖維蛋白溶酶及Xa因子。特定化合物經由直接選擇性地抑制凝血酶而具有抗凝血活性，或爲可用於形成具有抗凝血活性之化合物之中間物。本發明包括一種用以於

英文發明摘要（發明之名稱：**Aminoguanidines and Alkoxyguanidines as Protease Inhibitors**）

Aminoguanidine and alkoxyguanidine compounds, including compounds of the formula:



I

wherein X is O or NR^9 and R^1-R^4, R^6-R^9, R^{11}, R^{12}, R^a, R^b, R^c, Y, Z, n and m are set forth in the specification, as well as hydrates, solvates or pharmaceutically acceptable salts thereof, that inhibit proteolytic enzymes such as thrombin are described. Also described are methods for preparing the compounds of Formula *I*. The novel compounds of the present invention are potent inhibitors of proteases, especially trypsin-like serine proteases, such as chymotrypsin, trypsin, thrombin, plasmin and factor Xa. Certain of the compounds exhibit antithrombotic activity via direct, selective inhibition of thrombin, or are intermediates useful for forming compounds having antithrombotic activity. The invention includes a

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

哺乳類體內抑制血小板損失、抑制血小板凝集體之形成、抑制血纖維蛋白之形成、抑制血栓形成及抑制栓塞形成之組合物，其包含於醫學上可接受之載體中之本發明化合物。本發明化合物之其他用途係充作抗凝血劑，其包埋或物理性鍵結於用以製造血液收集、血液循環、及血液儲存之裝置之材料，諸如導管、血液透析機、血液收集注射筒及管、血液管線及移植膜。

英文發明摘要（發明之名稱：　　）

composition for inhibiting loss of blood platelets, inhibiting formation of blood platelet aggregates, inhibiting formation of fibrin, inhibiting thrombus formation, and inhibiting embolus formation in a mammal, comprising a compound of the invention in a pharmaceutically acceptable carrier. Other uses of compounds of the invention are as anticoagulants either embedded in or physically linked to materials used in the manufacture of devices used in blood collection, blood circulation, and blood storage, such as catheters, blood dialysis machines, blood collection syringes and tubes, blood lines and stents.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A8
B8
C8
D8

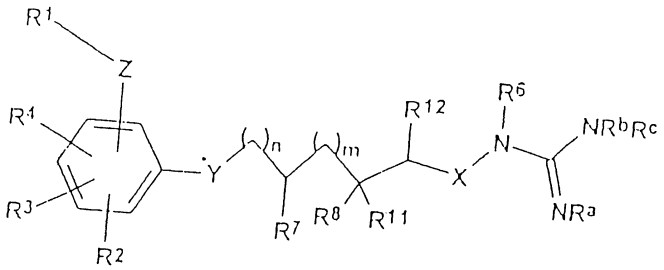
六、申請專利範圍

附件-A 第86117721號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國91年6月修正

1．一種式I之化合物：



或其溶劑化物、水合物或醫學上可接受之鹽；其中：

R^1為苯基，萘基，或具有5－10個環原子且含有碳原子及1或2個氧、氮或硫雜原子之雜芳基，前述任一基團可隨意為一或二個各自獨立地選自下列的部份所取代：C_{1-6}烷基；羥基；硝基；三氟甲基；三氟甲氧基；鹵素；C_{1-6}烷氧基；氰基；胺基；羥基胺基；單（C_{1-6}）烷基胺基；二（C_{1-6}）烷基胺基；具有5－10個環原子並由碳原子及1－3個各自獨立地選自O，N，及S的雜原子所構成之雜環；C_{6-12}芳基（C_{1-6}）烷氧基；C_{1-6}烷基磺醯基，C_{1-6}烷基亞磺醯基，C_{1-6}烷基羰基，C_{6-12}芳基磺醯基，及$R^{13}R^{14}NSO_2$，其中

R^{13}和R^{14}係各自獨立地選自：氫；C_{1-6}烷基；C_{6-12}芳基；C_{6-12}芳基（C_{1-6}）烷基；具有5－10個環原子並由碳原子及1－3個各自獨立地選自O，

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

六、申請專利範圍

N，及S的雜原子所構成之雜環；雜環基（C_{1-6}）烷基（其中之雜環基部份係定義如前述之雜環）；羧基（C_{1-6}）烷基；C_{1-6}烷氧基羰基（C_{1-6}）烷基；氰基（C_{1-6}）烷基；羥基（C_{1-6}）烷基；C_{1-6}烷氧基（C_{1-6}）烷基；單-和二－（C_{1-6}）烷基胺基（C_{1-6}）烷基；或

R^{13}和R^{14}可與它們所連接之氮原子共同形成四至七節環，該環除了該氮原子之外，可隨意含有一或多個選自氧，硫，及氮（NR^{15}）的雜原子，該環爲飽和的且具有一或二個隨意的取代基，其中該隨意的取代基及R^{15}係各自獨立地選自：氫；C_{1-6}烷基；C_{6-12}芳基；C_{6-12}芳基（C_{1-6}）烷基；具有5－10個環原子並由碳原子及1－3個各自獨立地選自O，N，及S的雜原子所構成之雜環；羧基（C_{1-6}）烷基；C_{1-6}烷氧基羰基（C_{1-6}）烷基；羧基；C_{1-6}烷氧基羰基；羧醯胺基；C_{1-6}烷氧基磺醯基；磺醯胺基；C_{1-6}烷醯基；及C_{1-6}烷基磺醯基；

Z爲下列其中之一：$-NR^{10}SO_2-$，

$-SO_2NR^{10}-$，$-OSO_2-$，$-SO_2O-$，

$-OCH_2-$，$-CH_2O-$，$-NR^{10}CO-$，或

$-CONR^{10}-$；

R^4爲氫，C_{1-6}烷基，鹵素，羥基（C_{1-6}）烷基，胺基，C_{1-6}烷氧基或羥基；

R^2和R^3各爲氫；

Y爲下列其中之一：－O－，－NH－，－S－，或－CH_2－；

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

六、申請專利範圍

X為氧或NH；

R^6，R^7和R^{12}各為氫；

R^8和R^{11}各自獨立地為氫，羥基，羥基甲基，C_{1-6}烷氧基，或R^8和R^{11}共同形成$-(CH_2)_r-$，其中r為2－5；

R^{10}為氫或C_{1-6}烷基；

R^a，R^b和R^c各自獨立地為氫，C_{1-6}烷基，或$-CO_2R^w$；

R^w為C_{1-6}烷基；且

n為0至8；且m為0至4。

2．如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1為下列其中之一：苯基或萘基，前述任一者均可隨意取代如申請專利範圍第1項中所定義者。

3．如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1為雜芳基，其可隨意為一或多個下列者所取代：羥基，硝基，三氟甲基，三氟甲氧基，鹵素，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基，胺基，單（C_{1-6}）烷基胺基，二（C_{1-6}）烷基胺基或氰基。

4．如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1為吡啶基，吡唑基，噻吩基，色烯基，苯並噁唑基，苯並噻二唑基，喹唑啉基，喹啉基，異喹啉基或四氫喹啉基，前述任一者均可隨意為一或二個各自獨立地選自下列的取代基所取代：羥基，硝基，三氟甲基，三氟甲氧基，鹵素，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基，胺基，單（C_{1-6}）烷基胺基，二（

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

六、申請專利範圍

C_{1-6}）烷基胺基及氰基。

5．如申請專利範圍第1項之化合物，其中Y爲－O－或－NH－。

6．如申請專利範圍第5項之化合物，其中Y爲－O－。

7．如申請專利範圍第1項之化合物，其中Z爲$-SO_2NR^{10}-$，$-SO_2O-$或$-CH_2O-$。

8．如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^a，R^b和R^c均爲氫。

9．如申請專利範圍第1項之化合物，其中n爲1至4。

10．如申請專利範圍第1項之化合物，其中m爲0，1，2或3。

11．如申請專利範圍第1項之化合物，其中m和n各爲0且R^7，R^8，R^{11}和R^{12}各爲氫。

12．如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^2和R^3爲氫且R^4爲甲基或氯。

13．如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

R^1爲下列其中之一：苯基，萘基，吡啶基，噻吩基，喹唑啉基，喹啉基或四氫喹啉基，前述任一者均可隨意爲一或二個下列者所取代：羥基，硝基，三氟甲基，三氟甲氧基，鹵素，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷氧基，胺基，羥基胺基，單（C_{1-4}）烷基胺基，二（C_{1-4}）烷基胺基，C_{1-6}烷基羰基，C_{1-6}烷基磺醯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

修

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

基，C_{1-6}烷基亞磺醯基，氰基，及$R^{13}R^{14}NSO_2-$；

R^{13}和R^{14}係各自獨立地選自下列：氫；C_{1-6}烷基；C_{6-12}芳基；C_{6-12}芳基（C_{1-6}）烷基；具有5－10個環原子並由碳原子及1－3個各自獨立地選自O，N，及S的雜原子所構成之雜環；雜環基（C_{1-6}）烷基（其中之雜環基部份係定義如前述之雜環）；羧基（C_{1-6}）烷基；C_{1-6}烷氧基羰基（C_{1-6}）烷基；氰基（C_{1-6}）烷基；羥基（C_{1-6}）烷基；C_{1-6}烷氧基（C_{1-6}）烷基；單-和二-（C_{1-6}）烷基胺基（C_{1-6}）烷基；或

R^{13}和R^{14}可與它們所連接之氮原子共同形成四至七節環，該環除了該氮原子之外，可隨意含有一或多個選自氧，硫，及氮（NR^{15}）的雜原子，該環爲飽和的且具有一或二個隨意的取代基，其中該隨意的取代基及R^{15}係各自獨立地選自：氫；C_{1-6}烷基；C_{6-12}芳基；C_{6-12}芳基（C_{1-6}）烷基；具有5－10個環原子並由碳原子及1－3個各自獨立地選自O，N，及S的雜原子所構成之雜環；C_{1-6}烷氧基羰基（C_{1-6}）烷基；C_{1-6}烷氧基羰基；羧基；羧醯胺基；C_{1-6}烷醯基；C_{1-6}烷基磺醯基；C_{1-6}烷氧基磺醯基；及磺醯胺基；

Z爲下列其中之一：$-SO_2O-$，$-SO_2NR^{10}-$，$-CH_2O-$或$-OCH_2-$；

R^4爲氫，C_{1-4}烷基，鹵素，羥基（C_{1-4}）烷基，或C_{1-4}烷氧基；

R^{10}爲氫或C_{1-6}烷基；

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

六、申請專利範圍

Y為下列其中之一：－O－，－S－，或－NH－；且

R^a，R^b和R^c各為氫或C_{1-4}烷氧基羰基。

14．如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

R^1為下列其中之一：苯基，萘基，吡啶基，噻吩基，喹啉基或異喹啉基，其可隨意為一或二個下列者所取代：氯，甲氧基，甲基，三氟甲基，氰基，硝基，或胺基；

Z下列其中之一：$-SO_2O-$，$-SO_2NR^{10}-$，$-CH_2O-$或$-OCH_2-$；

R^2和R^3為氫；

R^4下列其中之一：氫，甲基，或甲氧基；

Y下列其中之一：－O－或－NH－；

R^a，R^b和R^c為氫；

R^6，R^7和R^{12}為氫；

R^8和R^{11}各自獨立地為氫，羥基，羥基甲基或C_{1-4}烷氧基，或R^8和R^{11}共同形成$-(CH_2)_r-$，其中r為2，3或4；

R^{10}為氫或C_{1-6}烷基；

n為0至4；且m為0，1，2或3。

15．如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

R^1為苯基，其係為C_{1-6}烷基磺醯基，苯基磺醯基或$R^{13}R^{14}NSO_2-$所取代，其中

R^{13}和R^{14}係各自獨立地選自下列：氫，C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷基，吡啶基，吡啶基（C_{1-4}）烷基，羧基（C_{1-6}）烷基，C_{1-4}烷氧基羰

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

六、申請專利範圍

基（C_{1-4}）烷基，氰基（C_{2-6}）烷基，羥基（C_{2-6}）烷基，C_{1-4}烷氧基（C_{2-6}）烷基，單－和二－（C_{1-4}）烷基胺基（C_{2-6}）烷基，或R^{13}和R^{14}可與它們所連接之氮原子共同形成選自下列的雜環：N－嗎啉基，N-哌嗪基（可隨意爲下列者所N'取代：C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷基，C_{1-6}烷基磺醯基，或C_{1-6}烷基羰基），N-哌啶基，N-吡咯烷基，其中該雜環可隨意爲一或二個下列者所取代：C_{1-4}烷基；C_{6-10}芳基；C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷基；具有5－10個環原子並由碳原子及1－3個各自獨立地選自O，N，及S的雜原子所構成之雜環；羧基（C_{1-6}）烷基；C_{1-4}烷氧基羰基（C_{1-4}）烷基；羧基；C_{1-6}烷氧基羰基；羧醯胺基；C_{1-6}烷醯基；或C_{1-6}烷基磺醯基；

Z爲下列其中之一：$-SO_2O-$，$-SO_2NR^{10}-$，$-CH_2O-$或$-OCH_2-$；

R^2和R^3爲氫；

R^4爲下列其中之一：甲基或甲氧基；

Y爲下列其中之一：O或NH；

R^a，R^b和R^c爲氫，C_{1-6}烷基或$-CO_2R^w$；

R^w爲C_{1-6}烷基；

R^6，R^7，和R^{12}爲氫；

R^8和R^{11}各自獨立地爲下列其中之一：氫，羥基，羥基甲基或C_{1-4}烷氧基，或R^8和R^{11}共同形成$-(CH_2)_r-$，其中r爲2，3或4；

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

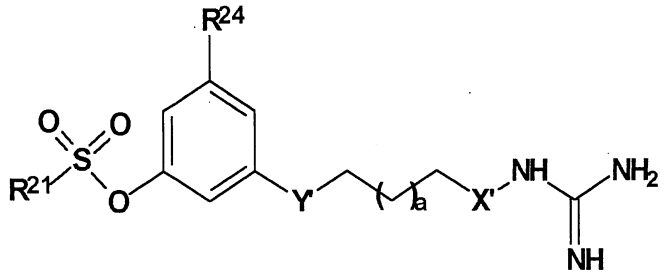
六、申請專利範圍

R^{10}為氫或C_{1-6}烷基；

n為0至4；且m為0，1，2或3。

16．如申請專利範圍第1項之化合物，其中$-Z-R^{1}$部份係鍵結於苯環與Y成間位之位置。

17．一種式（IIA）之化合物，



(IIA)

或其溶劑化物、水合物或醫學上可接受之鹽：其中

R^{21}為下列其中之一：苯基，萘基，噻吩基，喹啉基或異喹啉基，前述者可隨意為一或二個各自獨立地選自下列的取代基所取代：鹵素，C_{1-4}烷基，C_{1-4}烷氧基，甲氧基，三氟甲基，氰基，硝基，或胺基；且當R^{21}為苯基時，該苯基可隨意為C_{1-6}烷基磺醯基，C_{6-10}芳基磺醯基，或$R^{22}R^{23}NSO_2-$所取代，其中R^{22}和R^{23}係各自獨立地選自下列：氫，C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷基，吡啶基，吡啶基（C_{1-4}）烷基，羧基（C_{1-6}）烷基，C_{1-4}烷氧基羰基（C_{1-4}）烷基，氰基（C_{2-6}）烷基，羥基（C_{2-6}）烷基，C_{1-4}烷氧

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

六、申請專利範圍

基（C_{2-6}）烷基，單－和二－（C_{1-4}）烷基胺基（C_{2-6}）烷基，或R^{22}和R^{23}可與它們所連接的氮原子共同形成選自下的列雜環：N－嗎啉基，N-哌嗪基（可隨意爲下列者所N'取代：C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷基，C_{1-6}烷基磺醯基，或C_{1-6}烷基羰基），N-哌啶基，N-吡咯烷基，其中該雜環可隨意爲一或二個下列者所取代：C_{1-4}烷基；C_{6-10}芳基；C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷基；具有5－10個環原子並由碳原子及1－3個各自獨立地選自O，N，及S的雜原子所構成之雜環；羧基（C_{1-6}）烷基；C_{1-4}烷氧基羰基（C_{1-4}）烷基；羧基；C_{1-6}烷氧基羰基；羧醯胺基；C_{1-6}烷醯基；或C_{1-6}烷基磺醯基；

R^{24}爲氫或C_{1-4}烷基；

Y'爲下列其中之一：O或NH；

a爲0，1或2；且

X'爲O或NH。

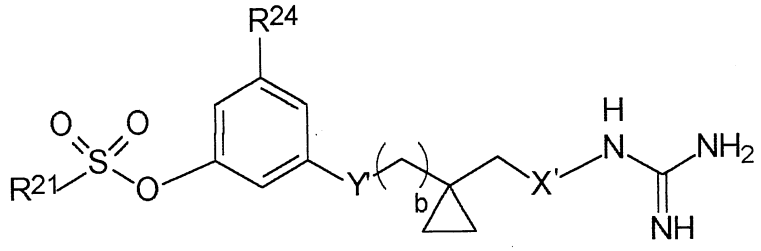
18．如申請專利範圍第17項之化合物，其中：

R^{24}爲甲基；Y'爲O；且a爲1。

19．一種式（IIB）之化合物，

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

六、申請專利範圍



(IIB)

或其溶劑化物、水合物、醫學上可接受之鹽：其中

R^{21}為下列其中之一：苯基，萘基，噻吩基，喹啉基或異喹啉基，前述者可隨意為一或二個各自獨立地選自下列的取代基所取代：鹵素，C_{1-4}烷基，C_{1-4}烷氧基，甲氧基，三氟甲基，氰基，硝基，或胺基；且當R^{21}為苯基時，該苯基可隨意為C_{1-6}烷基磺醯基，C_{6-10}芳基磺醯基，或$R^{22}R^{23}NSO_2$-所取代，其中R^{22}和R^{23}係各自獨立地選自下列：氫，C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{6-10}芳基(C_{1-4})烷基，吡啶基，吡啶基(C_{1-4})烷基，羧基(C_{1-6})烷基，C_{1-4}烷氧基羰基(C_{1-4})烷基，氰基(C_{2-6})烷基，羥基(C_{2-6})烷基，C_{1-4}烷氧基(C_{2-6})烷基，單－和二－(C_{1-4})烷基胺基(C_{2-6})烷基，或R^{22}和R^{23}可與它們所連接的氮原子共同形成選自下的列雜環：N－嗎啉基，N-哌嗪基（可隨意為下列者所N'取代：C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{6-10}芳基(C_{1-6})烷基，C_{1-6}烷基磺醯基，或C_{1-6}烷基羰基），N-哌啶基，N-吡咯烷基，其中該雜環可隨意為一或二個下列者所取代：C_{1-4}烷基；C_{6-10}芳基；C_{6-10}芳基(C_{1-4})烷基；

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

六、申請專利範圍

具有５－１０個環原子並由碳原子及１－３個各自獨立地選自Ｏ，Ｎ，及Ｓ的雜原子所構成之雜環；羧基（C_{1-6}）烷基；C_{1-4}烷氧基羰基（C_{1-4}）烷基；羧基；C_{1-6}烷氧基羰基；羧醯胺基；C_{1-6}烷醯基；或C_{1-6}烷基磺醯基；

R^{24}爲氫或C_{1-4}烷基；

X'爲Ｏ或ＮＨ；

Y'爲Ｏ或ＮＨ；且

b爲０，１或２。

２０．如申請專利範圍第１項之化合物，其係爲下列其中之一：

３－〔３－（２－氯苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基胍；

３－〔３－（２－甲氧基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基胍；

３－〔５－甲基－３－（喹啉基－８－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

３－〔３－（５－氯－２－甲氧基苯基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

３－〔３－（５－異喹啉基磺醯氧基）－５－甲基苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

３－〔５－甲基－３－〔２－（甲基磺醯基）苯基磺醯氧基〕苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

１－〔〔５－甲基－３－（２－甲基磺醯基苯基磺醯氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基胍鹽酸鹽；

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

六、申請專利範圍

3－〔5－甲基－3－（2－(4－嗎啉基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（苯基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙氧基羰基六氫吡啶－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－羧基六氫吡啶－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

3－〔5－甲基－3－（3－甲基喹啉基－8－磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二乙酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－甲基磺醯基六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－嘧啶基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（N－乙基－N－（4－吡啶甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙基六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－氰基乙基）－N－（3－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯

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

六、申請專利範圍

氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－乙氧基羰基乙基）－N－苄基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（N－（乙氧基羰基甲基）－N－（2－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－（乙氧基羰基甲基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－（羧基甲基）六氫吡嗪－1－基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－吡啶基）六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－苯基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－苄基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－（2－甲氧基苯基）六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（N－（2－氰基乙基）－N－（2－呋喃基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯

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

六、申請專利範圍

氧基〕胍；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－甲基六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（N－苄基－N－（2－（N，N－二甲基胺基）乙基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（N－甲基－N－（3－吡啶基甲基）胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽；

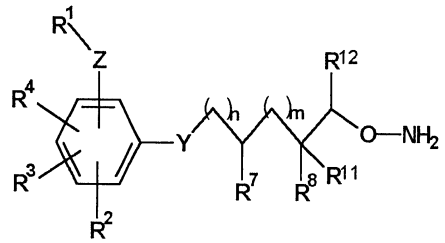
3－〔5－甲基－3－（2－（2－（4－嗎啉基）乙基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍二鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－乙氧基羰基－1－六氫吡嗪基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍鹽酸鹽；

3－〔5－甲基－3－（2－（4－吡啶基甲基胺基磺醯基）苯基磺醯氧基）苯氧基〕丙氧基胍；

或其鹽酸鹽或乙酸鹽。

21．一種下式IX之化合物：



IX

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

其中

R^1為苯基，萘基，或具有5－10個環原子且含有碳原子及1或2個氧、氮或硫雜原子之雜芳基，前述任一基團可隨意爲一或二個各自獨立地選自下列的部份所取代：C_{1-6}烷基；羥基；硝基；三氟甲基；三氟甲氧基；鹵素；C_{1-6}烷氧基；氰基；胺基；羥基胺基；單（C_{1-6}）烷基胺基；二（C_{1-6}）烷基胺基；具有5－10個環原子並由碳原子及1－3個各自獨立地選自O，N，及S的雜原子所構成之雜環；C_{6-12}芳基（C_{1-6}）烷氧基；C_{1-6}烷基磺醯基，C_{1-6}烷基亞磺醯基，C_{1-6}烷基羰基，C_{6-12}芳基磺醯基，及$R^{13}R^{14}NSO_2$，其中

R^{13}和R^{14}係各自獨立地選自：氫；C_{1-6}烷基；C_{6-12}芳基；C_{6-12}芳基（C_{1-6}）烷基；具有5－10個環原子並由碳原子及1－3個各自獨立地選自O，N，及S的雜原子所構成之雜環；雜環基（C_{1-6}）烷基（其中之雜環基部份係定義如前述之雜環）；羧基（C_{1-6}）烷基；C_{1-6}烷氧基羰基（C_{1-6}）烷基；氰基（C_{1-6}）烷基；羥基（C_{1-6}）烷基；C_{1-6}烷氧基（C_{1-6}）烷基；單-和二－（C_{1-6}）烷基胺基（C_{1-6}）烷基；或R^{13}和R^{14}可與它們所連接之氮原子共同形成四至七節環，該環除了該氮原子之外，可隨意含有一或多個選自氧，硫，及氮（NR^{15}）的雜原子，該環爲飽和的且具有一或二個隨意的取代基，其中該隨意的取代基及R^{15}係各

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

自獨立地選自：氫；C_{1-6}烷基；C_{6-12}芳基；C_{6-12}芳基（C_{1-6}）烷基；具有5－10個環原子並由碳原子及1－3個各自獨立地選自O，N，及S的雜原子所構成之雜環；羧基（C_{1-6}）烷基；C_{1-6}烷氧基羰基（C_{1-6}）烷基；羧基；C_{1-6}烷氧基羰基；羧醯胺基；C_{1-6}烷醯基；及C_{1-6}烷基磺醯基；

Z爲下列其中之一：$-NR^{10}SO_2-$，$-SO_2NR^{10}-$，$-OSO_2-$，$-SO_2O-$，$-OCH_2-$，$-CH_2O-$，$-NR^{10}CO-$，或$-CONR^{10}-$；

R^4爲氫，C_{1-6}烷基，鹵素，羥基（C_{1-6}）烷基，C_{1-6}烷氧基，胺基或羥基；

R^2和R^3各爲氫；

Y爲下列其中之一：－O－，－NH－，－S－，或$-CH_2-$；

R^7和R^{12}各爲氫；

R^8和R^{11}各自獨立地爲下列其中之一：氫，羥基，羥基甲基，或C_{1-6}烷氧基，或R^8和R^{11}共同形成$-(CH_2)_r-$，其中r爲2－5；

R^{10}爲氫或C_{1-6}烷基；

n爲0至8；且

m爲0至4。

22．一種於哺乳類體內抑制蛋白質水解之醫藥組合物，其包含可有效抑制蛋白質水解之量之如申請專利範圍第1、13、14、15、17、19或20項之化合物

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

六、申請專利範圍

，及醫學上可接受之載體或稀釋劑。

２３．如申請專利範圍第項２２之醫藥組合物，其所含化合物量係可抑制似胰蛋白酶之蛋白酶。

２４．一種於哺乳類體內治療胰炎、血栓形成、局部缺血、中風、再狹窄、氣腫或發炎之醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第１項之化合物。

２５．一種於哺乳類體內抑制由凝血酶誘發之血小板凝集及血漿中血纖維蛋白原結塊之醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第１項之化合物。

２６．一種於血液中抑制凝血酶之醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第１項之化合物。

２７．一種於血液中抑制血小板凝塊之形成之醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第１項之化合物。

２８．一種於血液中抑制血栓形成之醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第１項之化合物。

２９．如申請專利範圍第１項之化合物，其係用於血液收集、血液循環及血液儲存之裝置中作爲抗凝血劑。

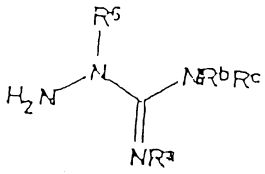
３０．如申請專利範圍第２９項之化合物，其中該裝置爲導管、血液透析機、血液收集注射筒、血液收集管、血液管線及體外血液導管。

３１．如申請專利範圍第２９項之化合物，其中該裝置係爲可於外科手術中嵌入哺乳類體內之移植膜。

３２．一種製備如申請專利範圍第１項之胺基胍化合物之方法，其包括下式之胺基胍

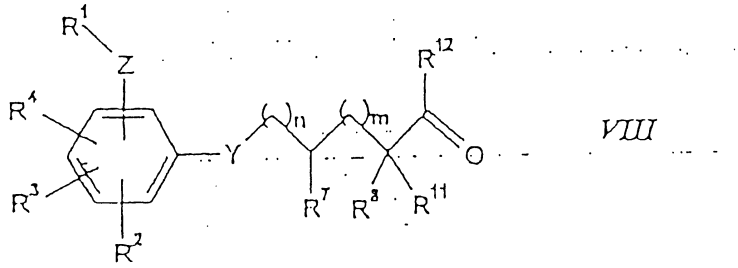
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍



VII

其中R^6、R^a、R^b及R^c如申請專利範圍第1項之定義，與下式之含羰基化合物反應



VIII

其中R^1-R^4、Z、Y、n、m、R^7、R^8、R^{11}及R^{12}如申請專利範圍第1項之定義，以形成胨基腙，之後選擇性地使腙碳還原成胨基腙之氮雙鍵。

33．如申請專利範圍第32項之方法，其中式VII之胺基胍係爲鹽酸鹽、乙酸鹽或硝酸鹽形式。

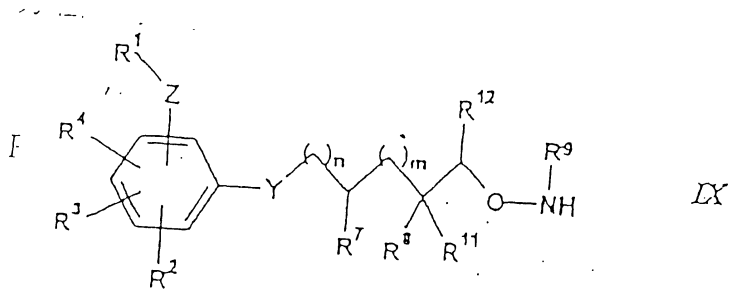
34．如申請專利範圍第32項之方法，其中該反應係於室溫下使用醇充作溶劑而進行。

35．如申請專利範圍第32項之方法，其中於該反應混合物中添加酸。

36．一種製備如申請專利範圍第1項之烷氧基胍化合物之方法，其包括下式之烷氧基胺化合物

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

六、申請專利範圍



其中R^1－R^4、Z、Y、n、m、R^7、R^8、R^{11}及R^{12}如申請專利範圍第1項之定義，與胍化試劑反應。

37．如申請專利範圍第36項之方法，其中該胍化試劑係爲胺基亞胺基磺酸、隨意經取代之1H－吡唑－1－羧脒或N，N'－雙（第三丁氧基羰基）S－甲基異硫脲。

38．如申請專利範圍第1項之化合物，其係爲1－〔〔5－甲基－3－（2－甲基磺醯基苯基－磺醯基氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基胍或溶劑化物、水合物或醫學上可接受之鹽。

39．如申請專利範圍第1項之化合物，其係爲1－〔〔5－甲基－3－（2－甲基磺醯基苯基－磺醯基氧基）苯氧基〕甲基〕環丙基甲氧基胍鹽酸鹽。

40．如申請專利範圍第1項之化合物，其中Z爲－$NR^{10}CO$－。

41．如申請專利範圍第40項之化合物，其中R^1爲下列其中之一：苯基，萘基，吡啶基，噻吩基，喹唑啉基，喹啉基或四氫喹啉基，前述任一者均可隨意爲一或二個

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

六、申請專利範圍

下列者所取代：羥基，硝基，三氟甲基，三氟甲氧基，鹵素，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷氧基，胺基，羥基胺基，單（C_{1-4}）烷基胺基，二（C_{1-4}）烷基胺基，C_{1-6}烷基羰基，C_{1-6}烷基磺醯基，C_{1-6}烷基亞磺醯基，氰基，及$R^{13}R^{14}NSO_2-$；

R^{13}和R^{14}係各自獨立地選自下列：氫；C_{1-6}烷基；C_{6-12}芳基；C_{6-12}芳基（C_{1-6}）烷基；具有5－10個環原子並由碳原子及1－3個各自獨立地選自O，N，及S的雜原子所構成之雜環；雜環基（C_{1-6}）烷基（其中之雜環基部份係定義如前述之雜環）；羧基（C_{1-6}）烷基；C_{1-6}烷氧基羰基（C_{1-6}）烷基；氰基（C_{1-6}）烷基；羥基（C_{1-6}）烷基；C_{1-6}烷氧基（C_{1-6}）烷基；單-和二-（C_{1-6}）烷基胺基（C_{1-6}）烷基；或R^{13}和R^{14}可與它們所連接之氮原子共同形成四至七節環，該環除了該氮原子之外，可隨意含有一或多個選自氧，硫，及氮（NR^{15}）的雜原子，該環爲飽和的且具有一或二個隨意的取代基，其中該隨意的取代基及R^{15}係各自獨立地選自：氫；C_{1-6}烷基；C_{6-12}芳基；C_{6-12}芳基（C_{1-6}）烷基；具有5－10個環原子並由碳原子及1－3個各自獨立地選自O，N，及S的雜原子所構成之雜環；C_{1-6}烷氧基羰基（C_{1-6}）烷基；C_{1-6}烷氧基羰基；羧基；羧醯胺基；C_{1-6}烷醯基；C_{1-6}烷基磺醯基；C_{1-6}烷氧基磺醯基；及磺醯胺基；

R^4爲氫，C_{1-4}烷基，鹵素，羥基（C_{1-4}）烷基，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

或C_{1-4}烷氧基；

Y爲下列其中之一：－O－，－S－，或－NH－；且

R^a，R^b和R^c各爲氫或C_{1-4}烷氧基羰基。

42．如申請專利範圍第41項之化合物，其中：

R^1爲下列其中之一：苯基，萘基，吡啶基，噻吩基，喹啉基或異喹啉基，其可隨意爲一或二個下列者所取代：氯，甲氧基，甲基，三氟甲基，氰基，硝基，或胺基；

R^4爲下列其中之一：氫，甲基，甲氧基，或氯；

Y爲下列其中之一：－O－或－NH－；

R^a，R^b和R^c爲氫；

n爲0至4；且m爲0，1，2或3。

43．如申請專利範圍第41項之化合物，其中：

R^1爲苯基，其係爲C_{1-6}烷基磺醯基，苯基磺醯基或$R^{13}R^{14}NSO_2$－所取代，其中

R^{13}和R^{14}係各自獨立地選自下列：氫，C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷基，吡啶基，吡啶基（C_{1-4}）烷基，羧基（C_{1-6}）烷基，C_{1-4}烷氧基羰基（C_{1-4}）烷基，氰基（C_{2-6}）烷基，羥基（C_{2-6}）烷基，C_{1-4}烷氧基（C_{2-6}）烷基，單－和二－（C_{1-4}）烷基胺基（C_{2-6}）烷基，或R^{13}和R^{14}可與它們所連接之氮原子共同形成選自下列的雜環：N－嗎啉基，N-哌嗪基（可隨意爲下列者所N'取代：C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷基，C_{1-6}烷基磺醯基，或C_{1-6}烷基羰基），N-哌啶基，N-吡咯烷基，其中該雜環

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

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

可隨意爲一或二個下列者所取代：C_{1-4}烷基；C_{6-10}芳基；C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷基；具有5－10個環原子並由碳原子及1－3個各自獨立地選自O，N，及S的雜原子所構成之雜環；羧基（C_{1-6}）烷基；C_{1-4}烷氧基羰基（C_{1-4}）烷基；羧基；C_{1-6}烷氧基羰基；羧醯胺基；C_{1-6}烷醯基；或C_{1-6}烷基磺醯基；

R^4爲氫，甲基，氯或甲氧基；

Y爲下列其中之一：O或NH；

R^a，R^b和R^c爲氫，C_{1-6}烷基或$-CO_2R^w$；

R^w爲C_{1-6}烷基；

R^6，R^7，和R^{12}爲氫；

R^8和R^{11}各自獨立地爲下列其中之一：氫，羥基，羥基甲基或C_{1-4}烷氧基，或R^8和R^{11}共同形成$-(CH_2)_r-$，其中r爲2，3或4；

n爲0至4；且m爲0，1，2或3。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製