

發明人 2

姓 名：(中文/英文)

亞努馬利特 莫雷能 / MOILANEN, ANU-MAARIT

住居所地址：(中文/英文)

芬蘭 FIN-20720 土爾庫市, 卡維亞斯街 2 號 J 43

Karviaiskatu 2 J 43, FI-20720 TURKU, FINLAND

國 籍：(中文/英文)

芬蘭 / Finland

發明人 3

姓 名：(中文/英文)

歐里 圖爾梅坎格斯 / TOERMAEKANGAS, OLLI

住居所地址：(中文/英文)

芬蘭 FIN-20380 土爾庫市, 羅辛普爾庫街 2 號 D 4

Rossinpolku 2 D 4, FI-20380 TURKU, FINLAND

國 籍：(中文/英文)

芬蘭 / Finland

發明人 4

姓 名：(中文/英文)

艾爾亞 卡傑雷能 / KARJALAINEN, ARJA

住居所地址：(中文/英文)

芬蘭 FIN-02210 艾斯普市, 伊爾塔 4 號 B 6

Iltatie 4 B 6, FI-02210 ESPOO, FINLAND

國 籍：(中文/英文)

芬蘭 / Finland

發明人 5

姓 名：(中文/英文)

帕佛 戶特勒 / HUHTALA, PAAVO

住居所地址：(中文/英文)

芬蘭 FIN-02200 艾斯普市，庫寇西路 3 號 B 7  
Kuukausikuja 3 B 7, FI-00220 ESPOO, FINLAND

國 籍：(中文/英文)

芬蘭 / Finland

發明人 6

姓 名：(中文/英文)

葛爾德 佛法爾特 / WOHLFAHRT, GERD

住居所地址：(中文/英文)

芬蘭 FIN-00210 赫爾辛基市，法土尼蒙路 14 號 C 35  
Vattuniemenkatu 14 C 35, FI-00210 HELSINKI, FINLAND

國 籍：(中文/英文)

德國 / German

發明人 7

姓 名：(中文/英文)

佩卡 卡里歐 / KALLIO, PEKKA

住居所地址：(中文/英文)

芬蘭 FIN-20720 土爾庫市，卡維亞斯路 2 號 J 43  
Karviaiskatu 2 J 43, FI-20720, TURKU, FINLAND

國 籍：(中文/英文)

芬蘭 / Finland

## 肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項  第一款但書或  第二款但書規定之期間，  
其日期為： 年 月 日。

◎ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 芬蘭；2003.06.27；20030958

2. 美國；2003.06.27；60/482713

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

其中

$R_1$  是  $(C_1-C_7)$  烷基、羥基  $(C_1-C_7)$  烷基或  $-(CH_2)_n-CHO$ ，

其中  $n$  是 0 到 6；

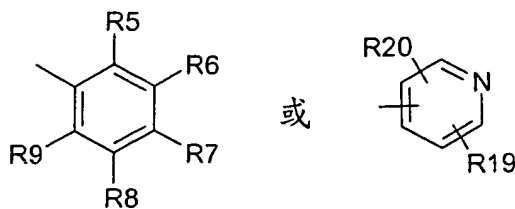
$R_2$  是硝基、氰基或鹵基；

$R_3$  是氫、 $(C_1-C_7)$  烷基或鹵基  $(C_1-C_7)$  烷基；

$R_4$  是氫、 $(C_1-C_7)$  烷基、 $COR_{10}$  或  $SO_2R_{13}$ ；

$X$  是 O 或 NH；

$A$  是選自以下的基團：



其中  $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  獨立為氫、鹵基、硝基、  
 氰基、 $(C_1-C_7)$  烷基、鹵基  $(C_1-C_7)$  烷基、氰基  $(C_1-C_7)$  烷基、  
 胺基、單-或二  $(C_1-C_7)$  烷胺基、胺基  $(C_1-C_7)$  烷基、羥基  
 $(C_1-C_7)$  烷基、 $(C_1-C_7)$  烷氧基  $(C_1-C_7)$  烷基、 $-NHCOR_{10}$ 、  
 $N(COR_{10})_2$ 、 $-COR_{11}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-OSO_2R_{13}$ 、 $-SO_2R_{14}$ 、  
 $NHSO_2R_{13}$  或  $-SR_{15}$  或一個醯亞胺環；或者  $R_5$  和  $R_6$ 、 $R_6$  和  
 $R_7$ 、 $R_7$  和  $R_8$ 、 $R_8$  和  $R_9$  與任何其連接之環的原子形成一個五  
 員到七員的脂肪族或芳香族碳環或是含有 1 到 3 個選自 N  
 、O 或 S 之雜原子之稠合五員到七員的雜環；

$R_{10}$  和  $R_{11}$  獨立為  $(C_1-C_7)$  烷基、 $(C_2-C_7)$  烯基、鹵基  $(C_1-$

$C_7$ )烷基、胺基( $C_1-C_7$ )烷基、單-或二( $C_1-C_7$ )烷胺基( $C_1-C_7$ )烷基、( $C_6-C_{10}$ )芳基、 $-N(R_{16})_2$ 或 $-OR_{17}$ ；

$R_{12}$ 和 $R_{15}$ 獨立為氫、( $C_1-C_7$ )烷基、( $C_2-C_7$ )烯基、鹵基( $C_1-C_7$ )烷基、胺基( $C_1-C_7$ )烷基、單-或二( $C_1-C_7$ )烷胺基( $C_1-C_7$ )烷基、( $C_6-C_{10}$ )芳基、 $-COR_{18}$ ；

$R_{13}$ 和 $R_{14}$ 獨立為( $C_1-C_7$ )烷基或( $C_2-C_7$ )烯基、鹵基( $C_1-C_7$ )烷基或( $C_6-C_{10}$ )芳基；

$R_{16}$ 和 $R_{17}$ 獨立為氫、( $C_1-C_7$ )烷基、( $C_2-C_7$ )烯基、鹵基( $C_1-C_7$ )烷基、胺基( $C_1-C_7$ )烷基或( $C_6-C_{10}$ )芳基；

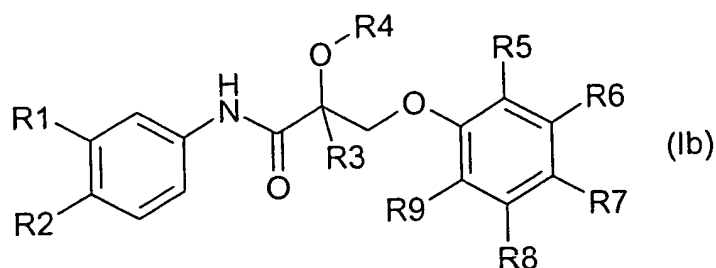
$R_{18}$ 為( $C_1-C_7$ )烷基、( $C_2-C_7$ )烯基、鹵基( $C_1-C_7$ )烷基或( $C_6-C_{10}$ )芳基；

$R_{19}$ 和 $R_{20}$ 獨立為氫、鹵素、( $C_1-C_7$ )烷基或( $C_2-C_7$ )烯基；

並且其中每一個以上定義的芳基或環殘基均可經取代；

以及其醫藥上可接受的鹽和酯。

一類較佳的化合物是式(Ib)的化合物，其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 和 $R_9$ 定義如上。



另一類較佳的化合物是式(I)或式(Ib)的化合物，其中 $R_1$ 是甲基或羥甲基且 $R_2$ 是硝基或氰基。在另一類較佳的

式(I)或式(Ib)化合物中， $R_4$ 是氫且 $R_3$ 是甲基。另一類較佳的化合物是式(I)或式(Ib)的化合物，其中 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 和 $R_9$ 獨立為氫、鹵素、硝基、氰基、 $(C_1-C_7)$ 烷基、 $(C_1-C_7)$ 烷氧基、鹵基 $(C_1-C_7)$ 烷基、羥基 $(C_1-C_7)$ 烷基或 $-NHCOR_{10}$ ，其中 $R_{10}$ 是 $(C_1-C_7)$ 烷基、鹵基 $(C_1-C_7)$ 烷基、羥基或 $(C_1-C_7)$ 烷氧基。尤佳的是式(I)或式(Ib)的化合物，其中 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 和 $R_9$ 至少有一者是鹵素，較佳是氟。最佳的是 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 和 $R_9$ 至少有二者是選自包含鹵素（較佳是氟）、氰基和乙醯胺基的組群。尤佳的是 $R_6$ 為鹵素，較佳是氟。

本發明尚提供激素治療的方法，包括對需要該治療的對象投予治療上有效量的式(I)化合物。

本發明尚提供治療或預防雄激素受體(AR)依賴性狀況的方法，包括對需要該治療的對象投予治療上有效量的式(I)化合物。

本發明尚提供治療或預防雄激素不足的方法，包括對需要該治療的對象投予治療上有效量的式(I)化合物。

本發明尚提供治療或預防雄性性腺機能不足和與年齡相關的狀況如男性更年期的方法，包括對需要該治療的對象投予治療上有效量的式(I)化合物。

本發明亦關於激素治療的方法，例如治療或預防雄激素不足，包括式(I)化合物的口服投藥。

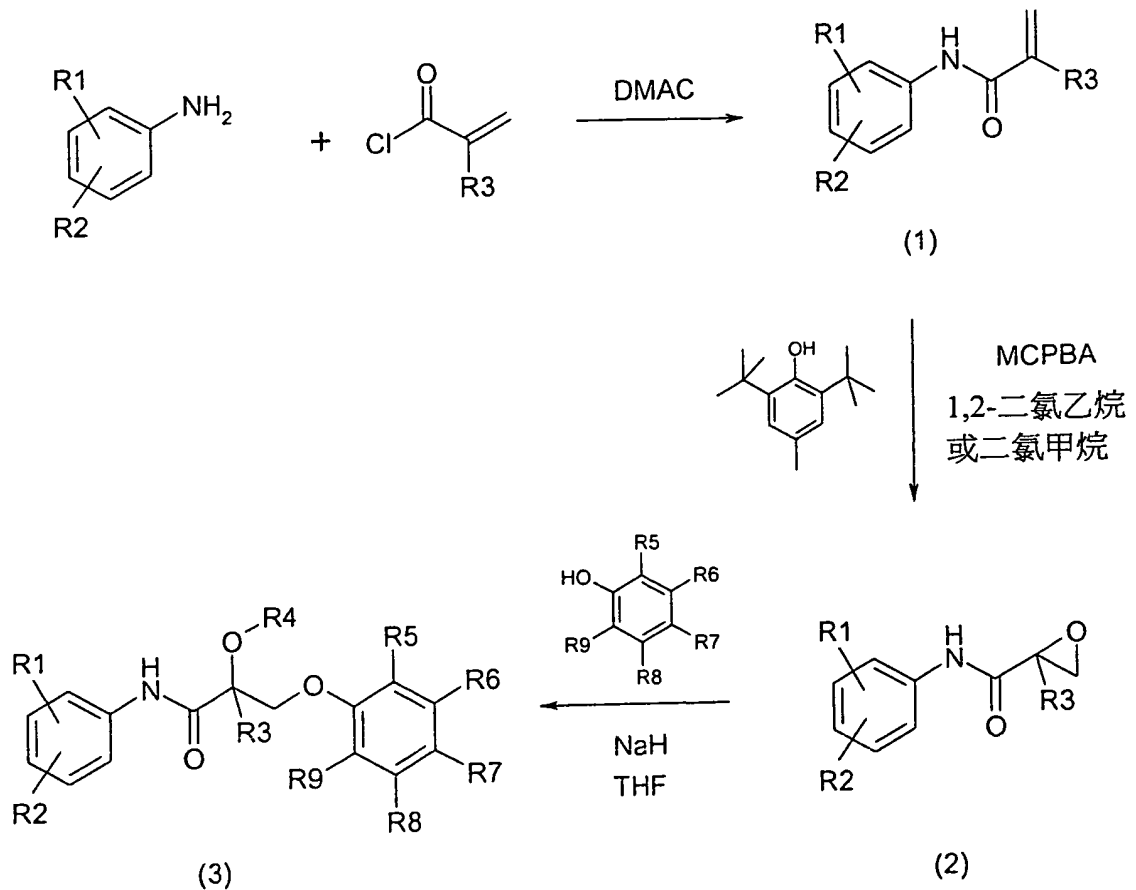
本發明亦提供包含式(I)化合物與醫藥上可接受的載劑之醫藥組成物。

## 【實施方式】

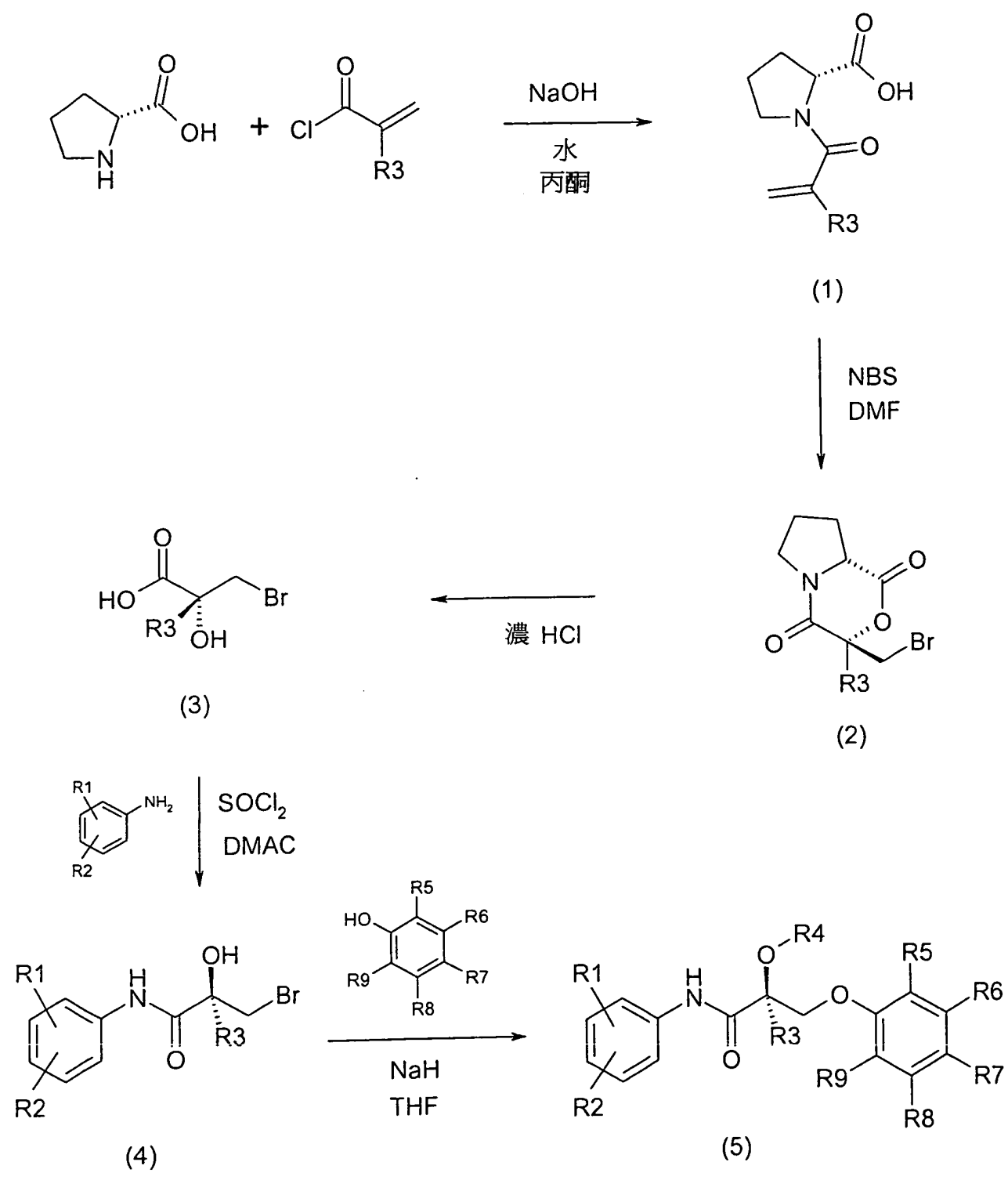
## 發明詳細說明

本發明的化合物可利用適當的起始物藉由許多類似於文獻中已知方法的合成途徑來製備。尤其，本發明的化合物可以利用類似於 WO 98/53826 中所說明的一般方法來製備。例如，本發明的化合物可以類似或依照反應流程圖 1 或 2 來製備：

## 流程圖 1 (方法 A)



流程圖 2 (方法 B)



式(I)的化合物，其中 A 是吡啶環或其衍生物者，可以類似於流程圖 1 或 2 中所示的方法在最後一個步驟使用適當的羥基吡啶衍生物製備。式(I)的化合物，其中 X 是 -NH 者，可以類似於流程圖 1 或 2 所示的方法在最後一個步驟使用適當的苯胺衍生物製備。

醫藥上可接受的鹽，例如與有機酸和無機酸形成的酸加成鹽是在醫藥領域已經詳知的。這些鹽類之非限制性實例包括氯化物、溴化物、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磺酸鹽、甲酸鹽、酒石酸鹽、順-丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽和抗壞血酸。當醫藥上可接受的酯類可利用時，其可藉由已知的方法利用在醫藥領域中傳統且保有自由形式之藥理性質的醫藥上可接受之酸來製備。這些酯類的非限制性實例包括脂肪醇或芳香醇的酯類，例如：甲酯、乙酯、丙酯、異丙酯、丁酯、異丁酯、二級丁酯、三級丁酯。磷酸酯和碳酸酯也在本發明的範疇之中。

在本說明書中所採用的名詞具有以下的意義：

本說明書中直接採用或作為其他基團部分之「鹵基」或「鹵素」一詞是指氯、溴、氟或碘。

本說明書中直接採用或作為其他基團部分之「(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基」一詞是指具有 1 到 7 個碳原子的直鏈的、分支的或環化的鏈基。(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基之代表性實例包括但不限於：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、環戊基、環己基及類似者。

本說明書中直接採用或作為其他基團部分之「(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) 烯基」一詞是指具有 2 到 7 個碳原子並含有雙鍵之直鏈的、分支的或環化的鏈基。

本說明書中直接採用或作為其他基團部分之「羥基」，是指 -OH 基。

本說明書中所採用的「羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基」一詞是指至少一個如本說明書中所定義的羥基經由一個如本說明書中所定義的(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基連接到母分子部分。羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基之代表性實例包括但不限於：羥基甲基、2,2-二羥基乙基、1-羥基乙基、3-羥基丙基、1-羥基丙基、1-甲基-1-羥基乙基、1-甲基-1-羥基丙基及類似者。

本說明書中所採用的「鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基」一詞是指至少一個如本說明書中所定義的鹵素經由一個如本說明書中所定義的(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基連接到母分子部分。鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基之代表性實例包括但不限於：一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氯乙基、3-溴丙基及類似者。

本說明書中所直接採用或作為其他基團之部份的「氰基」一詞，是指 -CN 基。

本說明書中所採用的「氰基(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基」一詞，是指如本說明書所定義的氰基經由如本說明書所定義的(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基連接到母分子部分。氰基(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基之代表性實例包括但不限於：氰基甲基、1-氰基乙基、1-氰基丙基、2-氰基丙基及類似者。

本說明書中所直接採用或作為其他基團之部份的「胺

基」一詞，是指  $\text{-NH}_2$  基。

本說明書中所採用的「胺基 ( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) 烷基」一詞，是指至少一個如本說明書所定義的胺基經由如本說明書所定義的 ( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) 烷基連接到母分子部分。胺基 ( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) 烷基之代表性實例包括但不限於：胺基甲基、2-胺基乙基、1-胺基乙基、2,2-二胺基乙基、3-胺基丙基、2-胺基丙基、4-胺基丁基、1-甲基-1-胺基乙基及類似者。

本說明書中所直接採用或作為其他基團之部份的「單-或二胺基 ( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) 烷胺基」一詞，是指如本說明書所定義的一個或兩個 ( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) 烷基經由如本說明書所定義的胺基連接到母分子部分。單-或二胺基 ( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) 烷胺基之代表性實例包括但不限於：甲胺基、乙胺基、丙胺基、丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、N-乙基-N-甲基丙基及類似者。

本說明書中所採用的「單-或二胺基 ( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) 烷胺基 ( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) 烷基」一詞，是指如本說明書所定義的單-或二 ( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) 烷胺基經由如本說明書所定義的 ( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) 烷基連接到母分子部分。單-或二胺基 ( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) 烷胺基 ( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) 烷基之代表性實例包括但不限於：N,N-二甲基胺基甲基、N,N-二乙基胺基甲基、N-甲基胺基乙基、N-甲基胺基丙基、N-乙基-N-甲基胺基甲基及類似者。

本說明書中所直接採用或作為其他基團之部份的「( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) 烷氧基」一詞是指  $\text{-O-(C}_1\text{-C}_7$ ) 烷氧基，其中  $\text{-(C}_1\text{-C}_7$ ) 烷氧基係如本說明書所定義。( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) 烷氧基之代表性實例包括但不限於：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、異丁

氧基、二級丁氧基、三級丁氧基及類似者。

本說明書中所採用的「 $(C_1-C_7)$ 烷氧基 $(C_1-C_7)$ 烷基」一詞，是指如本說明書所定義的至少一個 $(C_1-C_7)$ 烷氧基經由如本說明書所定義的 $(C_1-C_7)$ 烷基連接到母分子部分。 $(C_1-C_7)$ 烷氧基 $(C_1-C_7)$ 烷基之代表性實例包括但不限於：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、3,3-二甲氧基丙基、2,4-二甲氧基丁基及類似者。

本說明書中所採用的「 $(C_6-C_{10})$ 芳基」一詞本身或作為其他基團之部份，是指在環部分含有六個到十個碳原子的單環或二環基團。 $(C_6-C_{10})$ 芳基之代表性實例包括但不限於苯基、奈基及類似者。

本說明書中所採用的「 $(C_2-C_7)$ 醯基」一詞本身或作為其他基團之部份，是指具有二到七個碳原子的烷羰基或烯羰基，而其實例包括但不限於：乙醯基、丙醯基、異丙醯基、丁醯基、二級丁醯基、三級丁醯基及戊醯基。

本說明書中所採用與各種殘基連用的「取代的」一詞係指鹵素取代基，如氟、氯、溴、碘，或 $(C_1-C_7)$ 烷基、鹵基 $(C_1-C_7)$ 烷基、羥基、胺基、 $(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $(C_2-C_7)$ 醯基 $(C_1-C_7)$ 烷胺基、胺基 $(C_1-C_7)$ 烷基、硝基、氰基或硫醇等取代基。

「經取代的」基團可含有 1 至 3 個，較佳是 1 或 2 個，最佳是 1 個以上所提到的取代基。

以上式(I)的定義包括該化合物之所有可能的立體異構物，包括幾何異構物，例如 Z 和 E 異構物(順式和反式異

構物)，及光學異構物，例如非鏡像異構物和鏡像異構物，以及所有前藥酯類，例如磷酸酯和碳酸酯。而且，本發明在其範疇內包含個別的異構物和任何其混合物，例如外消旋混合物。個別的異構物可利用起始物之對應異構物形式獲得或可在最終化合物之製備後根據傳統分離方法將其分離出來。為了將光學異構物如鏡像異構物從其混合物中分離出來，可以使用傳統的解析方法，例如部分結晶法。

式(I)之較佳化合物的實例包括：

3-(4-乙醯基胺基-3-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

(2S)-3-(4-乙醯基胺基-3-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-(4-乙醯基胺基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-(4-氟基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-(2-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-(3-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-(3,4-二氯苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-(4-氯苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

2-羥基-3-(4-甲氧基苯氧基)-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-(2,4-二氯-3,5-二甲基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-(4-氯-3-硝基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-(4-氯基-3-氯苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-(4-氟苯胺基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-[4-(3-氯丙基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

2-羥基-3-(4-甲氧基甲基苯氧基)-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(吡啶-4-基酮基)丙醯胺；

3-[4-(2-氯乙氧基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

{2-氯-4-[2-羥基-2-(3-甲基-4-硝基苯基胺甲醯基)丙氧基]苯氧基}胺基甲酸乙酯；

3-(4-氟基苯胺基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

(2S)-3-(4-氟基-3-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-(3-氯-4-氟基苯胺基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-[4-(2-溴乙基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺；

3-(4-氟基-3-氟苯氧基)-N-(3-乙基-4-硝基苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺；和

3-(3-氯-4-氟基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺。

本發明化合物可以治療上有效量投予病患，範圍通常是每天從大約 0.1 至大約 1000 毫克，視病患的年齡、體重、人種、狀況、待治療的病況、投藥途徑與所使用的雄激素(AR)調節劑而定。本發明的化合物可以用本技藝中已知的原理調配成劑量形式。其可直接或與適當醫藥賦形劑組合成藥片、顆粒、膠囊、栓劑、乳劑、懸浮液或溶液的形式投予病患。選擇組成物的適當成分對於本發明所屬技術領域中具有通常知識者而言是例行的工作。顯然，亦可使用適當的載劑、溶劑、形成凝膠的成分、形成分散液的成分、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、濕潤化合物和其他通常使用於本技術領域中的成分。含有活性化合物的組成物可以經腸或非經腸的方式施用，口服途徑是較佳的方式。組

成物中活性化合物的含量是佔全部組成物重量的大約 0.5 到 100%，較佳是從大約 0.5 到大約 20%。

本發明將藉由以下的實施例做更詳細的解說。該實施例只打算為說明目的，而非限制在申請專利範圍中定義之本發明的範疇。

## 實驗

### 實驗 1. AR 結合檢驗

腹側前列腺係得自犧牲前 24 小時被閹割的大白鼠。將新鮮的前列腺切碎並用緩衝液 A(Shilling 和 Liao, 《前列腺》, 第 5 期: 第 581-588 頁, 1984 年)沖洗。然後將切碎物在 3 × 體積之含有蛋白酶抑制劑 (Complete, Mini, EDTA-free Roche) 的緩衝液 A 中予以均質化。將均質物在 3000g 離心 30 分鐘。用 1 × 體積之葡聚糖包覆之炭溶液 (每公升緩衝液 A 12.5g 活性炭、12.5g 葡聚糖) 處理所得到的上澄液以移除內源的類固醇。將試樣培育 5 分鐘並且在 16000g 離心 10 分鐘。取一份經炭處理之細胞質供雄激素受體檢驗。所有的程序是在 0-4°C 進行的。

細胞質雄激素受體濃度係如說明 (Isomaa 等人, 《內分泌學》, 第 111 期: 第 833-843 頁, 1982 年) 做微少修改來測定。細胞質製備物係如以上說明的方法製備, 而結合和自由的類固醇則經由以等體積葡聚糖-木炭懸浮液在 4°C 處理 5 分鐘, 接著在 16000g 離心 10 分鐘予以分離。藉著計數 1 毫升 OptiPhase HiSafe3 或 OptiPhase Supermix (Perkin Elmer) 中的上澄液部分來測定結合放射性。

在 0 °C 用 1 nM [<sup>3</sup>H]-米勃龍 (mibolerone) 標記細胞質製備物至隔夜 (全部)。為了測定本發明化合物 (試驗化合物) 的 AR 結合活性，吾人研究試驗化合物與 [<sup>3</sup>H]7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -二甲基-17 $\beta$ -羥基-4-雌烯-3-酮 ([<sup>3</sup>H]-米勃龍) 的競爭結合能力。將 1 nM 的 [<sup>3</sup>H]-米勃龍和兩種濃度 (0.2 和 2  $\mu$ M) 的試驗化合物在 0 °C 培育至隔夜。為了測定非特異性結合，用 1 nM 濃度的 [<sup>3</sup>H]-米勃龍與 500 倍莫耳濃度過量之未標記睪固酮來進行平行的培育。對每一試樣採用二到四個複製物。培育之後，如以上說明的方法將結合的與自由的類固醇分離並測定結合放射性。試驗化合物結合 AR 的能力係以用 1 nM [<sup>3</sup>H]-米勃龍所得到的結合放射性的減低程度來報告，結果顯示在表 1 之中。該結果 (% 抑制) 計算為： $\% \text{抑制} = 100 - (100 \times (\text{平均值}_{\text{試驗化合物}} / \text{平均值}_{\text{全部}}))$ 。

表 1. AR 結合檢驗。[<sup>3</sup>H]-米勃龍結合的抑制作用 (%)

實施例編號的 化合物	在 0.2 $\mu$ M 之 [ <sup>3</sup> H]-米勃龍結合的 抑制作用 (%)	在 2.0 $\mu$ M 之 [ <sup>3</sup> H]-米勃龍結合的 抑制作用 (%)
1	91	101
2	93	100
3	103	115
4	90	88
5	25	74
6	68	95
7	74	98
8	93	109
9	41	102

10	5	83
11	98	105
12	77	101
13	77	90
14	75	95
15	46	77
16	50	91
17	95	98
18	90	99
19	83	99
20	13	83
21	26	91
23	88	92
24	75	93
25	96	98
26	62	92
27	34	89
28	90	88
29	92	90
30	80	99
31	18	75
36	3	50
42	83	97
43	95	99
44	83	100
50	96	99
51	73	92
52	90	115
55	87	99

56	90	95
58	84	93
63	92	98
64	79	89
66	69	93
79	89	98
80	87	99
81	85	98

實驗 2. 在未成熟雄性大白鼠體內之 AR 激動作用與拮抗作用

實施例 3 的標題化合物，在此處縮寫成化合物 A，進一步在活體內實驗中被研究。以皮下施劑的化合物之激動作用與拮抗作用是在未成熟的雄性 Spraque Dawley 大白鼠的三天檢驗中試驗，此係藉由分析腹側前列腺、精囊和骨盆腔底肌肉的相對重量來進行。用睪固酮丙酸鹽做為參考化合物。

首先將睪固酮丙酸鹽(此處以 TP 簡寫)和化合物 A 溶解到 DMSO 中，然後溶解到運輸劑芝麻油中。在本實驗中使用體重大約 50 公克的未經處理的雄性 Spraque Dawley 大白鼠(18-19 天大)。把大白鼠秤重並且任意分成五組，每組五隻動物(表 1)。以皮下(s.c.)方式將化合物 A(劑量為 2 與 20 毫克/公斤)與睪固酮丙酸鹽(劑量為 5 毫克/公斤)以固定體積的 100 微升施劑溶液/動物/天施用到動物的頸部/背部。對動物一天施劑一次，為時三天，並且在施劑過程中記錄臨床徵兆。在研究末尾，將動物秤重並且用 CO<sub>2</sub> 窒息

方式予以安樂死。將腹側前列腺、精囊和骨盆腔底肌肉切出，冷凍和秤重。關於統計分析，將所有器官的重量歸一成體重，並且藉由單一因子 ANOVA 分析統計顯著差異。

表 2. 動物分組與實驗設計

施劑組別與組號	動物的數目
1.運輸劑	5
2.睪固酮丙酸鹽(TP)5 毫克/公斤 s.c.	5
3.化合物 A，2 毫克/公斤	5
4.化合物 A，20 毫克/公斤	5
5.TP 5 毫克/公斤+化合物 A，20 毫克/公斤 s.c.	5

結果顯示於圖 1。化合物顯示雄激素與代謝的活性。腹側前列腺、精囊和骨盆腔底肌肉的相對重量隨睪固酮丙酸鹽的投藥顯著地增加。與睪固酮丙酸鹽相比，化合物 A 顯示組織選擇性。在劑量 20 毫克/公斤時，其顯著地增加骨盆腔底肌肉的相對重量並顯著地增加精囊的相對重量，但只很少地增加前列腺的相對重量。而且，化合物 A 在精囊中顯示顯著的拮抗活性。睪固酮丙酸鹽和化合物 A 對於體重均不具有任何影響(數據未顯示)。在圖中，「a」意指激動作用，與運輸劑組相比  $p < 0.01$ ，「b」意指拮抗作用，與睪固酮組相比  $p < 0.05$ ，長條代表平均值  $\pm$ SEM。

實施例：

實施例 1.(方法 A)

3-(4-乙醯基胺基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-

## 硝基苯基)丙醯胺

## a) 2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙烯醯胺

將溶於 N,N-二甲基乙醯胺(DMAC)(6 毫升)的 3-甲基-4-硝基苯胺(2.0 公克, 13 毫莫耳)逐滴加到氮氣氛圍中之冷卻的甲基丙烯醯氣(2.0 毫升, 20.7 毫莫耳)中, 同時將反應混合物的溫度維持在 0-5°C 之間。使溶液溫暖到室溫並將混合物攪拌隔夜。將混合物倒入水(70 毫升)中並且用乙酸乙酯(4×40 毫升)萃取。用飽和的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3×20 毫升)和水(1×50 毫升)沖洗有機相, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使其乾燥並予蒸發。粗產物的產量是 4.17 公克(含有 DMA, 理論的產量為 2.9 公克), 不需進一步純化即使用之。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.97 (3H, s), 2.55 (3H, s), 5.62 (1H, m), 5.96 (1H, m), 7.80 (2H, m), 8.05 (1H, m), 10.22 (1H, s).

## b) 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)醯胺

在 60°C 下將間氯過氧苯甲酸(6.7 公克, 29.9 毫莫耳)一部份一部份添加到 2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙烯醯胺和 2,6-二-三級丁基-4-甲酚(66 毫克)溶於 1,2-二氯乙烷(80 毫升)的溶液中。在 60°C 下持續攪拌 6 小時, 使反應混合物冷卻到室溫。把沉澱的間氯苯甲酸濾掉, 用 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (4×60 毫升)對濾液進行萃取。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使有機相乾燥並予蒸發。產量為 3.05 公克。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.54 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.99 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 3.05 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 7.79 (2H, m), 8.01 (1H, m), 9.98 (1H, s).

## (c)3-(4-乙醯基胺基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-

## 4-硝基苯基)丙醯胺

把 4-乙醯胺基酚(2.9 公克, 19 毫莫耳)溶於 THF (60 毫升)的溶液逐滴加到攪拌過之氫化鈉(0.46 公克, 19 毫莫耳, 在礦物油中之 60%分散液)於 THF (60 毫升)的懸浮液中, 並在添加期間將溫度保持在低於 5°C。將混合物攪拌 10 分鐘並且添加 2-甲基-環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)醯胺(3.05 公克, 13 毫莫耳)於 THF (120 毫升)的溶液。把混合物加熱到 60°C 並且在此溫度攪拌 7 小時, 使其冷卻至室溫。把溶劑蒸發掉並將殘留物溶解在水(150 毫升)與乙酸乙酯(150 毫升)的混合物中。用 2M HCl 把 pH 調整到 2-3 並將兩相分開。用乙酸乙酯(4×150 毫升)對水相進行萃取。用 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5×100 毫升)沖洗合併的有機相, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 使其乾燥並予蒸發。將油狀殘留物從乙酸乙酯-乙醚(10:1)的混合物中結晶出來。將粗產物從乙酸乙酯中再結晶。產量是 2.5 公克。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.93 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.16 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.20 (1H, bs), 6.84 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.44 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J=9.0 Hz 和 2.3 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.76 (1H, s), 10.15 (1H, bs).

## 實施例 2

3-(4-乙醯基胺基-3-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

a) N-(2-氟-4-羥基苯基)乙醯胺

在室溫下將乙酸酐(1.3 毫升, 13.8 毫莫耳)逐滴加到 4-氨基-3-氟酚(1.0 公克, 7.9 毫莫耳)於乙酸(25 毫升)的溶液中。在室溫下將混合物攪拌 2 小時並且添加水(2 毫升)並在室溫下持續攪拌 30 分鐘。用旋轉式蒸發器將混合物蒸發至乾。粗產物的產率為 1.3 公克(100%)且其不經進一步純化即被使用。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.00 (3H, s), 6.50-6.68 (2H, m), 7.39 (1H, m), 9.39 (1H, s), 9.72 (1H, s).

b) 3-(4-乙醯基氨基-3-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

根據實施例 1c 所說明的方法合成化合物。用 N-(2-氟-4-羥基苯基)乙醯胺(0.5 公克, 3.0 毫莫耳)和 2-甲基-環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)醯胺(0.6 公克, 2.5 毫莫耳)作為起始物。使產物從乙酸乙酯和乙醚(1:1)的混合物中結晶出來。產率是 0.39 公克。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.97 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.21 (1H, d, J=9.7 Hz), 6.23 (1H, bs), 6.72 (1H, m), 6.90 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J=9.0 Hz 和 2.2 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.03 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.51 (1H, s), 10.15 (1H, bs).

實施例 3.(方法 B)

(2S)-3-(4-乙醯基氨基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

a) (2R)-1-(2-甲基丙烯醯基)吡咯啉-2-羧酸

將 D-脯胺酸(5 公克, 43.4 毫莫耳)溶解在 2M NaOH

(26 毫升)中並且在冰浴中冷卻，然後用丙酮(26 毫升)將該溶液稀釋。把甲基丙烯醯氯(6.3 毫升，65.1 毫莫耳)的丙酮溶液和 2M NaOH 溶液(34 毫升)同時在 1 小時的時段裡添加到 D-脯胺酸溶液中。添加之後，將所產生的混合物在室溫下攪拌 3 小時。使混合物在 40°C 蒸發，用乙醚(2×40 毫升)萃取並且用濃 HCl 將其酸化至 pH 2。把所得到的混合物用乙酸乙酯(3×50 毫升)萃取，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 使其乾燥並予蒸發。產量為 11.5 公克(理論值為 8.0 公克)，不經進一步純化即使用之。

b) (3R,8aR)-3-溴甲基-3-甲基四氫吡咯并[2,1-c][1,4]噁吡啶-1,4-二酮

將 NBS (16 公克，89.9 毫莫耳)溶解在 DMF (50 毫升)中，並且在室溫下添加到(2R)-1-(2-甲基丙烯醯基)吡咯啉-2-羧酸(11.5 公克，包含 8.0 公克對應的起始物，43.4 毫莫耳)溶於 DMF (50 毫升)中。將混合物攪拌 20 小時並且在 80-90°C 予以蒸發。將殘留物與水(250 毫升)混合，並且用乙酸乙酯(4×80 毫升)萃取。用 1M NaHCO<sub>3</sub> 溶液(2×50 毫升)和水(1×50 毫升)沖洗合併的乙酸乙酯相。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 使有機相乾燥並予蒸發。粗製油之產量為 9.3 公克。添加乙酸乙酯(10 毫升)並將混合物在冰浴中攪拌。過濾沉澱的產物並且用冷的乙酸乙酯沖洗之。產量為 1.2 公克。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.58 (3H, s), 1.75- 2.10 (3H, m), 2.25 (1H, m), 3.30-3.55 (2H, m), 3.87 (1H, d, J=11.4Hz), 4.03 (1H, d, J=11.4Hz), 4.70 (1H, m).

## c) (2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基丙酸

將(3R,8aR)-3-溴甲基-3-甲基四氫吡咯并[2,1-c][1,4]嘒啉-1,4-二酮(1.1 公克, 4.2 毫莫耳)溶解在濃 HCl(10 毫升)中並且迴流 7 小時。將混合物冷卻到室溫。添加水(20 毫升)並且將混合物用乙酸乙酯(3×20 毫升)萃取。使合併的有機相蒸發並將殘留物與甲苯(5 毫升)混合。把結晶的產物過濾出來並且用甲苯沖洗之。產量為 0.74 公克。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.37 (3H, s), 3.54 (1H, d, J=10.2 Hz), 3.64 (1H, d, J=10.2 Hz), 5.35 (1H, bs), 12.80 (1H, bs).

## d) (2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

在 -5 到 -10°C 將硫醯氯(0.48 毫升, 6.6 毫莫耳)逐滴加到(2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基丙酸(1.0 公克, 5.5 毫莫耳)溶於 10 毫升 DMA 的溶液中。把混合物攪拌 2 小時, 並將 3-甲基-4-硝基苯胺(0.83 公克, 5.5 毫莫耳)溶於 7 毫升 DMA 的溶液添加到以上的混合物中。在室溫下攪拌所得到的混合物 3 小時並且倒入水中(250 毫升)。用乙酸乙酯(4×50 毫升)對水相進行萃取, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並予蒸發。所希望之化合物的產率為 2.5 公克(亦含有 DMA), 毋須進一步純化即使用之。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.48 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.58 (1H, d, J=10.4 Hz), 3.82 (1H, d, J=10.4 Hz), 6.34 (1H, bs), 7.86 (1H, dd, J=9.0 Hz and 2.2 Hz), 7.91 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.09 (1H, bs)。

## e) (2S)-3-(4-乙醯基胺基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-

### 甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

將 4-乙醯胺基酚(0.62 公克, 4.1 毫莫耳)於 THF (7 毫升)的溶液逐滴加到經攪拌的氫化鈉(0.27 公克, 6.8 毫莫耳, 在礦物油中之 60%分散液)於 THF (6 毫升)的懸浮液中, 並在添加期間將溫度保持在低於 5°C。將混合物攪拌 10 分鐘, 並添加 (2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺(0.86 公克, 2.7 毫莫耳)於 THF (7 毫升)的溶液中。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘並且加熱到 60°C 且在此溫度攪拌 5 小時, 使其冷卻至室溫。把溶劑蒸發掉並將殘留物溶解在水(80 毫升)和乙酸乙酯(80 毫升)的混合物中。用 2M HCl 將 pH 調整至 2-3 並且將兩相分開。用 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6×30 毫升)沖洗有機相, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並予蒸發。使該油狀殘留物從乙酸乙酯中結晶。產量為 0.27 公克。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.93 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.16 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.20 (1H, bs), 6.84 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.44 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J=9.0 Hz 和 2.3 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.76 (1H, s), 10.15 (1H, bs)。

### 實施例 4

(2S)-3-(4-乙醯基胺基-3-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

根據實施例 3e 所說明的方法 B, 從 4-乙醯基胺基-3-氟酚和 N-[3-甲基-4-(硝基)苯基]-(2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基

丙醯胺開始製備(2S)-3-(4-乙醯基胺基-3-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.42 (3H,s), 2.02 (3H,s), 2.53 (3H,s), 3.97 (1H, d,  $J=9.7$  Hz), 4.21 (1H, d,  $J=9.7$  Hz), 6.23 (1H, bs), 6.72 (1H,m), 6.90 (1H,m), 7.56 (1H,m), 7.88 (1H, dd,  $J=9.0$  Hz 和 2.2 Hz), 7.93 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 9.51 (1H,s), 10.15 (1H, bs).

實施例 5.

4-[2-羥基-2-(3-甲基-4-硝基苯基胺基甲醯基)丙氧基]苯并醯胺

4-[2-羥基-2-(3-甲基-4-硝基苯基胺基甲醯基)丙氧基]苯并醯胺是根據實施例 1 中說明的方法從 4-羥基苯并醯胺和 1,2-環氧烷基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-2-丙醯胺開始製備。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.45 (3H,S), 2.53 (3H,s), 4.04 (1H, d,  $J=9.7$  Hz), 4.28 (1H, d,  $J=9.7$  Hz), 6.26 (1H,s), 6.94-6.98 (2H,m), 7.19 (1H, br s), 7.80-7.83 (3H, m), 7.89 (1H, dd,  $J=9.0$  Hz,  $J=2.2$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 10.19 (1H,s).

實施例 6.

3-(3,4-二氯苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-(3,4-二氯苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 3,4-二氯酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-2-丙醯胺開始製

備的。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H,s), 2.53 (3H,s), 4.02 (1H, d, J =9.9 Hz), 4.28 (1H, d, J=9.9 Hz), 6.27 (1H,s), 6.95 (1H, dd, J=8.9 Hz, J=2,8 Hz), 7.25 (1H, d, J=2,8 Hz), 7.49 (1H, d, J =8,9 Hz), 7.88 (1H, dd, J =9.0 Hz, J =2.3 Hz), 7.93 (1H, d, J =2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J =9.0 Hz), 10.17 (1H,s).

#### 實施例 7.

4-[2-羥基-2-(3-甲基-4-硝基苯基胺甲醯基)丙氧基]苯甲酸乙酯

4-[2-羥基-2-(3-甲基-4-硝基苯基胺甲醯基)丙氧基]苯甲酸乙酯是如實施例 1 所說明的方法從 4-羥基苯甲酸乙酯和 1,2-環氧基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.30 (3H, t, J =7.1 Hz), 1.45 (3H,s), 2.53 (3H,s), 4.07 (1H, d, J =9.7 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.30 (1H, d, J =9.7 Hz), 6.29 (1H, s), 7.01-7.05 (2H,m), 7.86-7.91 (3H,m), 7.94 (1H, d, J =1.9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.20 (1H,s)。

#### 實施例 8

3-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 3-氯-4-氟酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42 (3H, s), 2.53

(3H, s), 4.00 (1H, d, J=9.8 Hz), 4.25 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.21 (1H, s), 6.89-6.95 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=8.9 Hz, J =2.3 Hz), 7.91 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.03 (1H, d, J =8.9 Hz), 10.12 (1H, s).

#### 實施例 9

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(4-三氟甲氧基苯氧基)丙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(4-三氟甲氧基苯氧基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 4-(三氟甲氧基)酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.44 (3H,s), 2.53 (3H,S), 4.01 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.24 (1H, d, J=9.7 Hz), 6.24 (1H,s), 6.99-7.05 (2H,m), 7.22-7.30 (2H,m), 7.88 (1H, dd, J=8.9 Hz, J=2.3 Hz), 7.93 (1H, d, J =1.9 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.9 Hz), 10.14 (1H,s).

#### 實施例 10

3-(2,3-二氯苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(2,3-二氯苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 2,3-二氯酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.46 (3H,s), 2.53 (3H,s), 4.16 (1H, d, J =9.8 Hz), 4.27 (1H, d, J =9.8 Hz), 6.27 (1H,s), 7.16-7.21 (2H,m), 7.27-7.33 (1H,m), 7.87 (1H,

dd,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 2.3$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 10.14 (1H, s)

#### 實施例 11

3-(4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從對氟酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.96 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 4.20 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 6.21 (1H, s), 6.90-6.96 (2H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.89 (1H, dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 2.2$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 10.15 (1H, s).

#### 實施例 12

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-對-甲基苯氧基丙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-對-甲基苯氧基丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從對甲基酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.43 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.93 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 4.17 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 6.18 (1H, s), 8.53 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.89 (1H, dd,  $J = 2.2$  Hz,  $J = 9.0$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 10.14 (1H, s).

## 實施例 13

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-[4-(2,2,2)-三氟乙醯基胺基]苯氧基]丙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-[4-(2,2,2)-三氟乙醯基胺基]苯氧基]丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從對-N-三氟乙醯胺基酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.98 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.22 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.22 (1H, s), 6.93-6.98 (2H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.2 Hz), 7.93 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz).

## 實施例 14

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-苯氧基丙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-苯氧基丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.44 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.97 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.21 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.21 (1H, s), 6.90-6.95 (3H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.3 Hz, J=9.0 Hz), 7.94 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.04 (1H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 10.16 (1H, s).

## 實施例 15

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(4-三氟甲基

苯氧基)丙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(4-三氟甲基苯氧基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從對羥基三氟甲苯和 2-甲基環氧乙烷-2-碳環酸(3-甲基-4-硝基苯基)醯胺開始製備的。粗產物是以庚烷/乙酸乙酯(95:5)作為洗提液用急驟色層分析法純化。從甲苯中結晶出來。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.62 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.26 (1H, s, -OH), 4.07 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub>=9.1 Hz), 4.53 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub>=9.1 Hz), 6.96 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.9 Hz), 7.58 (1H, dd, <sup>3</sup>J=8.9 Hz, <sup>4</sup>J=2.4 Hz), 7.66 (1H, d, <sup>4</sup>J=2.3 Hz), 7.94 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.9 Hz), 8.09 (1H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 8.95 (1H, bs, -NHCO-).

實施例 16

3-(4-乙醯基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(4-乙醯基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 4'-羥基乙醯基苯酮和 2-甲基環氧乙烷-2-碳環酸(3-甲基-4-硝基苯基)醯胺開始製備的。粗產物是以庚烷/乙酸乙酯(95:5)作為洗提液用急驟色層分析法純化的。從甲苯中結晶出來。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.62 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.26 (1H, s, -OH), 4.07 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub>=9.1 Hz), 4.53 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub>=9.1 Hz), 6.96 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.9 Hz), 7.58 (1H, dd, <sup>3</sup>J=8.9 Hz, <sup>4</sup>J=2.4 Hz), 7.66 (1H, d, <sup>4</sup>J=2.3 Hz), 7.94 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.9 Hz), 8.09 (1H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 8.95 (1H, bs, -NHCO-).

## 實施例 17

3-(4-氟基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(4-氟基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 4-氟基酚和 2-甲基環氧乙烷-2-碳環酸(3-甲基-4-硝基苯基)醯胺開始製備的。粗產物是以庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液用急驟色層分析法純化的。從甲苯中結晶出來。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.44 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.08 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub>=9.8 Hz), 4.33 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub>=9.9 Hz), 大約 6.3 (1H, bs, -OH), 7.10 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.8 Hz), 7.75 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.8 Hz), 7.88 (1H, dd, <sup>3</sup>J=9.0 Hz, <sup>4</sup>J=2.3 Hz), 7.93 (1H, d, <sup>4</sup>J=2.0 Hz), 8.04 (1H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 大約 10.2 (1H, bs, -NHCO-).

## 實施例 18

3-(3-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(3-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 3-氟基酚和 2-甲基環氧乙烷-2-碳環酸(3-甲基-4-硝基苯基)醯胺開始製備的。粗產物是以庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液用急驟色層分析法純化的。從甲苯/庚烷中結晶出來。Mp 83-86°C。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.99 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.7 Hz), 4.24 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.7 Hz), 6.26 (1H, bs, -OH), 6.73-7.78 (2H, m), 6.81 (1H, m), 7.28

(1H, m), 7.89 (1H, dd,  $^3J=9.0$  Hz,  $^4J=2.3$  Hz), 7.94 (1H, d,  $^4J=2.0$  Hz), 8.04 (1H, d,  $^3J=8.9$  Hz), 10.17 (1H, bs, -NHCO-).

#### 實施例 19

3-(2-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(2-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 2-氟酚和 2-甲基環氧乙烷-2-碳環酸(3-甲基-4-硝基苯基)醯胺開始製備的。粗產物是以庚烷/乙酸乙酯(90: 10)作為洗提液用急驟色層分析法純化的。從乙酸乙酯/庚烷中結晶出來。Mp94-96°C。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.44 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.07 (1H, d,  $^2J_{gem}=9.8$  Hz), 4.27 (1H, d,  $^2J_{gem}=9.8$  Hz), 6.27 (1H, bs, -OH), 6.93 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 7.88 (1H, dd,  $^3J=9.0$  Hz,  $^4J=2.2$  Hz), 7.93 (1H, d,  $^4J=2.0$  Hz), 8.04 (1H, d,  $^3J=9.0$  Hz), 10.17 (1H, bs, -NHCO-)

#### 實施例 20

2-羥基-3-[4-(2-羥乙基)苯氧基]-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

2-羥基-3-[4-(2-羥乙基)苯氧基]-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 4-羥基苯基醇(1.45eq.)、氫化鈉(2.9eq.)和 2-甲基環氧乙烷-2-碳環酸(3-甲基-4-硝基苯基)醯胺(1eq.)開始製備的。粗產物是以庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液(90: 10-40:60)用急驟色層分析

法純化的。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.63 (2H, t,  $^3\text{J}=7.1$  Hz), 3.53 (2H, m), 3.94 (1H, d,  $^2\text{J}_{\text{gem}}=9.6$  Hz), 4.17 (1H, d,  $^2\text{J}_{\text{gem}}=9.6$  Hz), 4.56 (1H, t,  $^3\text{J}=5.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.17 (1H, bs, -OH), 6.81 (2H, d,  $^3\text{J}=8.7$  Hz), 7.09 (2H, d), 7.88 (1H, dd,  $^3\text{J}=9.0$  Hz,  $^4\text{J}=2.3$  Hz), 7.93 (1H, d,  $^4\text{J}=1.9$  Hz), 8.04 (1H, d,  $^3\text{J}=9.0$  Hz), 10.13 (1H, bs, -NHCO-).

#### 實施例 21

3-(2,6-二氯苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(2,6-二氯苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 2,6-二氯酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-2-丙醯胺開始製備的。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.47 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.12 (1H, d,  $\text{J}=9.0$  Hz), 4.18 (1H, d,  $\text{J}=9.0$  Hz), 6.14 (1H, s), 7.12-7.18 (1H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.86-7.90 (2H, m), 8.02-8.05 (1H, m), 10.11 (1H, s).

#### 實施例 22

3-(4-溴-2-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(4-溴-2-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 4-溴-2-氟酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-2-丙醯胺開始製備的。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.43 (3H, s), 2.53

(3H, s), 4.08 (1H, d, J=9.9 Hz), 4.28 (1H, d, J =9.9 Hz), 6.26 (1H, s), 7.15-7.22 (1H, m), 7.29-7.33 (1 H, m), 7.46-7.50 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J =8.9 Hz, J =2.3 Hz), 7.88 (1H, d, J =1.9 Hz), 8.03 (1H, J =8.9 Hz), 10.13 (1H, s).

### 實施例 23

3-(4-氯苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(4-氯苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從對氯酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-2-丙醯胺開始製備的。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.98 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.22 (1H, d, J =9.7 Hz), 6.23 (1H, s), 6.93-7.00 (2H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.2 Hz), 7.93 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.51 (1H, s).

### 實施例 24

3-(4-溴苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(4-溴苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從對溴酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-2-丙醯胺開始製備的。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.97 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.21 (1H, d, J =9.7 Hz), 6.23 (1H, s), 6.88-6.93 (2H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=9.0

Hz,  $J=2.2$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 10.15 (1H, s).

#### 實施例 25

2-羥基-3-(4-甲氧基苯氧基)-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

2-羥基-3-(4-甲氧基苯氧基)-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從對甲氧基酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-2-丙醯胺開始製備的。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.42 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.91 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 4.15 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 6.17 (1H, s), 6.80-6.87 (4H, m), 7.88 (1H, dd,  $J=9.0$  Hz,  $J=2.2$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 10.13 (1H, s).

#### 實施例 26

3-(苯并[1,3]二氧雜環戊烷-5-基氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(苯并[1,3]二氧雜環戊烷-5-基氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 3,4-亞甲基二氧基酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-2-丙醯胺開始製備的。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.41 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.90 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 4.15 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 5.94 (2H, s), 6.18 (1H, s), 6.35 (1H, dd,  $J=8.5$  Hz,  $J=2.5$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 6.78 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.88 (1H, dd,  $J=9.0$  Hz,  $J=2.2$  Hz), 7.93

(1H, d, J=1.6 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.13 (1H, s).

實施例 27.

3-(3,4-二甲氧基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(3,4-二甲氧基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 3,4-二甲氧基二氧基酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.91 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.17 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.17 (1H, s), 6.42 (1H, dd, J=8.8 Hz, J=2.8 Hz), 6.52 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.82 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.2 Hz), 7.94 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.13 (1H, s).

實施例 28.

3-(3,4-二氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(3,4-二氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 3,4-二氟酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.97 (1H, d, J=9.8 Hz), 4.23 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.24 (1H, s), 6.72-6.79 (1H, m), 7.02-7.10 (1H, m), 7.20-7.33 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.2 Hz), 7.93 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.9 Hz), 10.15 (1H, s).

## 實施例 29.

3-(2,4-二氯-3,5-二甲基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(2,4-二氯-3,5-二甲基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 2,4-二氯-3,5-二甲酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.46 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.41 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.21 (1H, d, J=9.7 Hz), 6.25 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.3 Hz), 7.91 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.12 (1H, s).

## 實施例 30.

3-(6-溴基萘-2-基氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(6-溴基萘-2-基氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 6-溴-2-萘醇和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.49 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.11 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.35 (1H, d, J=9.7 Hz), 6.29 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.5 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.7 Hz, J=2.0 Hz), 7.77 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.80 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.90 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.2 Hz), 7.95 (1H, d, 1.9 Hz), 8.05 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.10 (1H, d, J=1.9 Hz), 10.21 (1H, s).

實施例 31.

3-(4-乙醯基氨基-3-三氟甲基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

a) 4-氨基-3-三氟甲酚

將 4-硝基-3-三氟甲酚 (0.414 公克；2.0 毫莫耳) 溶解在 25 毫升冰醋酸中，並在 10 分鐘的期間裡以小部份的方式添加鋅粉 (2.62 公克；40 毫莫耳)，使溫度升高到 +40°C。將混合物攪拌 10 分鐘並予過濾。用 3×10 毫升的冰醋酸沖洗該粉並將濾液蒸發至乾，得到 0.212 克 4-氨基-3-三氟甲酚。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 4.86 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.74 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.78 (1H, dd, J=8.7 Hz, J=2.7 Hz), 8.91 (1H, s).

b) N-(4-羥基-2-三氟甲基苯基)乙醯胺

在氮氣氛下將 4-氨基-3-三氟甲酚 (0.212 克；1.2 毫莫耳) 溶於 10 毫升冰醋酸中，再添加醋酸酐 (0.3 毫升；3.0 毫莫耳)，接著在室溫下攪拌 1 小時。將水 (0.5 毫升) 加入反應混合物中，然後蒸發至乾。添加甲苯 (50 毫升)，然後重複蒸發以得到量產的純 N-(4-羥基-2-三氟甲基苯基)乙醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.99 (3H, s), 7.01 (1H, dd, J=8.6 Hz, J=2.6 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.33 (1H, s), 10.08 (1H, br s).

c) 3-(4-乙醯基氨基-3-三氟甲基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(4-乙醯基氨基-3-三氟甲基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-

N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 N-(4-羥基-2-三氟甲基苯基)乙醯胺和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.46 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.07 (1H, d, J=9.8 Hz), 4.32 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.27 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.22 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.5 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.88 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.3 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.43 (1H, s), 10.17 (1H, s)。

#### 實施例 32.

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(3,4,5-三氟甲基)丙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(3,4,5-三氟甲基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 3,4,5-三氟酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.98 (1H, d, J=9.9 Hz), 4.26 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.27 (1H, s), 6.92-7.02 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.2 Hz), 7.92 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.14 (1H, s).

#### 實施例 33.

2-羥基-3-(1H-吡啶-5-基氧基)-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

2-羥基-3-(1H-吡啶-5-基氧基)-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝

基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 4-羥基吡啶和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.49 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.10 (1H, d, J=9.4 Hz), 4.23 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.22 (1H, s), 6.31 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.47 (1H, dd, J=6.8 Hz, J=1.5 Hz), 6.93-7.00 (2H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.92 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.1 Hz), 7.98 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.24 (1H, s), 11.02 (1H, s).

#### 實施例 34.

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(4-甲硫基苯氧基)丙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(4-甲硫基苯氧基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 4-(甲硫基)酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.96 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.20 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.21 (1H, s), 6.87-6.93 (2H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.3 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.15 (1H, s).

#### 實施例 35.

3-(3-氟-4-硝基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(3-氟-4-硝基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 3-氟-4-硝基

酚和 2-甲基-環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.46 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.16 (1H, d, J=10.1 Hz), 4.41 (1H, d, J=10.1 Hz), 6.36 (1H, bs), 6.96 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J=9.0 Hz 和 2.1 Hz), 7.90 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.24 (1H, m), 10.19 (1H, s).

#### 實施例 36.

3-[4-(4-氯苯甲醯基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-[4-(4-氯苯甲醯基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 4-氯-4'-羥基二苯酮和 2-甲基-環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)醯胺開始製備的。粗產物是用急驟色層分析術利用庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液純化。從異丙醇中結晶出來。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.46 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.11 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub>=9.7 Hz), 4.33 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub>=9.7 Hz), 大約 6.3 (1H, bs, -OH), 7.09 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.8 Hz), 7.62 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.5 Hz), 7.70 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.6 Hz), 7.72 (2H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 7.89 (1H, dd, <sup>3</sup>J=9.0 Hz, <sup>4</sup>J=2.3 Hz), 7.94 (1H, d, <sup>4</sup>J=2.2 Hz), 8.05 (1H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 大約 10.2 (1H, bs, -NHCO-).

#### 實施例 37.

3-(3-氯苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(3-氯苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)

丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 3-氯酚和 2-甲基-環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)醯胺開始製備的。粗產物是用急驟色層分析術利用庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液(10:90-40:60)予以純化的。從甲苯中出來，m. p. 104-107 °C。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.00 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub>=9.8 Hz), 4.26 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> =9.8 Hz), 6.25 (1H, bs, -OH), 6.88-6.91 (1H, m), 6.97-7.00 (1H, m), 7.02 (1H, t, <sup>4</sup>J=2.1 Hz), 7.28 (1H, t, <sup>3</sup>J=8.2 Hz), 7.89 (1H, dd, <sup>3</sup>J=9.0 Hz, <sup>4</sup>J=2.3 Hz), 7.94 (1H, d, <sup>4</sup>J=2.2 Hz), 8.04 (1H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 10.17 (1H, bs, -NHCO-).

實施例 38.

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-五氟苯氧基丙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-五氟苯氧基丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從五氟酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.40 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.24 (1H, d, J=10.2 Hz), 4.44 (1H, d, J=10.2 Hz), 6.28 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.1 Hz), 7.89 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.9 Hz), 10.13 (1H, s).

實施例 39.

(2S)-3-(4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

(2S)-3-(4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基

苯基)丙醯胺是如實施例 3 所說明的方法從對氟酚和(2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基丙酸開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.95 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.20 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.21 (1H, s), 6.90-6.97 (2H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.3 Hz), 7.93 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.15 (1H, s).

#### 實施例 40.

N-(4-氟基-3-甲基苯基)-3-(4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺

##### a) 4-胺基-2-甲基-苯甲腈

將 3-甲基-4-硝基苯甲腈(1.0 公克, 6 毫莫耳)溶解在乙酸(15 毫升)中。添加水(3.75 毫升)並將混合物在 90-95°C 之間加熱。在 1.5 小時中添加鐵粉(2.5 公克)並將所得到的混合物加熱 1 小時。添加另一部份水(3.75 毫升)並繼續加熱另外 2 小時。使溶液回溫至室溫, 並將混合物用水(100 毫升)稀釋並且用乙酸乙酯(4×毫升)萃取。用 5% NaHCO<sub>3</sub> (1×50 毫升)和水(1×50 毫升)沖洗有機相, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 使有機相乾燥並予蒸發。粗產物的產率是 0.84, 並且不經進一步的純化即使用之。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.28 (3H, s), 6.04 (2H, bs), 6.44 (1H, m), 6.48 (1H, m), 7.31 (1H, m).

##### b) N-(4-氟基-3-甲基苯基)-2-甲基丙醯胺

N-(4-氟基-3-甲基苯基)-2-甲基丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 4-胺基-2-甲基-苯甲腈和甲基丙烯醯氯開始

製備的。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.96 (3H, s), 2.45 (3H, s), 5.60 (1H, m), 5.85 (1H, m), 7.70 (2H, m), 7.81 (1H, m), 10.12 (1H, s).

c) 2-甲基-環氧乙烷-2-羧酸(4-氟基-3-甲基苯基)-醯胺

2-甲基-環氧乙烷-2-羧酸(4-氟基-3-甲基苯基)-醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 N-(4-氟基-3-甲基-苯基)-2-甲基丙醯胺開始製備。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.54 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.99 (1H, d, J=5.1 Hz), 3.04 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.70 (2H, m), 7.89 (1H, m), 9.77 (1H, s).

d) N-(4-氟基-3-甲基苯基)-3-(4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-丙醯胺

N-(4-氟基-3-甲基苯基)-3-(4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 4-氟酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(4-氟基-3-甲基苯基)醯胺開始製備。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.94 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.18 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.18 (1H, bs), 6.93 (2H, m), 7.08 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.78 (1H, dd, J=9.0 Hz 和 2.1 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.1 Hz), 10.02 (1H, s).

實施例 41.

3-(4-乙醯基-3-氟-苯氧基)-N-(4-氟基-3-甲基苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺

3-(4-乙醯基-3-氟-苯氧基)-N-(4-氟基-3-甲基苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 N-(2-氟-4-羥基丙基)乙醯胺和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(4-氟基-3-甲

基苯基)-醯胺開始製備。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.41 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.95 (1H, d, J=9.8 Hz), 4.26 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.21 (1H, bs), 6.72 (1H, m), 6.86 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.78 (1H, dd, J=9.0 Hz 和 2.2 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.2 Hz), 9.51 (1H, s), 9.99 (1H, bs).

#### 實施例 42.

3-(4-氟基-3-氟-苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(4-氟基-3-氟-苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 2-氟-4-羥基苯甲腈和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(4-氟基-3-甲基苯基)-醯胺開始製得的。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.46 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.11 (1H, d, J=10.1 Hz), 4.371 (1H, d, J=10.1 Hz), 6.33 (1H, bs), 6.96 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J=9.0 Hz 和 2.1 Hz), 7.91 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.03 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.21 (1H, s).

#### 實施例 43.

(2S)-3-(4-氟基-3-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基)丙醯胺

(2S)-3-(4-氟基-3-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基)丙醯胺是如實施例 3 所說明的方法從 2-氟-4-羥基苯甲腈和 (2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基-N-3-(甲基-4-硝基苯基)丙醯胺開始根據以下方法製得的。將 2-氟-4-羥基苯甲腈

(0.2 公克, 1.4 毫莫耳)、(2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺(0.37 公克, 1.2 毫莫耳)、 $K_2CO_3$ (0.34 公克, 2.5 毫莫耳)和氯化苯甲基三乙基銨(0.028 公克, 0.1 毫莫耳)溶於甲基乙基酮(40 毫升)的溶液迴流 5 小時。將混合物冷卻至室溫並且蒸發。使殘留物在乙酸乙酯(50 毫升)和水(50 毫升)之間分布, 並且將兩相分開。用 1M  $Na_2CO_3$  (4×20 毫升)和水(1×50 毫升)沖洗有機相, 用  $Na_2SO_4$  使其乾燥並予蒸發。急驟色層分析術(洗提液  $CH_2Cl_2$ )之後的產量是 0.12 公克。 $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ): 1.46 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.11 (1H, d,  $J=10.1$  Hz), 4.371 (1H, d,  $J=10.1$  Hz), 6.33 (1H, bs), 6.96 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.88 (1 H, dd,  $J=9.0$  Hz and 2.1 Hz), 7.91 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 10.21 (1H, s).

實施例 44.

3-(4-氯-3-硝基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(4-氯基-3-甲基苯基)-丙醯胺

3-(4-氯-3-硝基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(4-氯基-3-甲基苯基)-丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 4-氯-3-硝基酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-0.2%甲醇)予以純化。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 1.45 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.10 (1H, d,  $J=9.9$  Hz), 4.36 (1 H, d,  $J=9.9$  Hz), 6.28 (1H, s), 7.28 (1H, dd,  $J=9.0$  Hz,  $J=3.0$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.88 (1H, dd,  $J=9.0$

Hz,  $J=2.3$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 10.15 (1H, s).

實施例 45.

3-(4-氟-3-三氟甲基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-(4-氟-3-三氟甲基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 4-氟-3-(三氟甲基)酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-1% 甲醇)予以純化。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.44 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.06 (1H, d,  $J=9.9$  Hz), 4.32 (1H, d,  $J=9.9$  Hz), 6.23 (1 H, s), 7.24-7.31 (2H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=9.0$  Hz,  $J=2.1$  Hz), 7.91 (1 H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 10.14 (1H, s).

實施例 46.

2-羥基-3-[4-(2-甲氧基乙基)苯氧基]-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

2-羥基-3-[4-(2-甲氧基乙基)苯氧基]-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從甲氧基乙酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-1% 甲醇)予以純化。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.71 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.21 (3H, s), 3.45 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.94 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 4.17 (1H, d,  $J=9.5$  Hz),

6.20 (1H, s), 6.82 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.89 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 10.16 (1H, s).

實施例 47.

3-(4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(2-甲基-3-硝基苯基)-丙醯胺

a) 2-甲基-N-(2-甲基-3-硝基苯基)丙烯醯胺

2-甲基-N-(2-甲基-3-硝基苯基)丙烯醯胺是如實施例 1a 所說明的方法從 2-甲基-3-硝基苯胺和甲基丙烯醯氯開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.97 (3H, s), 2.23 (3H, s), 5.56 (1H, s), 5.90 (1H, s), 7.40-7.46 (1H, m), 7.57-7.60 (1H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 9.71 (1H, s).

b) 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(2-甲基-3-硝基苯基)醯胺

2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(2-甲基-3-硝基苯基)-醯胺是如實施例 1b 所說明的方法從 2-甲基-N-(2-甲基-3-硝基苯基)丙烯醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.54 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.99 (1H, d, J=5.1 Hz), 3.09 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.40-7.45 (1H, m), 7.57-7.60 (1H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 9.47 (1H, s).

c) 3-(4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(2-甲基-3-硝基苯基)丙醯胺

3-(4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(2-甲基-3-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 4-氟酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(2-甲基-3-硝基苯基)-醯胺開始製備的。粗產

物用急驟色層分析術(二氯甲烷-1%甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.44 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.96 (1H, d, J=9.5 Hz), 4.17 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.14 (1H, s), 6.93-6.97 (2H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 7.72-7.75 (1 H, m), 9.72 (1H, s).

#### 實施例 48.

3-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(2-甲基-3-硝基苯基)-丙醯胺

3-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(2-甲基-3-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 3-氯-4-氟酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(2-甲基-3-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-1%甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.44 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.99 (1 H, d, J=9.8 Hz), 4.23 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.15 (1H, s), 6.92-6.97 (1H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.66-7.69 (1H,m), 7.72-7.75 (1H, m), 9.72 (1H, s).

#### 實施例 49.

2-羥基-3-[4-(2-甲氧基乙基)苯氧基]-2-甲基-N-(2-甲基-3-硝基苯基)-丙醯胺

2-羥基-3-[4-(2-甲氧基乙基)苯氧基]-2-甲基-N-(2-甲基-3-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 4-甲氧基乙酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(2-甲基-3-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-2%甲醇)

予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.44 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.72 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.22 (3H, s), 3.47 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.94 (1H, d, J=9.4 Hz), 4.15 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.11 (1H, s), 6.84 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.12 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 9.71 (1H, s).

#### 實施例 50.

{2-氟-4-[2-羥基-2-(3-甲基-4-硝基苯基胺甲醯基)-丙氧基]苯基-胺基甲酸乙酯

##### a) (2-氟-4-羥基苯基)胺基甲酸乙酯

將氯甲酸乙酯(0.37 毫升, 3.9 毫莫耳)添加到 4-胺基-3-氟酚(0.5 公克, 3.9 毫莫耳)溶於 2 毫升 10% NaOH 之攪拌中的溶液裡。將反應混合物在 80°C 下加熱 30 分鐘。冷卻之後, 把溶液用鹽酸酸化以產生 0.6 公克的產物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.20 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.06 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.53-6.59 (2H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 8.79 (1H, s), 9.72 (1H, s).

b) {2-氟-4-[2-羥基-2-(3-甲基-4-硝基苯基胺甲醯基)-丙氧基]苯基-胺基甲酸乙酯

{2-氟-4-[2-羥基-2-(3-甲基-4-硝基苯基胺甲醯基)-丙氧基]苯基-胺基甲酸乙酯是如實施例 1 所說明的方法從(2-氟-4-羥基苯基)胺基甲酸乙酯和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(2-甲基-3-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-1.8%甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-

$d_6$ ): 1.20 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.97 (1H, d,  $J=9.7$  Hz), 4.07 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.22 (1H, d,  $J=9.7$  Hz), 6.21 (1H, s), 6.71-6.73 (1H, m), 6.83-6.87 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.86-8.05 (3H, m), 8.95 (1H, s), 10.12 (1H, s).

#### 實施例 51.

3-(4-氟基-3-氟苯氧基)-2-羥基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-2-甲基丙醯胺

##### a) (5-胺基-2-硝基苯基) 甲醇

在 5-胺基-2-硝基苯甲酸 (3.0 公克, 16.4 毫莫耳) 溶於 40 毫升四氫呋喃的溶液中添加 50 毫升硼烷-四氫呋喃錯合物 (在 THF 中之 1.0M 溶液)。將混合物在迴流下加熱 1 小時。一般回收產生 2.7 公克的產物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 4.79 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 5.37 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 6.48 (1H, dd,  $J=9.0$  Hz,  $J=2.5$  Hz), 6.68 (2H, s), 6.99 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J=9.0$  Hz).

##### b) N-(3-羥甲基-4-硝基苯基)-2-甲基丙烯醯胺

N-(3-羥甲基-4-硝基苯基)-2-甲基丙烯醯胺是如實施例 1a 所說明的方法從 (5-胺基-2-硝基苯基) 甲醇和甲基丙烯醯胺開始製備。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 1.97 (3H, s), 4.85 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 5.56 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 5.61 (1H, s), 5.90 (1H, s), 7.93 (1H, dd,  $J=9.0$  Hz,  $J=2.1$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 10.32 (1H, s).

##### c) 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺

2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺是如實施例 1b 所說明的方法從 N-(3-羥基甲基-4-硝基苯基)-2-甲基丙烯醯胺開始製備。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.55 (3H, s), 2.98 (1H, d, J=5.1 Hz), 3.07 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.82 (2H, d, J=5.3 Hz), 5.53 (1H, t, J=5.3 Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.9 Hz, J=2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.24 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.99 (1H, s).

d) 3-(4-氟基-3-氟苯氧基)-2-羥基-N-(3-羥基甲基-4-硝基苯基)-2-甲基丙醯胺

3-(4-氟基-3-氟苯氧基)-2-羥基-N-(3-羥基甲基-4-硝基苯基)-2-甲基丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 2-氟-4-羥基苯甲腈和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-6.6%甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.45 (3H, s), 4.13 (1H, d, J=10.0 Hz), 4.38 (1H, d, J=10.0 Hz), 4.83 (2H, d, J=5.4 Hz), 5.51 (1H, t, J=5.4 Hz), 6.25 (1H, s), 6.94-6.98 (1H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.34 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.24 (1H, s).

實施例 52.

3-(4-氟苯基胺基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-羥基甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

將 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺(0.2 公克, 0.85 毫莫耳)、4-氟苯胺(0.18 公克, 1.7 毫莫耳

)和過氯酸鈉(0.21 公克, 1.7 毫莫耳)溶在 2 毫升乙腈的混合物在迴流下沸騰 6 小時。在回收反應混合物之後, 用急驟色層分析術(二氯甲烷-1% 甲醇)純化粗產物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.41 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J=12.7 Hz, J=4.6 Hz), 3.41 (1H, dd, J=12.7 Hz, J=7.7 Hz), 5.26 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.62-6.66 (2H, m), 6.84-6.89 (2H, m), 7.79-7.83 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=8.9 Hz), 9.99 (1H, s).

#### 實施例 53.

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(4-三氟甲基苯基胺基)丙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(4-三氟甲基苯基胺基)丙醯胺是如實施例 52 所說明的方法從 4-(三氟甲基)苯胺和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-1.5% 甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.23 (1H, dd, J=13.3 Hz, J=5.0 Hz), 3.51 (1H, dd, J=13.3 Hz, J=7.0 Hz), 6.06 (1H, s), 6.18 (1H, m), 6.77 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.79-7.83 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=8.9 Hz), 10.02 (1H, s).

#### 實施例 54.

2-羥基-3-(4-甲氧基-3-三氟甲基苯基胺基)-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

2-羥基-3-(4-甲氧基-3-三氟甲基苯基胺基)-2-甲基-N-

(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 52 所說明的方法從 3-胺基-6-甲氧基三氟甲苯和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(2-甲基-3-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-1.5%甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.41 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.12 (1H, dd, J=13.0 Hz, J=4.8 Hz), 3.45 (1H, dd, J=13.0 Hz, J=7.7 Hz), 3.71 (3H, s), 5.42 (1H, m), 6.00 (1H s), 6.88 (1H, dd, J=8.9 Hz, J=2.7 Hz), 6.92 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.9 Hz, J=2.3 Hz), 7.81 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.9 Hz), 9.98 (1H, s).

實施例 55.

3-(4-氟基苯基胺基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-(4-氟基苯基胺基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

是如實施例 52 所說明的方法從 4-胺基苯甲腈和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(2-甲基-3-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-5%甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.41 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.25 (1H, dd, J=13.5 Hz, J=5.3 Hz), 3.52 (1H, dd, J=13.5 Hz, J=7.0 Hz), 6.08 (1H, s), 6.53 (1H, m), 6.75 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.79-7.83 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=8.9 Hz), 10.02 (1H, s).

實施例 56.

3-(3-氯-4-氟基苯基胺基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-(3-氯-4-氟基苯基胺基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 52 所說明的方法從 4-胺基 2-氯苯甲腈和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-3%甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.40 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.27 (1H, dd, J=13.8 Hz, J=5.5 Hz), 3.55 (1H, dd, J=13.8 Hz, J=6.9 Hz), 6.12 (1H, s), 6.72 (1H, dd, J=8.8 Hz, J=2.2 Hz), 6.90 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.95-6.98 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.9 Hz, J=2.3 Hz), 7.83 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J=8.9 Hz), 10.05 (1H, s).

實施例 57.

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(吡啶-3-基酮基)丙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(吡啶-3-基酮基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 3-羥基吡啶和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-9%甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.45 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.06 (1H, d, J=9.8 Hz), 4.31 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.26 (1H, s), 7.28-7.32 (1H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.87-7.93 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.15-8.17 (1H, m), 8.26 (1H, d,

J=2.4 Hz), 10.15 (1H, s).

#### 實施例 .58

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(吡啶-4-基酮基)丙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(吡啶-4-基酮基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 4-羥基吡啶和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-7%甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.62 (3H, s), 2.63 (3H, s), 4.08 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.46 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.79 (2H, d, J=5.1 Hz), 7.57 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.66 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (2H, d, J=5.1 Hz), 9.14 (1H, s).

#### 實施例 59.

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(吡啶-2-基酮基)丙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(吡啶-2-基酮基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 2-羥基吡啶和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-2%甲醇)予以純化。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.53 (3H, s), 2.61 (3H, s), 4.58 (1H, d, J=12.3 Hz), 4.72 (1H, d, J=12.3 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.00 (1H, t, J=6.1 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.64-7.69 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.11 (1H, d, J=5.0 Hz), 9.33 (1H, s).

實施例 .60.

3-(2-氯吡啶-3-基酮基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(2-氯吡啶-3-基酮基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 2-氯-3-羥基吡啶和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-2%甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.47 (3H, s), 2.53 (3 H, s), 4.18 (1H, d, J=9.9 Hz), 4.31 (1H, d, J=9.9 Hz), 6.28 (1H, s), 7.35-7.39 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.77-7.97 (3H, m), 8.04 (1H, d, J=8.9 Hz), 10.13 (1H, s).

實施例 61.

N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-丙醯胺

a) N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基丙烯醯胺

N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基丙烯醯胺是如實施例 1a 所說明的方法從 4-氟-3-甲基苯胺和甲基丙烯醯氯開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.94 (3H, s), 2.21 (3H, s), 5.50 (1H, s), 5.78 (1H, s), 7.05-7.10 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.57-7.59 (1H, m), 9.75 (1H, s).

b) 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(4-氟-3-甲基苯基)-醯胺

2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(4-氟-3-甲基苯基)-醯胺是如實施例 1b 所說明的方法從 N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.52 (3H,

s), 2.19 (3H, s), 2.94 (1H, d, J=5.3 Hz), 2.99 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.56-7.59 (1H, m), 9.40 (1H, s).

c) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺

N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(4-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 4-氟酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(4-氟-3-甲基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-1.4%甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.40 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.92 (1H, d, J=9.5 Hz), 4.17 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.03 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, m), 7.03-7.10 (3H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 9.62 (1H, s).

實施例 62.

3-(4-乙醯基胺基苯氧基)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺

3-(4-乙醯基胺基苯氧基)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺是如實施例 61c 所說明的方法從 4-乙醯胺基酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(4-氟-3-甲基苯基)-醯胺開始製備。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.40 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.90 (1H, d, J=9.5 Hz), 4.15 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.03 (1H, s), 6.84 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.03-7.08 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.54-7.57 (1H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 9.62 (1H, s), 9.75 (1H, s).

## 實施例 63.

3-(3-氯-4-氟基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-(3-氯-4-氟基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 2-氯-4-羥基苯甲腈和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(2-甲基-3-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-1.2%甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.44 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.13 (1H d, J=10.1 Hz), 4.39 (1H, d, J=10.1 Hz), 6.29 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J=8.8 Hz, J=2.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.84-7.91 (3H, m), 8.03 (1H, d, J=8.9 Hz), 10.15 (1H, s).

## 實施例 64.

3-(4-氟基-3-氟基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(2-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

a) 2-甲基-N-(2-甲基-4-硝基苯基)丙烯醯胺

2-甲基-N-(2-甲基-4-硝基苯基)丙烯醯胺是如實施例 1a 所說明的方法從 2-甲基-4-硝基苯胺和甲基丙烯醯氯開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.98 (3H, s), 2.34 (3H, s), 5.59 (1H, s), 5.91 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.07 (1H, dd, J=8.8 Hz, J=2.7 Hz), 8.15 (1H, d, J=2.6 Hz), 9.53 (1H, s).

b) 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(2-甲基-4-硝基苯基)-醯胺

2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(2-甲基-4-硝基苯基)-醯胺是如

實施例 1b 所說明的方法從 2-甲基-N-(2-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.55 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.03 (1H, d, J=5.1 Hz), 3.15 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.08 (1H, dd, J=8.9 Hz, J=2.6 Hz), 8.15 (1H, d, J=2.5 Hz), 9.13 (1H, s).

c) 3-(4-氟基-3-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(2-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-(4-氟基-3-氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(2-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 2-氟-4-羥基苯甲氟和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(2-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-1.3%甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.46 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.13 (1H, d, J=10.1 Hz), 4.37 (1H, d, J=10.1 Hz), 6.51 (1H, s), 6.95-6.98 (1H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 7.78-7.83 (1H, m), 8.05-8.12 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=2.3 Hz), 9.57 (1H, s).

實施例 65.

3-(3-氟-4-氟基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(2-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-(3-氟-4-氟基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(2-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 2-氟-4-羥基苯甲腈和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(2-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-1.3%甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.46 (3H, s),

2.37 (3H, s), 4.15 (1H, d, J=10.1 Hz), 4.39 (1H, d, J=10.1 Hz), 6.51 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J=8.8 Hz, J=2.4 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.05-8.12 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=2.3 Hz), 9.56 (1H, s).

實施例 66.

3-(4-氟基-3-氟苯氧基)-N-(3-甲醯基-4-硝基苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺

將 3-(4-氟基-3-氟苯氧基)-2-羥基-N-(3-羥基甲基-4-硝基苯基)-2-甲基丙醯胺(0.2 公克, 0.51 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(10 毫升)中並且添加氧化錳(IV)(0.4 公克, 4.6 毫莫耳)。在室溫下將混合物攪拌 48 小時。用過濾法移除固體氧化劑並將溶劑予以蒸發。粗產物用急驟色層分析術(二氯甲烷-3%甲醇)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.45 (3H, s), 4.13 (1H, d, J=10.0 Hz), 4.38 (1H, d, J=10.0 Hz), 6.32 (1H, s), 6.94-4.97 (1H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 8.18-8.24 (2H, m), 8.36 (1H, d, J=2.1 Hz), 10.28 (1H, s), 10.55 (1H, s).

實施例 67.

3-[4-(2-二甲胺基乙氧基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

a) [2 (4-羥氧基苯氧基)乙基]二甲胺

將 4-(羥氧基)酚(2.89 公克, 0.01443 莫耳)於二甲基甲醯胺(15 毫升)之溶液和 2-(二甲胺基)乙基氫鹽酸鹽(2.32 公克, 0.1611 莫耳)在 0°C 同時以小部份添加到 55-65%氫化

鈉於礦物油之分散液(0.033 莫耳)於二甲基甲醯胺(5 毫升)之溶液中。然後使混合物加溫到 90°C，並且持續攪拌 1.5 小時。將冷卻的混合物倒入水中。用甲苯對所得到的混合物進行萃取。將合併的萃取液用 2.5M NaOH 溶液和水沖洗並且以硫酸鈉使其乾燥。將甲苯蒸發掉並將殘留的產物直接用於下一步驟中。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.20 (6H, s), 2.58 (2H, t, <sup>3</sup>J= 5.9 Hz), 3.96 (2H, t, <sup>3</sup>J=5.9 Hz), 5.03 (2H, s), 6.85 (2H, d, <sup>3</sup>J =9.3 Hz), 6.92 (2H, d, <sup>3</sup>J=9.3 Hz), 7.30-7.44 (5H, m).

b) 4-(2-二甲基胺基乙氧基)酚

將 [2-(4-苄氧基苯氧基)乙基]二甲基胺(3.36 公克，0.01238 莫耳)在 6M HCl (67 毫升)與乙醇(33.5 毫升)混合物中的經攪拌溶液迴流 6.5 小時。然後把乙醇蒸發掉並且用 2.5M NaOH 溶液把 pH 調整成 8。將產物萃入乙酸乙酯中。用水沖洗萃取液並以硫酸鈉乾燥之。減壓除去溶劑會產生粗製的產物，其以急驟色層分析術在矽膠上用庚烷/乙酸乙酯(9:1-6:4)作為梯度洗提液純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.20 (6H, s), 2.57 (2H, t, <sup>3</sup>J =5.9 Hz), 3.92 (2H, t, <sup>3</sup>J =5.9 Hz), 6.65 (2H, d, <sup>3</sup>J =9.1 Hz), 6.74 (2H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 8.85 (1H, s, -OH).

c) 3-[4-(2-二甲胺基乙氧基)-苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-[4-(2-二甲胺基乙氧基)-苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法

從 4-(2-二甲胺基乙氧基)酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。產物在 pH 8 被萃取。粗產物用急驟色層分析術利用二氯甲烷/甲醇作為梯度洗提液(甲醇 0-20%)予以純化。從甲苯中將其結晶出來。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.53 (3H, s), 2.57 (2H, t, <sup>3</sup>J=5.8 Hz), 3.90 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub>=9.6 Hz), 3.95 (2H, t, <sup>3</sup>J=5.9 Hz), 4.14 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> =9.5 Hz), 6.18 (1H, s, -OH), 6.83 (4H, s), 7.88 (1H, dd, <sup>3</sup>J =9.0 Hz, <sup>4</sup>J=2.3 Hz), 7.93 (1H, d, <sup>4</sup>J=1.8 Hz), 8.04 (1H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 10.14 (1H, s, -NHCO-).

#### 實施例 68.

3-(4-氟甲基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-(4-氟甲基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 4-羥基-苄基氟和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術利用庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液(9:1-7:3)予以純化。從甲苯中將其結晶出來。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.92 (2H, s), 3.98 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> =9.7 Hz), 4.21 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> =9.7 Hz), 6.17 (1H, bs, -OH), 6.94 (2H, d, <sup>3</sup>J =8.7 Hz), 7.23 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.7 Hz), 7.87 (1H, dd, <sup>3</sup>J=9.0 Hz, <sup>4</sup>J=2.2 Hz), 7.92 (1H, s), 8.03 (1H, d, <sup>3</sup>J=8.9 Hz), 10.09 (1 H, bs, -NHCO-).

## 實施例 69.

3-[4-(2-氯乙基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-[4-(2-氯乙基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 4-(2-氯乙基)酚 (A.C. Spivey 等人, 《有機化學期刊》, 第 65 期 (2000 年), 第 5253 頁; P.G. Baraldi 等人, 《醫學化學期刊》, 第 45 期, (2002 年), 第 115 頁) 和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸 (3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術純化兩次, 首先用庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液 (9:1-8:2), 然後僅用二氯甲烷。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.93 (2H, t, <sup>3</sup>J=7.1 Hz), 3.77 (2H, t, <sup>3</sup>J =7.1 Hz), 3.95 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> =9.6 Hz), 4.19 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> =9.6 Hz), 大約 6.2 (1H, bs, -OH), 6.85 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.6 Hz), 7.16 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.7 Hz), 7.89 (1H, dd, <sup>3</sup>J=9.0 Hz, <sup>4</sup>J=2.3 Hz), 7.94 (1H, d, <sup>4</sup>J= 2.2 Hz), 8.04 (1H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 大約 10.2 (1H, bs, -NHCO-).

## 實施例 70.

2-羥基-3-(4-羥甲基苯氧基)-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

2-羥基-3-(4-羥甲基苯氧基)-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 4-羥基苄醇和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸 (3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術利用庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗

提液(95:5-25:75)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.95 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.6 Hz), 4.18 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.6 Hz), 4.39 (2H, d, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz), 5.05 (1H, t, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz), 6.22 (1H, s, -OH), 6.86 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz), 7.19 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz), 7.94 (1H, d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz), 8.04 (1H, d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz), 10.16 (1H, s, -NHCO-).

#### 實施例 71.

2-羥基-3-(4-羥基苯氧基)-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

2-羥基-3-(4-羥基苯氧基)-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從氫醌和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術利用庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液(9:1-6:4)予以純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.40 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.86 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.4 Hz), 4.10 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.4 Hz), 5.76 (1H, bs, -OH), 6.63 (2H, d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz), 6.73 (2H, d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz), 7.88 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz), 7.93 (1H, d, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz), 8.04 (1H, d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz), 8.92 (1H, bs, ArOH), 10.13 (1H, bs, -NHCO-).

#### 實施例 72.

3-(3-氟基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-(3-氟基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯

基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 3-氟基酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術利用庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液予以純化。從甲苯中將其結晶出來，m.p. 107-110°C。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.44 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.06 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 10.0 Hz), 4.31 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.9 Hz), 大約 6.3 (1H, bs, -OH), 7.27 (1H, m), 7.38 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz), 7.43 (1H, m), 1.46 (1H, t, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz), 7.87 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz), 7.91 (1H, d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz), 8.03 (1H, d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz), 大約 10.1 (1H, bs, -NHCO-).

實施例 73.

3-(3-氟-5-三氟甲基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-(3-氟-5-三氟甲基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 3-氟-5-(三氟甲基)酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術利用庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液予以純化。從甲苯/庚烷中將其結晶出來。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.44 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.15 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 10.0 Hz), 4.37 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 10.0 Hz), 6.26 (1H, bs, -OH), 7.12 (1H, s), 7.19-7.22 (2H, m), 7.87 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz), 7.92 (1H, d, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz), 8.03 (1H, d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz), 10.15 (1H, bs, -NHCO-).

實施例 74.

3-(3,5-二氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-(3,5-二氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 3,5-二氟酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術利用庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液(95:5-70:30)予以純化。從甲苯將其結晶出來，m.p. 104-106°C。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.01 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.9 Hz), 4.27 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.8 Hz), 大約 6.3 (1H, bs, -OH), 6.71 (2H, dd, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 9.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz), 6.76 (1H, tt, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 9.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz), 7.87 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz), 7.92 (1H, d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz), 8.04 (1H, d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz), 大約 10.1 (1H, bs, -NHCO-).

實施例 75.

3-(2,3-二氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-(2,3-二氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 2,3-二氟酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術純化兩次，先利用庚烷/乙酸乙酯(8:2)，然後用二氯甲烷作為梯度洗提液。在庚烷中進行研製，m.p. 68-73°C。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.44 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.11 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.9 Hz), 4.31 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.8 Hz), 6.28 (1H, s, -OH), 6.93-7.14 (3H, m), 7.86

(1H, dd,  $^3J=8.9$  Hz,  $^4J=2.3$  Hz), 7.91 (1H, d,  $^4J=2.1$  Hz), 8.03 (1H, d,  $^3J=8.9$  Hz), 10.15 (1H, s, -NHCO-).

實施例 76.

3-(2,6-二氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-(2,6-二氟苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 2,6-二氟酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術利用庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液(9:1-7:3)予以純化。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.40 (1H, s), 2.53 (3H, s), 4.16 (1H,  $^2J_{gem}=10.0$  Hz), 4.31 (1H, d,  $^2J_{gem}=10.0$  Hz), 6.18 (1H, bs, -OH), 7.06-7.12 (3H, m), 7.86 (1H, dd,  $^3J=8.9$  Hz,  $^4J=2.3$  Hz), 7.88 (1H, d,  $^4J=2.3$  Hz), 8.04 (1H, d,  $^3J=8.8$  Hz), 10.08 (1H, bs, -NHCO-)

實施例 77.

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(3-三氟甲基苯氧基)-丙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(3-三氟甲基苯氧基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 3-羥基三氟甲苯和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術利用庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液(9:1-5:5)予以純化。從  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/$ 庚烷中將其結晶出來, m.p. 84-87°C。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.45 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.07 (1H, d,  $^2J_{gem}=9.8$  Hz),

4.33 (1H, d,  $^2J_{gem} = 9.8$  Hz), 6.25 (1H, bs, -OH), 7.23 (1H, s), 7.24 (1H, d,  $^3J = 6.7$  Hz), 7.28 (1H, d,  $^3J = 7.7$  Hz), 7.50 (1H, t,  $^3J = 8.3$  Hz), 7.88 (1H, dd,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^4J = 2.3$  Hz), 7.92 (1H, d,  $^4J = 2.0$  Hz), 8.03 (1H, d,  $^3J = 9.0$  Hz), 10.15 (1H, bs, -NHCO-).

實施例 78.

3-(3,5-二氯苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-(3,5-二氯苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 3,5-二氯酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術利用庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液(9:1)予以純化。從甲苯將其結晶出來, m.p. 141-143°C。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.42 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.05 (1H, d,  $^2J_{gem} = 10.1$  Hz), 4.31 (1H, d,  $^2J_{gem} = 10.1$  Hz), 大約 6.2 (1H, bs, -OH), 7.04 (2H, 扭曲的 d,  $^4J = 1.9$  Hz), 7.13 (1H, 扭曲的 t,  $^4J = 1.7$  Hz), 7.87 (1H, d,  $^3J = 8.9$  Hz), 7.92 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $^3J = 8.90$  Hz), 大約 10.1 (1H, broad s, -NHCO-).

實施例 79.

3-[4-(3-氯丙基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

a) 4-(3-氯丙基)酚

將 3-(4-羥基苯基)-1-丙醇(0.97 公克, 0.006374 莫耳)

和濃 HCl 在 100°C 加熱 14 小時。冷卻之後，把反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取。將萃取液用水沖洗，乾燥並且在真空中濃縮以產生粗產物。用急驟色層分析術(庚烷/乙酸乙酯 9:1)產生純的產物(0.98 公克，90%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.95 (2H, 五重峰, <sup>3</sup>J=7.0 Hz), 2.59 (2H, t, <sup>3</sup>J =7.5 Hz), 3.58 (2H, t, <sup>3</sup>J =6.5 Hz), 6.67 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.2 Hz), 6.99 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.2 Hz), 9.15 (1H, s, -OH)。

b) 3-[4-(3-氯丙基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-[4-(3-氯丙基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 4-(3-氯丙基)酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。用急驟色層分析術純化兩次(起先只用二氯甲烷，然後用庚烷/乙酸乙酯 9:1 作為洗提液予以純化，產生純的產物，m.p. 110-112°C。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 1.95 (2H, 五重峰, <sup>3</sup>J=7.0 Hz), 2.53 (3H, s), 2.62 (2H, t, <sup>3</sup>J =7.4 Hz), 3.58 (2H, t, <sup>3</sup>J=6.5 Hz), 3.95 (1H, d, =9.6 Hz), 4.18 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> =9.5 Hz), 6.15 (1H, bs, -OH), 6.84 (2H, d, <sup>3</sup>J =8.5 Hz), 7.10 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.4 Hz), 7.88 (1H, d, <sup>3</sup>J=9.1 Hz), 7.93 (1H, s), 8.03 (1H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 10.14 (1H, bs, -NHCO-).

實施例 80.

3-[4-(2-氯乙氧基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-[4-(2-氯乙氧基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 4-(2-氯乙氧基)酚(H.K.A.C. Collen 等人, 《Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas》, 第 114 期(2)(1995 年), 第 65 頁)和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物是用急驟色層分析術利用庚烷/乙酸乙酯(75:25)作為洗提液予以純化, m.p. 131-133°C。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.88-3.93 (3H, m), 4.14-4.18 (3H, m), 大約 6.2 (1H, bs, -OH), 6.86 (4H, s), 7.88 (1H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 7.92 (1H, s), 8.04 (1H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 大約 10.1 (1H, bs, -NHCO-).

實施例 81.

2-羥基-3-[4-甲氧基甲基苯氧基]-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

2-羥基-3-[4-甲氧基甲基苯氧基]-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 4-(甲氧基甲基)酚(J.M. Saá 等人, 《有機化學期刊》, 第 47 期(2)(1982 年), 第 22 頁)和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物是用急驟色層分析術予以純化數次(利用二氯甲烷/甲醇 99:1, 庚烷/乙酸乙酯(9:1-7:3)作為梯度洗提液, 二氯甲烷/甲醇 99.5:0.5)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.97 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.6 Hz), 4.20 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.5 Hz), 4.30 (2H, s), 6.19 (1H, bs, -OH), 6.89 (2H, d, <sup>3</sup>J=7.9

H<sub>z</sub>), 7.20 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.2 Hz), 7.88 (1H, d, <sup>3</sup>J= 9.0 Hz), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 10.13 (1H, bs, -NHCO).

實施例 82.

3-[4-(2-氟乙氧基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

將 Deoxo-Fluor<sup>(®)</sup>(195 毫克, 0.0008813 莫耳)於 1 毫升無水二氯甲烷之溶液冷卻至 -15°C。在 -10 至 -15 °C 添加 2-羥基-3-[4-(2-羥乙基苯氧基)-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺(在實施例 20 中製備者, 300 毫克, 0.0008012 莫耳)的二氯甲烷溶液(3 毫升)。在 0 °C 攪拌兩小時之後, 持續在室溫下攪拌三天。添加飽和的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液並且用二氯甲烷萃取混合物。用水沖洗合併的萃取液, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 使其乾燥, 過濾並在真空中蒸發。用急驟色層分析術用二氯甲烷做洗提液來純化粗產物。從甲苯中結晶產生呈純晶體的所需化合物: m.p. 102-105 °C。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.88 (2H, dt, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub>=24.4 Hz, <sup>3</sup>J=6.4 Hz), 3.95 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.8 Hz), 4.18 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub>=9.5 Hz), 4.56 (2H, dt, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> =47.4 Hz, <sup>3</sup>J=6.4 Hz), 6.18 (1H, bs, -OH), 6.85 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.5 Hz), 7.15 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.4 Hz), 7.88 (1H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 7.93 (1H, s), 8.03 (1H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz), 10.13 (1H, bs, -NHCO-).

實施例 83.

3-(4-氟甲基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

將 Deoxo-Fluor<sup>(®)</sup>(875 毫克, 0.003954 莫耳)於 3 毫升無水二氯甲烷之溶液冷卻至  $-76^{\circ}\text{C}$ 。在  $-76^{\circ}\text{C}$  添加 2-羥基-3-(4-羥基甲基苯氧基)-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺(在實施例 70 中製備者, 950 毫克, 0.002636 莫耳)的二氯甲烷溶液(6.5 毫升)。添加之後, 持續在  $-10^{\circ}\text{C}$  攪拌三小時。添加飽和的  $\text{NaHCO}_3$  溶液並且用二氯甲烷對混合物進行萃取。用水沖洗合併的萃取液, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使其乾燥, 過濾並在真空中蒸發。用急驟色層分析術用庚烷/乙酸乙酯(9:1-5:5)做為梯度洗提液來純化粗產物。從二氯甲烷/庚烷中結晶產生所需化合物。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.44 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.00 (1H, d,  $^2J_{\text{gem}}=9.7$  Hz), 4.24 (1H, d,  $^2J_{\text{gem}}=9.6$  Hz), 5.30 (2H, d,  $^2J_{\text{HF}}=48.6$  Hz), 6.21 (1H, s, -OH), 6.95 (2H, d,  $^3J=8.4$  Hz), 7.34 (2H, d,  $^3J=8.6$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $^3J=9.0$  Hz,  $^4J=2.0$  Hz), 7.93 (1H, bs), 8.03 (1H, d,  $^3J=9.0$  Hz), 10.14 (1H, s, -NHCO-).

#### 實施例 84.

3-[4-(2-溴乙基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

##### a) 4-(2-溴乙基)酚

將(4-羥基苯乙基)醇(1.50 公克, 0.01086 莫耳)和 48 重量%氫溴酸(10 毫升)在  $100^{\circ}\text{C}$  加熱 1.5 小時。冷卻之後, 將反應混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。將萃取液用水沖洗, 乾燥並在真空中濃縮產生粗產物。用急驟色層分析術(庚烷/乙酸乙酯 9:1)純化產生純的產物(2.01 公克, 92%)

。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.99 (2H, t,  $^3\text{J}=7.4$  Hz), 3.63 (2H, t,  $^3\text{J}=7.4$  Hz), 6.68 (2H, d,  $^3\text{J}=8.5$  Hz), 7.05 (2H, d,  $^3\text{J}=8.3$  Hz), 9.24 (1H, s, -OH).

b) 3-[4-(2-溴乙基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-[4-(2-溴乙基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 4-(2-溴乙基)酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。用急驟色層分析術在矽膠上純化(二氯甲烷/甲醇 99:1 或甲苯/甲醇 99.5:0.5)產生不純的產物。最後的純化是利用製備用 HPLC 來達成的。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.59 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.10 (2H, t,  $^3\text{J}=7.5$  Hz), 大約 3.5 (-OH), 3.52 (2H, t,  $^3\text{J}=7.4$  Hz), 3.98 (1H, d,  $^2\text{J}_{\text{gem}}=9.0$  Hz), 4.44 (1H, d,  $^2\text{J}_{\text{gem}}=9.0$  Hz), 6.87 (2H, d,  $^3\text{J}=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $^3\text{J}=8.6$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $^3\text{J}=8.9$  Hz,  $^4\text{J}=2.3$  Hz), 7.65 (1H, d,  $^4\text{J}=2.2$  Hz), 8.06 (1H, d,  $^3\text{J}=8.9$  Hz), 9.00 (1H, s, -NHCO-).

實施例 85.

2-羥基-3-[4-(2-碘乙基)苯氧基]-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

a) 4-(2-碘乙基)酚

將三苯膦(1.57 公克, 0.006 莫耳)和咪唑(0.41 公克, 0.006 莫耳)添加到無水二氯甲烷(20 毫升)中。當咪唑溶解時, 添加碘(1.52 公克, 0.006 莫耳)。當咪唑氫碘酸鹽沉澱

以後，添加(4-羥基苯乙基)醇(0.69 公克，0.005 莫耳)。在室溫下將混合物攪拌 4 小時。當反應完成時，加水並且用二氯甲烷對混合物進行萃取。將萃取液用水沖洗，乾燥並且在真空中濃縮產生粗產物。用急驟色層分析術(庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液 9:1-6:4)純化產生純的產物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.99 (2H, t, <sup>3</sup>J=7.6 Hz), 3.38 (2H, t, <sup>3</sup>J=7.6 Hz), 6.68 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.5 Hz), 7.03 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.5 Hz), 9.24 (1H, s, -OH).

b) 2-羥基-3-[4-(2-碘乙基)苯氧基]-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 4-(2-碘乙基)酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。用急驟色層分析術在矽膠上純化(庚烷/乙酸乙酯 9:1-6:4 作為梯度洗提液)產生不純的產物。最後的純化是利用製備用 HPLC 來達成的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.03 (2H, t, <sup>3</sup>J=7.4 Hz), 3.40 (2H, t, <sup>3</sup>J=7.4 Hz), 3.96 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.6 Hz), 4.19 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.6 Hz), 6.17 (1H, s, OH), 6.85 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.6 Hz), 7.88 (1H, dd, <sup>3</sup>J=9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz), 7.93 (1H, d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz), 8.03 (1H, d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz), 10.13 (1H, s, -NHCO-).

實施例 86.

3-[4-(2-溴乙氧基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

a) 4-(2-溴乙氧基)酚

將碳酸鉀(7.53 公克, 0.05448 莫耳)添加到氫醌(2.00 公克, 0.01816 莫耳)和 1,2-二溴乙烷(3.39 公克, 0.01805 莫耳)的丙酮溶液(50 毫升)中。把混合物在氮氣下迴流加熱 6 小時。把所產生的混合物過濾, 加水並且將 pH 調整到 2-3。用乙酸乙酯對混合物進行萃取。將萃取液用水沖洗, 用無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 過濾並予蒸發。用急驟色層分析術在矽膠上用庚烷/乙酸乙酯(95:5-70:30)作為梯度洗提液來純化粗產物, 產生呈白色晶體的純所需化合物。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 3.74 (2H, t,  $^3J=5.5$  Hz), 4.19 (2H, t,  $^3J=5.5$  Hz), 6.67 (2H, d,  $^3J=8.9$  Hz), 6.78 (2H, d,  $^3J=8.9$  Hz), 8.95 (1H, s, -OH).

b) 3-[4-(2-溴乙氧基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-[4-(2-溴乙氧基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 4-(2-溴氧乙基)酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物用急驟色層分析術在矽膠上用庚烷/乙酸乙酯做梯度洗提液(9:1-6:4)來純化。將所需化合物從二氯甲烷中結晶出來, m.p. 135-138°C。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.42 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.75 (2H, t,  $J=5.5$  Hz), 3.92 (1H, d, 9.6 Hz), 4.15 (1H, d,  $^2J_{\text{gem}}=9.5$  Hz), 4.23 (2H, t,  $^3J=5.4$  Hz), 6.16 (1H, bs, -OH), 6.86 (4H, s), 7.88 (1H, dd,  $^3J=9.0$  Hz,  $^4J=2.2$  Hz), 7.92 (1H, d,  $^4J=1.7$  Hz), 8.04 (1H, d,  $^3J=8.9$  Hz), 10.12 (1H, bs, -NHCO-).

實施例 87.

3-[4-(2-氯乙基)-3-氟苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

a) 3-氟-4-(2-羥乙基)酚

在  $-10^{\circ}\text{C}$  氮氣下將硼烷-四氫呋喃錯合物(在四氫呋喃中之 1.0 M 溶液，22 毫升，0.02200 莫耳)逐滴加到攪拌的(2-氟-4-羥基苯基)乙酸(P.C.Belanger 等人，EP 106565 B1，2.27 公克，0.01145 莫耳)於 40 毫升無水四氫呋喃的溶液中，並將所得到的溶液在  $-10^{\circ}\text{C}$  攪拌 2 小時。加水並且將產物萃入乙酸乙酯中。將合併的萃取液用水沖洗，乾燥並在真空中蒸發以產生產物。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.62 (2H, t,  $^3\text{J}=7.2$  Hz), 3.50 (2H, m), 4.63 (1H, t,  $^3\text{J}=5.4$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.47-6.53 (2H, m), 7.06 (1H, t,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = ^4\text{J}_{\text{HF}} = 8.5$  Hz), 9.60 (1H, s, ArOH).

b) 4-(2-氯乙基)-3-氟酚

4-(2-氯乙基)-3-氟酚是如實施例 74 所說明的方法從 3-氟-4-(2-羥乙基)酚製備的。粗產物是用急驟色層分析術予以純化，利用庚烷/乙酸乙酯(85: 15)作為洗提液。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.93 (2H, t,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz), 3.74 (2H, t,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz), 6.51-6.57 (2H, m), 7.13 (1H, t,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = ^4\text{J}_{\text{HF}} = 8.7$  Hz), 9.75 (1H, s, ArOH).

c) 3-[4-(2-氯乙基)-3-氟苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-[4-(2-氯乙基)-3-氟苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基

-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 4-(2-氯乙基)-3-氟酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物是用急驟色層分析術予以純化，利用二氯甲烷作為洗提液，從二氯甲烷/庚烷將產物結晶出來，m.p.: 77-79°C。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.97 (2H, t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 3.76 (2H, t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz), 3.98 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.8 Hz), 4.23 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.7 Hz), 大約 6.2 (1H, bs, -OH), 6.73 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz), 6.80 (1H, dd, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 12.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz), 7.24 (1H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>4</sup>J<sub>HF</sub> = 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz), 7.92 (1H, d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz), 8.03 (1H, d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz), 大約 10.1 (1H, bs, -NHCO-).

實施例 88.

3-(4-氟基苯氧基)-N-(3-乙基-4-硝基苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺

a) N-(3-乙基-4-硝基苯基)-2-甲基丙醯胺

N-(3-乙基-4-硝基苯基)-2-甲基丙醯胺是如實施例 1a 所說明的方法從 3-乙基-4-硝基苯基胺(W.Pfleiderer 等人, US2002/0146737 A1)和甲基丙烯醯氯開始製備。粗產物是用急驟色層分析術予以純化，利用庚烷/乙酸乙酯(9:1)作為洗提液。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.22 (3H, t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz), 1.97 (3H, s), 2.87 (2H, q, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz), 5.62 (1H, s), 5.88 (1H, s), 7.81 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J = 23 Hz), 7.83 (1H, d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz), 8.00 (1H, d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz), 10.21 (1H, s,

-NHCO-).

b) 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺

以部分添加方式將 3-氯過氧苯甲酸(14.71 公克, 0.08524 莫耳)添加到 N-(3-乙基-4-硝基苯基)-2-甲基丙烯醯胺(6.68 公克, 0.02852 莫耳)和 2,6-二-三級丁基-4-甲基酚(149 毫克)於二氯甲烷(180 毫升)的迴流溶液中。迴流 5 小時以後, 使反應混合物冷卻至室溫。將沉澱的 3-氯苯甲酸過濾, 並將濾液用 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和水萃取三次。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 使有機相乾燥, 過濾並予蒸發。粗產物用急驟色層分析術純化, 使用二氯甲烷作為洗提液。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.20 (3H, t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz), 1.55 (3H, s), 2.84 (2H, q, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz), 2.99 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 5.1 Hz), 3.06 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 5.1 Hz), 7.81 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz), 7.85 (1H, d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz), 9.88 (1H, s, -NHCO-).

c) 3-(4-氯基苯氧基)-N-(3-乙基-4-硝基苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺

3-(4-氯基苯氧基)-N-(3-乙基-4-硝基苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 4-氯基酚和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物是用急驟色層分析術予以純化, 利用庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液(9:1-6:4)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.21 (3H, t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz), 1.45 (3H, s), 2.86 (2H, q, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz), 4.09 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.9 Hz), 4.33 (1H, d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 9.8 Hz),

6.26 (1H, bs, -OH), 7.11 (2H, d,  $^3J = 8.8$  Hz), 7.74 (2H, d,  $^3J = 8.7$  Hz), 7.89 (1H, d,  $^3J = 9.1$  Hz), 7.94 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $^3J = 8.9$  Hz), 10.17 (1H, bs, -NHCO-).

實施例 89.

3-(4-氟基-3-氟苯氧基)-N-(3-乙基-4-硝基苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺

3-(4-氟基-3-氟苯氧基)-N-(3-乙基-4-硝基苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺是如實施例 1c 所說明的方法從 2-氟-4-羥基苯甲腈和 2-甲基環氧乙烷-2-羧酸(3-甲基-4-硝基苯基)-醯胺開始製備。粗產物是用急驟色層分析術予以純化兩次，利用庚烷/乙酸乙酯作為梯度洗提液且最終的純化是藉由製備用 HPLC 來達成的。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.21 (3H, t,  $^3J = 7.4$  Hz), 1.44 (3H, s), 2.86 (2H, q,  $^3J = 7.5$  Hz), 4.12 (1H, d,  $^2J_{\text{gem}} = 10.0$  Hz), 4.38 (1H, d,  $^2J_{\text{gem}} = 10.0$  Hz), 6.30 (1H, bs, -OH), 6.96 (1H, dd,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^4J = 2.2$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $^3J_{\text{HF}} = 11.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$  Hz), 7.80 (1H, t,  $^3J_{\text{HH}} = ^4J_{\text{HF}} = 8.3$  Hz), 7.89 (1H, dd,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^4J = 2.2$  Hz), 7.95 (1H, d,  $^4J = 2.3$  Hz), 7.98 (1H, d,  $^3J = 9.0$  Hz), 10.18 (1H, s, -NHCO-).

實施例 90.

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(3-甲基-4-硝基苯基胺基)丙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-3-(3-甲基-4-硝基苯基胺基)丙醯胺是如實施例 52 所說明的方法從 1,2-環

氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備的。  
 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.62 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.41 (1H, dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 6.0$  Hz), 3.83 (1H, dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 6.9$  Hz), 4.81 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz), 6.46 (1H, d, 2.1 Hz), 6.51 (1H, dd,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 2.5$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 2.2$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 8.96 (1H, s).

實施例 91.

3-[4-(3,3-二甲基脲基)-3-氟苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

a) 3-(2-氟-4-羥基苯基)-1,1-二甲基脲

在氮氣下將 4-胺基-3-氟酚(0.47 公克, 3.0 莫耳)溶解在 15 毫升的無水 THF 中, 冷卻至  $0^\circ\text{C}$  並且逐滴添加 N,N'-二甲基胺甲醯氯(0.28 毫升; 3.0 毫莫耳)。使反應混合物加熱到室溫, 然後迴流 4 小時。再使反應冷卻到  $0^\circ\text{C}$  並且添加 0.2 毫升的水且將反應過濾。把母液蒸發, 溶解在 25 毫升 EtOAc 之中, 用 10 毫升 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  和 10 毫升水沖洗, 並用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使有機相乾燥。管柱色層分析法純化(EtOAc: 甲苯/1: 1)產生 63 毫克的 3-(2-氟-4-羥基苯基)-1,1-二甲基脲。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.88 (6H, s), 6.48-6.58 (2H, m), 7.02-7.10 (1H, m), 9.65 (1H, s).

b) 3-[4-(3,3-二甲基脲基)-3-氟苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

3-[4-(3,3-二甲基脲基)-3-氟苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺是如實施例 1 所說明的方法從 3-(2-氟-4-羥基苯基)-1,1-二甲基脲和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]2-丙醯胺製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.88 (6H, s), 3.96 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.21 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.25 (1H, s), 6.68 (1H, dd, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 12.3 Hz, J = 2.7 Hz), 7.10- 7.30 (1H, m), 7.86 (1H, s), 7.88 (1H, dd, J = 9.1 Hz, J = 2.2 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.15 (1H, s).

實施例 92.

3-(3-氟-4-甲磺醯胺基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)丙醯胺

a) N-(2-氟-4-羥基苯基)-甲磺醯胺

在氮氣下將 4-胺基-3-氟酚(0.254 公克, 2.0 毫莫耳)溶解在 10 毫升的無水吡啶中並冷卻至 0°C。滴加甲磺醯氯(0.17 毫升, 2.1 毫莫耳)並在室溫下攪拌三天。將反應蒸發, 添加 25 毫升的甲苯並且再次蒸發。重複甲苯蒸發。把殘留物溶解在 25 毫升的 EtOAc 之中, 用 20 毫升水沖洗並且蒸發至乾, 產生 0.375 公克紅棕色固體 N-(2-氟-4-羥基苯基)-甲磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.93 (3H, s), 6.56-6.66 (2H, m), 7.14 (1H, t, J = 9.0 Hz), 9.17 (1H, s), 9.98 (1H, s).

b) 3-(3-氟-4-甲磺醯胺基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-

甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

3-(3-氟-4-甲磺醯胺基苯氧基)-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺是如實施例 1 從 4-胺基-2-氟酚和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備的。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.99 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.24 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.25 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J = 8.9 Hz, J = 2.0 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 12.1 Hz, J = 2.7 Hz), 7.23 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 9.0 Hz, J = 2.2 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.29 (1H, s), 10.16 (1H, s).

實施例 93.

3-[4-(2-胺基乙醯胺基)-3-氟苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

a) [(2-氟-4-羥基苯基胺甲醯基)-胺基甲酸-三級丁酯

在氮氣下將三級丁氧羰基胺基乙酸 (=Boc-甘胺酸) (0.256 公克; 2.0 毫莫耳) 溶解在 10 毫升 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 並冷卻至 0°C。添加 DCC (0.412 公克; 2.0 毫莫耳) 並且使其加熱至室溫。把 4-胺基-3-氟酚 (0.350 公克; 2.0 毫莫耳) 添加至 10 毫升 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，接著添加 5 毫升 THF。在室溫下將反應攪拌 2 小時，迴流 2 小時並且在室溫下攪拌隔夜。將反應蒸發掉，溶解在 30 毫升 EtOAc 中並添加一些庚烷以沉澱出從 DCC 形成的殘留物 (DHU)。將沉澱物過濾，並且用庚烷沖洗。把母液蒸發掉，溶解在 10 毫升的 EtOAc 並滴加 2 毫

升甲苯以產生沉澱物。在過濾之後，把濾液蒸發以產生 0.177 公克 [(2-氟-4-羥基苯基胺基甲醯基)-胺基甲酸三級丁酯]。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.39 (9H, s), 3.71 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.52-6.65 (2H, m), 7.00-7.07 (1H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 9.34 (1H, s), 9.74 (1H, s).

b)({2-氟-4-[2-羥基-2-(3-甲基-4-硝基苯基胺基甲醯基)-甲基]-胺基甲酸三級丁酯})

({2-氟-4-[2-羥基-2-(3-甲基-4-硝基苯基胺基甲醯基)-甲基]-胺基甲酸三級丁酯}是如實施例 1 從[(2-氟-4-羥基苯基胺基甲醯基)胺基甲酸三級丁酯和 1,2-環氧基-2-甲基-N-[3-甲基-4-硝基苯基]-2-丙醯胺開始製備。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.39 (9H, s), 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.73 (2H, d, J = 5.4 Hz), 3.97 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.22 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.24 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.89 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.00-7.10 (1H, m), 7.60 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.46 (1H, s), 10.15 (1H, s).

c) 3-[4-(2-胺基乙醯胺基)-3-氟苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺

在氮氣下將({2-氟-4-[2-羥基-2-(3-甲基-4-硝基苯基胺基甲醯基)-甲基]-胺基甲酸三級丁酯}(0.160 公克; 0.3 毫莫耳)溶解在 5 毫升 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 並且冷卻至 0°C。滴加三氟乙酸(0.5 毫升)並且使反應加溫到室溫，接著在室溫下攪拌兩小時。使反應蒸發至乾，使殘留物溶解在 25 毫升的 EtOAc

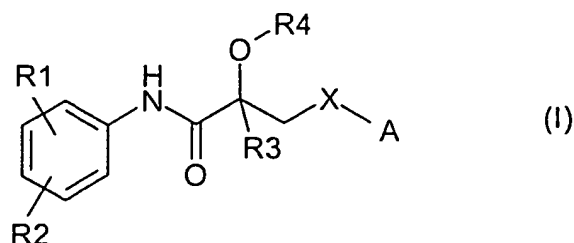
中並且用 10 毫升水沖洗之。添加 25 毫升甲苯並且小心蒸發至乾，以產生定量的 3-[4-(2-氨基乙醯胺基)-3-氟苯氧基]-2-羥基-2-甲基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)-丙醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.75-3.85 (2H, m), 3.98 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.24 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.25 (1H, s), 6.78 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 13.0 Hz), 7.60-7.72 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, s), 8.00-8.15 (4H, m), 10.05 (4H, s), 10.12 (1H, s).

#### 【圖式簡單說明】

圖 1.顯示本發明化合物在未成熟雄性 Sprague Dawley 大白鼠之骨盆腔底肌肉、精囊和腹側前列腺中的雄激素與代謝的活性。

## 伍、中文發明摘要：

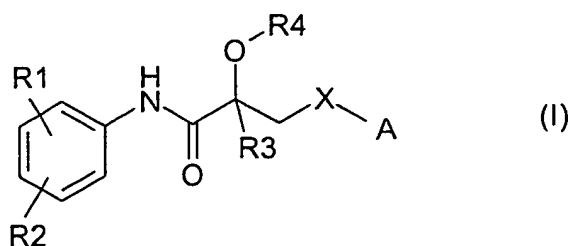
本發明係揭示式(I)的化合物：



其中  $R_1$  到  $R_4$ 、X 和 A 係如申請專利範圍中所定義，及其醫藥上可接受的鹽類和酯類。式(I)的化合物具有做為組織選擇性雄性激素受體調節劑(SARM)之用途，而可用於激素療法中，例如用於治療或預防雄性的性腺機能不足和與年齡相關的狀況，如男性更年期 (andropause)。

## 陸、英文發明摘要：

Compounds of formula (I)



wherein  $R_1$  to  $R_4$ , X and A are as defined in the claims and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, are disclosed. The compounds of formula (I) possess utility as tissue-selective androgen receptor modulators (SARM) and are useful in hormonal therapy, e.g. in the treatment or prevention of male hypogonadism and age-related conditions such as andropause.

拾壹、圖式：

如次頁

公告本

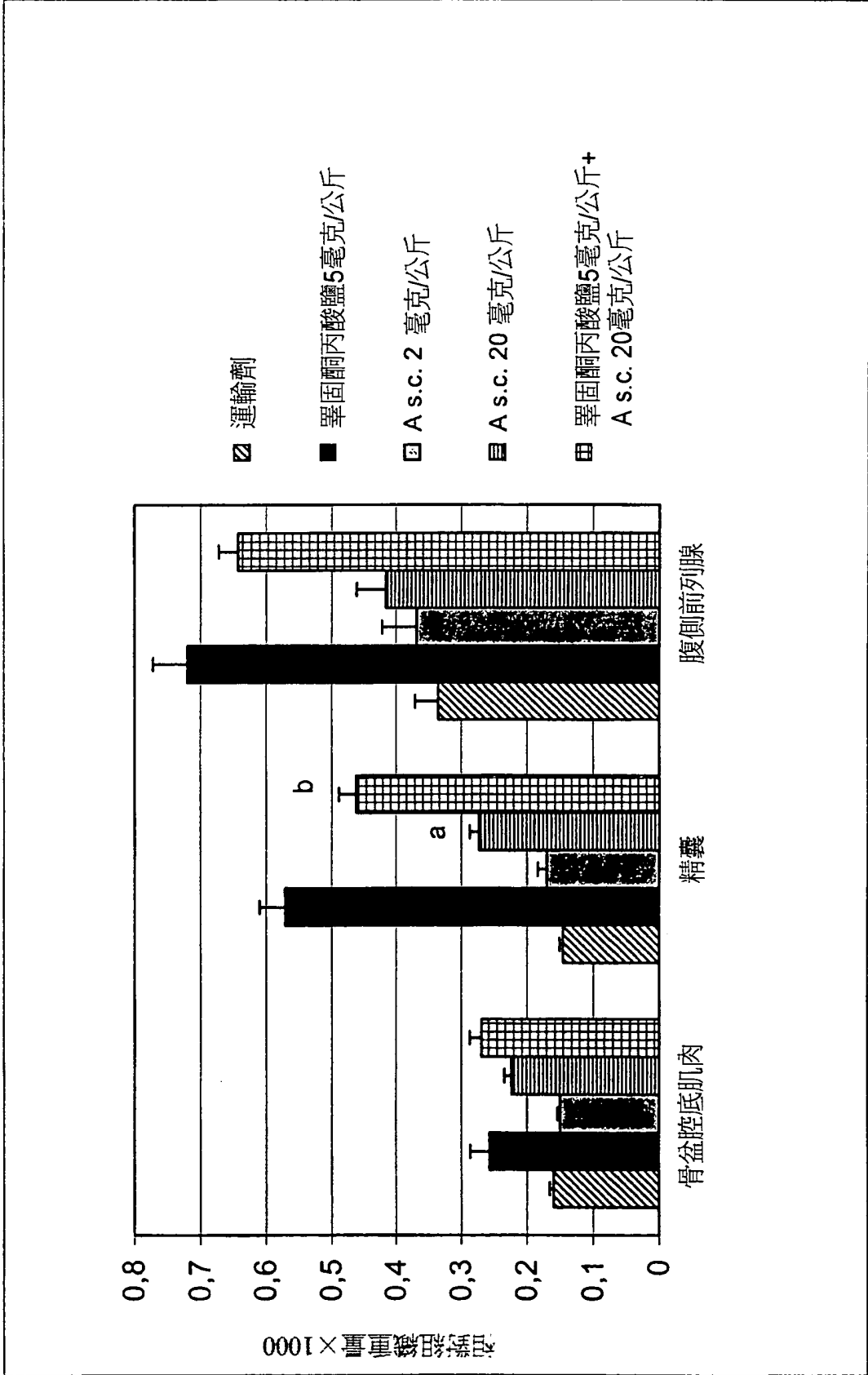


圖 1

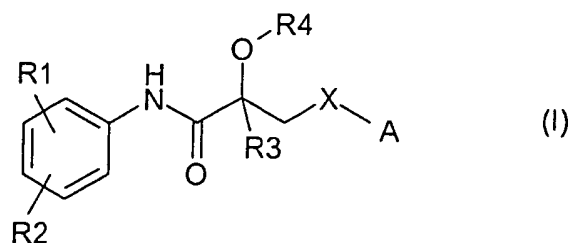
**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



99年9月7日修(更)正替換頁

公告本

**發明專利說明書**

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93117617

C07C 235/k

※ 申請日期：93.6.18 ※IPC 分類：

A61K 31/395

A61P 5/26, 15/16

**壹、發明名稱：**(中文/英文)

可用作雄激素受體調節劑之丙醯胺衍生物

Propionamide Derivatives Useful as Androgen Receptor Modulators

**貳、申請人：**(共 1 人)**姓名或名稱：**(中文/英文)

奧利安公司 / ORION CORPORATION

**代表人：**(中文/英文)

1. 亞傑·威克曼 / WECKMAN, ARJA

2. 馬堤·維哈瑞 / VAHERI, MATTI

**住居所或營業所地址：**(中文/英文)

芬蘭 02200 艾斯普，奧利安路 1 號

Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland

**國籍：**(中文/英文)

芬蘭 / Finland

**參、發明人：**(共 7 人)**發明人 1****姓名：**(中文/英文)

亞里·拉堤雷能 / RATILAINEN, JARI

**住居所地址：**(中文/英文)

芬蘭 FIN-80910 庫爾后市，里克森久路 54 號

Iiksenjoentie 54, FI-80910 KULHO, FINLAND

**國籍：**(中文/英文)

芬蘭 / Finland

## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有醫療活性的化合物及其醫藥上可接受的鹽和酯類，它們有用於治療核受體，尤其是類固醇受體，和尤其是雄激素受體(AR)依賴型的狀況，以及關於含有此種化合物的醫藥組成物。尤其，本發明揭示具有做為組織選擇性雄激素受體調節劑(SARM)用途之新穎的非類固醇丙醯胺苯結構化合物。本發明的化合物具有 AR 激動劑之活性，係有用於激素療法，尤其是治療或預防如雄性性腺機能不足和與年齡相關的狀況如男性更年期之類的狀況。

### 【先前技術】

#### 發明背景

核激素受體構成一個可被配體誘發的轉錄因子家族，其成員涉及多重的生理和發育功能。在過去 20 年間，有多於 60 種屬於此家族之結構和功能上相關的蛋白質已被鑑認出來。核激素受體家族包括：除了傳統的類固醇受體(雌基素受體、孕固酮受體、雄激素受體、糖皮質激素受體及鹽皮質激素受體)以外，也包括例如甲狀腺激素、維生素 D 和類視黃醛的受體。而且，有一種其配體至今尚未被鑑認出來的所謂孤兒受體之次分類就屬於這個蛋白質家族。請參考 Mangelsdorf 等人，《細胞》(1995 年)，第 83 期(6)：第 835-839 頁和其中的參考文獻。目前密集的研究係針對鑑認這些蛋白質之新穎的調節劑，因此最終的目標是要

89年9月7日(更)王春發頁

找出受細胞核/類固醇受體所調節的狀況與疾病之新穎療法和治療選擇。

類固醇的雄激素幾十年來已被用於治療由於雄激素作用缺乏所造成的疾病。它們亦因作為成熟男人的激素替代治療及調整男性生殖力的用途而受到注意。然而，目前的類固醇雄激素如人工合成的睪固酮及其衍生物具有嚴重的限制性。睪固酮會被肝臟迅速的分解，因此在口服投藥後的系統生物可獲性很低。而且，可口服的睪固酮調配物，例如甲基睪固酮，一直與肝功能的變化有關。已做過各種其他的嘗試來克服類固醇雄激素作為治療劑的這些缺點，但是成果有限。目前用於臨床實務的睪固酮調配物包括例如注射劑、貼布和凝膠。

最近幾年，對於研發供治療使用之類固醇受體的非固醇調節劑有增長的興趣。已顯示非類固醇配體可達成較佳的受體選擇性和較佳的物化、藥物動力學和藥理學的性质。對於雄激素受體(AR)，非類固醇的拮抗劑(抗雄激素)現在在臨床上用來對抗雄激素過多之不理想作用。相對的，可能具有治療由雄激素缺乏所造成疾病潛力的非類固醇的AR激動劑最近才剛被報導出來。但是可導致最佳激動劑活性和組織選擇性之非類固醇配體的結構元素仍然缺乏定義。

具有雄激素受體調節活性之非類固醇的丙醯胺苯類已經被說明在例如 EP 100172、EP253503、WO98/53286 和 WO 02/16310 中。丙醯胺苯結構的 AR 調節劑之設計已專

89年9月7日修(更)正替換頁

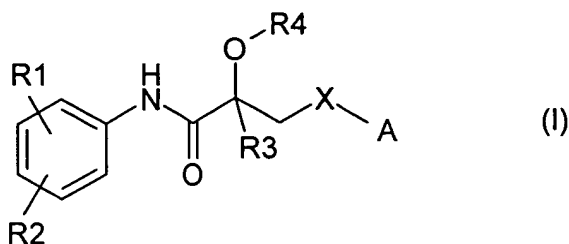
注於醯胺苯環上經兩個拉電子取代基如鹵素、氰基、三氟甲基或硝基取代的化合物上，因為此種取代已經被報導能增進該配體的雄激素受體結合親和力。請參考例如 Tucker, H.等人，《醫用化學期刊》，1988年，第31期，第954-959頁。

### 【發明內容】

#### 發明摘述

現在已發現式(I)的化合物是有效的細胞核受體調節劑，求其是雄激素受體的調節劑。式(I)的化合物在雄激素受體中顯示出顯著高度的親和力和活性，並且具有做為組織選擇性雄激素受體調節劑(SARM)的用途。具有AR激動劑活性之式(I)化合物已被發現尤其適合用在荷爾蒙療法中，尤其是治療或預防像是雄性性腺機能不足和與年齡相關的狀況如男性更年期，例如用於提供組織選擇性雄激素或代謝的效果。例如，根據本發明之一項較佳的具體實例，吾人得到有利的雄激素效果而沒有同時發生有害的前列腺刺激。一般而言，本發明的化合物在睪固酮受體中亦具有弱到適中的作用，尤其是拮抗劑的作用。吾人瞭解同時發生的睪固酮拮抗作用可能是有利的，因為其已經被證實能在某些動物模型中增進葡萄糖的耐受性。

本發明化合物具有式(I)所代表的結構

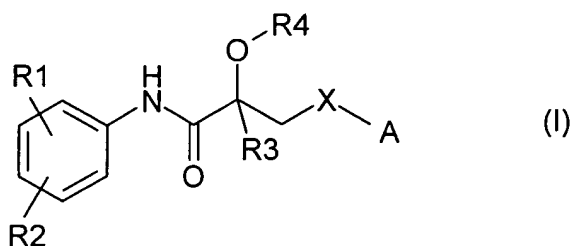


99年9月7日修(更)正本

公告本

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種式(I)的化合物：



其中

$R_1$  是甲基、乙基、羥基甲基或  $-(CH_2)_n-CHO$ ，其中  $n$  是 0 到 6；

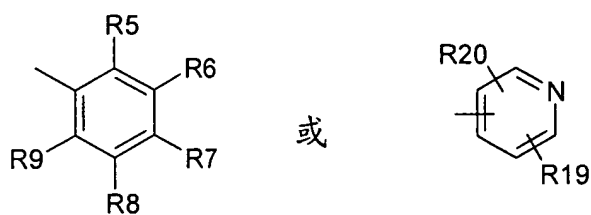
$R_2$  是硝基、氰基或鹵素；

$R_3$  是氫、 $(C_1-C_7)$  烷基或鹵基  $(C_1-C_7)$  烷基；

$R_4$  是氫、 $(C_1-C_7)$  烷基、 $COR_{10}$  或  $SO_2R_{13}$ ；

$X$  是 O 或 NH；

$A$  是選自以下的基團：



其中  $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  獨立為氫、鹵素、硝基、氰基、 $(C_1-C_7)$  烷基、鹵基  $(C_1-C_7)$  烷基、羧基  $(C_1-C_7)$  烷基、胺基、單-或二  $(C_1-C_7)$  烷胺基、胺基  $(C_1-C_7)$  烷基、羥基  $(C_1-C_7)$  烷基、 $(C_1-C_7)$  烷氧基  $(C_1-C_7)$  烷基、 $-NHCOR_{10}$ 、 $-N(COR_{10})_2$ 、 $-COR_{11}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-OSO_2R_{13}$ 、 $-SO_2R_{14}$ 、 $-NHOSO_2R_{13}$  或  $-SR_{15}$  或一個醯亞胺環；或者  $R_5$  和  $R_6$ 、 $R_6$  和

$R_7$ 、 $R_7$  和  $R_8$ 、 $R_8$  和  $R_9$  與任何其連接之環原子形成一個稠合五員到七員脂肪族或芳香族碳環，或是含有 1 到 3 個選自 N、O 或 S 之雜原子之稠合五員到七員雜環；

$R_{10}$  和  $R_{11}$  獨立為  $(C_1-C_7)$  烷基、 $(C_2-C_7)$  烯基、鹵基  $(C_1-C_7)$  烷基、胺基  $(C_1-C_7)$  烷基、單-或二  $(C_1-C_7)$  烷胺基  $(C_1-C_7)$  烷基、 $(C_6-C_{10})$  芳基、 $-N(R_{16})_2$  或  $-OR_{17}$ ；

$R_{12}$  和  $R_{15}$  獨立為氫、 $(C_1-C_7)$  烷基、 $(C_2-C_7)$  烯基、鹵基  $(C_1-C_7)$  烷基、胺基  $(C_1-C_7)$  烷基、單-或二  $(C_1-C_7)$  烷胺基  $(C_1-C_7)$  烷基、 $(C_6-C_{10})$  芳基、 $-COR_{18}$ ；

$R_{13}$  和  $R_{14}$  獨立為  $(C_1-C_7)$  烷基或  $(C_2-C_7)$  烯基、鹵基  $(C_1-C_7)$  烷基或  $(C_6-C_{10})$  芳基；

$R_{16}$  和  $R_{17}$  獨立為氫、 $(C_1-C_7)$  烷基、 $(C_2-C_7)$  烯基、鹵基  $(C_1-C_7)$  烷基、胺基  $(C_1-C_7)$  烷基或  $(C_6-C_{10})$  芳基；

$R_{18}$  為  $(C_1-C_7)$  烷基、 $(C_2-C_7)$  烯基、鹵基  $(C_1-C_7)$  烷基或  $(C_6-C_{10})$  芳基；

$R_{19}$  和  $R_{20}$  獨立為氫、鹵素、 $(C_1-C_7)$  烷基或  $(C_2-C_7)$  烯基；

並且其中每一以上定義的芳基或環殘基均可經取代；  
以及其醫藥上可接受的鹽和酯。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中  $R_4$  是氫且  $R_3$  是甲基。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的化合物，其中 X 是 O。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的化合物，其中  $R_1$  是

甲基或羥甲基且  $R_2$  是硝基或氰基。

5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的化合物，其中  $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  獨立為氫、鹵素、硝基、氰基、 $(C_1-C_7)$  烷基、 $(C_1-C_7)$  烷氧基、鹵基  $(C_1-C_7)$  烷基、羥基  $(C_1-C_7)$  烷基或  $-NHCOR_{10}$ ，其中  $R_{10}$  是  $(C_1-C_7)$  烷基、鹵基  $(C_1-C_7)$  烷基、羥基或  $(C_1-C_7)$  烷氧基。

6. 根據申請專利範圍第 5 項的化合物，其中  $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  中至少一者是鹵素。

7. 根據申請專利範圍第 5 項的化合物，其中  $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  中至少二者是選自包含鹵素、氰基和乙醯胺基的組群。

8. 一種醫藥組成物，其包含式 (I) 化合物與醫藥上可接受之載劑。

9. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的化合物，其係用於治療或預防雄激素不足。

10. 根據申請專利範圍第 9 項的化合物，其係用於口服投藥。

11. 一種如申請專利範圍第 1 至 7 項任一項所請求之化合物的用途，其係用於製備治療或預防雄激素不足之醫藥品。

12. 根據申請專利範圍第 11 項的用途，其中該醫藥品適用於口服投藥。