



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101959511 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 26

(21) 申请号 200980107955. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 01. 02

A61K 31/15(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 45/06(2006. 01)

61/019021 2008. 01. 04 US

A61P 19/02(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 13/10(2006. 01)

2010. 09. 06

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/030005 2009. 01. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02009/089082 EN 2009. 07. 16

(71) 申请人 雅培制药有限公司

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 R·J·佩尔纳 M·E·科尔特

S·小迪多梅尼科 陈军

A·瓦苏德文

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

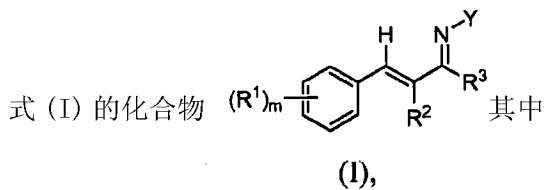
代理人 周齐宏 李连涛

权利要求书 4 页 说明书 26 页 附图 1 页

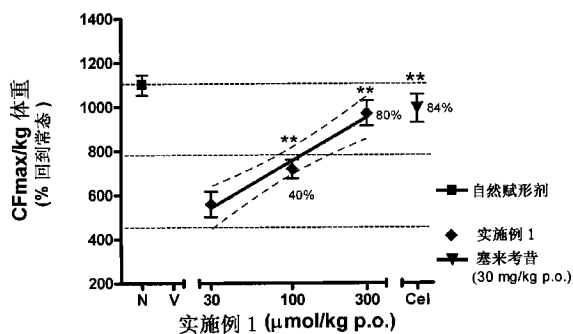
(54) 发明名称

TRPA1 拮抗剂

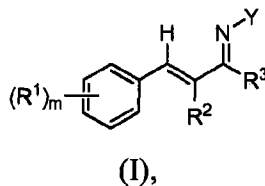
(57) 摘要



R¹、R²、R³、m 和 Y 是如说明书中限定的, 是 TRPA1 拮抗剂。还公开了含这样的化合物的组合物, 和用这样的化合物和组合物治疗病状和失调症的方法。



1. 一种用于治疗通过抑制 TRPA1 改善的失调症或病状的方法,包括给药受试者治疗有效量的式 (I) 的化合物或其溶剂化物,可药用盐,前药,前药的盐或任何组合,有或者没有一种或多种可药用载体



其中

R^1 是苯基的任选的取代基并且每一个 R^1 独立地是烷基、链烯基、炔基、-CN、卤素、-OR^a、-NO₂、-N(R^a)(R^b)、-N(R^b)C(O)R^a、-N(R^b)S(O)₂R^{1a}、-N(R^b)C(O)OR^a、-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^b)S(O)₂N(R^a)(R^b)、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SR^a、-SF₅、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)₂OR^{1a}、-S(O)₂N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-CN、卤代烷基、-(CR^dR^e)_q-OR^a、-(CR^dR^e)_q-NO₂、-(CR^dR^e)_q-N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)R^a、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)₂R^{1a}、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)OR^a、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)₂N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-C(O)R^a、-(CR^dR^e)_q-C(O)OR^a、-(CR^dR^e)_q-C(O)N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-S(O)₂R^{1a}、-(CR^dR^e)_q-S(O)₂OR^{1a} 或 -(CR^dR^e)_q-S(O)₂N(R^a)(R^b) ;

R^2 是氢、C₁₋₆ 烷基或卤代烷基 ;

R^3 是 C₁₋₆ 烷基、卤代烷基或环丙基,其中环丙基任选地被 1、2、3、4 或 5 个由 R^j 表示的取代基取代 ;

R^j , 在每次出现时,独立地是 C₁₋₄ 烷基、卤素或卤代烷基 ;

Y 是 -OH、-O(C₁₋₄ 烷基)、-N(R^f)(R^g)、-N(R^f)C(O)R^g、-N(R^f)S(O)₂R^g、或 -N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g) ;

R^a 和 R^b , 在每次出现时,各自独立地是氢、烷基或卤代烷基 ;

R^{1a} , 在每次出现时,独立地是烷基或卤代烷基 ;

R^d 和 R^e , 在每次出现时,各自独立地是氢、烷基、卤素或卤代烷基 ;

R^f 和 R^g , 在每次出现时,各自独立地是氢、烷基或卤代烷基 ;

m 是 0、1、2、3、4 或 5 ;和

q 是 1、2、3 或 4 ;

前提是该化合物不是 (Z)-4-(4-氯苯基)-3-甲基丁-3-烯-2-酮或 (E)-4-(4-氯苯基)-3-甲基丁-3-烯-2-酮。

2. 权利要求 1 的方法,其中 R^3 是 C₁₋₆ 烷基。

3. 权利要求 1 的方法,其中 R^3 是甲基、乙基、正丙基、叔丁基、正丁基或异丙基。

4. 权利要求 1 的方法,其中

R^3 是 C₁₋₆ 烷基 ;和

R^2 是 C₁₋₆ 烷基。

5. 权利要求 1 的方法,其中

R^3 是 C₁₋₆ 烷基 ;

R^2 是 C₁₋₆ 烷基 ;和

Y 是 OH。

6. 权利要求 1 的方法, 其中
 R^3 是 C_{1-6} 烷基;
 R^2 是 C_{1-6} 烷基; 和
 Y 是 $-O(C_{1-4}$ 烷基)。
7. 权利要求 1 的方法, 其中
 R^3 是 C_{1-6} 烷基; 和
 R^2 是氢。
8. 权利要求 1 的方法, 其中
 R^3 是 C_{1-6} 烷基;
 R^2 是氢; 和
 Y 是 OH。
9. 权利要求 1 的方法, 其中
 R^3 是 C_{1-6} 烷基;
 R^2 是氢; 和
 Y 是 $-O(C_{1-4}$ 烷基)。
10. 权利要求 1 的方法, 其中 Y 是 $-N(R^f)(R^g)$ 、 $-N(R^f)C(O)R^g$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^g$ 或 $-N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g)$ 。
11. 权利要求 1 的方法, 其中 Y 是
 Y 是 $-N(R^f)(R^g)$ 、 $-N(R^f)C(O)R^g$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^g$ 或 $-N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g)$;
 R^3 是 C_{1-6} 烷基; 和
 R^2 是 C_{1-6} 烷基。
12. 权利要求 1 的方法, 其中 Y 是
 Y 是 $-N(R^f)(R^g)$ 、 $-N(R^f)C(O)R^g$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^g$ 或 $-N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g)$;
 R^3 是 C_{1-6} 烷基; 和
 R^2 是氢。
13. 权利要求 1 的方法, 其中该化合物是
 (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟;
 (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮-0-甲基肟;
 (1E, 3E)-1-(2-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟;
 (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基己-1-烯-3-酮肟;
 (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2,4,4-三甲基戊-1-烯-3-酮肟;
 (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基庚-1-烯-3-酮肟;
 (1E, 3Z)-1-(4-氟苯基)-2,4-二甲基戊-1-烯-3-酮肟;
 (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2,4-二甲基戊-1-烯-3-酮肟;
 (1E, 3E)-1-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟;
 (1E, 3Z)-1-(4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟;
 (2E, 3E)-4-(4-氟苯基)丁-3-烯-2-酮肟;
 (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)己-1-烯-3-酮肟;
 (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)戊-1-烯-3-酮肟;

- (1E,3Z)-1-(4-氟苯基)戊-1-烯-3-酮肟；
 (1E,3E)-1-(3,4-二氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟；或
 (1E,3E)-2-甲基-1-(3,4,5-三氟苯基)戊-1-烯-3-酮肟。

14. 权利要求 1 的方法，其中该失调症或病状是疼痛。

15. 权利要求 1 的方法，其中该失调症或病状选自急性脑缺血、慢性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、痛觉超敏、炎性痛、疱疹后神经痛、神经病、神经痛、糖尿病神经病变、HIV-相关神经病、神经损伤、类风湿性关节炎痛、骨关节炎痛、烧伤、背痛、内脏痛、癌症疼痛、牙痛、头痛、偏头痛、腕管综合征、纤维肌痛、神经炎、坐骨神经痛、骨盆过敏性、骨盆痛、月经痛、膀胱病、排尿障碍、肾绞痛、炎症、神经退化病、肺病、肠胃病、呕吐和肥胖症。

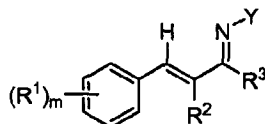
16. 权利要求 14 的方法，进一步包括与一种或多种第二疼痛减轻剂联合给药的步骤。

17. 权利要求 16 的方法，其中所述第二疼痛减轻剂是对乙酰氨基酚、非类固醇抗炎药或其组合。

18. 权利要求 17 的方法，其中所述非类固醇抗炎药是布洛芬。

19. 权利要求 15 的方法，进一步包括与一种或多种第二疼痛减轻剂联合给药的步骤。

20. 一种药物组合物，其包括治疗有效量的式 (I) 的化合物或其可药用盐



(I),

其中

R^1 是苯基的任选的取代基并且每一个 R^1 独立地是烷基、链烯基、炔基、-CN、卤素、-OR^a、-NO₂、-N(R^a)(R^b)、-N(R^b)C(O)R^a、-N(R^b)S(O)₂R^{1a}、-N(R^b)C(O)OR^a、-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^b)S(O)₂N(R^a)(R^b)、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SR^a、-SF₅、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)₂OR^{1a}、-S(O)₂N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-CN、卤代烷基、-(CR^dR^e)_q-OR^a、-(CR^dR^e)_q-NO₂、-(CR^dR^e)_q-N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)R^a、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)₂R^{1a}、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)OR^a、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)₂N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-C(O)R^a、-(CR^dR^e)_q-C(O)OR^a、-(CR^dR^e)_q-C(O)N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-S(O)₂R^{1a}、-(CR^dR^e)_q-S(O)₂OR^{1a} 或 -(CR^dR^e)_q-S(O)₂N(R^a)(R^b)；

R^2 是氢、C₁₋₆ 烷基或卤代烷基；

R^3 是 C₁₋₆ 烷基、卤代烷基或环丙基，其中环丙基任选地被 1、2、3、4 或 5 个由 R^j 表示的取代基取代；

R^j ，在每次出现时，独立地是 C₁₋₄ 烷基、卤素或卤代烷基；

Y 是 -OH、-O(C₁₋₄ 烷基)、-N(R^f)(R^g)、-N(R^f)C(O)R^g、-N(R^f)S(O)₂R^g、或 -N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g)；

R^a 和 R^b ，在每次出现时，各自独立地是氢、烷基或卤代烷基；

R^{1a} ，在每次出现时，独立地是烷基或卤代烷基；

R^d 和 R^e ，在每次出现时，各自独立地是氢、烷基、卤素或卤代烷基；

R^f 和 R^g ，在每次出现时，各自独立地是氢、烷基或卤代烷基；

m 是 0、1、2、3、4 或 5；和

q 是 1、2、3 或 4；

前提是该化合物不是 (Z)-4-(4-氯苯基)-3-甲基丁-3-烯-2-酮或 (E)-4-(4-氯苯基)-3-甲基丁-3-烯-2-酮；

和可药用载体。

21. 权利要求 20 的药物组合物,其进一步包括一种或多种第二疼痛减轻剂。

22. 一种化合物,即

(1E,3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮 0-甲基脞；

(1E,3E)-1-(2-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮脞；

(1E,3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基己-1-烯-3-酮脞；

(1E,3E)-1-(4-氟苯基)-2,4,4-三甲基戊-1-烯-3-酮脞；

(1E,3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基庚-1-烯-3-酮脞；

(1E,3Z)-1-(4-氟苯基)-2,4-二甲基戊-1-烯-3-酮脞；

(1E,3E)-1-(4-氟苯基)-2,4-二甲基戊-1-烯-3-酮脞；

(1E,3E)-1-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮脞；

(1E,3E)-1-(4-氟苯基)己-1-烯-3-酮脞；

(1E,3E)-1-(3,4-二氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮脞;或

(1E,3E)-2-甲基-1-(3,4,5-三氟苯基)戊-1-烯-3-酮脞；

或其可药用盐。

TRPA1 拮抗剂

技术领域

[0001] 本发明大体上涉及 TRPA1 拮抗剂、包含此类化合物的组合物和使用此类化合物和组合物治疗病状和失调症的方法。

[0002] 背景

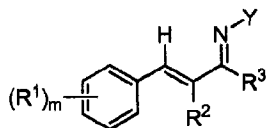
[0003] TRPA1 是属于瞬时受体电位 (TRP) 离子通道总科的非选择性阳离子通道。与其它科成员类似,通过各自含有 6 个跨膜区、在跨膜区 5(S5) 和 6(S6) 之间的孔隙回路和细胞内 N- 和 C- 端的 4 个亚基的四聚形成功能 TRPA1 通道。TRPA1 在感觉神经元中表达并与疼痛标记物,如 TRPV1、降钙素基因相关的肽和缓激肽受体共定位 (Nagata, K. 等人, *Journal of Neuroscience* 2005, 25, 4052-4061 ;Story, G. M. 等人, *Cell* 2003, 112, 819-829 ;Corey, D. P. 等人, *Nature* 2004, 432, 723-730 ;Bautista, D. M. 等人, *Proceedings of the National Academy of Science U. S. A.* 2005, 102, 12248-12252 ;Jaquemar, D. 等人, *Journal of Biological Chemistry* 1999, 274, 7325-7333)。在疼痛模型中,通过基因特异性反义敲减 TRPA1 表达阻止和逆转由发炎和神经损伤引起的冷痛觉过敏 (Obata, K. 等人, *Journal of Clinical Investigation* 2005, 115, 2393-2401 ;Jordt, S. E. 等人, *Nature* 2004, 427, 260-265 ;Katsura, H. 等人, *Exploratory Neurology* 2006, 200, 112-123)。此外, TRPA1 基因敲除造成受损的感觉功能和缓激肽引起的痛觉过敏不足 (Kwan, K. Y. 等人 *Neuron* 2006, 50, 277-289 ;Bautista, D. M. 等人 *Cell* 2006, 124, 1269-1282)。总体而言,这些数据暗示, TRPA1 在感觉功能和疼痛状况中起到重要作用。作为配体门通道, TRPA1 可以被各种刺激物,包括有害低温 (noxious cold)、细胞内 Ca^{2+} 、内源物质 (例如缓激肽)、刺激性天然产品 (例如,异硫氰酸烯丙酯或 AITC)、环境刺激物 (例如,丙烯醛)、两亲分子 (例如,三硝基苯酚和氯丙嗪) 和药理学试剂 (例如, URB597) 激活 (Macpherson, L. J. 等人, *Current Biology* 2005, 15, 929-934 ;Bandell, M. 等人, *Neuron* 2004, 41, 849-857)。在缓激肽结合到其受体上后,缓激肽通过磷脂酶 C 途径间接激活 TRPA1。三硝基苯酚和氯丙嗪通过诱发脂质双层膜中的弯曲或皱缩来打开 TRPA1 (Xu, H. 等人, *Nat. Neurosci.* 2006, 9, 628-635 ;Hill, K. 和 Schaefer, M., *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 7145-7153 ;Niforatos, W. 等人, *Molecular Pharmacology* 2007, 71, 1209-1216)。最新表明, TRPA1 激动剂可以直接与通道蛋白质相互作用。AITC 和肉桂醛共价修饰定位在细胞质 N 端中的若干半胱氨酸和赖氨酸残基并激活该通道 (Hinman, A., Chuang, H. H., Bautista, D. M. 和 Julius, D. *Proceedings of the National Academy of Science U. S. A.* 2006, 103, 19564-19568 ;Macpherson, L. J., Dubin, A. E., Evans, M. J., Marr, F., Schultz, P. G., Cravatt, B. F. 和 Patapoutian, A., *Nature* 2007, 445, 541-545)。此外,细胞内 Ca^{2+} 结合到 N- 端 EF-hand 结构域上并介导通道开放 (Zurborg, S. 等人, *Nature Neuroscience* 2007, 10, 277-279)。这些发现一起揭示 TRPA1 的潜在生理学作用,也表明 TRPA1 通道门控可能涉及不同的机制和分子决定子。

[0004] 因此, TRPA1 的调节具有许多工业和治疗用途。例如, TRPA1 拮抗剂可满足本领域中对适用于治疗和 / 或预防哺乳动物,尤其是人类的伤害性和神经性疼痛的新型止痛药物的需求。

[0005] 概述

[0006] 本文中公开的是用于治疗由抑制 TRPA1 而改善的失调症 (disorder) 的方法。这样的方法包括将治疗有效量的一种或多种 TRPA1 拮抗剂, 单独地或者与一种或多种可药用载体相结合, 给药受试者 (subject)。所用的 TRPA1 拮抗剂选自式 (I) 的化合物, 或其溶剂化物, 药用盐, 前药, 前药的盐, 或任何组合。

[0007]



(I),

[0008] 其中

[0009] R^1 是苯基的任选的取代基并且每一个 R^1 独立地是烷基、链烯基、炔基、-CN、卤素、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^b)C(O)R^a$ 、 $-N(R^b)S(O)_2R^{1a}$ 、 $-N(R^b)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^b)S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-SR^a$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)_2OR^{1a}$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-(CR^dR^e)_q-CN$ 、卤代烷基、 $-(CR^dR^e)_q-OR^a$ 、 $-(CR^dR^e)_q-NO_2$ 、 $-(CR^dR^e)_q-N(R^a)(R^b)$ 、 $-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)R^a$ 、 $-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)_2R^{1a}$ 、 $-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)OR^a$ 、 $-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-(CR^dR^e)_q-C(O)R^a$ 、 $-(CR^dR^e)_q-C(O)OR^a$ 、 $-(CR^dR^e)_q-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-(CR^dR^e)_q-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-(CR^dR^e)_q-S(O)_2OR^{1a}$ 、或 $-(CR^dR^e)_q-S(O)_2N(R^a)(R^b)$;

[0010] R^2 是氢、 C_{1-6} 烷基或卤代烷基;

[0011] R^3 是 C_{1-6} 烷基、卤代烷基或环丙基, 其中环丙基任选地被 1、2、3、4 或 5 个由 R^j 表示的取代基取代;

[0012] R^j , 在每次出现时, 独立地是 C_{1-4} 烷基、卤素或卤代烷基;

[0013] Y 是 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(R^f)(R^g)$ 、 $-N(R^f)C(O)R^g$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^g$ 或 $-N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g)$;

[0014] R^a 和 R^b , 在每次出现时, 各自独立地是氢、烷基或卤代烷基;

[0015] R^{1a} , 在每次出现时, 独立地是烷基或卤代烷基;

[0016] R^d 和 R^e , 在每次出现时, 各自独立地是氢、烷基、卤素或卤代烷基;

[0017] R^f 和 R^g , 在每次出现时, 各自独立地是氢、烷基或卤代烷基;

[0018] m 是 0、1、2、3、4 或 5; 和

[0019] q 是 1、2、3 或 4;

[0020] 前提是 TRPA1 拮抗剂不是 (Z)-4-(4-氯苯基)-3-甲基丁-3-烯-2-腈或 (E)-4-(4-氯苯基)-3-甲基丁-3-烯-2-腈。

[0021] 一些方法涉及治疗遭受以下的受试者: 急性脑缺血、慢性疼痛、神经性疼痛、炎性疼痛、疱疹后神经痛、神经病、神经痛、糖尿病神经病变、HIV-相关神经病、神经损伤、类风湿性关节炎痛、骨关节炎痛、烧伤、背痛、内脏痛、癌症疼痛、牙痛、头痛、偏头痛、腕管综合征、纤维肌痛、神经炎、坐骨神经痛、骨盆过敏性、骨盆痛、月经痛; 膀胱病, 如失禁、排尿障碍、肾绞痛和膀胱炎; 炎症, 如烧伤、类风湿性关节炎和骨关节炎; 神经退化病, 如中风、中风后疼痛和多发性硬化; 肺病, 如哮喘、咳嗽、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和支气管收缩; 肠胃病, 如胃食

管反流病 (GERD)、吞咽困难、溃疡、肠易激综合征 (IBS)、炎性肠病 (IBD)、结肠炎和克罗恩氏病；局部缺血，如脑血管缺血；和呕吐，如癌症化学疗法诱发的呕吐或肥胖症。在一些方法中，所治疗的受试者是人。在一些方法中，如上所述，单独地或者与一种或多种可药用载体一起，一种或多种第二疼痛减轻剂可以与 TRPA1 拮抗剂一起联合给药。

[0022] 本发明的进一步的方面提供了 TRPA1 拮抗剂，单独地或与一种或多种第二疼痛减轻剂结合地，在制造用于治疗本文中公开的病状和失调症的药物中的用途。

[0023] 例如，该第二疼痛减轻剂可以是选自对乙酰氨基酚或非类固醇抗炎药 (NSAID) 或其组合的止痛药。在一些实施方案中，该非类固醇抗炎药是布洛芬。该第二疼痛减轻剂也可以是阿片样物质。

[0024] 还提供了药物组合物，其包括一种或多种式 (I) 的化合物，或其可药用盐，单独地或与一种或多种第二疼痛减轻剂结合地。

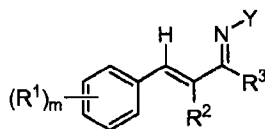
附图说明

[0025] 图 1——描述了实施例 1 对骨关节炎大鼠中的后肢夹紧力的效果。

[0026] 详述

[0027] 在本发明中公开了式 (I) 的化合物，

[0028]



(I),

[0029] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、Y 和 m 如上文的概述和下文的详述中所定义。也公开了包含此类化合物的组合物和使用此类化合物和组合物治疗病状和失调症的方法。

[0030] 本文中公开的化合物可以含有在本文中的任何取代基或式中出现一次以上的一个或多个变量。一变量在每一处的定义独立于其在另一处的定义。此外，取代基的组合只有在此类组合产生稳定化合物时才被允许使用。稳定化合物是可从反应混合物中分离出的化合物。

[0031] a. 定义

[0032] 除非作出相反的规定，说明书和所附权利要求书中通篇所用的下列术语具有下示含义：

[0033] 本文所用的术语“链烯基”是指含有 2 至 10 个碳原子并含有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃。链烯基的代表性实例包括，但不限于，乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基和 3-癸烯基。

[0034] 本文所用的术语“烷基”是指含有 1 至 10 个碳原子的直链或支链饱和烃链。术语“ C_{1-6} 烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃链。术语“ C_{1-4} 烷基”是指含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链饱和烃链。烷基的代表性实例包括，但不限于，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。

[0035] 本文所用的术语“炔基”是指含有 2 至 10 个碳原子并含有至少一个碳-碳三键的

直链或支链烃基。炔基的代表性实例包括,但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和1-丁炔基。

[0036] 本文所用的术语“卤代”或“卤素”是指 -Cl、-Br、-I 或 -F。

[0037] 本文所用的术语“卤(代)烷基”是指经由如本文定义的烷基附加到母体分子部分上的至少一个如本文定义的卤素。卤(代)烷基的代表性实例包括,但不限于,氯甲基、2-氟乙基、三氟甲基、五氟乙基、4,4,4-三氟丁基和2-氯-3-氟戊基。

[0038] 术语“受试者”包括哺乳动物,尤其是人,以及其它非人动物,例如马、狗、猫和鱼。

[0039] b. 化合物

[0040] 本发明的化合物具有如上所述的通式(I)。

[0041] 式(I)的化合物中的可变基团的具体含义如下。如果适当,此类含义可以与上下文中规定的任何其它含义、定义、权利要求或实施方案一起使用。

[0042] 在式(I)的化合物中, R^2 是氢、 C_{1-6} 烷基或卤烷基。例如, R^2 是 C_{1-6} 烷基,例如,但不限于,甲基。在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0043] R^3 是 C_{1-6} 烷基、卤烷基或任选取代的环烷基。例如, R^3 是 C_{1-6} 烷基,例如,但不限于,甲基、乙基、正丙基、叔丁基、正丁基和异丙基。

[0044] R^1 是如概述中所述的式(I)中的苯基的任选的取代基。在某些实施方案中, R^1 是卤素、烷基(例如, C_{1-4} 烷基如,但不限于此,甲基),卤代烷基(例如三氟甲基),或-CN。

[0045] Y是-OH、-O(C_{1-4} 烷基)、-N(R^f)(R^g)、-N(R^f)C(O) R^g 、-N(R^f)S(O) $_2R^g$ 、或-N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g);其中 R^f 和 R^g 是如概述中所述的。在某些实施方案中,Y是-OH或-O(C_{1-4} 烷基),例如,Y是-OH或-O(甲基)。本发明的某些实施方案包括式(I)的化合物,其中Y是-N(R^f)(R^g)、-N(R^f)C(O) R^g 、-N(R^f)S(O) $_2R^g$ 或-N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g);和 R^f 和 R^g 是如概述中所述的。

[0046] 要认识到,本发明考虑使用式(I)的化合物、其可药用盐、前药、前药的盐、溶剂合物或它们的任何组合,以及上述实施方案的组合,包括具体、更具体和优选的实施方案,治疗本文中所述的病状和失调症的方法。

[0047] 因此,一组式(I)的化合物的实例包括但不局限于其中 R^2 是 C_{1-6} 烷基, R^3 是 C_{1-6} 烷基,和m, R^1 和Y是如概述中公开的那些。例如, R^2 是甲基。 R^3 ,例如,包括乙基,正丙基,叔丁基,正丁基和异丙基。

[0048] 一组式(I)的化合物的其它实例包括但不局限于其中 R^2 是氢, R^3 是 C_{1-6} 烷基,和m, R^1 和Y是如概述中公开的那些。 R^3 ,例如,包括乙基,正丙基,叔丁基,正丁基和异丙基。

[0049] 在如上文所述的两组式(I)的化合物内,一个亚组的实例包括其中Y是-OH的那些。

[0050] 一个亚组的其它实例包括但不局限于其中Y是O(C_{1-4} 烷基),例如,Y是-O(甲基)的那些。

[0051] 又一个亚组的式(I)的化合物的实例包括其中Y是-N(R^f)(R^g),-N(R^f)C(O) R^g ,-N(R^f)S(O) $_2R^g$,或-N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g)的那些;和 R^f 和 R^g 是如概述中所述的。

[0052] 在前段中公开的全部的组和亚组的式(I)的化合物中, R^1 和m是如概述中所述的。例如, R^1 是卤素,烷基(例如, C_{1-4} 烷基如,但不限于此,甲基),卤代烷基(例如三氟甲基),或-CN。在一种实施方案中,m是0。在其它实施方案中,m是1、2或3。

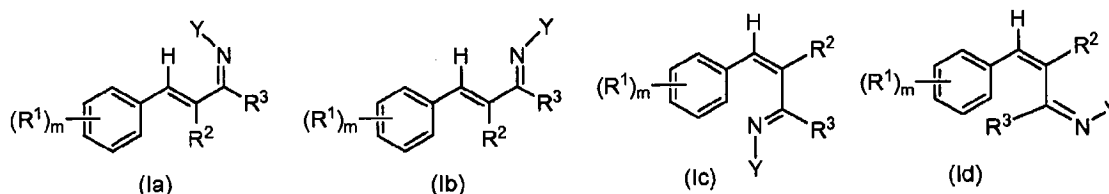
[0053] 式(I)的化合物可以含有一个或多个不对称取代的原子。本发明考虑各种独立的

立体异构体（包括对映异构体和非对映异构体）及其混合物。本发明的化合物的独立的立体异构体可以由含有不对称或手性中心的市售原材料合成制备，或通过制备外消旋混合物然后使用本领域普通技术人员已知的方法拆分独立的立体异构体来制备。拆分的实例是，例如，(i) 对映异构体的混合物连接到手性助剂上，通过重结晶或色谱法分离所得非对映异构体混合物，然后释放光学纯的产物；或(ii) 在手性色谱柱上分离对映异构体或非对映异构体的混合物。

[0054] 本发明还考虑由取代基在碳-碳双键、碳-氮双键、环烷基或杂环基周围的布置产生的各种几何异构体及其混合物。碳-碳双键或碳-氮双键周围的取代基被标作 Z 或 E 构型，环烷基或杂环周围的取代基被标作顺式或反式构型。

[0055] 式 (I) 的化合物的一些可能的几何异构体的实例包括，但不限于，(Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (Id)

[0056]



[0057] 其中 R^1 , m , R^2 , R^3 , 和 Y 具有如概述和详述中所述的含义。应当理解的是对于式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (Id) 的化合物，也考虑了如对于式 (I) 所述的 R^1 、 R^2 、 Y 、 m 和 R^3 的实施方案，和实施方案的组合，包括特别的和更特别的实施方案。

[0058] 在本发明内，要理解的是，本文中公开的化合物可能表现出互变异构现象，且所有互变异构体都包括在本发明的范围内。

[0059] 因此，本说明书内的化学式图可代表仅一种可能的互变、几何或立体异构形式。要理解的是，本发明包括任何互变、几何或立体异构形式及其混合物，且不仅限于这些化学式图内所用的任何一种互变、几何或立体异构形式。

[0060] 待用于治疗本文中所述的病状和失调症的示范性的 TRPA1 拮抗剂包括但不限于：

[0061] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟；

[0062] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮 O-甲基肟；

[0063] (1E, 3E)-1-(2-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟；

[0064] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基己-1-烯-3-酮肟；

[0065] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2,4,4-三甲基戊-1-烯-3-酮肟；

[0066] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基庚-1-烯-3-酮肟；

[0067] (1E, 3Z)-1-(4-氟苯基)-2,4-二甲基戊-1-烯-3-酮肟；

[0068] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2,4-二甲基戊-1-烯-3-酮肟；

[0069] (1E, 3E)-1-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟；

[0070] (1E, 3Z)-1-(4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟；

[0071] (2E, 3E)-4-(4-氟苯基)丁-3-烯-2-酮肟；

[0072] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)己-1-烯-3-酮肟；

[0073] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)戊-1-烯-3-酮肟；

- [0074] (1E,3Z)-1-(4-氟苯基)戊-1-烯-3-酮肟；
[0075] (1E,3E)-1-(3,4-二氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟；和
[0076] (1E,3E)-2-甲基-1-(3,4,5-三氟苯基)戊-1-烯-3-酮肟；
[0077] 或其可药用盐,前药,前药的盐,溶剂化物,或组合。

[0078] c. 生物数据

[0079] (i) 体外数据 - 抑制力的测定

[0080] 如Chen, J. 等人, Journal of Biomolecular Screening 2007, 12, 61-69中所述进行分子生物学和瞬时表达。简言之, TRPA1全长cDNA由人背根神经节总RNA(BD Bioscience Clontech, Palo Alto, CA, USA)增强并克隆到pcDNA3.1/V5-His Topo载体(Invitrogen, Carlsbad, CA)中。使用制造商(Invitrogen)推荐的FreeStyle™ 293表达系统进行大规模瞬时转染。HEK293-F细胞在烧瓶(细胞体积30毫升至1升)中或在Wave Bioreactor(Wave Biotech, Somerset, NJ)(6升)中悬浮生长。为了支持高密度悬浮培养和转染,细胞在FreeStyle 293培养基(优化的无血清制剂)中培养。使用293fectin™(Invitrogen)作为转染试剂。在 3×10^7 个细胞(30毫升体积)的转染中,使用30微克质粒DNA和40微升293fectin。对于更大体积的转染,按比例增加各试剂。转染后两天,通过离心获取细胞(1000xg, 5分钟)并在冻存培养基(Freestyle培养基/10%血清/10%DMSO)中再悬浮至 1.5×10^7 个细胞/毫升的密度。将细胞以2毫升等分试样转移到冷冻管中,将这些管瓶置于在 -80°C 下的Nalgene Mr.Frosty缓慢冷冻(slow-freeze)装置(Sigma-Aldrich, St.Louis, MO)中。按需要,将管瓶从 -80°C 中移出并在 37°C 水浴中快速解冻。将细胞无菌转移到含有Freestyle培养基(10毫升/管瓶)的锥管中。在1,000xg下离心3-5分钟后,抽吸移出培养基,并将细胞以所需密度(通常 1×10^6 个细胞/毫升)再悬浮在Freestyle培养基中。将再悬浮的细胞接种到黑壁透明底96孔Biocoat™聚-D-赖氨酸检测板(BD Biosciences, Bedford, MA)中(10^5 个细胞/孔)并在增湿的5% CO_2 气氛下在 37°C 下培养过夜。

[0081] FLIPR 基细胞内 Ca^{2+} 检测和膜电位检测

[0082] 使用FLIPR钙检测试剂盒(R8033;Molecular Devices, Sunnyvale, CA)测量 Ca^{2+} 流量。根据制造商指示将 Ca^{2+} 指示剂染料溶解在补充了20mM HEPES缓冲剂(HBSS/HEPES)的Hanks'平衡盐溶液中。在该检测开始之前,通过抽吸取出该培养基并在室温下向细胞中加载100微升 Ca^{2+} 染料2至3小时。使用AITC(异硫氰酸烯丙酯)激活和打开通道。在HBSS/HEPES中制备受试化合物的(4x)溶液,并将50微升以10微升/秒的输送速率添加到细胞中。在荧光成像板读数器(FLIPR, Molecular Devices)中随时间经过测量荧光变化。在实验运行过程中进行两次添加。对于激动剂实验,在10秒时间点添加检测缓冲剂,随后在3分10秒时间点加入激动剂。对于拮抗剂实验,在10秒时间点加入拮抗剂,随后在3分钟后加入激动剂。激动剂和拮抗剂实验的最终检测体积为200微升。实验运行总时长为6.5秒。

[0083] 用GraphPad Prism®软件(GraphPad Software, San Diego, CA),使用四参数逻辑Hill方程式分析数据以曲线拟合浓度-效应数据并推导 EC_{50} 或 IC_{50} 值。作为平均 \pm SEM(n=实验数)报道数值。通过将标准偏差除以样品量的平方根(减1),计算SEM。

[0084] 使用FLIPR膜电位检测试剂盒(R8034, Molecular Devices)在表达hTRPA1的

LSTT 细胞中测量膜电位的变化。LSTT 细胞的解冻和板接种程序与 Ca^{2+} 流量检测法（见上文）相同。根据制造商指示将膜电位染料溶解在 HBSS/HEPES 缓冲剂中，然后在室温下向细胞中加载染料（100 微升 / 孔）45 分钟至 2 小时。除发射过滤器设置外，化学剂的添加和荧光变化的测量的程序与 Ca^{2+} 流量检测法相同。结果显示在表 1 中。

[0085] 表 1

实施 例	人 TRPA1 IC_{50} (μM)
1	0.074
2	8.3
3	4.6
4	0.50
5	8.0
6	4.4
7	0.85
8	3.3
9	6.0
10	0.701
11	20.6
12	5.91
13	9.46
14	0.574
15	4.67
16	>100
17	>100
18	>100
19	>100

[0086]

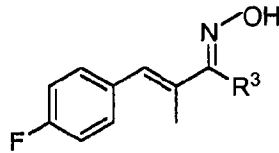
[0087] 本发明的某些化合物在上述检测法中进行测试并且是有效的 TRPA1 拮抗剂，其 IC_{50} 值为约 $25 \mu\text{M}$ - 约 100nM ，例如，约 $5 \mu\text{M}$ - 约 80nM 。

[0088] (ii) 药物动力学数据

[0089] 分组的三只禁食的雄性 Sprague-Dawley 大鼠接收 $10 \mu\text{mol/kg}$ (2m/kg) 口服剂量的测试化合物，通过填喂法给药。化合物是以在 10% DMSO/ 聚（乙二醇）-400 (v/v) 中的溶液的形式制备的。在定量给予后的直至 8 小时的各个时点，从每一个动物获得血样。

[0090] 使用利用叔丁基甲基醚的液-液萃取，从血浆和脑匀浆液中选择性地萃取测试化合物。在 $50 \times 3\text{mm}$, Luna CN 柱 (Phenomenex) 上，其中乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液流动相，流速为 0.35ml/min ，从共同萃取的污染物中分离感兴趣的化合物。血浆浓度是通过 HPLC-MS/MS 在具有涡轮离子喷射 (Turbo Ion Spray) 界面的 API2000 上测定的，其中 MRM 检测处于正电离模式。为校准化合物浓度，每一个组织样品的单独部分脉冲加入已知量的测试化合物并且与样品一起同时分析。结果示于表 2 中。

[0091]



[0092] 表 2

[0093]

	R ³ = CH ₃ (化合物 A)	R ³ = CH ₂ CH ₃ (实施例 1)
人 TRPA1 IC ₅₀ (μM)	0.33	0.074
F, 大鼠 (口 服生物利用 率) @ 10 μmol/kg	4%	38%
Cmax (μM) @ 10 μmol/kg	0.22	0.72
血浆/脑	0	1.2

[0094] 如表 2 中所示,相比于化合物 A,实施例 1 显示更好的抑制 TRPA1 的效力和更好的生物利用率。实施例 1 的 CNS 穿透也优于化合物 A,如由口服后脑 / 血浆比值表明的。这些结果表明,作为用于治疗疼痛,特别地由中枢敏化介导的疼痛如慢性炎性痛和骨关节炎痛的更好的治疗剂,本发明的化合物是有价值的。

[0095] (iii) 体内数据 - 在骨关节炎大鼠中对夹紧力的影响

[0096] 通过在淡 (2-4%) 氟烷 (Halocarbon Laboratories, River Edge, NJ) 麻醉下,使用 26G 针,将单碘乙酸钠 (MIA) (Sigma, St. Louis, MO) (3mg, 在 0.05mL 无菌等渗盐水中) 单关节内 (i. a.) 注射入关节腔中,在大鼠中诱发单侧的膝关节骨关节炎。在注射后,在使动物返回笼前,使它们从麻醉效果中恢复 (通常 5-10 分钟)。在 MIA 注射后 21 天,对动物进行测试。在市售可得的夹紧力——图 1- 描述了在骨关节炎大鼠中实施例 1 对后肢夹紧力的作用——测量系统 (Columbus Instruments, Columbus, OH) 中,通过记录施加于后肢应变仪装置上的最大压缩力,进行峰值后肢夹紧力的测量。在这个实验中,ED₅₀ 是 112 μmol/kg p. o. (95% CI, 79-158 μmol/kg)。在测试期间,每个大鼠通过围绕其肋骨架抓紧而逐渐受到约束并且然后使其抓住连接到应变仪的金属网架 (10-12cm²)。实验员然后在喙至尾方向上移动动物直到夹具破裂。在大约 2- 分钟时间间隔,顺序地测试每个大鼠两次,获得粗平均夹紧力 (CFmax)。这种粗平均夹紧力数据然后转化为每个动物的单位 kg 体重的最大后肢压缩力 (CFmax) (克力)。一组年龄匹配的首次用作实验的动物被添加到每个实验中,将来自被测试的化合物的不同的剂量组获得的数据与首次用作实验组进行比较。实施例 1 在这种模型中是完全有效的,具有 112 μmol/kg 的 ED₅₀。随着提高口腔剂量,实施例 1 显示出

极好的血浆和脑暴露。在骨关节炎夹紧力模型中,在 100 μ mol/kg 剂量时,实施例 1 的测量的血浆浓度是 6.2 μ M。

[0097] d. 使用该化合物的方法

[0098] 本文所述的化合物是 TRPA1 拮抗剂并且能够干扰 TRPA1 的表达、修饰、调节或活化,或下调 TRPA1 (例如其离子通道) 的一种或多种正常生物活性。

[0099] 本发明的一个实施方案提供治疗需要此类治疗的受试者的可通过抑制 TRPA1 受体来改善的失调症的方法。该方法包括单独或与一种或多种可药用载体结合给药治疗有效量的一种或多种式 (I) 的化合物、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合或其任何组合。

[0100] 本发明的另一实施方案提供治疗需要此类治疗的受试者的疼痛 (例如伤害性疼痛、神经性疼痛、炎性痛、骨关节炎痛等) 的方法。该方法包括单独或与一种或多种可药用载体结合给药治疗有效量的一种或多种式 (I) 的化合物、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合或其任何组合。

[0101] 本发明的再一实施方案提供预防或治疗哺乳动物,尤其是人类的局部缺血,包括急性脑缺血,疼痛,包括慢性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、痛觉超敏、炎性痛、炎性痛觉过敏、疱疹后神经痛、神经病、神经痛、糖尿病神经病变、HIV- 相关神经病、神经损伤、类风湿性关节炎痛、骨关节炎痛、烧伤、背痛、内脏痛、癌症疼痛、牙痛、头痛、偏头痛、腕管综合征、纤维肌痛、神经炎、坐骨神经痛、骨盆过敏性、骨盆痛和月经痛;膀胱病,如失禁和膀胱过度活动症、膀胱炎、排尿障碍和肾绞痛;炎症,如烧伤、口腔粘膜炎、类风湿性关节炎和骨关节炎;神经退化病,如中风、中风后疼痛和多发性硬化;肺病,如哮喘、咳嗽、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和支气管收缩;皮肤病,如牛皮癣、湿疹和皮炎;肠胃病,如胃食管反流病 (GERD)、吞咽困难、溃疡、肠易激综合征 (IBS)、炎性肠病 (IBD)、结肠炎和克罗恩氏病;局部缺血,如脑血管缺血;呕吐,如癌症化学疗法诱发的呕吐的方法。例如,式 (I) 的化合物可用于治疗疼痛,特别是伤害性和炎性痛,更特别骨关节炎痛。该方法包括单独或与一种或多种可药用载体结合给药需要其的受试者治疗有效量的一种或多种式 (I) 的化合物、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合的步骤。

[0102] 式 (I) 的化合物,包括但不限于实施例中指的那些、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合可用于如 Bautista, D. *Cell* 2006, 124, 1269-1282; Trevisani, M. 等人 *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2007, 104, 13519-13524; Dai, Y. 等人 *Journal of Clinical Investigation* 2007, 117, 1979-1987; Diogenes, A. 等人 *Journal of Dental Research* 2007, 86, 550-555; Katsura, H. 等人 *Journal of Neurochemistry* 2007, 102, 16 所示预防或治疗炎性、伤害性和神经性疼痛。

[0103] 式 (I) 的化合物,包括但不限于实施例中指的那些、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合可用于如 Kimball, E. S. 等人 *Neurogastroenterology & Motility* 2007, 19, 90-400 所示预防或治疗结肠炎和克罗恩氏病。

[0104] 式 (I) 的化合物,包括但不限于实施例中指的那些、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合可用于预防或治疗呼吸超敏反应,如咳嗽、哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD) (Andre 等人, *Journal of Clinical Investigation* 2008, 118, 2574-2582; Bessac 等人, *Journal of Clinical Investigation* 2008, 118, 1899-1910; Simon 和

Liedtke, Journal of Clinical Investigation 2008, 118, 2383-2386)。

[0105] 式 (I) 的化合物, 包括但不限于实施例中指定的那些、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合可用于如 Penuelas, A. 等人 European Journal of Pharmacology 2007, 576, 143-150 和 Hayashi, S. 等人 Inflammopharmacology 2007, 15, 218-222 所示预防或治疗肠胃病, 如肠易激综合征 (IBS) 和炎性肠病 (IBD)。

[0106] 式 (I) 的化合物, 包括但不限于实施例中指定的那些、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合可用于如 Story, G. M. Current Neuropharmacology 2006, 4, 183-196 和 Story, G. M. 和 Gereau, R. W. Neuron 2006, 50, 177-180 所示预防或治疗冷痛觉过敏或冷敏感性。

[0107] 式 (I) 的化合物, 包括但不限于实施例中指定的那些、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合可以如 Kwan, K. Y. 等人 Neuron 2006, 50, 277-289 所示用作脱毛剂以预防或逆转多毛症。

[0108] 本文所述的化合物可以单独或与一种或多种式 (I) 的其它化合物结合或与一种或多种附加药剂, 如第二疼痛减轻剂结合给药 (即联合给药)。例如, 该第二疼痛减轻剂可以是止痛药, 例如, 但不限于, 对乙酰氨基酚或非类固醇抗炎药 (NSAID) 或其组合。非类固醇抗炎药 (NSAID) 的实例包括, 但不限于, 阿司匹林、双氯芬酸、diflusal、依托度酸、芬布芬、非诺洛芬、氟苯柳、氟比洛芬、布洛芬、消炎痛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲灭酸、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、硝基氟吡洛芬、奥沙拉秦、奥沙普秦、苯基丁氮酮、吡罗昔康、柳氮磺胺吡啶、舒林酸、托美丁和佐美酸。另一类第二疼痛减轻剂包括阿片样物质。在该联合疗法中也可以使用其它止痛药, 如局部麻醉药, 包括抗惊厥药和抗抑郁药。除 TRPA1 拮抗剂外给药一种或多种类型的药物可以提供更有效的疼痛改善。联合疗法包括给药含有一种或多种式 (I) 的化合物和一种或多种附加药剂的单药物剂型制剂; 以及给药在其自己独立的药物剂型制剂中的式 (I) 的化合物和各附加药剂。例如, 一种或多种式 (I) 的化合物和一种或多种附加药剂可以在具有各活性成分的固定比率的单口服剂型组合物, 如片剂或胶囊中一起给药患者; 或各药剂可以在独立的口服剂型制剂中给药。

[0109] 在使用独立的剂型制剂时, 各活性成分可基本同时 (例如同时) 或在单独错开的时间 (例如相继) 给药。

[0110] 可以改变本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平以获得有效实现特定患者、组合物和给药模式的所需治疗响应的活性化合物量。所选剂量水平取决于特定化合物的活性、给药途径、所治疗的病状的严重性和所治疗的患者的之前病史。但是, 在技术人员范围内的是, 以比实现所需治疗效果所需的量低的水平开始该化合物的剂量并逐渐提高剂量直至实现所需效果。

[0111] 本文所述的 TRPA1 拮抗剂可以单独或作为包含治疗有效量的一种或多种该 TRPA1 拮抗剂以及一种或多种可药用载体且含或不含一种或多种第二疼痛减轻剂的药物组合物给药。术语“治疗有效量”是指足以在适用于任何医疗治疗的合理的效益/风险比下治疗失调症的量的 TRPA1 拮抗剂。但是, 要理解的是, 本发明的化合物和组合物的总日剂量由主治医师在合理医疗判断的范围内决定。任何特定患者的特定治疗有效剂量水平取决于各种因素, 包括治疗的失调症和该失调症的严重程度; 所用特定化合物的活性; 所用的特定组合物; 患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食; 所用特定化合物的给药时间、给药途

径和排泄速率；治疗持续时间；与所用特定化合物结合或同时使用的药物；和医疗领域中公知的类似因素。例如，在本领域技术范围内的是，以比实现所需治疗效果所需的量低的水准开始该化合物的剂量并逐渐提高剂量直至实现所需效果。

[0112] 给药人或低等动物的式 (I) 的化合物的总日剂量为大约 0.10 微克 / 公斤体重至大约 50 毫克 / 公斤体重。更优选的剂量可以为大约 0.10 微克 / 公斤体重至大约 10 毫克 / 公斤体重。如果需要，有效日剂量可以分成用于给药的多剂。因此，单剂组合物可能含有这样的量或其约数以构成日剂量。

[0113] e. 药物组合物

[0114] 本发明进一步提供包含本发明的 TRPA1 拮抗剂的药物组合物。该药物组合物包含可以与一种或多种可药用载体一起配制的式 (I) 的化合物、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或其组合。

[0115] 本发明的另一方面提供包含一种或多种式 (I) 的化合物、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或其组合和一种或多种可药用载体以及一种或多种第二疼痛减轻剂的药物组合物。在某些实施方案中，该第二疼痛减轻剂是止痛药，如对乙酰氨基酚、非类固醇抗炎药 (NSAID) 或其组合。在某些实施方案中，该非类固醇抗炎药是布洛芬。在另一些实施方案中，该第二疼痛减轻剂是阿片样物质。也考虑其它止痛药，如局部麻醉药，包括抗惊厥药和抗抑郁药。

[0116] 本发明的药物组合物可用于治疗哺乳动物，包括人类的如本文所述的失调症。

[0117] 本发明的药物组合物可经口、经直肠、肠道外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部（通过粉剂、油膏或滴剂）、口腔内或以口或鼻喷剂形式给药人和其它哺乳动物。本文所用的术语“肠道外”是指包括静脉、肌肉、腹膜内、胸骨内、皮下、关节内注射和输液在内的给药模式。

[0118] 本文所用的术语“可药用载体”是指任何类型的无毒的惰性固体、半固体或液体填料、稀释剂、包封材料或配制助剂。可充当可药用载体的材料的一些实例是糖，例如但不限于，乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如但不限于，玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如但不限于，羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；粉状黄耆胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，例如但不限于，可可脂和栓剂蜡；油，例如但不限于，花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇，如丙二醇；酯，例如但不限于，油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，例如但不限于，氢氧化镁和氢氧化铝；褐藻酸；无热原水；等渗盐水；林格氏溶液；乙基醇和磷酸盐缓冲液，根据配制人员的判断，在该组合物中也可以存在其它无毒相容润滑剂，例如但不限于，十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁，以及着色剂、防粘剂、涂布剂、增甜、调味和加香剂、防腐剂 and 抗氧化剂。

[0119] 肠道外注射用的本发明的药物组合物包含可药用的无菌水性或非水溶液、分散体、悬浮液或乳状液，以及用于在临使用前重构成无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。合适的水性和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的实例包括水、乙醇、多元醇（如甘油、丙二醇、聚乙二醇等）、植物油（如橄榄油）、可注射有机酯（如油酸乙酯）和它们的合适的混合物。可以例如通过使用涂料，如卵磷脂，在分散体的情况下通过维持所需粒度，和通过使用表面活性剂来维持适当的流度。

[0120] 这些组合物还可含有辅助剂，如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过掺入

各种抗菌和抗真菌剂,例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸等确保防止微生物的作用。包括等渗剂,例如糖、氯化钠等也是合意的。可通过掺入延长吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶实现可注射药物形式的延长吸收。

[0121] 在一些情况下,为了延长药物的作用,减缓该药物从皮下或肌肉注射开始的吸收是合意的。这可以使用水溶性差的结晶或非晶材料的液体悬浮液实现。该药物的吸收速率随之取决于其溶解速率,这又可能取决于晶体粒度和结晶形式。或者,通过将该药物溶解或悬浮在油赋形剂中来实现肠道外给药的药物形式的延迟吸收。

[0122] 通过形成该药物在可生物降解的聚合物,如聚交酯-聚乙交酯中的微囊基质,制造可注射的 depot 形式。根据药物/聚合物比率和所用的特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酐)。还通过使药物截留在与体组织相容的脂质体或微乳液中来制备 Depot 可注射制剂。

[0123] 该可注射制剂可例如通过经细菌留存过滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的杀菌剂(其可以在临使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中)来灭菌。

[0124] 口服用固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中,可以将活性化合物与至少一种惰性可药用赋形剂或载体,如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或 a) 填料或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;b) 粘合剂,如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶;c) 保湿剂,如甘油;d) 崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e) 溶解阻滞剂,如石蜡;f) 吸收加速剂,如季铵化合物;g) 润湿剂,如十六烷醇和甘油单硬脂酸酯;h) 吸收剂,如高岭土和膨润土;和 i) 润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠和它们的混合物混合。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,该剂型还可能包含缓冲剂。

[0125] 也可以使用如乳糖以及高分子量聚乙二醇之类的载体在软和硬填充的明胶胶囊中使用类似类型的固体组合物作为填料。

[0126] 片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用衣料和外壳,如肠溶衣和药物配制领域中公知的其它衣料制备。它们可任选含有乳浊剂,也可以具有任选以延迟方式仅在或优先在肠道的特定部分中释放活性成分的组成。可用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0127] 该活性化合物也可以是微囊化形式,如果适当,与一种或多种上述载体一种。

[0128] 口服用液体剂型包括可药用乳状液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性化合物外,该液体剂型还可含有本领域中常用的惰性稀释剂,例如,水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯基醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和失水山梨糖醇的脂肪酸酯,和它们的混合物。

[0129] 除惰性稀释剂外,该口服组合物还可包括辅助剂,如润湿剂、乳化和悬浮剂、增甜、调味和加香剂。

[0130] 悬浮液除该活性化合物外还可含有悬浮剂,例如,乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和失水山梨糖醇酯、微晶纤维素、aluminummetahydroxide、膨润土、琼脂、黄蓍胶及其混合物。

[0131] 直肠或阴道给药用组合物优选是可通过将本发明的化合物与在环境温度下是

固体但在体温下是液体并因此在直肠或阴道腔中熔融和释放活性化合物的合适的无刺激性载体,如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合而制成的栓剂。

[0132] 本发明的化合物还可以以脂质体形式给药。如本领域中已知的那样,脂质体通常衍生自磷脂或其它脂质物质。通过分散在水介质中的单层或多层水合液晶形成脂质体。可以使用能够形成脂质体的任何无毒的、生理学可接受和可代谢的脂质。脂质体形式的本组合物除本发明的化合物外还可含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选脂质是单独或一起使用的天然和合成的磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂)。

[0133] 形成脂质体的方法是本领域已知的。参见例如 Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, 第 XIV 卷, Academic Press, New York, N. Y., (1976), 第 33 页及下列各页。

[0134] 本发明的化合物的局部给药用的剂型包括粉剂、喷雾剂、油膏和吸入剂。将该活性化合物在无菌条件下与可药用载体和可能需要的任何所需防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼科制剂、眼药膏、粉剂和溶液也被视为在本发明的范围内。

[0135] 本发明的化合物可以以可药用盐形式使用。术语“可药用盐”是指在合理医学判断的范围内适合与人和低等动物的组织接触使用而没有不适当的毒性、刺激、过敏反应等并与合理的效益/风险比相称的那些盐。

[0136] 可药用盐是本领域中公知的。例如, S. M. Berge 等人在 (*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66 :let seq) 中详细描述了可药用盐。

[0137] 本发明的化合物可含有碱性或酸性官能或两者,并可以在需要时使用合适的酸或碱转化成可药用盐。该盐可以在本发明的化合物的最终分离和提纯过程中原位制备。

[0138] 代表性的酸加成盐包括,但不限于,乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、反丁烯二酸盐、盐酸盐、氢溴化物、氢碘化物、2-羟基乙磺酸盐(羟乙基磺酸盐)、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、palmitoate、pectinate、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸酯、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。碱性含氮基团也可以用低碳烷基卤,例如但不限于甲基、乙基、丙基和丁基氯、溴和碘;硫酸二烷基酯,如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯;长链卤化物,例如但不限于癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基氯、溴和碘;芳基烷基卤,如苄基和苯乙基溴之类的试剂季化。由此获得水或油溶性或分散性产物。可用于形成可药用酸加成盐的酸的实例包括无机酸,如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,以及有机酸,如乙酸、富马酸、马来酸、4-甲基苯磺酸、丁二酸和柠檬酸。

[0139] 可以在本发明的化合物的最终分离和提纯过程中通过使含羧酸的部分与合适的碱,例如但不限于可药用金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或与氨或有机伯、仲或叔胺反应来原位制备碱性加成盐。可药用盐包括,但不限于,基于碱金属或碱土金属,例如但不限于锂、钠、钾、钙、镁和铝盐等的阳离子,和无毒季氨和胺阳离子,包括铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺等。可用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪等。

[0140] 本文所用的术语“可药用前药”或“前药”代表在合理医学判断的范围内适合与人和低等动物的组织接触使用而没有不适当的毒性、刺激、过敏反应等,与合理的效益/风险

比相称并有效用于其预期用途的本发明的化合物的那些前药。

[0141] 本发明考虑通过合成方式形成的或通过前药的体内生物转化形成的式 (I) 的化合物。

[0142] 本发明的化合物可以以未溶剂化以及溶剂化形式, 包括水合形式 (如半水合物) 存在。一般而言, 与可药用溶剂, 尤其例如水和乙醇一起的溶剂化形式对本发明而言相当于未溶剂化形式。

[0143] f. 一般合成

[0144] 本发明意在包括通过合成法或通过代谢法制成的本发明的化合物。通过代谢法制备本发明的化合物包括在人体或动物体内发生的过程 (体内) 或体外发生的过程。

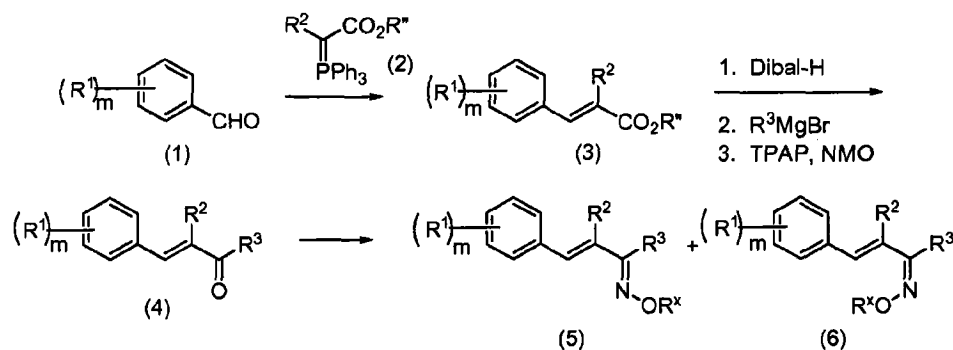
[0145] 在所附流程图 1-5 中例举通式 (I) 的化合物的合成, 其中除非另行指明, 基团 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^f 、 R^g 、 m 和 Y 具有概述部分中所述的含义。

[0146] 流程图和实施例的描述中所用的某些缩写意在具有下列含义: Dibal-H 代表二异丁基氢化铝, DMAP 代表 (4-二甲氨基) 吡啶, DMF 代表 N,N -二甲基甲酰胺, DBU 代表 1,8-二氮杂双环 (5.4.0) 十一碳-7-烯, EDCI 代表 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐, HOBT 代表 1-羟基苯并三唑, NMO 代表 4-甲基吗啉 N -氧化物, NMP 代表 N -甲基吡咯烷酮, PDC 代表重铬酸吡啶鎓, $PdCl_2(PPh_3)_2$ 代表双 (三苯膦) 钯 (II) 二氯化物, $Pd(PPh_3)_4$ 代表四 (三苯膦) 钯 (0), Ph 代表苯基, 且 TPAP 代表四丙基过钨酸铵。

[0147] 可以使用流程图 1 中所示的一般程序制备通式 (I) 的化合物, 其中 Y 是 $-OH$ 或 $-O(C_{1-4}$ 烷基) 基团。

[0148] 流程图 1

[0149]



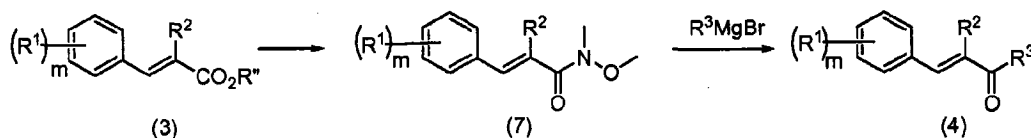
[0150] 可以使通式 (1) 的苯甲醛与通式 (2) 的磷叶立德 (其中 R^2 是烷基) 在溶剂如甲苯中在回流温度下反应以提供通式 (3) 的不饱和酯 (Adam, W. 等人, *Journal of Organic Chemistry* 2002, 67, 8395-8399)。化合物 (3) 转化成 (4) 是逐步反应序列, 包括: (a) 使用试剂, 如二异丁基氢化铝或氢化锂铝将 (3) 还原成相应的醛, (b) 添加格氏或有机锂试剂形式的有机金属亲核体, 和 (c) 使用氧化试剂, 如四丙基过钨酸铵将来自步骤 (c) 的产物转化成相应的酮衍生物 (Ley, S. V. 等人 *Synthesis* 1994, 7, 639-966) 或重铬酸吡啶鎓 (PDC)。步骤 (b) 可以在溶剂, 如四氢呋喃或二乙基醚中在大约 -78°C 至大约 0°C 的温度下进行。可以分离来自步骤 (a) 和 (b) 的粗产物并在提纯或不提纯的情况下施以后继步骤。步骤 (c) 可以在非极性溶剂, 如二氯甲烷中通常在环境温度下使用本领域技术人员已知的各种氧化剂进行。酮 (4) 与羟胺或烷氧基胺式 R^xONH_2 (其中 R^x 是氢或 C_{1-4} 烷基) 的盐酸盐在溶剂, 如苯或四氢呋喃中在大约 25°C 至大约 80°C 温度下在碱, 例如但不限于, 三乙胺存在下的缩合

提供通式 (5) 或 (6) 的脞。化合物 (5) 和 (6) 是几何异构体,其可通过本领域技术人员熟悉的标准色谱法分离和提纯。

[0151] 或者,可以使用流程图 2 中所示的一般程序制备酮 (4)。

[0152] 流程图 2

[0153]



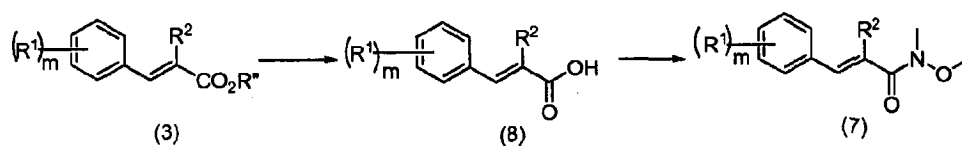
[0154] 根据流程图 1 或流程图 3 的方法制成的通式 (3) 的不饱和酯可以与 N -甲氧基- N -甲基胺盐酸盐和三甲基铝 (Lipton, M. F. 等人, *Organic Syntheses* 1980, 59, 49-53) 在溶剂,如甲苯或二氯甲烷中在大约 -40°C 至大约 25°C 的温度下反应以提供通式 (7) 的酰胺。或者,可以通过使 (3) 与 N -甲氧基- N -甲基胺盐酸盐和异丙基氯化镁在溶剂,如四氢呋喃中在大约 -20°C 至大约 0°C 的温度下反应来制备 (7) (Williams, J. M. 等人, *Tetrahedron Letters* 1995, 36, 5461-5464)。

[0155] 用式 R^3MgX^{101} (其中 X^{101} 是 Cl 或 Br) 的格氏试剂在溶剂,如四氢呋喃中在大约 -78°C 至大约 0°C 的温度下处理 (7) 以提供通式 (4) 的酮。

[0156] 也可以根据流程图 3 中所示的合成次序制备中间体 (7)。酯 (3) 可以在环境温度下在使用助溶剂 (包括但不限于四氢呋喃和乙醇) 的水溶液中使用试剂,如氢氧化锂或氢氧化钾皂化成羧酸 (8)。可以使用脱水偶联剂,如 EDCI 以及 HOBt 或 DMAP (Montalbetti, C. A. G. N. *Tetrahedron* 2005, 61 10827-10852) 和碱,例如但不限于三乙胺,使羧酸 (8) 与 N -甲氧基- N -甲基胺盐酸盐反应 (Basha, A. 等人 *Tetrahedron Letters* 1977, 48, 4171-4174)。这些反应在溶剂,如甲苯或二氯甲烷中在大约 0°C 至大约 25°C 的温度下进行以提供通式 (7) 的酰胺。

[0157] 流程图 3

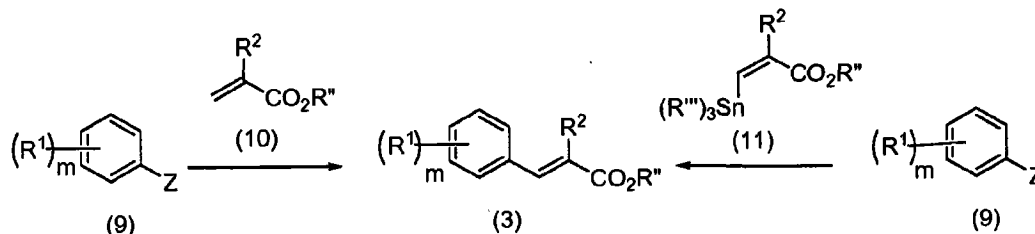
[0158]



[0159] 或者,可以根据流程图 4 中所述的程序制备式 (3) 的不饱和酯。

[0160] 流程图 4

[0161]



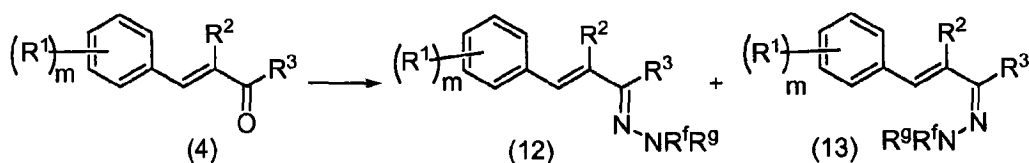
[0162] 可以使通式 (9) 的芳基卤 (其中 Z 基团是氯、溴或碘原子) 与式 (10) 的不饱和酯在钯催化剂,例如但不限于乙酸钯 (II) 存在下反应以产生 (3) (Knowles, J. P. *Organic &*

Biomolecular Chemistry 2007, 5, 31-44)。这些反应通常使用胺碱,例如但不限于二异丙基乙基胺或 DBU,在溶剂,如乙腈、甲苯或 DMF 中,在大约 50°C 至大约 100°C 的温度下进行。由 (9) 合成通式 (3) 的不饱和酯用的相关方法涉及与通式 (11) (其中 R''' 是烷基) 的取代链烯反应。在这种情况下,该取代链烯 (11) 含有三烷基锡部分,如三甲基甲锡烷基或三丁基甲锡烷基 (Yin, L. 等人, Chemical Reviews 2007, 107, 133-173)。这些反应通常在极性非质子溶剂,如 DMF 或 NMP 中在大约 25°C 至大约 125°C 的温度下在催化量的钯 (II) 或钯 (0) 试剂,分别例如二氯钯双(三苯膦)或四(三苯膦)钯存在下进行。

[0163] 使用如流程图 5 中所示的一般程序制备通式 (I) 的化合物,其中 Y 是 NR^fR^g。

[0164] 流程图 5

[0165]



[0166] 根据流程图 1 和 2 中所示的方法制成的酮 (4) 与通式 R^fR^gNNH₂ 的取代肼在溶剂,如苯或四氢呋喃中在大约 0°C 至大约 80°C 下的反应提供通式 (12) 或 (13) 的脎。化合物 (12) 和 (13) 是几何异构体,其可通过本领域技术人员熟悉的标准色谱法分离和提纯。

[0167] 要认识到,实施例部分中所示的合成流程图和具体实施例是示例性的,不应被解释成限制本发明的范围,因为其规定在所附权利要求书中。这些合成方法和具体实施例的所有替代、修改和等效物都包含在权利要求书的范围内。

[0168] 各独立步骤的最佳反应条件和反应时间可以随所用的特定反应物和所用反应物中存在的取代基而变。除非另行指明,本领域普通技术人员容易选择溶剂、温度和其它反应条件。在合成实施例部分中提供具体程序。反应可以以传统方式后处理,例如通过从残留物中除去溶剂并根据本领域公知的方法进一步提纯,例如,但不限于,结晶、蒸馏、萃取、研制和色谱法。除非另行描述,原材料和试剂可购得,或可以由本领域技术人员使用化学文献中描述的方法由市售材料制备。

[0169] 常规实验法,包括适当操控反应条件、试剂和合成途径的次序、可能与反应条件不相容的任何化学官能在该方法的反应序列的合适的点保护和脱保护,包括在本发明的范围内。合适的保护基和使用此类合适的保护基保护和脱保护不同取代基的方法是本领域技术人员公知的;其实例可见于 T. Greene 和 P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (第 3 版), John Wiley & Sons, NY (1999), 其全文经此引用并入本文。可以通过与上文的合成流程图和具体实施例所述的那些类似的方法实现本发明的化合物的合成。

[0170] 原材料,如果不可购得,可以通过选自标准有机化学技术、与已知的结构类似化合物的合成类似的技术或与上述流程图或合成实施例部分中所述的程序类似的技术的程序制备。

[0171] 当需要本发明的化合物的旋光活性形式时,其可以通过使用旋光活性原材料(例如通过合适的反应步骤的不对称诱导制成)进行本文所述的程序之一或通过使用标准程序(如色谱分离、重结晶或酶拆分)拆分该化合物或中间体的立体异构体的混合物来获得。

[0172] 类似地,当需要本发明的化合物的纯几何异构体时,其可以通过使用纯几何异构

体作为原材料进行上述程序之一或通过使用标准程序,如色谱分离法拆分该化合物或中间体的结合异构体的混合物来获得。

[0173] 以下实施例可用于说明性目的并且不应当被认为使本发明的范围变窄。

[0174] g. 实施例

[0175] 实施例 1

[0176] (1E,3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟

[0177] 实施例 1A

[0178] (E)-3-(4-氟苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯

[0179] 4-氟苯甲醛 (12g, 97mmol) 溶于甲苯 (500ml)。添加 (乙氧甲酰亚乙基) 三苯基正膦 (42g, 116mmol) 并且加热混合物至回流直到原材料被消耗。冷却溶液,用己烷稀释,过滤固体。在真空中蒸发该滤液。剩余的残余物溶于醚中,使用醚作为洗脱液滤过硅胶柱。在真空中蒸发溶剂,得到标题化合物 (20g, 99%收率),黄色固体。

[0180] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm :7.64(s, 1H), 7.38(dd, $J = 8.65, 5.59\text{Hz}$, 2H), 7.08(t, $J = 8.65\text{Hz}$, 2H), 4.27(q, $J = 7.12\text{Hz}$, 2H), 2.10(d, $J = 1.36\text{Hz}$, 3H), 1.27-1.38(m, 3H). MS(DCI $^+$) 209(M+H).

[0181] 实施例 1B

[0182] (E)-3-(4-氟苯基)-2-甲基丙烯酸

[0183] 实施例 1A(20g, 0.1mol) 溶于 THF(400mL) 和添加 1M LiOH 水溶液 (200ml)。在环境温度搅拌该混合物过夜。均匀溶液用水稀释,和用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤和在真空中蒸发,得到标题化合物 (16.1g, 89%收率),白色固体。

[0184] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.78(s, 1H), 7.43(dd, $J = 8.82, 5.42\text{Hz}$, 2H), 7.11(t, $J = 8.65\text{Hz}$, 2H), 2.14(s, 3H). MS(DCI $^+$) 198(M+ NH_4).

[0185] 实施例 1C

[0186] (E)-3-(4-氟苯基)-N-甲氧基-N,2-二甲基丙烯酰胺

[0187] 方法 A

[0188] 在环境温度在 DMF(400ml) 中搅拌实施例 1B(16.1g, 89.4mmol)、N,0-二甲基羟基胺盐酸盐 (9.15g, 93.9mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (12.7g, 93.9mmol)、1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳二亚胺盐酸盐 (17.9g, 93.9mmol)、和二异丙基乙基胺 (47.4g, 370mmol) 的混合物过夜。该溶液用水稀释和用乙酸乙酯萃取。将有机相用饱和碳酸氢钠溶液、1N HCl、水、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,和在真空中蒸发。所得的材料色谱分离 (SiO_2 , 20%乙酸乙酯/己烷至 50%乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物 (16.89g, 58%收率),黄色油。

[0189] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.33(dd, $J = 8.82, 5.43\text{Hz}$, 2H), 7.00-7.14(m, 2H), 6.79(s, 1H), 3.70(s, 3H), 3.29(s, 3H), 2.11(s, 3H). MS(DCI $^+$) 224(M+H).

[0190] 方法 B

[0191] 在 0 $^\circ\text{C}$ 通过滴液漏斗向实施例 1A(5.47g, 26.3mmol) 和 N,0-二甲基羟基胺盐酸盐 (5.12g, 52.5mmol)/THF(100ml) 的混合物中滴加异丙基氯化镁溶液 (2.0M, 在 THF 中, 59.1mL, 118mmol)。添加完成后,使反应在 0 $^\circ\text{C}$ 进行 2 小时。通过慢慢添加 NH_4Cl 饱和水溶液 (70ml) 使反应猝灭。搅拌该混合物 60min, 然后在 EtOAc(50ml) 和 H_2O (100ml) 之间分配。

分离的水相用 EtOAc 萃取, 和将合并的有机层用 1N HCl 水溶液和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 和在真空中浓缩。通过在硅胶上色谱法提纯粗产物 (**Analogix**[®] Intelliflash 280; SF65-400g 柱; 20% 至 60% EtOAc/ 己烷; 0-40min) 而得到标题化合物 (5.06g, 22.7mmol, 86% 收率), 无色的油。

[0192] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50-7.40 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.01 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 3H). MS (DCI^+) 224 (M+H).

[0193] 实施例 1D

[0194] (E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮

[0195] 实施例 1C (7g, 31.4mmol) 溶于四氢呋喃 (175mL) 并且冷却至约 -20°C 。滴加溴化乙基镁 (1M, 在 THF 中, 94mL, 94mmol)。搅拌溶液同时升温至约 0°C 达 3 小时。用饱和 NH_4Cl 溶液使反应猝灭, 和然后用水稀释。用乙酸乙酯萃取混合物。将合并的有机相用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且在真空中蒸发。固体被色谱分离 (SiO_2 , 10% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到标题化合物, 黄色固体 (4.59g, 76% 收率)。

[0196] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.48 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.82, 5.43\text{Hz}$, 2H), 7.10 (t, $J = 8.65\text{Hz}$, 2H), 2.83 (q, $J = 7.12\text{Hz}$, 2H), 2.05 (d, $J = 1.36\text{Hz}$, 3H), 1.17 (t, $J = 7.29\text{Hz}$, 3H). MS (DCI^+) 193 (M+H).

[0197] 实施例 1E

[0198] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟

[0199] 实施例 1D (4.59g, 23.9mmol) 溶于吡啶 (100mL), 随后添加盐酸羟胺 (2.5g, 35.8mmol)。在环境温度搅拌反应 2 小时。在真空中蒸发溶剂并且残余物在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。将有机相用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。所得的固体被色谱分离 (SiO_2 , 20% 乙酸乙酯 / 己烷), 然后从己烷中再结晶, 得到标题化合物 (3.25 克, 66% 收率)。

[0200] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 8.69 (bs, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 2.70 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.04 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 3H), 1.18 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H). MS (DCI^+) 208 (M+H).

[0201] 实施例 2

[0202] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮 O-甲基肟

[0203] 实施例 1D (100mg, 0.52mmol) 溶于吡啶 (5mL), 随后添加甲氧基胺盐酸盐 (65mg, 0.78mmol), 和在环境温度搅拌反应过夜。在真空中蒸发溶剂并且残余物在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。将有机相用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。所得的固体被色谱分离 (SiO_2 , 20% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到标题化合物 (42mg, 37% 收率)。

[0204] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.25-7.31 (m, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.61 (q, $J = 7.46\text{Hz}$, 2H), 2.04 (d, $J = 1.36\text{Hz}$, 3H), 1.11 (t, $J = 7.46\text{Hz}$, 3H). MS (ESI^+) 221 (M+H).

[0205] 实施例 3

[0206] (1E, 3E)-1-(2-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟

[0207] 实施例 3A

[0208] (E)-3-(2-氟苯基)-2-甲基丙烯酸乙基酯

[0209] 2-氟苯甲醛 (5.0g, 40.3mmol) 溶于 150mL 甲苯。添加 (乙氧甲酰亚乙基) 三苯基正膦 (42g; 116mmol) 并且加热混合物至回流过夜。冷却溶液, 用己烷稀释, 过滤固体。在真空中蒸发滤液, 然后溶于醚中和使用醚作为洗脱液滤过硅胶柱。在真空中蒸发溶剂, 得到标题化合物 (10.57g), 黄色固体。

[0210] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 4.28 (q, $J = 7.12\text{Hz}$, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.12\text{Hz}$, 3H).

[0211] 实施例 3B

[0212] (E)-3-(2-氟苯基)-N-甲氧基-N,2-二甲基丙烯酰胺

[0213] 在 CH_2Cl_2 (250ml) 中使 N,0-二甲基羟基胺盐酸盐 (7g, 72mmol) 浆化并且冷却至 0-5°C。滴加三甲基铝溶液 (2M, 在甲苯中, 36mL, 72mmol)。使混合物升温至环境温度并且搅拌 1 小时。添加实施例 3A (5g, 24.0mmol) / CH_2Cl_2 (100ml) 溶液并且加热溶液至回流过夜。反应混合物在冰浴中冷却并且小心地用冰冷的 0.5M HCl 猝灭。使混合物滤过硅藻土 (Celite) 助滤剂并且用 CH_2Cl_2 萃取。将有机相用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。粗产物被色谱分离 (SiO_2 , 100% 己烷至 20% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到标题化合物 (1.88g, 35% 收率), 淡黄色油。

[0214] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.27-7.38 (m, 2H), 7.04-7.17 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). MS (ESI⁺) 224 (M+H).

[0215] 实施例 3C

[0216] (E)-1-(2-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮

[0217] 实施例 3B (870mg, 3.91mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml) 和冷却至约 -20°C。滴加溴化乙基镁 (1M, 在 THF 中, 7.8mL, 7.8mmol), 和在大约 -20°C 搅拌反应 1.5 小时。用 NH_4Cl 溶液使反应猝灭和用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。所得的油被色谱分离 (SiO_2 , 10% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到标题化合物, 黄色油 (240mg, 32% 收率)。

[0218] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.55 (s, 1H), 7.29-7.41 (m, 2H), 7.05-7.20 (m, 3H), 2.85 (q, $J = 7.46\text{Hz}$, 2H), 1.18 (q, $J = 7.46\text{Hz}$, 3H). MS (DCI⁺) 193 (M+H).

[0219] 实施例 3D

[0220] (1E, 3E)-1-(2-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟

[0221] 实施例 3C (100mg, 0.52mmol) 溶于吡啶 (3ml), 随后添加盐酸羟胺 (78mg, 1.12mmol)。在环境温度搅拌溶液 1.5 小时。在真空中蒸发溶剂并且残余物在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。将有机相用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。所得的固体从己烷中再结晶, 得到标题化合物 (52mg, 48% 收率)。

[0222] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.27-7.34 (m, 2H), 7.04-7.17 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 2.72 (q, $J = 7.46\text{Hz}$, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.63\text{Hz}$, 3H). MS (DCI⁺) 208 (M+H).

[0223] 实施例 4

[0224] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基己-1-烯-3-酮肟

[0225] 实施例 4A

[0226] (E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基己-1-烯-3-酮

[0227] 实施例 1C (2g, 8.95mmol) 溶于四氢呋喃 (50ml) 并且冷却至约 -20°C。滴加丙基氯

化镁 (2M, 在 Et_2O 中, 9mL, 18mmol) 并且在大约 -20°C 搅拌所得的混合物 1 小时。溶液用饱和 NH_4Cl 溶液猝灭并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且在真空中蒸发。所得的材料被色谱分离 (SiO_2 , 10% 乙酸乙酯 / 己烷至 50% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到标题化合物 (900mg, 49% 收率)。

[0228] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.06-7.14 (m, 2H), 2.77 (q, $J = 7.29\text{Hz}$, 2H), 2.04 (d, $J = 1.36\text{Hz}$, 3H), 1.65-1.78 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.29\text{Hz}$, 3H). MS (DCI^+) 207 (M+H).

[0229] 实施例 4B

[0230] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基己-1-烯-3-酮肟

[0231] 实施例 4A (200mg, 0.97mmol) 溶于吡啶 (3ml), 随后添加盐酸羟胺 (101mg, 1.45mmol)。在环境温度搅拌 2 小时后, 在真空中蒸发溶剂并且残余物在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。将有机相用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。所得的固体从己烷中再结晶, 得到标题化合物 (78mg, 36% 收率)。

[0232] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.25-7.31 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.29\text{Hz}$, 3H).

[0233] 实施例 5

[0234] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2,4,4-三甲基戊-1-烯-3-酮肟

[0235] 实施例 5A

[0236] (E)-1-(4-氟苯基)-2,4,4-三甲基戊-1-烯-3-酮

[0237] 实施例 1C (2g, 8.95mmol) 溶于四氢呋喃 (50ml) 并且冷却至约 -20°C 。滴加叔丁基氯化镁 (1M, 在 THF 中, 18mL, 18mmol)。在大约 -20°C 搅拌 1 小时后, 用饱和 NH_4Cl 溶液使反应猝灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。所得的材料被色谱分离 (SiO_2 , 10% 乙酸乙酯 / 己烷至 50% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到标题化合物 (410mg, 21% 收率)。

[0238] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.25-7.33 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 2.03 (d, $J = 1.70\text{Hz}$, 3H), 1.31 (s, 9H). MS (DCI^+) 221 (M+H).

[0239] 实施例 5B

[0240] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2,4,4-三甲基戊-1-烯-3-酮肟

[0241] 实施例 5A (200mg, 0.91mmol) 溶于吡啶 (3ml), 随后添加盐酸羟胺 (101mg, 1.45mmol)。在环境温度搅拌溶液过夜。在真空中蒸发溶剂并且残余物在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。将有机相用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。所得的固体从己烷中再结晶, 得到标题化合物 (92mg, 43% 收率)。

[0242] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.31 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 2.03 (d, $J = 1.36\text{Hz}$, 3H), 1.22 (s, 9H).

[0243] 实施例 6

[0244] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基庚-1-烯-3-酮肟

[0245] 实施例 6A

[0246] (E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基庚-1-烯-3-酮

[0247] 实施例 1C (2g, 8.96mmol) 溶于四氢呋喃 (50ml) 并且冷却至约 -20°C 。滴加氯化

丁基镁 (2M, 在 Et₂O 中, 8.96mL, 17.9mmol) 并且在大约 -20°C 搅拌该混合物 1 小时。用饱和 NH₄Cl 溶液使反应猝灭并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。所得的材料被色谱分离 (SiO₂, 10% 乙酸乙酯 / 己烷至 50% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到标题化合物 (1.2g, 61% 收率)。

[0248] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 2H), 2.76-2.81 (m, 2H), 2.04 (d, J = 1.36Hz, 3H), 1.66 (dt, J = 15.17, 7.50Hz, 2H), 1.32-1.45 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.29Hz, 3H). MS (DCI⁺) 221 (M+H).

[0249] 实施例 6B

[0250] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基庚-1-烯-3-酮肟

[0251] 实施例 6A (250mg, 1.14mmol) 溶于吡啶 (5ml), 随后添加盐酸羟胺 (119mg, 1.70mmol)。在环境温度搅拌所得的混合物 2 小时。在真空中蒸发溶剂并且残余物在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。将有机相用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。所得的固体被色谱分离 (SiO₂, 20% 乙酸乙酯 / 己烷), 然后从己烷中再结晶, 得到标题化合物, 白色固体 (110mg, 38% 收率)。

[0252] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.25-7.31 (m, 2H), 7.01-7.10 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 2.63-2.70 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.39-1.47 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.29Hz, 3H).

[0253] 实施例 7

[0254] (1E, 3Z)-1-(4-氟苯基)-2,4-二甲基戊-1-烯-3-酮肟

[0255] 实施例 7A

[0256] (E)-1-(4-氟苯基)-2,4-二甲基戊-1-烯-3-酮

[0257] 实施例 1C (2g, 8.96mmol) 溶于四氢呋喃 (50ml) 并且冷却至约 -20°C。滴加异丙基溴化镁 (2M, 在 THF 中, 8.96mL, 17.9mmol), 并且搅拌所得混合物, 同时升温至 0°C 达 2.5 小时。用饱和 NH₄Cl 溶液使反应猝灭并且用水稀释。用乙酸乙酯萃取混合物。合并的有机萃取物用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。固体被色谱分离 (SiO₂, 10% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到标题化合物, 黄色固体 (590mg, 32% 收率)。

[0258] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 3.38-3.51 (m, 1H), 2.05 (d, J = 1.36Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

[0259] 实施例 7B

[0260] (1E, 3Z)-1-(4-氟苯基)-2,4-二甲基戊-1-烯-3-酮肟

[0261] 实施例 7A (250mg, 1.21mmol) 溶于吡啶 (3ml), 随后添加盐酸羟胺 (101mg, 1.45mmol)。在环境温度搅拌反应过夜。在真空中蒸发溶剂并且残余物在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。将有机相用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。所得的固体被色谱分离, 使用 10% 乙酸乙酯 / 己烷, 并且分离先洗脱组分, 得到标题化合物 (62mg, 23% 收率)。

[0262] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.27-7.33 (m, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

[0263] 实施例 8

[0264] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2,4-二甲基戊-1-烯-3-酮肟

[0265] 实施例 7A(250mg, 1.21mmol) 溶于吡啶 (3ml), 随后添加盐酸羟胺 (101mg, 1.45mmol)。在环境温度搅拌反应过夜。在真空中蒸发溶剂并且残余物在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。将有机相用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。所得的固体被色谱分离, 使用 10% 乙酸乙酯 / 己烷, 并且分离后洗脱组分, 得到标题化合物 (67mg, 25% 收率)。

[0266] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.27-7.33(m, 2H), 7.00-7.07(m, 2H), 7.04(s, 1H), 6.30(s, 1H), 2.70(m, 1H), 2.06(s, 3H), 1.19(s, 3H), 1.17(s, 3H).

[0267] 实施例 9

[0268] (1E, 3E)-1-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟

[0269] 实施例 9A

[0270] (E)-3-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基丙烯酸乙基酯

[0271] 3-氯-4-氟苯甲醛 (10g, 63.1mmol) 溶于 300mL 甲苯。添加 (乙氧甲酰亚乙基) 三苯基正膦 (25g, 69.4mmol) 并且加热混合物至回流过夜。冷却溶液, 用己烷稀释, 过滤固体。在真空中蒸发滤液, 并且将残余物溶解在醚中并且滤过二氧化硅柱, 使用醚作为洗脱液。在真空中蒸发溶剂, 得到标题化合物 (15.55g), 半固体。

[0272] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.56(s, 1H), 7.44(m, 1H), 7.23-7.32(m, 1H), 7.16(m, 1H), 4.28(q, $J = 7.12\text{Hz}$, 2H), 2.09(d, $J = 1.36\text{Hz}$, 3H), 1.35(t, $J = 7.36\text{Hz}$, 3H). MS(DCI^+) 243(M+H).

[0273] 实施例 9B

[0274] (E)-3-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基丙烯酸

[0275] 实施例 9A (15.5g, 63.9mmol) 溶于四氢呋喃 (300mL) 并且添加 1MLiOH(128mL)。在环境温度搅拌该混合物过夜。均匀溶液用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且在真空中蒸发, 得到标题化合物 (12g, 88% 收率), 灰白色固体。

[0276] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.70(s, 1H), 7.48(dd, $J = 7.12, 2.37\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.33(m, 1H), 7.19(t, $J = 8.65\text{Hz}$, 1H), 2.12(s, 3H).

[0277] 实施例 9C

[0278] (E)-3-(3-氯-4-氟苯基)-N-甲氧基-N,2-二甲基丙烯酰胺

[0279] 在环境温度在 DMF(400mL) 中搅拌实施例 9B(11.9g, 55.45mmol)、N,0-二甲基羟基胺盐酸盐 (5.7g, 58mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (7.88g, 53.8mmol)、1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳二亚胺盐酸盐 (11g, 57.58mmol) 和二异丙基乙基胺 (47.4g, 63.9mL, 370mmol) 的混合物过夜。该溶液用水稀释和用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠溶液, 1N HCl, 水, 盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。所得的材料被色谱分离 (SiO_2 , 20% 乙酸乙酯 / 己烷至 50% 乙酸乙酯 / 己烷), 而留下标题化合物 (6.85g, 48% 收率)。

[0280] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.39(dd, $J = 7.12, 2.37\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.21(m, 2H), 6.71(s, 1H), 3.69(s, 3H), 3.28(s, 3H), 2.10(s, 3H). MS(DCI^+) 258(M+H).

[0281] 实施例 9D

[0282] (E)-1-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮

[0283] 实施例 9C (2g, 7.76mmol) 溶于四氢呋喃 (50ml) 并且冷却至约 -20°C。滴加溴化乙基镁 (1M, 在 THF 中, 15.5mL, 15.5mmol) 并且在大约 -20°C 搅拌所得的混合物 1 小时。用饱和 NH_4Cl 溶液使反应猝灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。所得的材料被色谱分离 (SiO_2 , 10% 乙酸乙酯 / 己烷至 50% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到标题化合物 (930mg, 53% 收率), 黄色蜡状固体。

[0284] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.45 (dd, $J = 6.95, 2.20\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.18 (t, $J = 8.65\text{Hz}$, 1H), 2.81 (q, $J = 7.23\text{Hz}$, 2H), 2.04 (d, $J = 1.36\text{Hz}$, 3H), 1.17 (t, $J = 7.29\text{Hz}$, 3H). MS (DCI^+) 227 (M+H).

[0285] 实施例 9E

[0286] (1E, 3E)-1-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟

[0287] 实施例 9D (400mg, 1.76mmol) 溶于吡啶 (5ml), 随后添加盐酸羟胺 (184mg, 2.65mmol)。在环境温度搅拌所得的混合物 2 小时。在真空中蒸发溶剂并且残余物在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。将有机相用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 和在真空中蒸发。所得的固体被色谱分离 (SiO_2 , 20% 乙酸乙酯 / 己烷), 然后从己烷中再结晶, 得到标题化合物, 白色固体 (221mg, 52% 收率)。

[0288] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.36 (dd, $J = 6.95, 1.86\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.21 (m, 3H), 6.79 (s, 2H), 2.68 (q, $J = 7.80\text{Hz}$, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.16 (t, $J = 7.63\text{Hz}$, 3H).

[0289] 实施例 10

[0290] (1E, 3Z)-1-(4-氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟

[0291] 向实施例 1D (1.96g, 10.2mmol) / 吡啶 (40ml) 溶液中, 在一次加料中 (in one portion) 添加盐酸羟胺 (1.06g, 15.3mmol)。在环境温度搅拌反应 12 小时, 和然后在真空中浓缩。在 EtOAc 和 1M HCl 水溶液之间分配残余物。将分离的有机相用 1M HCl 水溶液和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 和在真空中浓缩。通过在硅胶上色谱法提纯粗产物 (AnalogixIntelliflash 280; 5% 至 30% EtOAc / 己烷; SF40-115g 柱) 并且分离晚洗脱组分, 得到标题化合物, 白色固体 (0.16g, 7.6% 收率)。

[0292] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.34 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 2.36 (q, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 1.98 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 3H), 1.05 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H). MS (DCI^+): 208 (M+H).

[0293] 实施例 11

[0294] (2E, 3E)-4-(4-氟苯基)丁-3-烯-2-酮肟

[0295] 实施例 11A

[0296] (E)-3-(4-氟苯基)丙烯酸甲酯

[0297] 在氩气气氛下加热 1-溴-4-氟苯 (10g, 57mmol)、丙烯酸甲酯 (4.5g, 52mmol)、氯化四乙铵 (8.6g, 52mmol)、N-环己基-N-甲基环己胺 (15g, 78mmol)、和乙酸钡 (II) (0.35g, 1.6mmol) / 二甲基乙酰胺 (200ml) 的混合物至 100°C。使反应进行直到芳基卤被消耗。然后将反应混合物冷却至室温, 用 Et_2O 稀释, 和用水洗涤三次。分离的有机相用 MgSO_4 干燥并且在真空中浓缩。在硅胶上使用 EtOAc / 己烷洗脱通过快速柱色谱提纯粗产物, 得到 8.5g (91% 收率) 的标题化合物。

[0298] 实施例 11B

- [0299] (E)-3-(4-氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基丙烯酰胺
- [0300] 根据实施例 1C 方法 B 的程序,用实施例 11A 代替实施例 1A,制备标题化合物。
- [0301] 实施例 11C
- [0302] (E)-4-(4-氟苯基)丁-3-烯-2-酮
- [0303] 根据实施例 1D 的程序,用实施例 11B 代替实施例 1C 和用溴化甲基镁代替溴化乙基镁,制备标题化合物。
- [0304] 实施例 11D
- [0305] (2E,3E)-4-(4-氟苯基)丁-3-烯-2-酮肟
- [0306] 根据实施例 1E 的程序,用实施例 11C 代替实施例 1D,制备标题化合物。
- [0307] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.13(s, 1H), 7.61(dd, $J = 8.7, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.18(dd, $J = 12.2, 5.6\text{Hz}$, 2H), 6.95(d, $J = 16.6\text{Hz}$, 1H), 6.80(d, $J = 16.6\text{Hz}$, 1H), 1.98(s, 3H). MS(DCI $^+$):180(M+H).
- [0308] 实施例 12
- [0309] (1E,3E)-1-(4-氟苯基)己-1-烯-3-酮肟
- [0310] 实施例 12A
- [0311] (E)-1-(4-氟苯基)己-1-烯-3-酮
- [0312] 根据实施例 1D 的程序,用实施例 11B 代替实施例 1C 和用丙基溴化镁代替溴化乙基镁,制备标题化合物。
- [0313] 实施例 12B
- [0314] (1E,3E)-1-(4-氟苯基)己-1-烯-3-酮肟
- [0315] 根据实施例 1E 的程序,用实施例 12A 代替实施例 1D,制备标题化合物。
- [0316] ^1H NMR(500MHz, DMSO/ D_2O) δ ppm 7.61(dd, $J = 8.7, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.15(m, 2H), 6.95(d, $J = 16.7\text{Hz}$, 1H), 6.72(d, $J = 16.6\text{Hz}$, 1H), 2.55-2.49(m, 2H), 1.55-1.44(m, 2H), 0.94(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H). MS(ESI $^+$):208(M+H)
- [0317] 实施例 13
- [0318] (1E,3E)-1-(4-氟苯基)戊-1-烯-3-酮肟和(1E,3E)-1-(4-氟苯基)戊-1-烯-3-酮,约 1 : 1 混合物
- [0319] 实施例 13A
- [0320] (E)-1-(4-氟苯基)戊-1-烯-3-酮
- [0321] 根据实施例 1D 的程序,用实施例 11B 代替实施例 1C,制备标题化合物。
- [0322] 实施例 13B
- [0323] (1E,3E)-1-(4-氟苯基)戊-1-烯-3-酮肟和(1E,3Z)-1-(4-氟苯基)戊-1-烯-3-酮,约 1 : 1 混合物
- [0324] 根据实施例 1E 的程序,用实施例 13A 代替实施例 1D,制备标题化合物。所获得的混合物的数据:
- [0325] ^1H NMR(500MHz, DMSO/ D_2O) δ ppm 7.67-7.59(m, 3H), 7.36-7.30(m, 2H), 7.25-7.16(m, 4H), 7.04(d, $J = 16.9\text{Hz}$, 1H), 6.96(d, $J = 16.7\text{Hz}$, 1H), 6.69(d, $J = 16.7\text{Hz}$, 1H), 2.56-2.45(m, 4H), 1.11(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H), 1.04(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H). MS(ESI $^+$):176(M-17).

- [0326] 实施例 14
- [0327] (1E, 3E)-1-(3,4-二氟苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟
- [0328] 根据实施例 1 的程序,用 3,4-二氟苯甲醛代替 4-氟苯甲醛,制备标题化合物。
- [0329] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm 8.14(bs, 1H), 7.21-7.09(m, 2H), 7.07-6.98(m, 1H), 6.80(s, 1H), 2.68(q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.03(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 3H), 1.16(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H). MS(DCI $^+$): 226(M+H).
- [0330] 实施例 15
- [0331] (1E, 3E)-2-甲基-1-(3,4,5-三氟苯基)戊-1-烯-3-酮肟
- [0332] 根据实施例 1 的程序,用 3,4,5-三氟苯甲醛代替 4-氟苯甲醛,制备标题化合物。
- [0333] $^1\text{HNMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm 8.00(bs, 1H), 6.97-6.88(m, 2H), 6.72(s, 1H), 2.66(q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.03(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 3H), 1.15(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H). MS(DCI $^+$): 244(M+H).
- [0334] 实施例 16
- [0335] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)庚-1-烯-3-酮肟
- [0336] 实施例 16A
- [0337] (E)-1-(4-氟苯基)庚-1-烯-3-酮
- [0338] 根据实施例 1D 的程序,用实施例 11B 代替实施例 1C 和用溴化丁基镁代替溴化乙基镁,制备标题化合物。
- [0339] 实施例 16B
- [0340] (1E, 3E)-1-(4-氟苯基)庚-1-烯-3-酮肟
- [0341] 根据实施例 1E 的程序,用实施例 16A 代替实施例 1D,制备标题化合物。
- [0342] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 7.61(dd, $J = 8.7, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.16(m, 2H), 6.94(d, $J = 16.7\text{Hz}$, 1H), 6.71(d, $J = 16.6\text{Hz}$, 1H), 2.58-2.50(m, 2H), 1.49-1.40(m, 2H), 1.40-1.30(m, 2H), 0.90(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H). MS(ESI $^+$): 222(M+H).
- [0343] 实施例 17
- [0344] (1E, 3E)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟
- [0345] 根据实施例 1 的程序,用 4-氟-3-甲基苯甲醛代替 4-氟苯甲醛,制备标题化合物。
- [0346] $^1\text{HNMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm 8.06(bs, 1H), 7.17-7.07(m, 2H), 7.03-6.94(m, 1H), 6.83(s, 1H), 2.69(q, $J = 7.6, 2\text{Hz}$), 2.29(d, $J = 2.0, 3\text{Hz}$), 2.03(d, $J = 1.3, 3\text{Hz}$), 1.17(t, $J = 7.6, 3\text{Hz}$). MS(DCI $^+$): 222(M+H).
- [0347] 实施例 18
- [0348] (1E, 3E)-1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟
- [0349] 根据实施例 1 的程序,用 4-氟-3-(三氟甲基)苯甲醛代替 4-氟苯甲醛,制备标题化合物。
- [0350] $^1\text{HNMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.86(s, 1H), 7.58-7.43(m, 2H), 7.24-7.15(m, 1H), 6.84(s, 1H), 2.69(q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.02(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 3H), 1.17(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H). MS(DCI $^+$): 276(M+H).
- [0351] 实施例 19
- [0352] 2-氟-5-[(1E, 3E)-3-(羟基亚氨基)-2-甲基戊-1-烯基]苄腈

[0353] 根据实施例 1 的程序,用 2-氟-5-甲酰基苄腈代替 4-氟苯甲醛,制备标题化合物。

[0354] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 8.03 (bs, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.68 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.01 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 3H), 1.16 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H). MS (DCI^+): 233 (M+H).

[0355] 要理解的是,上文的详述和附随实施例仅是示例性的,且不应被视为限制本发明的范围,该范围仅由所附权利要求及其对等物规定。本领域技术人员容易看出对所公开的实施方案的各种变动和修改。可以在不背离其精神和范围的情况下作出这类变动和修改,包括但不限于与本发明的化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成法、制剂和 / 或使用方法相关的那些。

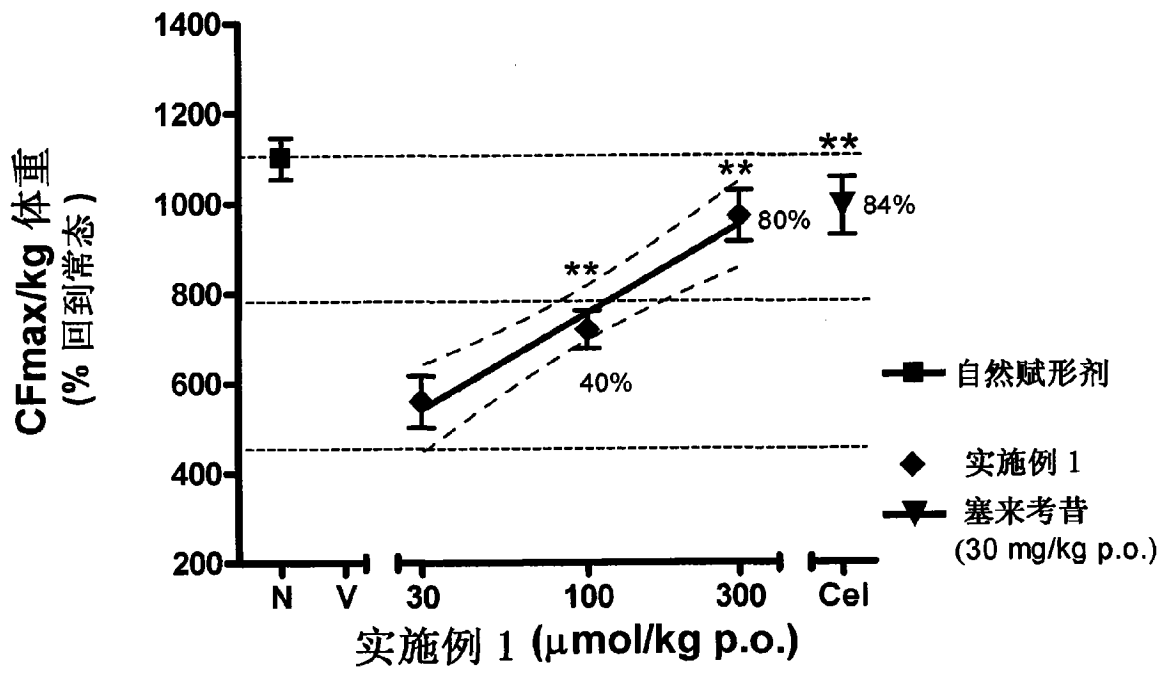


图 1