



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201326148 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：100148284

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 23 日

(51)Int. Cl. : C07D311/22 (2006.01)

A61K31/352 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(71)申請人：格蘭馬克藥品股份有限公司(瑞士) GLENMARK PHARMACEUTICALS, S. A.  
(CH)

瑞士

(72)發明人：喬德阿裏 薩欽 孫達爾拉 CHAUDHARI, SACHIN SUNDARLAL (IN)；托馬斯  
亞伯拉罕 THOMAS, ABRAHAM (IN)；卡達姆 阿肖克 巴薩赫伯 KADAM,  
ASHOK BHAUSAHEB (IN)；德霍恩 薩欽 瓦薩特洛 DHONE, SACHIN  
VASANTRAO (IN)；阿迪克 巴拉特 甘加達爾 ADIK, BHARAT GANGADHAR  
(IN)；坎拉特卡 喬希 尼利馬 KHAIRATKAR-JOSHI, NEELIMA (IN)；卡蒂格  
維迪亞 加納帕蒂 KATTIGE, VIDYA GANAPATI (IN)

(74)代理人：莊志強

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 63 頁

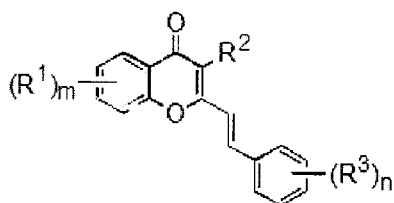
(54)名稱

做為 TRPV3 拮抗劑的色烯酮衍生物

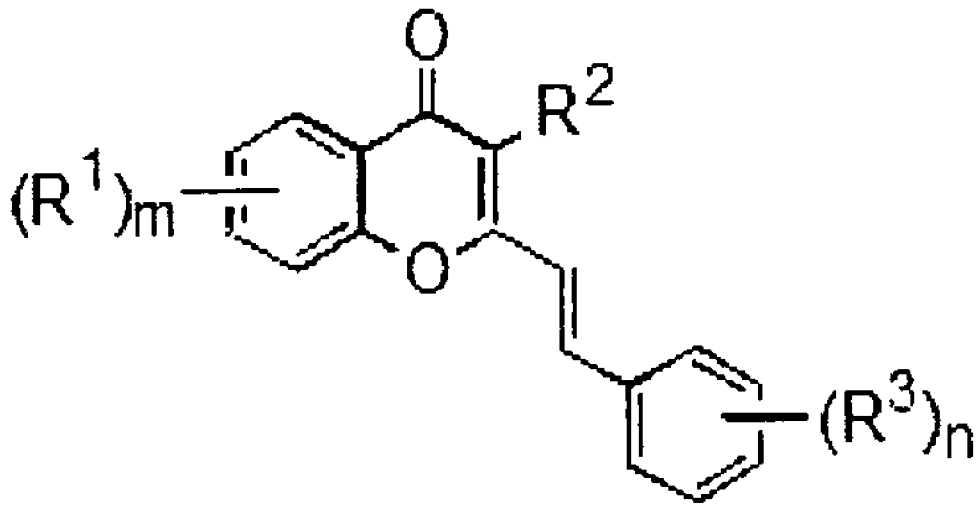
CHROMENONE DERIVATIVES AS TRPV3 ANTAGONISTS

(57)摘要

本發明提供了式(I)的瞬時受體電位香草素(TRPV)調節劑。特別地，本文所述的化合物可用於治療或預防由 TRPV3 調節的疾病、病症和/或障礙。同時，本文也提供了製備本文所述的化合物的方法、在其合成中所用的中間體、其藥物組合物以及治療或預防由 TRPV3 調節的疾病、病症和/或障礙的方法。



(I)



(I)

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：100148284

※ 申請日：100.12.23 ※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

做為 TRPV3 拮抗劑的色烯酮衍生物

CHROMENONE DERIVATIVES

ANTAGONISTS

C07D 311/22 (2006.01)

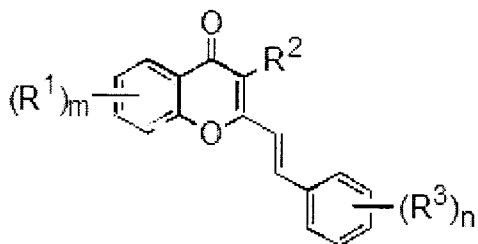
A61K 31/352 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

AS TRPV3

二、中文發明摘要：

本發明提供了式 (I) 的瞬時受體電位香草素 (TRPV) 調節劑。特別地，本文所述的化合物可用於治療或預防由 TRPV3 調節的疾病、病症和/或障礙。同時，本文也提供了製備本文所述的化合物的方法、在其合成中所用的中間體、其藥物組合物以及治療或預防由 TRPV3 調節的疾病、病症和/或障礙的方法。



(I)

三、英文發明摘要：

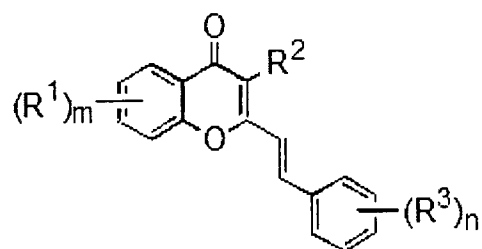
## 四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

## 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種做為 TRPV3 拮抗劑的色烯酮衍生物。

### 【先前技術】

離子移動通過細胞膜通過專門的蛋白實現。TRP 通道是一個非選擇性陽離子通道的大家族，起到協助調控離子流和膜電位的作用。TRP 通道被分為包括 TRPV 家族在內的 6 個亞家族。TRPV3 是 TRP 通道的 TRPV 類的成員。

TRPV3 是鈣通透性的非選擇性陽離子通道。除了鈣離子，TRPV3 通道對其他陽離子、如鈉離子而言是通透性的。因此，TRPV3 通道通過調節陽離子（如鈣離子和鈉離子）流來調節膜電位。TRPV3 受體在機理上有別於電壓門控鈣通道。通常，電壓門控鈣通道對膜去極化進行應答，並打開通道以允許鈣離子從胞外基質流入，從而引起胞內鈣水平或濃度的增加。相反，非選擇性的 L 型（long-lasting）TRP 通道在離子濃度方面產生更持久的變化，並且該通道是配體門控的（通過化學試劑如 2-胺基乙氧基二苯基硼酸酯[2-APB]、香草素（vanilloid）和熱進行調節）。這些機理上的不同伴隨著電壓-門控通道和 TRP 通道結構上的差異。因此，儘管在多種細胞類型中和應答眾多刺激方面有很多不同的通道起到調節離子流與膜電位的作用，認識到不同種類的離子通道之間在結構性、功能和機理方面的顯著差異十分重要。

TRPV3 蛋白是在皮膚細胞（Peier 等，*Science*（2002），296，2046-2049）和背根神經節、三叉神經節、脊髓和腦（Xu

等, *Nature* (2002), 418, 181-185; Smith 等, *Nature* (2002), 418, 186-188) 中表達的熱敏通道。在角質形成細胞系中, TRPV3 的刺激引起發炎介體、如白細胞介素-1 的釋放。因此, TRPV3 也可在調節由發炎刺激的釋放引起的疼痛和發炎中發揮重要作用。如本文上述, 尤其是 TRPV3 蛋白可被用於篩選分析, 以鑒別對 TRPV3 (包括但不限於人 TRPV3、小鼠 TRPV3、大鼠 TRPV3 和果蠅 TRPV3) 的功能進行調節的化合物。US2004/0009537 ( '537 申請) 公開了對應於人 TRPV3、小鼠 TRPV3 和果蠅 TRPV3 的序列。例如, '537 申請的 SEQ ID Nos 106 和 107 分別對應於人的核酸序列和胺基酸序列。'537 申請的 SEQ ID Nos 108 和 109 分別對應於小鼠的核酸序列和胺基酸序列。

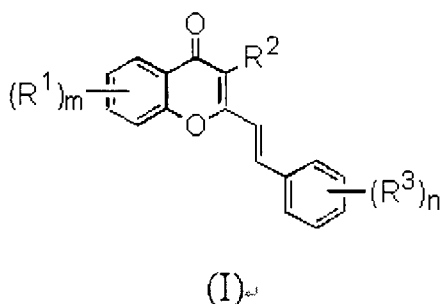
TRPV3 的功能基本上牽涉到疼痛的接收和轉導。因此, 期望鑒別並制出可調節 TRPV3 的一種或多種功能的化合物。

WO 2007/056124、WO 2008/140750 和 WO 2008/033564 公開了用於治療 TRPV3 介導的多種疾病的 TRPV3 調節劑、尤其是拮抗劑。

在致力於發現更好的鎮痛藥的過程中, 仍然需要對由 TRPV3 調節的疾病、病症 (conditions) 和/或障礙 (disorders) 進行治療性處理。

### 【發明內容】

本發明係關於一種通式(I)的化合物：



其中，

$R^1$  獨立地選自硝基、氰基、鹵素、 $-OR^a$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的雜環基團、 $-NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pNR^4R^5$  和  $-S(O)_pR^4$ ；

$R^2$  選自氫、鹵素、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、或者取代或未取代的雜環基團；其中取代基獨立地選自鹵素、硝基、氰基、 $-NR^4R^5$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的鹵代烷基、取代或未取代的鹵代烷氧基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜環基團以及取代或未取代的雜芳基；

$R^3$  可以相同或不同，選自硝基、氰基、鹵素、 $-OR^a$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的鹵代烷基、取代或未取代的氰基烷基、取代或未取代的氰基烷氧基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜環基團以及取代或未取代的雜芳基；

$R^a$  獨立地選自氫、取代或未取代的烷基、直鏈或支鏈烷基、取代或未取代的鹵代烷基、取代或未取代的氰基烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基、取代

或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的雜環基團、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的雜芳基烷基以及取代或未取代的雜環基烷基；

$R^4$  和  $R^5$  獨立地選自氫、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的環烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的雜芳基烷基、取代或未取代的雜環基團以及取代或未取代的雜環基烷基；

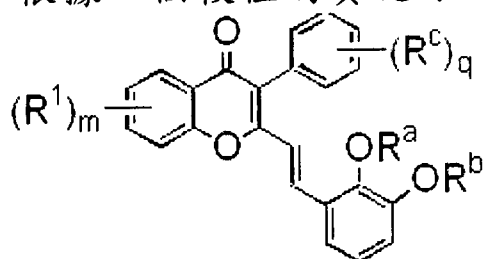
‘n’ 是選自 0 到 5 的整數，包含兩端值；

‘m’ 是選自 0 到 4 的整數，包含兩端值；並且

‘p’ 是選自 0 到 2 的整數，包含兩端值。

應當理解的是，式(I)在結構上涵蓋了可由本文所描述種類的化學結構考慮到的所有幾何異構體、立體異構體、對映異構體和非對映異構體以及藥學上可接受的鹽。

根據一個較佳的實施方式，上述化合物具有下式：



(II)

其中，

$R^1$  獨立地選自硝基、氰基、鹵素、 $-OR^a$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烯基、取代或

未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的雜環基團、 $-NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pNR^4R^5$  和  $-S(O)_pR^4$ ；

$R^a$  選自氫、取代或未取代的烷基、直鏈或支鏈烷基、取代或未取代的鹵代烷基、取代或未取代的氰基烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的雜環基團、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的雜芳基烷基以及取代或未取代的雜環基烷基；

$R^b$  選自氫、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的鹵代烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜環基團以及取代或未取代的雜芳基；

$R^c$  獨立地選自氫、硝基、氰基、鹵素、 $-OR^a$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的鹵代烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的雜環基團和  $-NR^4R^5$ ；

$R^4$  和  $R^5$  獨立地選自氫、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的環烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的雜芳基烷基、取代或未取代的雜環基團以及取代或未取代的雜環基烷基；

‘m’ 是選自 0 到 4 的整數，包含兩端值；

‘p’ 是選自 0 到 2 的整數，包含兩端值；並且

‘q’ 是選自 0 到 5 的整數，包含兩端值。

應當理解的是，式(II)在結構上涵蓋了可由本文所描述類型的化學結構考慮到的所有幾何異構體、立體異構體、對映異構體和非對映異構體以及藥學上可接受的鹽。

根據一個實施方式，所具體提供的是式(II)的化合物，該化合物中  $R^1$  為氫或鹵素（實例：F、Cl 或 Br）；並且 ‘m’ 為 1 或 2。

根據另一個實施方式，所具體提供的是式(II)的化合物，該化合物中  $R^a$  為氫、直鏈或支鏈烷基（實例：甲基、異丁基、異戊基或新戊基）、取代或未取代的鹵代烷基（實例：3,3,3-三氟丙基）、取代或未取代的環烷基（實例：環戊基）、取代或未取代的環烷基烷基（實例：環丙基甲基或環丁基甲基）。

根據另一個實施方式，所具體提供的是式(II)的化合物，該化合物中  $R^b$  為氫、直鏈或支鏈烷基（實例：甲基、異丁基、異戊基或新戊基）、取代或未取代的鹵代烷基（實例：二氟甲基）、取代或未取代的環烷基、或者取代或未取代的環烷基烷基。

根據另一個實施方式，所具體提供的是式(II)的化合物，該化合物中  $R^c$  為氰基、鹵代烷基（實例：三氟甲基）或鹵代烷氧基（實例：三氟甲氧基）；並且 ‘q’ 為 0 或 1。

下面為代表性化合物，這些化合物僅用作性質方面的說明，並非意在限定本發明的範圍。

2-[(E)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)-4H-4-色烯酮；

2-[(E)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯

基]-3-(4-三氟甲基苯基)-4*H*-4-色烯酮；

4-{2-[(*E*)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苜腈；

4-{2-[(*E*)-2-[2-(環丙基甲氧基)-3-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苜腈；

4-{2-[(*E*)-2-(2-環戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苜腈；

4-{2-[(*E*)-2-(2-羥基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苜腈；

4-{2-[(*E*)-2-[2-(2,2-二甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基]-1-乙炔基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苜腈；

4-{2-[(*E*)-2-(2-異丁氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苜腈；

4-{2-[(*E*)-2-[3-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基]-1-乙炔基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苜腈；

4-{2-[(*E*)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙炔基]-7-氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苜腈；

4-{2-[(*E*)-2-(2-環戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙炔基]-7-氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苜腈；

4-{7-氟-2-[(*E*)-2-(3-甲氧基-2-新戊氧基苯基)-1-乙炔基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苜腈；

4-{7-氟-2-[(*E*)-2-(2-異丁氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙炔基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苜腈；

4-(7-氟-2-[(*E*)-2-[3-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基]-1-乙炔基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基)苜腈；

4-{2-[(*E*)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙炔

基]-6-氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；

4-{2-[(*E*)-2-(2-環戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-6-氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；

4-{2-[(*E*)-2-(2-環丁基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-6-氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；

4-{6-氟-2-[(*E*)-2-(2-異戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；

4-{6-氟-2-[(*E*)-2-(2-異丁氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；

4-{6-氟-2-[(*E*)-2-[2-(2,2-二甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基]-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；

4-{6-氟-2-[(*E*)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；

4-{2-[(*E*)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-6,8-二氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；和

4-{2-[(*E*)-2-(2-環戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-6,7-二氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；

或上述化合物的類似物、互變異構體、區域異構體 (regiomer)、幾何異構體、立體異構體、對映異構體、非對映異構體或藥學上可接受的鹽。

本專利申請還提供了一種藥物組合物，其含有至少一種本文所述的化合物以及至少一種藥學上可接受的賦形劑（如藥學上可接受的載體或稀釋劑）。較佳係上述藥物組合物含有治療有效量的至少一種本文的化合物。存在於上述組合物中的化合物可與藥學上可接受的賦形劑（如載體或稀釋劑）結合或被載體稀釋，或封裝在膠囊、藥囊、紙或

其他容器形式的載體內。

本文所述的化合物和藥物組合物可用於治療由 TRPV3 受體調節的疾病、病症和/或障礙。

本專利申請進一步提供通過將有效抑制 TRPV3 受體的量的一種或多種本文所述化合物給予對其有需要的受試者，來治療該受試者體內由 TRPV3 受體調節的疾病、病症和/或障礙的方法。

本文還提供了製備本文所述化合物的方法。

### 【實施方式】

#### 具體實施方式

本專利申請提供了可做為 TRPV3 調節劑的色烯酮衍生物以及合成這些化合物的方法。發明人分別考慮了本文上述化合物的藥學上可接受的鹽、對映異構體和非對映異構體。還分別考慮了包含上述化合物連同藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑的藥物組合物，該藥物組合物可用於治療由 TRPV3 介導的疾病、病症和/或障礙。

本發明由申請專利範圍進行定義，而非由下文中提供的說明加以限定。在所附的申請專利範圍中使用的術語在此處的詞匯表部分加以定義，但是如果另有明確表述的定義，該權利要求的術語可以以不同的方式使用。

術語“鹵素”或“鹵代”意味著氟、氯、溴或碘。

術語“烷基”是指具有 1-8 個碳原子的、僅由碳和氫原子組成且不具有不飽和度的烴鏈，並且通過單鍵與分子的其餘部分連接，例如：甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基（異丙基）、正丁基、正戊基和 1,1-二甲基乙基（叔丁基）。術語“C<sub>1-6</sub> 烷基”是指具有 1-6 個碳原子的烷基鏈。除非有相反

說明或敘述，本文描述或保護的所有烷基都可以是直鏈或支鏈的、取代或未取代的。

術語“烯基”是指包含 2-10 個碳原子且含有至少一個碳-碳雙鍵的烴鏈。烯基基團的非限制性實例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基（烯丙基）、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基和 2-丁烯基。除非有相反說明或敘述，本文描述或保護的所有烯基都可以是直鏈或支鏈的、取代或未取代的。

術語“炔基”是指具有 2 至約 12 個碳原子且具有至少一個碳-碳三鍵的烴鏈（具有 2-約 10 個碳原子的基團是較佳的）。炔基基團的非限制性實例包括乙炔基、丙炔基和丁炔基。除非有相反說明或敘述，本文描述或保護的所有炔基基團都可以是直鏈或支鏈的、取代或未取代的。

術語“烷氧基”表示通過氧鍵連接至分子其餘部分的烷基基團。這類基團的代表性實例為甲氧基和乙氧基。除非有相反說明或敘述，本文描述或保護的所有烷氧基都可以是直鏈或支鏈的、取代或未取代的。

術語“環烷基”表示 3 至約 12 個碳原子的非芳香單環或多環環系，如環丙基、環丁基、環戊基和環己基。多環環烷基基團的實例包括但不限於全氫化萘基、金剛烷基和降冰片基基團、橋環基團或螺雙環基團（例如，螺(4,4)壬-2-基）。除非有相反說明或敘述，本文描述或保護的所有環烷基都可以是取代或未取代的。

術語“環烷基烷基”是指具有 3 至約 8 個碳原子的、直接連接到烷基基團上的含有環狀環的基團。環烷基烷基基團可以在烷基中的任意碳原子處連接到主結構，從而產

生穩定的結構。這類基團的非限制性實例包括環丙基甲基、環丁基乙基和環戊基乙基。除非有相反說明或敘述，本文描述或保護的所有環烷基烷基都可以是取代或未取代的。

術語“環烯基”是指具有 3 至約 8 個碳原子的、具有至少一個碳-碳雙鍵的含有環狀環的基團，如環丙烯基、環丁烯基和環戊烯基。除非有相反說明或敘述，本文描述或保護的所有環烯基都可以是取代或未取代的。

術語“芳基”是指具有 6-14 個碳原子的芳族基團，包括單環、雙環或三環的芳香體系，如苯基、萘基、四氫萘基、茚滿基和聯苯基。除非有相反說明或敘述，本文描述或保護的所有芳基都可以是取代或未取代的。

術語“芳基烷基”是指直接結合在如上述定義的烷基上的如上述定義的芳基基團，例如  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  或  $-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ 。

除非另有規定，術語“雜環環”或“雜環基”是指取代或未取代的、由碳原子和選自氮、磷、氧和硫的 1-5 個雜原子組成的非芳香族 3-15 元環基。雜環環基團可以是單環、雙環或三環環系，可以包括稠合環系、橋接環系或螺環系並且雜環環基團中的氮、磷、碳、氧或硫原子可任選地被氧化成各種氧化態。此外，氮原子可任選地被季銨化；而且，除非該定義另有約束，雜環環或雜環基可以任選地包含一個或多個烯鍵。這類雜環環基團的實例包括但不限於氮雜萘基、吡啶基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并二氧雜環己基、苯并二氫吡喃基、二氧戊環基、二氧磷雜環戊基、十氫異喹啉基、茚滿基、吡啶基、異吡啶基、異苯并二氫吡喃基、異噻唑烷基、異噁唑烷基、嗎啉基、噁

唑啉基、噁唑烷基、噁二唑基、2-氧代呱嗪基、2-氧代呱啉基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮雜萘基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、全氫化氮雜萘基、呱嗪基、4-呱啉酮基、吡咯烷基、呱啉基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、奎寧環基、四氫異喹啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉基亞碲和硫代嗎啉基碲。雜環環基團可以在任意雜原子或碳原子處連接到主結構，從而產生穩定的結構。

術語“雜環基烷基”是指直接連接到烷基基團上的雜環環基團。雜環基烷基可以在烷基基團中的任意碳原子處連接到主結構，從而產生穩定的結構。

除非另有規定，術語“雜芳基”是指取代或未取代的、具有一個或多個獨立地選自 N、O 或 S 的雜原子的 5-14 元芳香族雜環環基團。雜芳基可為單環、雙環或三環環系。雜芳基環基可以在任意雜原子或碳原子處連接到主結構，從而產生穩定的結構。這類雜芳基環基團的實例包括但不限於：噁唑基、異噁唑基、咪唑基、呋喃基、吲哚基、異吲哚基、吡咯基、三唑基、三嗪基、四唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、吡啉基、嘧啉基、吡嗪基、噻嗪基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并吡喃基、喹啉基、喹啉基 (quinolinyl)、異喹啉基 (isoquinolinyl)、喹啉基、噌啉基、茶啉基、蝶啉基、嘌呤基、喹噁啉基、喹啉基 (quinolyl)、異喹啉基 (isoquinolyl)、噻二唑基、吲哚嗪基、吡啉基、吩嗪基和酞嗪基。

術語“雜芳基烷基”是指直接連接到烷基基團上的雜

芳環基團。雜芳基烷基基團可以在烷基基團中的任意碳原子處連接到主結構，從而產生穩定的結構。

除非另有規定，本文中使用的術語“取代”是指基團或部分具有一個或多個連接至該基團或部分的結構骨架的取代基，這些取代基包括但不限於：羥基、鹵素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烯基烷基、取代或未取代的環烯基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的雜環基烷基環、取代或未取代的雜芳基烷基、取代或未取代的雜環環、取代或未取代的胍、 $-\text{COOR}^x$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^x$ 、 $-\text{C(S)}\text{R}^x$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{C(O)}\text{ONR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{N(R}^x)\text{SOR}^y$ 、 $-\text{N(R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$ 、 $-(=\text{N-N(R}^x)\text{R}^y)$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(O)}\text{OR}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(O)}\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(S)}\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(S)}\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{SONR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{OR}^x$ 、 $-\text{OR}^x\text{C(O)}\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{OR}^x\text{C(O)}\text{OR}^y$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^x$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C(O)}\text{R}^z$ 、 $-\text{R}^x\text{OR}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{C(O)}\text{OR}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{C(O)}\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{R}^x\text{C(O)}\text{R}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{OC(O)}\text{R}^y$ 、 $-\text{SR}^x$ 、 $-\text{SOR}^x$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^x$  和  $-\text{ONO}_2$ ，其中  $\text{R}^x$ 、 $\text{R}^y$  和  $\text{R}^z$  獨立地選自氫、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烯基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代的雜環基烷基環、取代或未取代的雜芳基烷基、或者

取代或未取代的雜環環。上述的“取代”的基團中的取代基不能被進一步取代。例如，當在“取代烷基”上的取代基為“取代芳基”時，“取代芳基”上的取代基不能為“取代烯基”。

術語“治療”狀態、障礙或病症包括：(a) 預防或延緩狀態、障礙或病症的臨床症狀的出現，上述狀態、障礙或病症在患有或易患有上述狀態、障礙或病症的受試者中發展但尚未經歷或顯示出上述狀態、障礙或病症的臨床或亞臨床症狀；(b) 抑制上述狀態、障礙或病症，即，阻止或減輕疾病或其至少一種臨床或亞臨床症狀的發展；或(c) 消除疾病，即，造成上述狀態、障礙或病症或其至少一種臨床或亞臨床症狀消退。

術語“受試者”包括哺乳動物（尤其是人類）和其他動物，如家畜（例如家庭寵物，包括貓、狗）和非家畜（如野生動物）。

“治療有效量”是指當給予至需要治療狀態、障礙或病症的受試者時，足以對做為給藥目標的受試者產生效果的化合物的量。“治療有效量”隨著化合物、疾病、其嚴重程度以及待治療的受試者的年齡、體重、身體狀況和響應性（responsiveness）而變化。

本專利申請中描述的化合物可形成鹽。構成本專利申請一部分的藥學上可接受的鹽的非限制性實例包括無機域衍生的鹽、有機域的鹽、手性域的鹽、天然胺基酸的鹽和非天然胺基酸的鹽。就式(I)所述的全部化合物而言，本專利申請延及其立體異構形式和其混合物。只要現有技術教導了特定的立體異構體的合成或分離，本專利申請的各種

立體異構體形式可以通過本領域已知的方法相互分離，或者可以通過立體專一性或不對稱合成得到給定的異構體。本文描述的化合物的互變異構形式和混合物也在考慮之列。

### 藥物組合物

本專利申請的藥物組合物含有至少一種本文所述的化合物以及至少一種藥學上可接受的賦形劑（如藥學上可接受的載體或稀釋劑）。較佳係所考慮的藥物組合物以足以抑制受試者體內的 TRPV3 受體的量含有本文所述的化合物。

所考慮的受試者包括例如：活細胞和包括人在內的哺乳動物。本發明的化合物可與藥學上可接受的賦形劑（如載體或稀釋劑）結合或由載體稀釋，或封裝在膠囊、藥囊（sachet）、紙或其他容器形式的載體內。

合適的載體的實例包括但不限於：水、鹽溶液、醇、聚乙二醇、多羥基乙氧基化的蓖麻油、花生油、橄欖油、明膠、乳糖、石膏粉、蔗糖、糊精、碳酸鎂、糖、環糊精、直鏈澱粉、硬脂酸鎂、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸或纖維素低烷基醚、矽酸、脂肪酸、脂肪酸胺、脂肪酸單甘油酯和二甘油酯、季戊四醇脂肪酸醚、聚氧乙烯、羥甲基纖維素和聚乙烯吡咯烷酮。

上述載體和稀釋劑可包含緩釋材料，如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯（單獨使用或與石蠟混合）。

該藥物組合物還可包含一種或多種藥學上可接受的輔助劑、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、影響滲透壓的鹽、緩衝劑、甜味劑、矯味劑、著色劑或上述的任意結合。還可對本發明的藥物組合物進行製劑，從而在通過本領域

已知程序向受試者給藥後，提供活性成分的快速、持續或延遲的釋放。

本文所述的藥物組合物可以通過本領域已知的常規技術製備。例如，活性化合物可以與載體混合或由載體稀釋，或封裝在安瓿、膠囊、藥囊、紙或其他容器形式的載體內。當載體用作稀釋劑時，它可以是起到活性化合物的輔料、賦形劑或介質作用的固體、半固體或液體材料。活性化合物可以吸附在粒狀固體容器上，例如在藥囊中。

藥物組合物可以是常規的形式，例如膠囊、片劑、氣霧劑、溶液、懸浮液或局部施用的產品。

給藥途徑可為有效地運送本發明的活性化合物至適當的或期望的作用位點的任意途徑。合適的給藥途徑包括但不限於：口服給藥、鼻部給藥、肺部給藥、口腔含化給藥、皮下（subdermal）給藥、皮內給藥、經皮給藥、胃腸外給藥、直腸給藥、儲庫式給藥、皮膚下（subcutaneous）給藥、靜脈內給藥、尿道內給藥、肌內給藥、鼻內給藥、眼部給藥（如使用眼用溶液）或局部給藥（如使用局部軟膏）。

固體口服製劑形式包括但不僅限於：片劑、膠囊（軟明膠或硬明膠）、糖衣丸（含有粉末或丸狀形式的活性成分）、錠劑（troches and lozenges）。具有滑石和/或碳水化合物載體或粘結劑等的片劑、糖衣丸或膠囊尤其適合於口服應用。液體製劑包括但不限於糖漿劑、乳劑、軟明膠和無菌的可注射液體，如水性或非水性的液態懸浮液或溶液。對於胃腸道外應用，可注射的溶液或懸浮液製劑尤其適合。

液體製劑包括但不限於糖漿劑、乳劑、軟明膠和無菌的可注射液體，如水性或非水性的液態懸浮液或溶液。

對於胃腸道外應用，可注射的溶液或懸浮液製劑尤其適合，較佳係具有溶於多羥基化蓖麻油的活性化合物的水性溶液。

相關領域的技術人員可確定治療本文所述的疾病和障礙所用的化合物的合適劑量。通常通過以來自動物研究的初步證據為基礎而進行的人的劑量範圍研究，來定出治療劑量。劑量必須足夠產生期望的治療益處而不引發不想要的副作用。例如，TRPV3 調節劑的日劑量可從 0.1mg/kg 到約 30.0mg/kg。本領域技術人員可很好利用並調整給藥模式、劑型、合適的藥用賦形劑、稀釋劑或載體。所有的變化和改進都被認為包含在本發明的範圍內。

#### 治療方法

本發明提供了用於治療由 TRPV3 調節的疾病、病症和或障礙的化合物和其藥物製劑。本專利申請進一步提供了通過向有需要的受試者給予治療有效量的本發明的化合物或藥物組合物，對上述受試者體內由 TRPV3 調節的疾病、病症和/或障礙進行治療的方法。

人們認為由 TRPV3 調節的疾病、病症和/或障礙包括但不限於：疼痛；傷害感受性疼痛 (nociceptive pain)；牙痛；缺血心肌引起的心痛；因偏頭痛引起的疼痛；急性疼痛；慢性疼痛；神經性疼痛；術後疼痛；因神經痛引起的疼痛（例如，皰疹後神經痛或三叉神經痛）；因糖尿病性神經病變引起的疼痛；牙痛和癌症疼痛；發炎疼痛病症（例如關節炎和骨關節炎）；關節痛；神經病變；神經退行性疾病；視網膜病變；神經性皮膚障礙；中風；膀胱過敏症；尿失禁；外陰痛 (vulvodynia)；胃腸障礙，如腸易激綜合征、

胃-食管反流病、腸炎、回腸炎、胃-十二指腸潰瘍、炎性腸病、克羅恩氏病、乳糜瀉 (celiac disease)；炎性疾病，如胰腺炎；呼吸障礙，如過敏性和非過敏性鼻炎、哮喘或慢性阻塞性肺病；皮膚、眼或粘膜的刺激；皮炎；瘙癢症，如尿毒癢瘙癢；發熱；肌肉痙攣；嘔吐；運動障礙；抑鬱症；亨廷頓氏舞蹈病；記憶力減退；腦功能受限；肌萎縮性脊髓側索硬化 (ALS)；癡呆；關節炎；骨關節炎；類風濕性關節炎；糖尿病；肥胖症；蕁麻疹；光化性角化病；角化棘皮瘤 (keratocanthoma)；脫毛症 (alopecia)；美尼爾氏病；耳鳴；聽覺過敏 (hyperacusis)；焦慮症；和良性前列腺增生。由 TRPV3 調節的其他疾病、病症和/或障礙記載在例如：WO2007/056124；Wissenbach, U.等, *Biology of the cell* (2004), 96, 47-54；Nilius, B.等, *Physiol Rev* (2007), 87, 165-217；Okuhara, D. Y.等, *Expert Opinion on Therapeutic Targets* (2007), 11, 391-401；Hu, H. Z.等, *Journal of Cellular Physiology*, (2006), 208, 201-212；和其中引用的參考文獻中；所有文件通過整體引用的方式併入本文並用於上述目的。

#### 通用製備方法

使用本領域技術人員已知的技術，可以製備本文描述的化合物。此外，可通過如下方案 1-4 中描述的反應順序，製備本文描述的化合物。進一步而言，在以下方案中，如果提到具體的堃、酸、試劑、溶劑、偶合劑等，則應該理解，也可以使用本領域已知的其他合適的堃、酸、試劑、溶劑、偶合劑等，因此這些也包括在本發明之內。本領域已知的可使用的反應條件（例如，反應的持續時間和/或溫

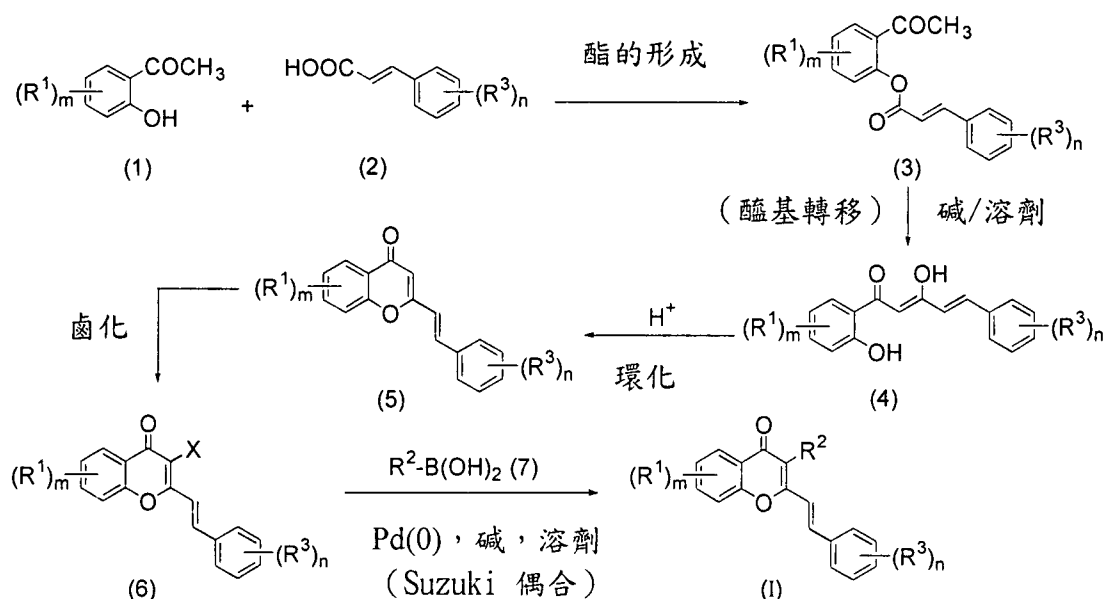
度)的改變也在本發明的範圍內。除非另外指明，這些方案中描述的化合物的所有異構體也都涵蓋在本發明的範圍內。

通式(1)的 2-羥基苯乙酮可商購得到，或可通過記載於下述文獻中的過程製備：Buell, B. G.等. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71(1), 1901-1905; Bergmann, R. 等. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 492-504。式(2)的肉桂酸衍生物可商購得到，或可採用已知的方法 (Bergdahl, M. J. *Org. Chem.*, 2007, 72, 5244-5259) 製備。在以下文獻中報道了用於合成 4-色烯酮 (5)的方法：Helquist, P. *Synthesis*, 2006, 3654-3660；Silva, A. M. S.等, *J. Het. Chem.* 1998, 35, 217-224。用在偶合反應中所有的式(7)的芳基硼酸均購自商業來源。

用於合成通式(I)的化合物 (其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、‘m’和‘n’按上述定義)的通用方法示於方案 1 中。在酸催化下，通式(1)的 2-羥基苯乙酮與式(2)的肉桂酸偶合生成肉桂酸酯(3)。在回流溫度下，在適合的溶劑 (例如四氫呋喃) 中，使用適合的堿 (例如氫化鈉或氫氧化鉀)使通式(3)的酯重排為式(4)的二烯醇。在適合的溶劑 (例如二甲亞砜) 存在下，使用酸催化劑 (例如對甲苯磺酸一水合物)使通式(4)的化合物環化生成通式(5)的(E)-2-苯乙烯基色酮。進一步，用適合的試劑 (例如 N-溴琥珀醯亞胺 (NBS)、N-碘琥珀醯亞胺 (NIS)、碘/硝酸銻銨)使通式(5)的(E)-2-苯乙烯基色酮鹵化，生成相應的通式(6)的鹵代化合物 (其中 X 是鹵素)。在 Suzuki 反應條件 (在諸如碳酸鈉或碳酸銻的堿的存在下利用起催化作用的 Pd(0)) 下，使鹵代化合物(6)與適合的式(7)的硼酸 (其中  $R^2$  較佳為芳基) 偶合，生成通式(I)

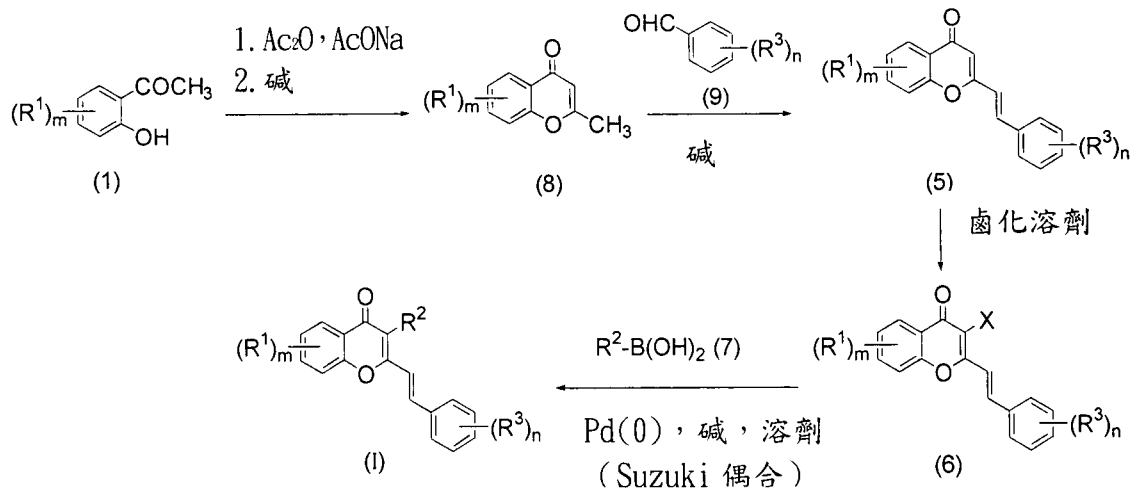
表示的化合物。

方案 1



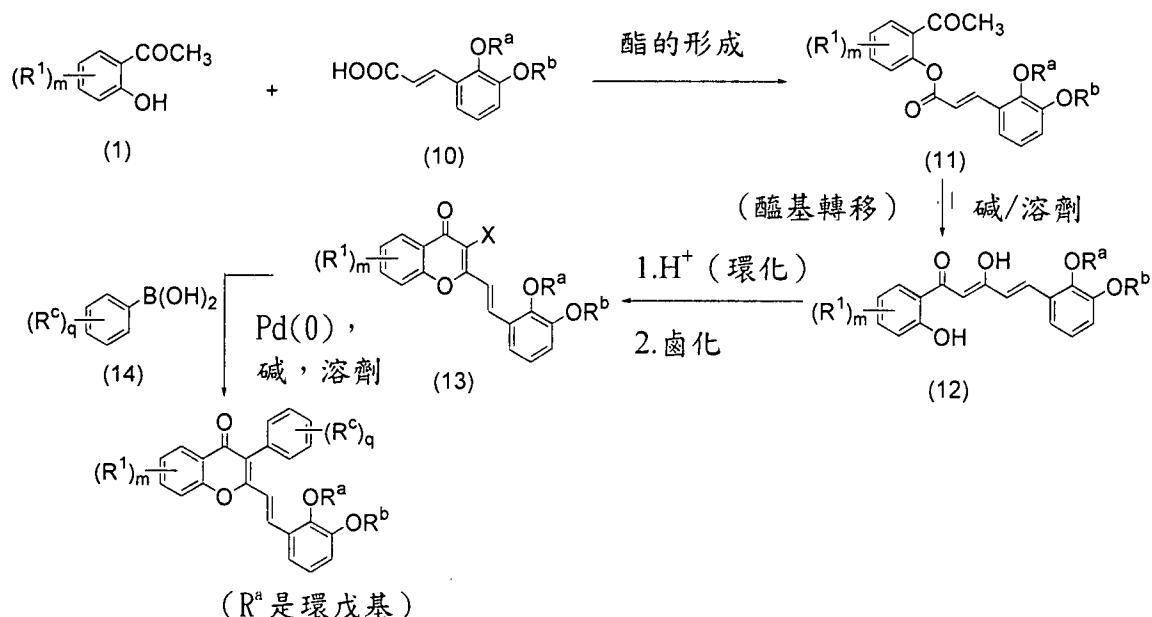
用於合成通式(I)的化合物 (其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、'm' 和 'n' 按上述定義) 的替代方法示於方案 2 中。通過文獻 (Brion J. D.等, *Het. Chem.* 1991, 28, 2013-2019) 中已知的方法, 可將通式(1)的 2-羥基苯乙酮轉化為通式(8)的 2-甲基色烯酮。在適合的堿 (實例: 氫化鈉、乙醇鈉、甲醇鈉) 和適合的溶劑 (實例: 四氫呋喃、乙醇、甲醇) 的存在下, 將通式(8)的 2-甲基色酮與式(9)的醛縮合生成通式(5)的 (E)-2-苯乙烯基色酮。進一步, 通式(5)的 (E)-2-苯乙烯基色酮與如方案 1 中上述的適合的鹵化劑生成通式(6)的中間體 (其中 X 是鹵素)。在 Suzuki 反應條件 (在諸如碳酸鈉或碳酸鉍的堿的存在下利用起催化作用的  $Pd(0)$ ) 下, 鹵代化合物(6)與適合的式(7)的硼酸 (其中  $R^2$  較佳為芳基) 偶合, 生成通式(I)表示的化合物。

方案 2



由通式(II)表示的本發具體的化合物(其中  $R^a$  是環戊基;  $R^1$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、'm' 和 'q' 按上述定義)按方案 3 中所示進行製備。肉桂酸(10)與通式(1)的酚酮發生酯化,隨後在回流溫度下,在適合的溶劑(例如四氫呋喃)中,使用適合的堿(例如氫化鈉)使酯中間體(11)發生重排,生成通式(12)的中間體。在適合的溶劑(例如二甲亞砜)中,使用合適的酸(例如對甲苯磺酸)使通式(12)的中間體環化,隨後使由此形成的苯乙烯基色酮鹵化,生成式(13)的化合物(其中 X 是鹵素)。在適合的  $Pd(0)$  催化劑(實例: $Pd(PPh_3)_4$ )和適合的堿(實例:碳酸鈉)存在下,在合適的溶劑中使中間體(13)(其中 X 較佳為溴或碘)與適合的通式(14)的芳基硼酸偶合,生成通式(II)表示的本發明的化合物。

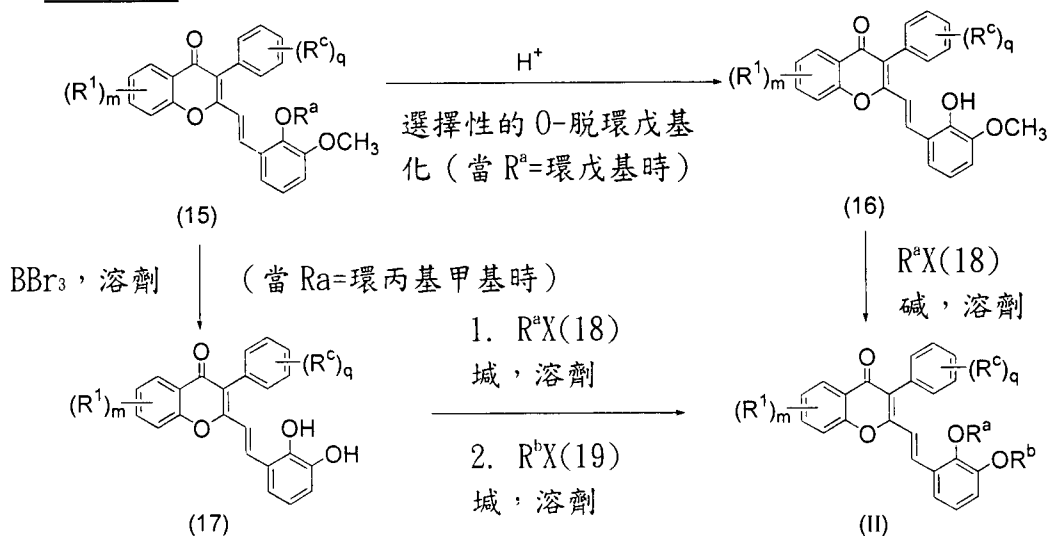
## 方案 3



用於合成由通式(II)表示的本發明的具體化合物的又一方法如方案 4 所示的進行製備。將通式(15)的化合物(其中 R<sup>a</sup> 為環戊基)在酸性條件(例如,處於冰醋酸中的 48% 氫溴酸)下進行選擇性的 O-脫環戊基化,生成相應的通式(16)的單羥基化合物。在適合的溶劑(例如二甲亞砜、四氫呋喃)中,使用適合的堿(例如氫化鈉、碳酸鈉)將通式(16)的單羥基化合物用合適的式(18)的鹵代烷進行烷基化,生成由通式(II)表示的本發明的化合物。通式(15)的化合物(其中 R<sup>a</sup> 為環丙基甲基)的完全脫烷基化使用合適的路易斯酸(例如三溴化硼)進行,生成相應的通式(17)的二羥基化合物。該二羥基化合物(17)可以按連續模式進行烷基化,生成不對稱的二烷氧基化合物。因此,在溶劑(例如四氫呋喃)中使用堿(例如碳酸鈉)和一當量合適的式(18)的親電試劑(其中 X 是鹵素),使中間體(17)單烷基化,再在適合的溶劑(例如二甲亞砜、四氫呋喃)中使用適合的堿(例如氫化鈉、碳酸鈉),用不同的式(19)的親電試劑(其中 X 是鹵素)

進一步烷基化，生成由通式(II)表示的本發明的化合物。

#### 方案 4



#### 實驗部分

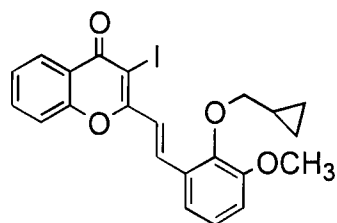
除非另有說明，後處理 (work-up) 意味著如下操作：將反應混合物在有機相和水相之間分配、分離各層、用硫酸鈉乾燥有機層、過濾、蒸去有機溶劑。除非另有提及，純化意味著通過矽膠色譜技術進行的純化，一般使用極性適合的乙酸乙酯/石油醚混合物做為流動相。以下縮寫用在本文中：DMSO-*d*<sub>6</sub>：六氘代二甲亞砜；DMF：*N,N*-二甲基甲醯胺，*J*：耦合常數，單位為 Hz；RT：室溫 (22-26°C)。aq.：水性；equiv.：當量。

#### 中間體的製備

用於製備本發明的化合物的所有 3-碘-4*H*-色烯酮衍生物根據‘通用製備方法’中提供的合成方案進行製備。然而，這些中間體可通過文獻中報道的替代方法或有機合成領域技術人員已知的方法進行製備。下面給出中間體的詳細實驗過程和表徵數據。

中間體 1：2-{(E)-2-[2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯

基]-1-乙烯基}-3-碘-4*H*-色烯-4-酮



步驟 1 (2*E*)-3-[2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯基]丙烯酸甲酯：在 0°C 下，向磷醯基乙酸三甲酯 (7.43 g, 21.334 mmol) 在無水 THF (25 mL) 中攪拌後的懸浮液中添加氫化鈉 (60%，分散在礦物油中，0.850 g, 21.334 mmol)。在攪拌 30 分鐘後，滴加 2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛 (4.0 g, 19.394 mmol) 的無水 THF (25 mL) 溶液。將所得到的混合物升至室溫，並進一步攪拌過夜。將該反應混合物用乙酸乙酯和水稀釋，並分離各層。將有機層用水 (200 mL)、鹽水 (200 mL) 洗滌，然後乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。減壓濃縮該有機層，所得到的殘餘物使用處於石油醚中的 20% 乙酸乙酯通過矽膠柱色譜法進行純化，得到 4.71 g 無色液體產物；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.27-0.32(m, 2H), 0.56-0.62(m, 2H), 1.17-1.24(m, 1H), 1.31(t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.78-3.84(m, 5H), 4.24(q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.44(d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.88-6.90(m, 1H), 6.99-7.05(m, 1H), 7.12-7.15(m, 1H), 8.12(d, *J* = 16.2 Hz, 1H); ESI-MS (*m/z*) 277.17(MH)<sup>+</sup>。

步驟 2 (2*E*)-3-[2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯基]丙烯酸：向步驟 1 中間體 (4.60 g, 16.646 mmol) 在甲醇 (5 mL) 和 THF (25 mL) 中攪拌後的溶液中添加處於水 (5 mL) 中的 LiOH·H<sub>2</sub>O (1.40 g, 33.293 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。蒸去溶劑，得到的殘餘物用 1N HCl 酸化至

pH 4。過濾固體沉澱物，並用水洗滌，乾燥得到 3.95 g 白色固體產物； $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.26-0.31(m, 2H), 0.56-0.62(m, 2H), 1.22-1.29(m, 1H), 3.83-3.85(m, 5H), 6.48(d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.91-6.94(m, 1H), 7.01-7.07(m, 1H), 7.15-7.18(m, 1H), 8.24(d,  $J = 16.5$  Hz, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 247.34(M-H) $^-$ 。

步驟 3 (2*E*)-3-[2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯基]丙烯酸 2-乙醯基苯基酯：在室溫下，向 2'-羥基苯乙酮 (0.50 g, 3.672 mmol) 在無水吡啶 (10 mL) 中攪拌後的溶液中添加步驟 2 中間體 (1.0 g, 4.039 mmol)，隨後添加磷醯氯 (1.0 mL, 11.017 mmol)。所得反應混合物在 60°C 加熱 3 小時。將反應混合物倒入冰冷卻的水中，用 1N 鹽酸將 pH 調節至 4。水層用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取，合併有機層，用水 (2×100 mL) 洗滌，然後乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 並過濾。減壓濃縮濾液。使用處理石油醚中的 2% 乙酸乙酯，將蒸去溶劑後得到的殘餘物通過矽膠柱色譜法進行純化，得到 0.861 g 油狀產物； $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.28-0.31(m, 2H), 0.55-0.60(m, 2H), 1.23-1.28(m, 1H), 2.57(s, 3H), 3.86-3.88(m, 5H), 6.70(d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.93-6.96(m, 1H), 7.04-7.09(m, 1H), 7.17-7.20(m, 2H), 7.29-7.34(m, 1H), 7.51-7.56(m, 1H), 7.80(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.34(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 367.35(MH) $^+$ 。

步驟 4 (2*Z*,4*E*)-5-[2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯基]-3-羥基-1-(2-羥基苯基)戊-2,4-二烯-1-酮：在氮氣氣氛中，于室溫向步驟 3 中間體 (0.85 g, 2.319 mmol) 在無水 DMSO (5.0 mL) 中攪拌後的溶液中添加氫氧化鉀粉末 (0.495 g, 8.815

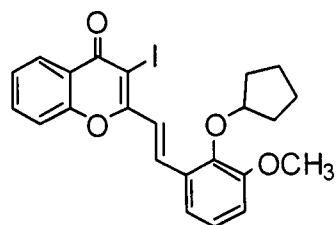
mmol)。在相同的溫度攪拌 4 h 後，將所得反應混合物倒入冰和水 (100 mL) 中，用 1N HCl (30 mL) 將 pH 調節至 3。通過過濾收集沉澱出的鹽酸鹽。將該鹽懸浮於乙酸乙酯 (100 mL) 中，用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液鹼化。分離各層。水層用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取。將合併後的有機層用水 (100 mL)、鹽水 (50 mL) 洗滌，然後過濾，並減壓蒸發，得到 0.671 g 黃色固體產物；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.28-0.32(m, 2H), 0.58-0.64(m, 2H), 1.21-1.28(m, 1H), 3.83-3.85(m, 5H), 6.29(s, 1H), 6.64(d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.58-6.91(m, 3H), 6.94-7.02(m, 1H), 7.07-7.15(m, 1H), 7.39-7.44(m, 1H), 7.66(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 12.23(s, 1H), 14.58(s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 365.32(M-H)<sup>-</sup>。

步驟 5 2-*{(E)-2-[2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯基]-1-乙烯基}*-4*H*-色烯-4-酮：在氮氣氣氛中，於 100°C 加熱步驟 4 中間體 (0.425 g, 1.159 mmol) 在無水 DMSO (5.0 mL) 和對甲苯磺酸一水合物 (0.110 g, 0.579 mmol) 中的溶液。在相同的溫度攪拌 3 h 後，將混合物冷卻恢復至室溫，再倒入冰和水中。通過過濾移出所得到的固體，再將該固體溶解於乙酸乙酯 (150 mL) 和水 (50 mL) 中。分離各層。水層用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取。將合併後的有機層用水 (100 mL) 洗滌，然後乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、過濾並蒸發。使用處於石油醚中的 30% 乙酸乙酯，將所得粗產物通過矽膠柱色譜法進行純化，得到 0.378 g 灰白色 (off-white) 固體產物；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.36-0.37(m, 2H), 0.64-0.66(m, 2H), 1.25-1.31(m, 1H), 3.87-3.89(m, 5H), 6.32(s, 1H), 6.82-6.92(m, 2H), 7.04-7.09(m, 1H), 7.20-7.23(m, 1H),

7.35-7.40(m, 1H), 7.49-7.52(m, 1H), 7.64-7.69(m, 1H), 8.06(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 8.14(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 349.14(MH)<sup>+</sup>。

步驟 6 2- $\{(E)-2-[2-(\text{環丙基甲氧基})-3\text{-甲氧基苯基}]-1\text{-乙炔基}\}$ -3-碘-4*H*-色烯-4-酮：在室溫下，向步驟 5 中間體 (0.245 g, 0.703 mmol) 在乙腈 (10 mL) 中攪拌後的溶液中添加硝酸銻銨 (0.231 g, 0.421 mmol)，隨後添加碘 (0.124 g, 0.351 mmol)。在 80°C 攪拌 2 h 後，將所得的混合物冷卻恢復至室溫，真空除去溶劑。將得到的殘餘物在乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (30 mL) 的混合物中溶解，分離這兩層。水層用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取。將合併後的有機層用水 (100 mL)、鹽水 (100 mL) 洗滌，然後乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、過濾並蒸發。使用處於石油醚中的 30% 乙酸乙酯，將所得到的粗產物通過矽膠柱色譜法進行純化，得到 0.121 g 淡黃色固體產物；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.36-0.38(m, 2H), 0.64-0.66(m, 2H), 1.28-1.33(m, 1H), 3.88-3.92(m, 5H), 6.93-6.95(m, 1H), 7.07-7.13(m, 1H), 7.29-7.31(m, 1H), 7.37-7.42(m, 1H), 7.51-7.56(m, 2H), 7.70-7.72(m, 1H), 8.13-8.22(m, 2H); ESI-MS( $m/z$ ) 475.91(MH)<sup>+</sup>。

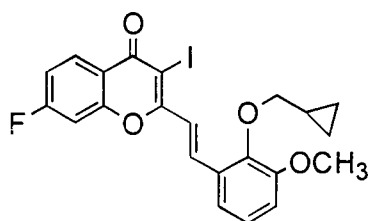
中間體 2：2- $\{(E)-2-[2-(\text{環戊氧基})-3\text{-甲氧基苯基}]-1\text{-乙炔基}\}$ -3-碘-4*H*-色烯-4-酮



根據製備中間體 1 所述過程按 6 步製備該化合物，使用 2-(環戊氧基)-3-甲氧基苯甲醛和 2'-羥基苯乙酮生成所希

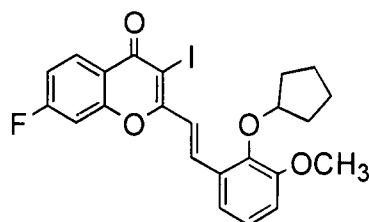
望的灰白色固體產物； $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.64-1.69(m, 4H), 1.82-1.91(m, 4H), 3.83(s, 3H), 4.95-4.99(m, 1H), 7.00-7.11(m, 3H), 7.12-7.16(m, 1H), 7.32-7.36(m, 1H), 7.45-7.60(m, 2H), 7.87(t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.99-8.10(m, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 489.05(MH) $^+$ 。

中間體 3：2- $\{(E)$ -2-[2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯基]-1-乙烯基}-7-氟-3-碘-4*H*-色烯-4-酮



根據製備中間體 1 所述過程按 6 步製備該化合物，使用 4'-氟-2'-羥基苯乙酮和 2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛生成所希望的灰白色固體產物； $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.35-0.37(m, 2H), 0.58-0.66(m, 2H), 1.28-1.33(m, 1H), 3.87-3.92(m, 5H), 6.93-6.96(m, 1H), 7.07-7.19(m, 2H), 7.23-7.54(m, 1H), 7.59-7.74(m, 2H), 8.12(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 8.20-8.25(m, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 493.35(MH) $^+$ 。

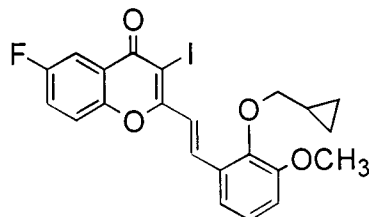
中間體 4：2- $\{(E)$ -2-(2-環戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-7-氟-3-碘-4*H*-色烯-4-酮



根據製備中間體 1 所述過程按 6 步製備該化合物，使用 4'-氟-2'-羥基苯乙酮和 2-(環戊氧基)-3-甲氧基苯甲醛生成所希望的灰白色固體產物； $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

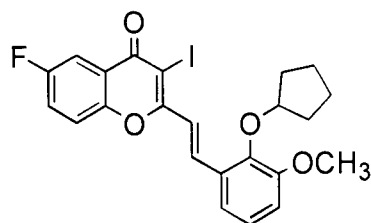
1.72-1.78(m, 5H), 1.93-1.98(m, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.96(br s, 1H), 7.12-7.20(m, 3H), 7.59-7.66(m, 1H), 7.72-7.81(m, 1H), 7.89-8.00(m, 1H), 8.24-8.30(m, 2H); ESI-MS( $m/z$ ) 507.18(MH)<sup>+</sup>。

中間體 5：2- $\{(E)$ -2-[2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯基]乙烯基}-6-氟-3-碘-4*H*-色烯-4-酮



根據製備中間體 1 所述過程按 6 步製備該化合物，使用 5'-氟-2'-羥基苯乙酮和 2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛生成所希望的灰白色固體產物；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.35-0.37(m, 2H), 0.61-0.65(m, 2H), 1.29-1.31(m, 1H), 3.88-3.91(m, 5H), 6.93-6.95(m, 1H), 7.10(t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.38-7.44(m, 1H), 7.51-7.56(m, 1H), 7.58(d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.76-7.86(m, 1H), 8.14(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 493.30(MH)<sup>+</sup>。

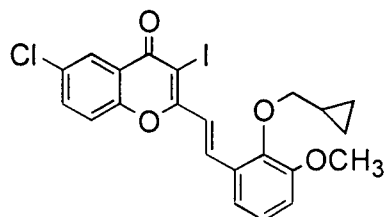
中間體-6：2- $\{(E)$ -2-(2-(環戊氧基)-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-6-氟-3-碘-4*H*-色烯-4-酮



根據製備中間體 1 所述過程按 6 步製備該化合物，使用 5'-氟-2'-羥基苯乙酮和 2-(環戊氧基)-3-甲氧基苯甲醛生成所希望的灰白色固體產物；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

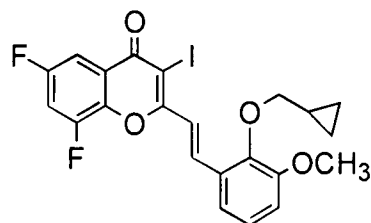
1.68-1.72(m, 4H), 1.92-1.99(m, 4H), 3.89 (s, 3H), 5.01(br s, 1H), 6.97(d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.11(t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.33(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.44-7.57(m, 3H), 7.78-7.86(m, 2H); APCI-MS( $m/z$ ) 507.21(MH)<sup>+</sup>。

中間體 7: 6-氯-2- $\{$ (*E*)-2-[2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯基]乙烯基 $\}$ -3-碘-4*H*-色烯-4-酮



根據製備中間體 1 所述過程按 6 步製備該化合物，使用 5'-氯-2'-羥基苯乙酮和 2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛生成所希望的灰白色固體產物；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.35-0.38(m, 2H), 0.61-0.67(m, 2H), 1.25-1.33(m, 1H), 3.88-3.91(m, 5H), 6.93-6.96(m, 1H), 7.10(t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.27-7.30(m, 1H), 7.46-7.55(m, 2H), 7.61-7.65(m, 2H), 8.11-8.17(m, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 509.81(MH)<sup>+</sup>。

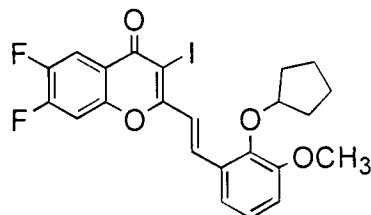
中間體 8: 2- $\{$ (*E*)-2-(2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基 $\}$ -6,8-二氟-3-碘-4*H*-色烯-4-酮



根據製備中間體 1 所述過程按 6 步製備該化合物，使用 3',5'-二氟-2'-羥基苯乙酮和 2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛生成所希望的灰白色固體產物；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.34-0.40(m, 2H), 0.61-0.66(m, 2H), 1.24-1.31(m,

1H), 3.79-3.91(m, 5H), 6.94(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.10(t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.29(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.38-7.42(m, 1H), 7.48-7.54(m, 1H), 7.59(d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 8.14(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 511.03(MH)<sup>+</sup>。

中間體 9：2- $\{(E)$ -2-[2-(環戊氧基)-3-甲氧基苯基]乙烯基}-6,7-二氟-3-碘-4*H*-色烯-4-酮



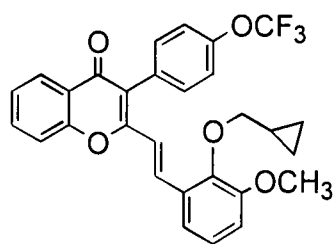
根據製備中間體 1 所述過程按 6 步製備該化合物，使用 4',5'-二氟-2'-羥基苯乙酮和 2-(環戊氧基)-3-甲氧基苯甲醛生成所希望的灰白色固體產物；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.70-1.80(m, 4H), 1.90-1.98(m, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.20(br s, 1H), 6.34(s, 1H), 6.88(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.72-7.78(m, 1H), 7.89-7.98(m, 3H), 8.12-8.18(m, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 525.08(MH)<sup>+</sup>。

### 實施例

通過下面提供的下列非限制性實施例的製備進一步證明本發明。這些實施例是為了說明性的目的而提供，並不限制本文包含的申請專利範圍的範圍。

#### 實施例 1

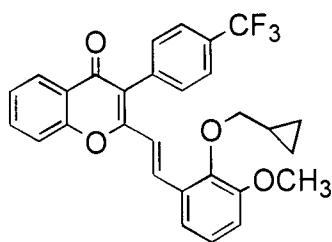
2- $\{(E)$ -2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)-4*H*-4-色烯酮



向中間體 1 (55 mg, 0.115 mmol) 在甲苯 (5.0 mL) 和乙醇 (2.0 mL) 的混合物中攪拌後的溶液中，添加 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (33 mg, 0.162 mmol) 和四(三苯基膦)鈦(0) (5.0 mg, 0.004 mmol)，隨後添加處於水 (2.0 mL) 中的碳酸鈉 (74 mg, 0.695 mmol)。所得反應混合物在氮氣氣氛下回流 4 h。使反應混合物冷卻至室溫，並蒸去溶劑。將所得到的殘餘物在乙酸乙酯 (25 mL) 和水 (15 mL) 之間進行分配。分離各層。水層用乙酸乙酯 (2×15 mL) 萃取，將合併後的有機層用水 (2×15 mL)、鹽水 (15 mL) 洗滌，然後乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 並過濾。減壓濃縮濾液。使用處於石油醚中的 2% 乙酸乙酯，將蒸去溶劑後所得到的殘餘物通過矽膠柱色譜法進行純化，得到 42 mg 灰白色固體產物；IR(KBr) 2947, 1622, 1450, 1263, 1063, 768 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.33-0.34(m, 2H), 0.61-0.63(m, 2H), 1.20-1.32(m, 1H), 3.83-3.85(m, 5H), 6.84-6.89(m, 2H), 6.94-7.03(m, 2H), 7.28-7.31(m, 2H), 7.39-7.42(m, 3H), 7.54-7.56(m, 1H), 7.68-7.73(m, 1H), 8.12(d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 8.22(d, *J* = 7.8 Hz, 1H); ESI-MS(*m/z*) 509.41(MH)<sup>+</sup>。

### 實施例 2

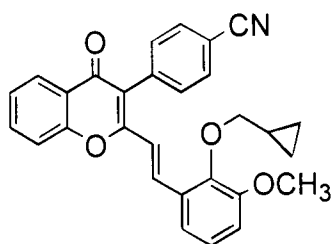
2-[(*E*)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-3-(4-三氟甲基苯基)-4*H*-4-色烯酮



根據實施例 1 中所述的過程，在  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (5.0 mg, 0.004 mmol) 存在下，使中間體 1 (55 mg, 0.115 mmol) 與 4-(三氟甲基)苯基硼酸 (31 mg, 0.162 mmol) 發生偶合反應，生成 34 mg 淡黃色固體產物；IR(KBr) 3432, 2944, 1622, 1466, 1271, 1094, 768  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.32-0.34(m, 2H), 0.60-0.63(m, 2H), 1.17-1.19(m, 1H), 3.82-3.85(m, 5H), 6.82-6.89(m, 2H), 6.93-7.03(m, 2H), 7.38-7.43(m, 1H), 7.49-7.57(m, 3H), 7.70-7.72(m, 3H), 8.14(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 8.22(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 493.48(MH) $^+$ 。

### 實施例 3

4-{2-[(*E*)-2-(2-(2-(環丙基甲氧基)-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基)-4-氧代-4*H*-3-色烯基]}苄腈

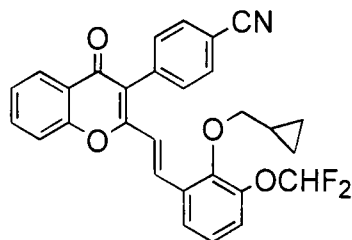


根據實施例 1 中所述的過程，在  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (5.0 mg, 0.004 mmol) 存在下，使中間體 1 (55 mg, 0.115 mmol) 與 4-氰基苯基硼酸 (21 mg, 0.149 mmol) 發生偶合反應，生成 30 mg 淺黃色固體產物；IR(KBr) 3401, 2937, 2228, 1624, 1465, 1271, 1067, 761  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.25-0.28(m, 2H), 0.50-0.62(m, 2H), 0.95-1.10(m, 1H),

3.78-3.82(m, 5H), 6.81(d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.93-7.05(m, 2H), 7.50-7.58(m, 43H), 7.73-7.75(m, 2H), 7.88-7.95(m, 3H), 8.04-8.07(m, 2H); ESI-MS( $m/z$ ) 450.27(MH)<sup>+</sup>。

#### 實施例 4

4-(2-{(E)-2-[2-(環丙基甲氧基)-3-(二氟甲氧基)苯基]乙  
烯基}-4-氧代-4H-3-色烯基}苄腈



步驟 1 4-{2-[(E)-2-(2,3-二羥基苯基)乙  
烯基]-4-氧-4H-色  
烯-3-基}苄腈：向實施例 3 製備的化合物 (1.2 g, 2.669 mmol) 在無水二氯甲烷 (20 mL) 中充分攪拌並冷卻後 (-78 °C) 的懸浮液中滴加 BBr<sub>3</sub> (2.006 g, 8.008 mmol) 在無水二氯甲烷中的溶液。在相同溫度下將反應混合物攪拌 30 分鐘。然後，使反應混合物逐漸升至室溫，並攪拌 2 h。減壓蒸去溶劑後，將所得反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中中和。用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取水層，將合併後的有機層用鹽水 (2×100 mL) 洗滌，然後乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 並過濾。減壓濃縮濾液，得到 575 mg 灰白色固體產物；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.58-6.66(m, 1H), 6.78-6.89(m, 3H), 7.50-7.60(m, 3H), 7.80-7.86(m, 2H), 7.92-7.98(m, 3H), 8.06(d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 9.13(br s, 1H), 9.68(br s, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 382.20(MH)<sup>+</sup>。

步驟 2 4-(2-{(E)-2-[2-(環丙基甲氧基)-3-羥基苯基]乙  
烯基}-4-氧代-4H-色  
烯-3-基)苄腈：在室溫下，向步驟 1 中

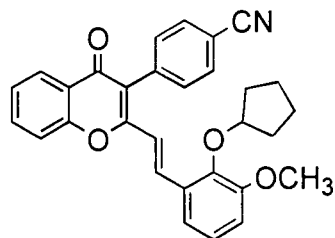
間體 (460 mg, 1.273 mmol) 在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (4.0 mL) 中攪拌後的溶液中添加碳酸鉀 (165 mg, 1.273 mmol), 隨後添加(溴甲基)環丙烷 (117  $\mu$ L, 1.273 mmol)。在相同溫度下攪拌過夜後, 用乙酸乙酯 (25 mL) 和水 (30 mL) 稀釋所得反應混合物。分離各層。水層用乙酸乙酯 (2 $\times$ 25 mL) 萃取, 合併有機層, 用水 (2 $\times$ 25 mL)、鹽水 (25 mL) 洗滌, 然後乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 並過濾。減壓濃縮濾液。使用處於石油醚中的 20%乙酸乙酯, 將蒸去溶劑後所得到的殘餘物通過矽膠柱色譜法進行純化, 得到 215 mg 淺黃色固體產物;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0.25-0.31(m, 2H), 0.48-0.53(m, 2H), 1.20-1.25(m, 1H), 3.78(d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.78-6.92(m, 5H), 7.50-7.60(m, 3H), 7.75(d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.86-8.00(m, 3H), 8.06-8.12(m, 1H), 9.59(br s, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 435.36(MH) $^+$ 。

步驟 3 4-(2-{(*E*)-2-[2-(環丙基甲氧基)-3-(二氟甲氧基)苯基]乙烯基}-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苜睛: 在室溫下, 向步驟 2 中間體 (172 mg, 0.834 mmol) 在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5.0 mL) 中攪拌後的溶液中添加碳酸鈉 (54 mg, 1.668 mmol)。所得反應混合物的溫度升至 60 $^\circ\text{C}$ , 將氯(二氟)甲烷 ( $\text{ClCHF}_2$ ) 氣體通入該反應混合物中, 直到 TLC 指示出反應完成。將反應混合物冷卻至室溫, 再用乙酸乙酯 (25 mL) 和水 (30 mL) 稀釋。分離各層。水層用乙酸乙酯 (2 $\times$ 25 mL) 萃取, 將合併後的有機層用水 (2 $\times$ 25 mL)、鹽水 (25 mL) 洗滌, 然後乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 並過濾。減壓濃縮濾液。使用處於石油醚中 20%乙酸乙酯, 將蒸去溶劑後所得到的殘餘物通過矽膠柱色譜法進行純化, 得到 25 mg 淺黃色固體產

物； $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0.30-0.36(m, 2H), 0.62-0.68(m, 2H), 1.18-1.26(m, 1H), 3.87(d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.56(t,  $J = 74.1$  Hz, 1H), 6.78-6.85(m, 1H), 7.08(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.17(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.45(t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.47-7.58(m, 3H), 7.72-7.82(m, 3H), 8.11(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 8.25(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 485.45(MH) $^+$ 。

#### 實施例 5

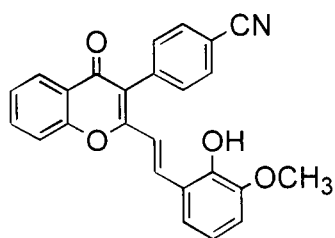
4-{2-[(*E*)-2-(2-環戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈



根據實施例 1 中所述的過程，在 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (0.094 mg, 0.081 mmol) 存在下，使中間體 2 (1.00, 2.047 mmol) 與 4-氰基苯基硼酸 (0.421 g, 2.867 mmol) 發生偶合反應，生成 400 mg 灰白色固體產物；IR(KBr) 2965, 2232, 1620, 1461, 1270, 1065, 759  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.62-1.68(m, 4H), 1.70-1.84(m, 4H), 3.79(s, 3H), 4.89-4.91(m, 1H), 6.75(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.00-7.10(m, 3H), 7.50-7.58(m, 3H), 7.63(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.82-7.99(m, 4H), 8.05(d,  $J = 6.3$  Hz, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 464.16(MH) $^+$ 。

#### 實施例 6

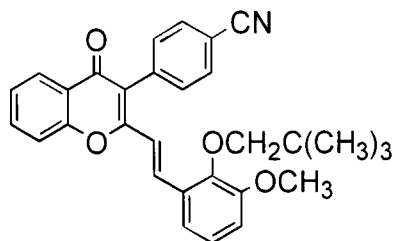
4-{2-[(*E*)-2-(2-羥基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈



在 60°C 下，將實施例 5 製備的化合物 (0.400 g, 0.863 mmol) 在 48% 氫溴酸 (10 mL) 和冰醋酸 (10 mL) 的混合物中的溶液攪拌 2 h。所得反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中中和，並用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取。將合併後的有機層用水 (2×50 mL)、鹽水 (50 mL) 洗滌，然後乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。減壓濃縮濾液。將所得到的殘餘物通過矽膠柱色譜法進行純化，得到 0.250 g 灰白色固體產物；IR(KBr) 3429, 2227, 1620, 1466, 1262, 1088, 833 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.79(s, 3H), 6.75(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86(d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.91-6.95(m, 2H), 7.48(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.55(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.75-7.84(m, 2H), 7.90-7.95(m, 3H), 8.04(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 9.41(s, 1H); ESI-MS(*m/z*) 396.35(MH)<sup>+</sup>。

#### 實施例 7

4-{2-[(*E*)-2-[2-(2,2-二甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基]-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈

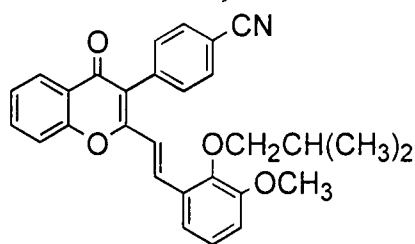


在室溫下，向實施例 6 製備的化合物 (70 mg, 0.177 mmol) 在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5.0 mL) 中攪拌後的溶液中添加碳酸鈉 (110 mg, 0.340 mmol)，隨後添加 1-溴-2,2-二

甲基丙烷 (33.70 mL, 0.260 mmol)。在 80°C 攪拌過夜後，將所得反應混合物冷卻至室溫，再用乙酸乙酯 (25 mL) 和水 (30 mL) 稀釋。分離各層。水層用乙酸乙酯 (2×25 mL) 萃取，將合併後的有機層，用水 (2×25 mL)、鹽水 (25 mL) 洗滌，然後乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 並過濾。減壓濃縮濾液。使用處於石油醚中的 5% 乙酸乙酯，將蒸去溶劑後所得到的殘餘物通過矽膠柱色譜法進行純化，得到 25 mg 淺黃色固體產物；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17(s, 9H), 3.66(s, 2H), 3.84(s, 3H), 6.68(d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.87-6.99(m, 3H), 7.23-7.51(m, 4H), 7.67-7.76(m, 3H), 8.17-8.22(m, 2H); ESI-MS(*m/z*) 466.39(MH)<sup>+</sup>。

#### 實施例 8

4-{2-[(*E*)-2-(2-異丁氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基} 苄腈

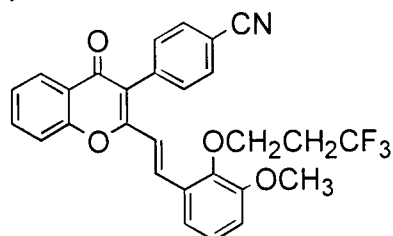


根據實施例 7 中所述的過程，在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5.0 mL) 中的碳酸鉀 (115 mg, 0.354 mmol) 存在下，將實施例 6 製備的化合物 (70 mg, 0.177 mmol) 用 1-溴-2-甲基丙烷 (33 mg, 0.247 mmol) 烷基化，生成 35 mg 淺黃的固體產物；IR(KBr) 3430, 2230, 1621, 1462, 1272, 1067, 836 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.01(d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.80-1.90(m, 1H), 3.67(d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 6.79(d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.04-7.08(m, 3H), 7.49-7.57(m, 3H), 7.63(d,

$J = 8.4$  Hz, 1H), 7.85-7.90(m, 1H), 7.94(d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.01-8.05(m, 2H); ESI-MS( $m/z$ ) 452.59(MH)<sup>+</sup>。

### 實施例 9

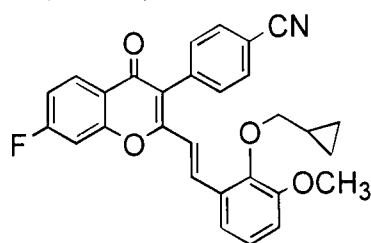
4-{2-[(*E*)-2-[3-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基]-1-乙  
烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈



根據實施例 7 中所述的過程，在 *N,N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL) 中的碳酸鈉 (115 mg, 0.304 mmol) 存在下，將實施例 6 製備的化合物 (70 mg, 0.177 mmol) 用 1,1,1-三氟-3-碘丙烷 (118 mg, 0.531 mmol) 烷基化，生成 30 mg 灰白色固體產物；IR(KBr) 3426, 2229, 1621, 1469, 1274, 1064, 757 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.49-2.74(m, 2H), 3.81(s, 3H), 4.14(t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 6.75(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.05-7.10(m, 3H), 7.50(t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.57(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.67(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.87-7.96(m, 3H), 8.01-8.06(m, 2H); ESI-MS( $m/z$ ) 492.35(MH)<sup>+</sup>。

### 實施例 10

4-{2-[(*E*)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙  
烯基]-7-氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈

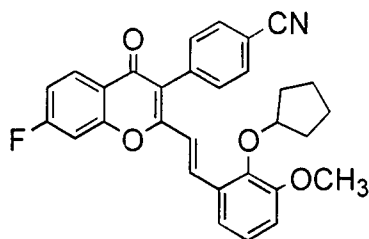


根據實施例 1 中所述的過程，在 (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (5.0 mg, 0.004

mmol) 存在下，使中間體 3 (55 mg, 0.115 mmol) 與 4-氟基苯基硼酸 (33 mg, 0.162 mmol) 發生偶合反應，生成 42 mg 淺黃色固體產物；IR(KBr) 2945, 2228, 1622, 1444, 1272, 1065, 785  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.31-0.33(m, 2H), 0.59-0.63(m, 2H), 1.15-1.20(m, 1H), 3.83-3.85(m, 5H), 6.76(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.87-6.92(m, 2H), 6.98-7.03(m, 1H), 7.11-7.16(m, 1H), 7.21-7.24(m, 1H), 7.48(d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.75(d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 8.11(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 8.20-8.25(m, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 468.20(MH) $^+$ 。

### 實施例 11

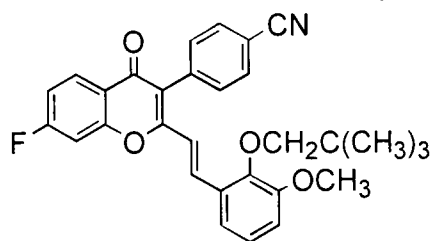
4-{2-[(*E*)-2-(2-環戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-7-氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈



根據實施例 1 中所述的通用過程，在 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (0.157 g, 0.13 mmol) 存在下，使中間體 4 (1.70 g, 3.400 mmol) 與 4-氟基苯基硼酸 (0.556 g, 3.800 mmol) 發生偶合反應，生成 0.600 g 灰白色固體產物；IR(KBr) 3444, 2963, 2223, 1618, 1441, 1267, 1066, 779  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65-1.72(m, 4H), 1.85-1.93(m, 4H), 3.87(s, 3H), 4.97(br s, 1H), 6.73(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.93-6.98(m, 2H), 7.12-7.22(m, 2H), 7.51(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.69(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.78(d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 8.06(d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 8.22-8.28(m, 1H); APCI-MS( $m/z$ ) 482.24(MH) $^+$ 。

## 實施例 12

4-{7-氟-2-[(*E*)-2-(3-甲氧基-2-新戊氧基苯基)-1-乙炔基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈

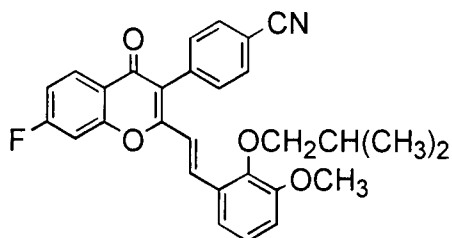


步驟 1 4-{7-氟-2-[(*E*)-2-(2-羥基-3-甲氧基苯基)-1-乙炔基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈：根據實施例 6 中所述的過程，將實施例 11 製備的化合物 (0.275 g, 0.572 mmol) 用處於冰醋酸 (10 mL) 中的 48% 氫溴酸 (10 mL) 脫環戊基，生成 0.150 g 淺黃色固體產物；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.92(s, 3H), 6.15(s, 1H), 6.80-6.86(m, 2H), 6.90-6.96(m, 2H), 7.15(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.52(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.77(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.91(d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 8.24(t, *J* = 8.4 Hz, 1H); APCI-MS(*m/z*) 414.38(MH)<sup>+</sup>。

步驟 2 4-{7-氟-2-[(*E*)-2-(3-甲氧基-2-新戊氧基苯基)-1-乙炔基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈：根據實施例 7 中所述的過程，在碳酸銨 (104mg, 0.320mmol) 存在下，將步驟 1 中間體 (70 mg, 0.160 mmol) 用 1-溴-2,2-二甲基丙烷 (64.5 μL, 0.500 mmol) 烷基化，生成 30 mg 淺黃色固體產物；IR(KBr) 3443, 2230, 1619, 1440, 1272, 1067, 842 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17(s, 9H), 3.67(s, 2H), 3.86(s, 3H), 6.69(d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.93-7.00(m, 3H), 7.13(d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.52(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.78(d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.15-8.27(m, 2H); APCI-MS(*m/z*) 484.22(MH)<sup>+</sup>。

## 實施例 13

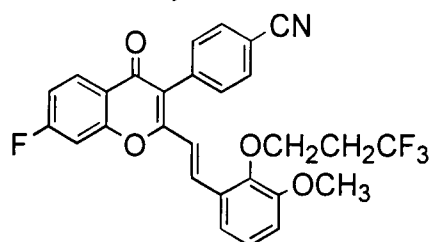
4-{7-氟 2-[(*E*)-2-(2-異丁氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈



根據實施例 7 中所述的過程，在 *N,N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL) 中的碳酸鈉 (97 mg, 0.300 mmol) 存在下，將實施例 12 的步驟 1 中間體 (65 mg, 0.150 mmol) 用 1-溴-2-甲基丙烷 (51.33 $\mu$ L, 0.470 mmol) 烷基化，生成 32 mg 淺黃色固體產物；IR(KBr) 3430, 2230, 1621, 1462, 1272, 1067, 836  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.13(d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 2.04-2.13(m, 1H), 3.76 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 6.75(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.92(d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 7.03(d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.18(d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 7.51(d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.77(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.12(d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 8.25(t,  $J = 8.4$  Hz, 1H); APCI-MS( $m/z$ ) 470.20(MH) $^+$ 。

## 實施例 14

4-(7-氟-2-[(*E*)-2-[3-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基]-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基)苄腈：

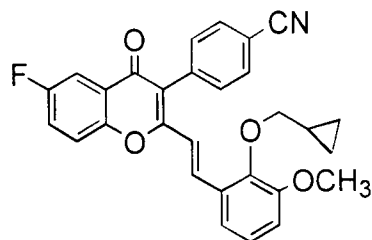


根據在實施例 7 中所述的過程，在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5.0 mL) 中的碳酸鈉 (136 mg, 0.420 mmol) 存在下，將

實施例 12 的步驟 1 的中間體 (90 mg, 0.210 mmol) 用 1,1,1-三氟-3-碘丙烷 (128  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) 烷基化, 生成 28 mg 灰白色固體產物; IR(KBr) 3426, 2229, 1621, 1469, 1274, 1064, 757  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.57-2.66(m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.26(t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.73(d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.90-6.98(m, 2H), 7.05(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.16(t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 1H), 7.51(d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.79(d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 8.07(d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 8.25(t,  $J = 7.8$  Hz, 1H); APCI-MS( $m/z$ ) 510.22(MH) $^+$ 。

#### 實施例 15

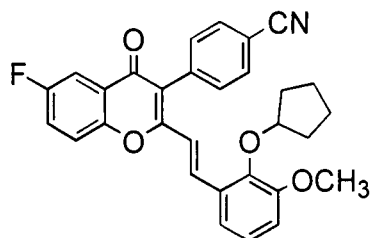
4-{2-[(*E*)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-6-氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈



根據實施例 1 中所述的過程, 在  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (7.0 mg, 0.006 mmol) 存在下, 使中間體 5 (80 mg, 0.162 mmol) 與 4-氰基苯基硼酸 (26 mg, 0.176 mmol) 發生偶合反應, 生成 56 mg 淺黃色固體產物; IR(KBr) 3066, 2229, 1624, 1482, 1271, 1069, 747  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.25-0.26(m, 2H), 0.50-0.53(m, 2H), 0.98-1.12(m, 1H), 3.73-3.78(m, 5H), 6.81(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.56(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.71-7.87(m, 3H), 7.94(d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.03(d,  $J = 15.9$  Hz, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 468.24(MH) $^+$ 。

#### 實施例 16

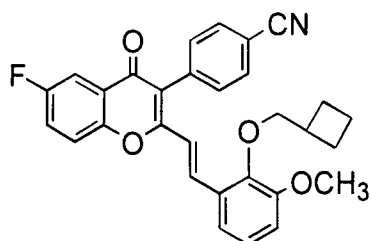
4-{2-[(*E*)-2-(2-環戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-6-氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈



根據實施例 1 中所述的過程，在 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (41 mg, 0.355 mmol) 存在下，使中間體 6 (4.50 g, 8.887 mmol) 與 4-氰基苯基硼酸 (1.436 g, 9.776 mmol) 發生偶合反應，生成 1.70 g 灰白色固體產物；IR(KBr) 3444, 2960, 2233, 1625, 1480, 1263, 1062, 746  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta$   $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64-1.70(m, 4H), 1.80-1.88(m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.97(br s, 1H), 6.74(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.92-7.01(m, 2H), 7.45-7.55(m, 5H), 7.78(d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.82-7.88(m, 1H), 8.09(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 482.27(MH) $^+$ 。

#### 實施例 17

4-{2-[(*E*)-2-(2-環丁基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-6-氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈



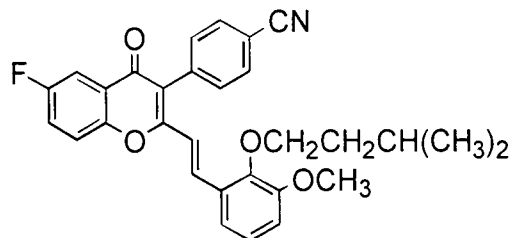
步驟 1 4-{6-氟-2-[(*E*)-2-(2-羥基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈：根據實施例 6 中所述的過程，將實施例 16 製備的化合物 (700 mg, 1.453 mmol) 用處於冰醋酸 (10 mL) 中的 48% 氫溴酸 (10 mL) 脫環戊基，生成 350mg 淺黃色固體產物； $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  3.80(s, 3H), 6.80(t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.92-7.00(m, 2H), 7.58(d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.70-7.80(m, 2H), 7.92-7.98(m, 4H), 9.46(br s, 1H, 可與  $D_2O$  交換); APCI-MS( $m/z$ ) 414.23(MH)<sup>+</sup>。

步驟 2 4-{2-[(*E*)-2-(2-環丁基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙炔基]-6-氟-4-氧-4*H*-3-色烯基}苄腈：根據實施例 7 中所述的過程，在碳酸鉀 (157 mg, 0.483 mmol) 存在下，將步驟 1 中間體 (100 mg, 0.241 mmol) 用(溴甲基)環丁烷 (50 mg, 0.338 mmol) 烷基化，生成 35 mg 淺黃色固體產物；IR(KBr) 3443, 2227, 1626, 1478, 1271, 999  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.91-1.96(m, 4H), 2.15-2.21(m, 2H), 2.69-2.74(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.00(d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.77(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.89-6.96(m, 2H), 6.94-7.01(m, 1H), 7.42-7.54(m, 4H), 7.79(d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.87(d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.10(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H); APCI-MS( $m/z$ ) 482.16(MH)<sup>+</sup>。

#### 實施例 18

4-{6-氟-2-[(*E*)-2-(2-異戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙炔基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈

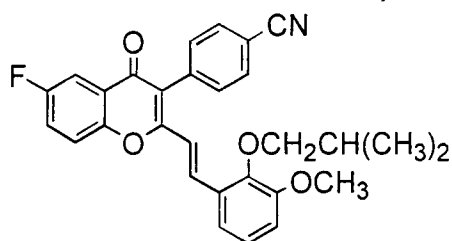


根據實施例 7 中所述的過程，在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5.0 mL) 中的碳酸鉀 (53 mg, 0.253 mmol) 存在下，將實施例 17 的步驟 1 中間體 (35 mg, 0.084 mmol) 用 1-溴-3-甲基丁烷 (30  $\mu\text{L}$ , 0.253 mmol) 烷基化，生成 25 mg 淺黃色固

體產物；IR(KBr) 3433, 2223, 1625, 1481, 1267, 1063, 796  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99(d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 1.64-1.71(m, 2H), 1.90-1.96(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.02(t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.81(d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.92-7.00(m, 2H), 7.04(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.43-7.59(m, 4H), 7.77(d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.88(dd,  $J = 3.0, 7.8$  Hz, 1H), 8.05(d,  $J = 15.9$  Hz, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 484.37(MH) $^+$ 。

#### 實施例 19

4-{6-氟-2-[(*E*)-2-(2-異丁氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈

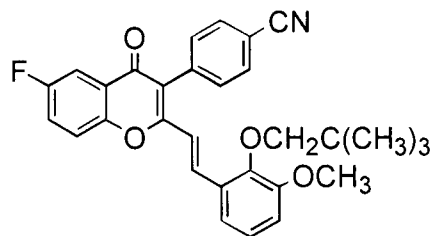


根據實施例 7 中所述的過程，在 *N,N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL) 中的碳酸鉍 (83 mg, 0.253 mmol) 存在下，將實施例 17 的步驟 1 中間體 (35 mg, 0.084 mmol) 用 1-溴-2-甲基丙烷 (35 mg, 0.253 mmol) 烷基化，生成 23 mg 淺黃色固體產物；IR(KBr) 3421, 2228, 1625, 1479, 1271, 1064, 831  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.12(d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 2.04-2.10(m, 1H), 3.77(d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 6.76(d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.91-6.99(m, 2H), 7.03(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.45-7.53(m, 4H), 7.78(d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.87(d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.14(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 470.32(MH) $^+$ 。

#### 實施例 20

4-{6-氟-2-[(*E*)-2-[2-(2,2-二甲基丙氧基)-3-甲氧基苯

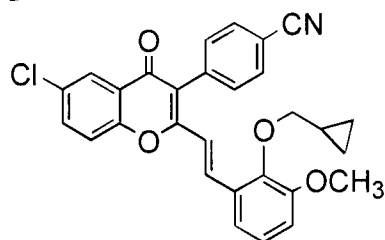
基]-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈



根據實施例 7 中所述的過程，在 *N,N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL) 中的碳酸鉍 (165 mg, 0.507 mmol) 存在下，將實施例 17 的步驟 1 中間體 (70 mg, 0.169 mmol) 用 1-溴-2,2-二甲基丙烷 (76 mg, 0.507 mmol) 烷基化，生成 49 mg 淺黃色固體產物；IR(KBr) 3430, 2228, 1625, 1479, 1273, 1063, 746  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.16(s, 9H), 3.67(s, 2H), 3.86(s, 3H), 6.70(d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.90-7.04(m, 3H), 7.40-7.48(m, 2H), 7.52(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.80(d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.87(dd,  $J = 2.4, 7.2$  Hz, 1H), 8.22(d,  $J = 15.9$  Hz, 1H); ESI-MS( $m/z$ ) 484.52(MH) $^+$ 。

#### 實施例 21

4-{6-氯-2-[(*E*)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈

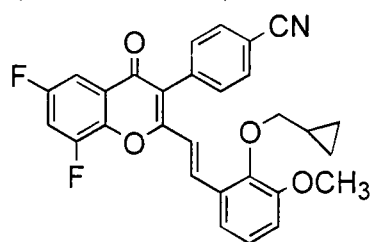


根據實施例 1 中所述的過程，在  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (9.0 mg, 0.007 mmol) 的存在下，使中間體 7 (95 mg, 0.186 mmol) 與 4-氯基苯基硼酸 (38 mg, 0.261 mmol) 發生偶合反應，生成 35 mg 淺黃色固體產物；IR(KBr) 2924, 2226, 1624, 1436, 1270, 1064, 737  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

0.31-0.35(m, 2H), 0.58-0.64(m, 2H), 1.15-1.20(m, 1H), 3.83-3.85(m, 5H), 6.77(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.88-6.92(m, 2H), 6.98-7.03(m, 1H), 7.47-7.53(m, 3H), 7.63-7.66(m, 1H), 7.75(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.10-8.17(m, 2H); ESI-MS( $m/z$ ) 484.39(MH)<sup>+</sup>。

### 實施例 22

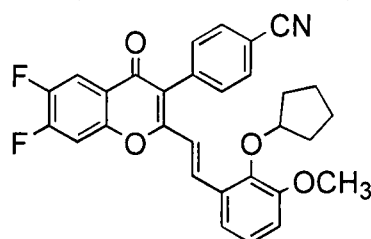
4-{2-[(*E*)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-6,8-二氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈



根據實施例 1 中所述的過程，在 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (6.0 mg, 0.005 mmol) 存在下，使中間體 8 (70 mg, 0.130 mmol) 與 4-氰基苯基硼酸 (22 mg, 0.150 mmol) 發生偶合反應，生成 20 mg 灰白色固體產物；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.25-0.31(m, 2H), 0.58-0.63(m, 2H), 1.18-1.24(m, 1H), 3.85(d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 6.16(s, 1H), 7.00(d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 7.15-7.26(m, 4H), 7.42(d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.50-7.63(m, 1H), 7.69(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H); ESI-MS( $m/z$ ) 486.47(MH)<sup>+</sup>。

### 實施例 23

4-{2-[(*E*)-2-[2-環戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-6,7-二氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈：



根據實施例 1 中所述的過程，在 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (790 mg, 0.068 mmol) 存在下，使中間體 9 (0.90 g, 1.723 mmol) 與 4-氰基苯基硼酸 (278 mg, 1.895 mmol) 發生偶合反應，生成 42 mg 灰白色固體產物； $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.66-1.72(m, 4H), 1.85-1.92(m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.97(br s, 1H), 6.72(d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 6.90-6.96(m, 2H), 6.99(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.30-7.37(m, 1H), 7.50(d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.79(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.98-8.08(m, 2H); APCI-MS( $m/z$ ) 500.37(MH)<sup>+</sup>。

通過改換本發明用於前述實施例中概括或具體描述的反應物和/或操作條件，可類似地成功重複前述實施例。雖然本發明已經對特定化合物的生產進行了說明，但是明顯可在不背離本發明的精神或範圍的情況下對本發明作出變化和改進。經進一步研究說明書，本發明進一步的方面、目的和優點對於本領域技術人員而言將是顯然的。

#### 藥理活性

根據(a) Tóth, A. 等人, *Life Sciences*, **2003**, 73, 487-498; (b) McNamara C, R. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2007, **104**, 13525-13530 中記載的改進過程篩選本發明的示例性實施例的 TRPV3 活性。可通過本領域技術人員已知的其他方法和過程進行化合物的篩選。

#### 使用 $^{45}\text{Ca}$ 吸收分析篩選 TRPV3 拮抗劑

以對放射性鈣的 2-胺基乙氧基二苯基硼酸酯 (2-APB) 誘導的細胞吸收的抑制，考察 TRPV3 受體激活的抑制。將測試化合物溶解在二甲亞砜 (DMSO) 中，製備 20 mM 的原液 (stock solution)，然後使用含有 1.8 mM  $\text{CaCl}_2$  的

DMEM/ F-12 普通培養基 (plain medium) 稀釋，獲得所需濃度。反應中的 DMSO 終濃度為 0.5%(v/v)。表達 CHO 細胞的人 TRPV3 在含有 10%FBS、1%青黴素-鏈黴素溶液和 400  $\mu\text{g/ml}$  G-418 的 DMEM/F-12 培養基中生長。在分析之前 24 h，將細胞接種在 96 孔板中，使得在實驗當天獲得 ~50,000 個細胞/孔。用測試化合物將細胞處理 10 分鐘，然後用 4 分鐘加入終濃度為 500  $\mu\text{M}$  的 2-APB 和 5  $\mu\text{Ci/ml}$   $^{45}\text{Ca}^{+2}$ 。使用含有 1% Triton X-100、0.1%脫氧膽酸鹽和 0.1% SDS 的緩衝液洗滌並裂解細胞。在加入液體閃爍劑 (scintillant) 後，在 Packard Top count 中測量裂解液中的放射性。繪製濃度響應曲線，做為在缺少測試拮抗劑下獲得的最大響應%。使用 GraphPad PRISM 軟件，通過非線性回歸分析，可以從濃度響應曲線計算出  $\text{IC}_{50}$  值。

使用上述分析過程測試製備的各化合物，獲得的結果示於表 1。對於選定的實施例，濃度為 1.0  $\mu\text{M}$  和 10.0  $\mu\text{M}$  下的抑制%連同  $\text{IC}_{50}(\text{nM})$  值示於表中。

化合物的  $\text{IC}_{50}(\text{nM})$  值示於表 1，其中 “A” 是指  $\text{IC}_{50}$  值小於 50 nM，“B” 是指  $\text{IC}_{50}$  值為 50.01~150.0 nM，“C” 是指  $\text{IC}_{50}$  值為 150.01~ 1000.0 nM。

表 1：本發明化合物的體外篩選結果

實施例	抑制%		IC <sub>50</sub> (nM)
	1.0 $\mu$ M	10.0 $\mu$ M	
實施例 1	36.73	62.19	-
實施例 2	63.11	75.36	C
實施例 3	90.37	94.46	C
實施例 4	92.94	94.85	C
實施例 5	71.76	90.29	C
實施例 6	32.10	83.93	-
實施例 7	89.79	93.24	B
實施例 8	89.27	96.36	B
實施例 9	94.48	98.05	B
實施例 10	87.34	95.59	C
實施例 11	84.56	92.61	B
實施例 12	82.19	91.15	A
實施例 13	92.87	96.71	B
實施例 14	95.99	98.70	C
實施例 15	79.27	94.12	C
實施例 16	59.43	74.39	-
實施例 17	78.25	89.83	C
實施例 18	55.19	71.69	-
實施例 19	70.23	87.81	A
實施例 20	74.34	78.55	A
實施例 21	76.43	87.69	C
實施例 22	39.95	72.95	-
實施例 23	75.85	86.66	A

儘管在本文中已經參考特定的實施方式對本發明進行了描述，但是應理解的是，這些實施方式僅為說明本發明的原理和應用。因此，應理解為可對上述說明性的實施方式作出許多改進，並且應理解在不背離如上所述本發明的精神和範圍的情況下可設計其他方案。

在本申請中引用的所有出版物、專利和專利申請均以引用的方式併入本文，與具體且分別指明每個單獨的出版物、專利或專利申請以引用的方式併入本文的情形相同。

**【圖式簡單說明】**

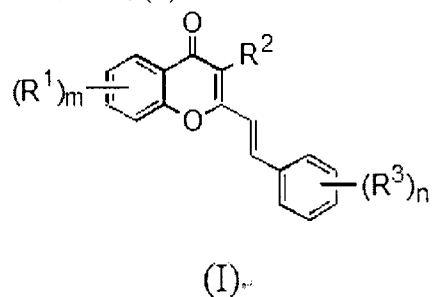
無。

**【主要元件符號說明】**

無。

## 七、申請專利範圍：

## 1. 一種式(I)的化合物，



(I)

或其藥學上可接受的鹽，其中，

$R^1$  獨立地選自硝基、氰基、鹵素、 $-OR^a$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的雜環基團、 $-NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pNR^4R^5$  和  $-S(O)_pR^4$ ；

$R^2$  選自氫、鹵素、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜環基團；其中取代基獨立地選自鹵素、硝基、氰基、 $-NR^4R^5$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的鹵代烷基、取代或未取代的鹵代烷氧基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜環基團以及取代或未取代的雜芳基；

$R^3$  可以相同或不同，選自硝基、氰基、鹵素、 $-OR^a$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的鹵代烷基、取代或未取代的氰基烷基、取代或未取代的氰基烷氧基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜環基團以及取代或未取代的雜芳基；

$R^a$  獨立地選自氫、取代或未取代的烷基、直鏈或支鏈烷

基、取代或未取代的鹵代烷基、取代或未取代的氰基烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的雜環基團、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的雜芳基烷基以及取代或未取代的雜環基烷基；

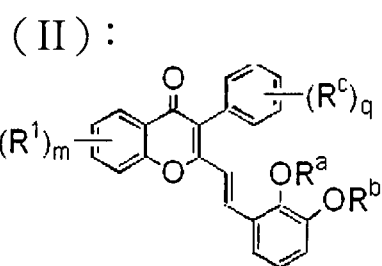
$R^4$  和  $R^5$  獨立地選自氫、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的環烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的雜芳基烷基、取代或未取代的雜環基團以及取代或未取代的雜環基烷基；

‘n’ 是選自 0 到 5 的整數，包含兩端值；

‘m’ 是選自 0 到 4 的整數，包含兩端值；以及

‘p’ 是選自 0 到 2 的整數，包含兩端值。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中上述化合物具有式



(II)<sub>n</sub>

或其藥學上可接受的鹽，其中，

$R^1$  獨立地選自硝基、氰基、鹵素、 $-OR^a$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的雜環

基團、 $-NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pNR^4R^5$  和  $-S(O)_pR^4$ ；

$R^a$  選自氫、取代或未取代的烷基、直鏈或支鏈烷基、取代或未取代的鹵代烷基、取代或未取代的氰基烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的雜環基團、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的雜芳基烷基以及取代或未取代的雜環基烷基；

$R^b$  選自氫、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的鹵代烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜環基團以及取代或未取代的雜芳基；

$R^c$  獨立地選自氫、硝基、氰基、鹵素、 $-OR^a$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的鹵代烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的雜環基團、 $-NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pNR^4R^5$  和  $-S(O)_pR^4$ ；

$R^4$  和  $R^5$  獨立地選自氫、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的環烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的雜芳基烷基、取代或未取代的雜環基團以及取代或未取代的雜環基烷基；

‘m’ 是選自 0 到 4 的整數，包含兩端值；

‘p’ 是選自 0 到 2 的整數，包含兩端值；以及

‘q’ 是選自 0 到 5 的整數，包含兩端值；

其中：

較佳係  $R^1$  為鹵素、較佳為氟，並且 ‘m’ 為 1 或 2；

較佳係  $R^a$  為烷基、較佳為新戊基或異丁基；

較佳係  $R^a$  為環烷基、較佳為環戊基；

較佳係  $R^b$  為烷基、較佳為甲基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中上述化合物選自：
- 2-[(E)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)-4H-4-色烯酮；
- 2-[(E)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-3-(4-三氟甲基苯基)-4H-4-色烯酮；
- 4-{2-[(E)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4H-3-色烯基}苜睛；
- 4-(2-{(E)-2-[2-(環丙基甲氧基)-3-(二氟甲氧基)苯基]乙烯基}-4-氧代-4H-3-色烯基)苜睛；
- 4-{2-[(E)-2-(2-環戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4H-3-色烯基}苜睛；
- 4-{2-[(E)-2-(2-羥基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4H-3-色烯基}苜睛；
- 4-{2-[(E)-2-[2-(2,2-二甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基]-1-乙烯基]-4-氧代-4H-3-色烯基}苜睛；
- 4-{2-[(E)-2-(2-異丁氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-氧代-4H-3-色烯基}苜睛；
- 4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基]-1-乙烯基]-4-氧代-4H-3-色烯基}苜睛；
- 4-{2-[(E)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-7-

- 氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；  
 4-{2-[(*E*)-2-(2-環戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-7-氟-4-  
 氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；  
 4-{7-氟-2-[(*E*)-2-(3-甲氧基-2-新戊氧基苯基)-1-乙烯基]-4-  
 氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；  
 4-{7-氟-2-[(*E*)-2-(2-異丁氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-  
 氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；  
 4-(7-氟-2-[(*E*)-2-[3-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基]-1-  
 乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基)苄腈；  
 4-{2-[(*E*)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-6-  
 氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；  
 4-{2-[(*E*)-2-(2-環戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-6-氟-4-  
 氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；  
 4-{2-[(*E*)-2-(2-環丁基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-6-  
 氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；  
 4-{6-氟-2-[(*E*)-2-(2-異戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-  
 氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；  
 4-{6-氟-2-[(*E*)-2-(2-異丁氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]-4-  
 氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；  
 4-{6-氟-2-[(*E*)-2-[2-(2,2-二甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基]-1-  
 乙烯基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；  
 4-{6-氟-2-[(*E*)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙炔  
 基]-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；  
 4-{2-[(*E*)-2-(2-環丙基甲氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙炔  
 基]-6,8-二氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苄腈；和  
 4-{2-[(*E*)-2-(2-環戊氧基-3-甲氧基苯基)-1-乙炔基]-6,7-二

氟-4-氧代-4*H*-3-色烯基}苜腈；

或是上述化合物的藥學上可接受的鹽。

4. 一種在有需要的受試者體內預防或治療香草素受體介導的疾病、障礙或綜合征之方法，上述方法包括給予上述受試者治療有效量的如申請專利範圍第 1 至 3 項之化合物。
5. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中與 TRPV3 功能相關的疾病、障礙、綜合征或病症的症狀選自於由下述症狀組成的組：疼痛；急性疼痛；慢性疼痛；傷害感受性疼痛；神經性疼痛；術後疼痛；牙痛；癌症疼痛；缺血心肌引起的心痛；因偏頭痛引起的疼痛；關節痛；神經病變；神經痛；三叉神經痛；神經損傷；糖尿病神經病變；神經退行性疾病；視網膜病變；神經性皮膚障礙；中風；膀胱過敏症；尿失禁；外陰痛；胃腸障礙，如腸易激綜合征、胃-食管反流病、腸炎、回腸炎、胃-十二指腸潰瘍、炎性腸病、克羅恩氏病、乳糜瀉；炎性疾病，如胰腺炎；呼吸障礙，如過敏性和非過敏性鼻炎、哮喘或慢性阻塞性肺病；皮膚、眼或粘膜的刺激；皮炎；瘙癢症，如尿毒癢瘙癢；發熱；肌肉痙攣；嘔吐；運動障礙；抑鬱症；亨廷頓氏舞蹈病；記憶力減退；腦功能受限；肌萎縮性脊髓側索硬化（ALS）；癡呆；關節炎；骨關節炎；糖尿病；肥胖症；蕁麻疹；光化性角化病；角化棘皮瘤；脫毛症；美尼爾氏病；耳鳴；聽覺過敏；焦慮症；和良性前列腺增生。
6. 一種在有需要的受試者體內治療疼痛之方法，其係包括給予上述受試者治療有效量的如申請專利範圍第 1 至 3 項之化合物。
7. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中上述疼痛為急性疼

痛、慢性疼痛或術後疼痛。

8. 一種在有需要的受試者體內治療神經性疼痛之方法，其係包括給予上述受試者治療有效量的如申請專利範圍第 1 至 3 項之化合物。
9. 一種在有需要的受試者體內治療發炎之方法，其係包括給予上述受試者治療有效量的如申請專利範圍第 1 至 3 項之化合物。