

[19]中华人民共和国专利局

[11]授权公告号



[12] 发明专利说明书

CN 1021325C

[21] 专利号 ZL 87106553

[51]Int.Cl⁵

C07C 401 / 00

[45]授权公告日 1993年6月23日

[24]颁证日 93.4.16

[21]申请号 87106553.3

[22]申请日 87.9.22

[30]优先权

[32]86.9.22 [33]US [31]910,096

[73]专利权人 阿勒根公司

地 址 美国加利福尼亚州

[72]发明人 洛山法·A·S·陈德拉勒拿

A61K 31 / 07

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

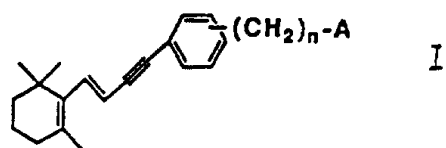
代理人 林玉贞

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 含乙炔苯基的视黄酸衍生物的制备方法

[57]摘要

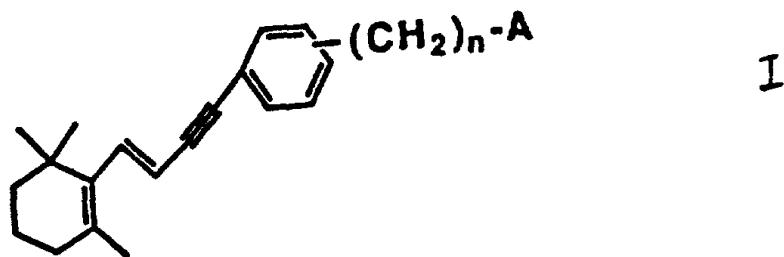
如下式化合物具有类视黄质活性



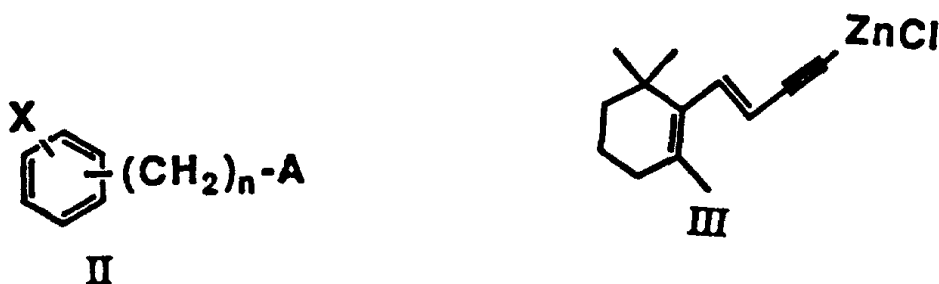
式中 n 为 0-5 而 A 为 H, 低级烷基, 或-COOH 或其酯或酰胺; -CH₂OH 或其醚或酯; 或-CHO 或缩醛衍生物;

或药物可接受的盐。

1. 一种制造式 I 化合物的方法:



式中 n 为 0-5 而 A 为氢, 低级烷基, COOR 其中 R 为低级烷基, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 的醚或酯; 或 $-\text{CHO}$ 的缩醛衍生物, 其方法包括使式 II 与式 III 化合物于四-三苯膦钯存在下的适当溶剂中进行反应



式中 n 为 0-5 而 A 为氢, 低级烷基, COOR , $-\text{CH}_2\text{OH}$ 的醚或酯, 或 $-\text{CHO}$ 之缩醛衍生物。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中 A 为 COOR 而 n 为 0-3。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其中化合物为:

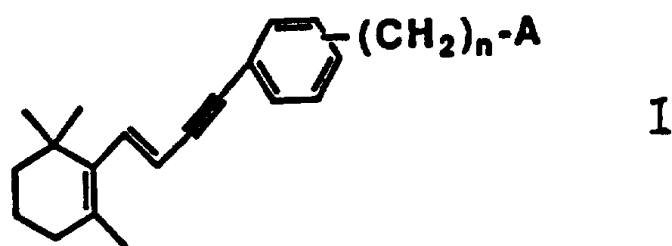
4-〔4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基〕苯甲酸乙酯; 3-〔4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基〕苯甲酸乙酯;

2-〔4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基〕苯甲酸乙酯;

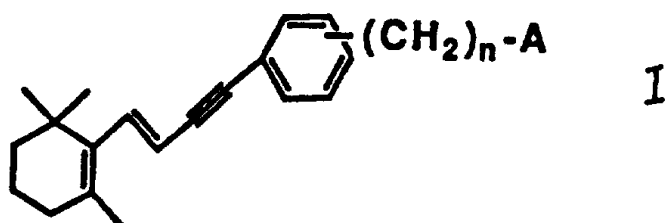
4-〔4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基〕苯基乙酸乙酯；或

3-(4-〔4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基〕苯基)丙酸乙酯。

4. 一种制造式 I 化合物的方法



式中n 为0-5 而A 为-COOH 或其药物上可接受的盐，-CH₂OH，或-CHO，其方法包括水解式 I 的化合物。



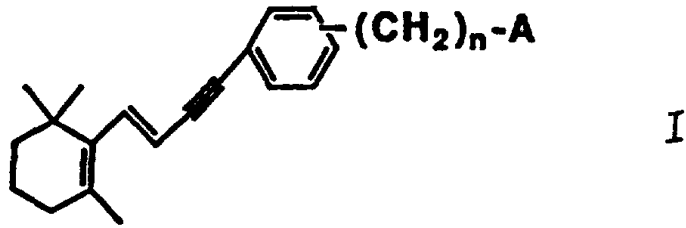
式中A 为COOR 而R 为低级烷基，-CH₂OH 的醚或酯，或-CHO 的缩醛衍生物。

5. 根据权利要求4 的方法，其中n 为0-3 而A 为-COOH 或其药物上可接受的盐。

6. 根据权利要求5 的方法，其中化合物为：4-〔4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基〕苯甲酸。

7. 根据权利要求5 及6 的方法，其中水解剂为碱。

8. 一种制造式 I 化合物的方法



式中 n 为0-5 而 A 为 $-COOH$ 或其药物上可接受的盐, $-CH_2OH$ 或 $-CHO$, 其方法包括

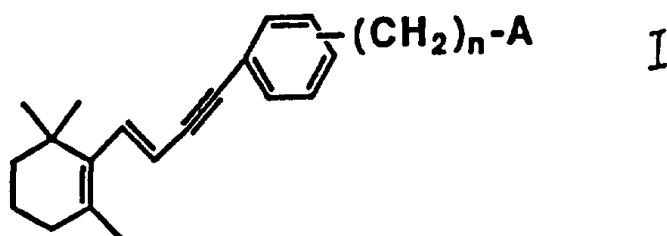
- 当 n 为0-4 而 A 为 $COOH$ 时容许反应式I 化合物, 或
- 当 A 为 $COOH$ 时转化酸为盐, 或
- 当 A 为 $COOH$ 时转化酸为酯, 或
- 当 A 为 $COOH$ 时转化酸为酰胺, 或
- 当 A 为 $COOH$ 时还原酸为醇或醛, 或
- 当 A 为 $-CH_2OH$ 时氧化醇为醛。

含乙炔苯基的视黄酸衍生物的制备方法

本发明涉及具有类视黄质活性的新颖化合物，更具体地说，本发明涉及其中在视黄酸的含酸部份的三个烯烃单位都被乙炔基苯基官能基所取代的化合物。已经发现对视黄酸结构作此种修正可保有类视黄质的活性。

日本专利56-123903 所揭示的杀线虫化合物，具有结构式2-(2-(((1,1-二甲基)-二甲基甲硅烷基)氧基)乙基- α -(4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)-3-丁烯-1-炔基)-1-环戊烯-1-甲醇，系采用本文所揭示的化合物的1-(2',6',6'-三甲基-环己-1'-烯基)-丁-1-烯-3-炔部分。然而，该部分是日本专利化合物与本文所揭示化合物之唯一类似点，此种化合物并未包括本发明。

本发明包括式 I 化合物



式中n 为0-5 而A 为H,低级烷基，或-COOH 或药物可接受的盐，或其酯或酰胺；-CH₂OH或其醚或酯；或-CHO或缩醛衍生物。

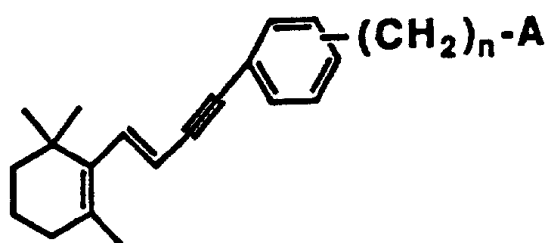
本发明的第二特点系有关式 I 化合物用于治疗皮肤病，例如痤疮，毛囊角化病，牛皮癣，鱼鳞癣，湿疹，异位性皮肤炎及上皮癌的法。这些化合物也可用于治疗关节疾病及其他免疫疾患（例如，红斑性狼疮），用于促进创伤愈合及治疗干眼病候群。

本发明也关于包含式 I 化合物与药用可接受的赋形剂混合之药物配方。

另一特点，本发明系关于其中 A 为酸或酯官能的式 I 化合物的制法，该方法包含使式 II 化合物与式 III 化合物在 Pd(PQ) (Q 为苯基) 或类似之复合物存在下反应



式中 n 为 0-5 而 A 为 H, 低级烷基, COOR 其中 R 为本文所定义的酯基, -CH₂OH 的醚或酯或 -CHO 的缩醛衍生物, 而当 n=0 时 X 为 Br 或 I, 较好为 I, 或当 n 为 1-5 时为 I, 或同系化如下式化合物



式中 n 为 0-4, 而 A 为 COOH, 或
 将式 I 之酸转化成盐, 或
 将式 I 之酸转化成酯, 或
 将式 I 之酸转成酰胺, 或
 将式 I 之酸还原成醇或醛, 或
 将式 I 之醇转化醚或酯, 或
 将式 I 之醇氧化成醛, 或
 将式 I 之醛转化成缩醛。

实施例

本文所用的“酯”一词代表且包括所有有机化学传统使用之名词定义范围内之任一种化合物，包括有机酯及无机酯。当A为 $-\text{COOH}$ 时，本词包括使用醇或硫醇处理此官能基所衍生的产物。当从A为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 的化合物衍生得到酯时，本词包括从可形成酯的有机酸例如磷基及硫基酸衍生得到的化合物，或式 $-\text{CH}(\text{OCOR})$ 化合物，式中R为任何经取代或未经取代的脂肪族，芳香族，杂芳香族或脂肪族-芳香族基。

较佳酯系从10或10以下的碳原子的饱和脂肪族醇或酸衍生而得，或从5至10碳原子的环状或饱和脂肪族环形醇或酸衍生而得。特佳的脂肪族酯为从低级烷基酸或醇衍生而得。在此，及在出现的他处，低级烷基代表具有1-6碳原子。也属较佳者为苯基或低级烷基苯基酯。

酰胺具有有机化学界传统使用的该名词定义。此种情况下包括未取代酰胺及所有脂肪族及芳香族一-及二-取代酰胺。较佳酰胺为从10或10以下碳原子的饱和脂肪族基或5至10碳原子的环形或饱和脂肪族-环形基衍生而得的一-及二-取代酰胺。特佳酰胺为从饱和及不饱和低级烷基胺类衍生而得。也属较佳者为从取代及未取代之苯基或低级烷基苯基胺类衍生而得之一-及二-取代酰胺，未取代的酰胺也属较佳。

缩醛包括式 $-\text{CK}$ 基团，式中K为 $(-\text{OR})$ 。在此，R为低级烷基。同时，K可为 $\text{OR}_1\text{O}-$ ，式中 R_1 为2-5碳原子的低级链烯烃，直链或支链。

对本发明具有可形成盐类官能基，例如酸或胺官能基的任何化合物皆可制成药物可接受盐。药物可接受盐为任何保有亲代化合物活性而对用药个体以及投药方式未赋予任何有害或非所需效应的任一种盐。

药物可接受盐可从有机或无机酸或碱衍生而得。盐可为一价或多价离子。特别感兴趣者为无机离子，钠，钾，钙，及镁。有机盐可使用胺，尤其铵盐例如一-，二-及三烷基胺或乙醇胺制得。盐也可使用咖啡因，托美沙明及类似分子而生成。

本发明的较佳化合物为式 I 化合物中的取代基与苯环上的乙炔基链呈对位者， n 为 0, 1 或 2, 而 A 为 $-\text{COOH}$, 碱金属盐或有机胺盐, 或低级烷基酯, 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 及其低级烷基酯。最佳化合物为:

4-〔4'-(2'', 6'', 6''- 三甲基- 环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基〕
苯甲酸乙酯; 及

4-〔4'-(2'', 6'', 6''- 三甲环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基〕苯甲酸。

本发明化合物可经全身性或局部性投药, 依据例如有待处理的病情, 对于部位特异性疗法的需要, 有待投药的药量, 及无数其他考虑点而定。

在皮肤病的治疗中, 通常较好局部用药, 唯某些病例中例如治疗严重囊性痤疮或牛皮癣时, 也可使用口服投药。任何常用局部配方例如溶液, 悬浮液, 胶浆, 软膏, 或油膏等皆可使用, 此种局部用配方的制备在药物配方领域已有详细叙述, 例如, 叙述于雷明顿药物科学, 17版, 宾州, 伊斯顿市, 麦克出版公司。供局部用药, 此等化合物也可呈粉剂或喷洒剂, 尤其呈气溶胶形式投药。

若化合物系经全身性投药, 则可调配成粉剂, 丸剂, 片剂等, 或呈糖浆或 剂适用于口服投药。供静脉或腹内投药, 则化合物可制成可经注射投药的溶液剂或悬浮液剂。某些情况下, 可将此等化合物调配成栓剂剂型或呈延长释放配方以供经皮肤或肌肉注射而沉积。

其他药物可加入此种局部配方中以供例如治疗皮肤干燥等第二目的, 提供防晒保护, 其他治疗皮肤病药物; 预防感染, 减少刺激, 发炎等的药物。

可经由投与治疗有效剂量的一种或多种本发明化合物而治疗皮肤病或任何其他已知或已发现对类视黄酸化合物的治疗具有敏感性的任何其他适应病。治疗浓度为可减少特定病情或延迟其扩展的该种浓度。某些

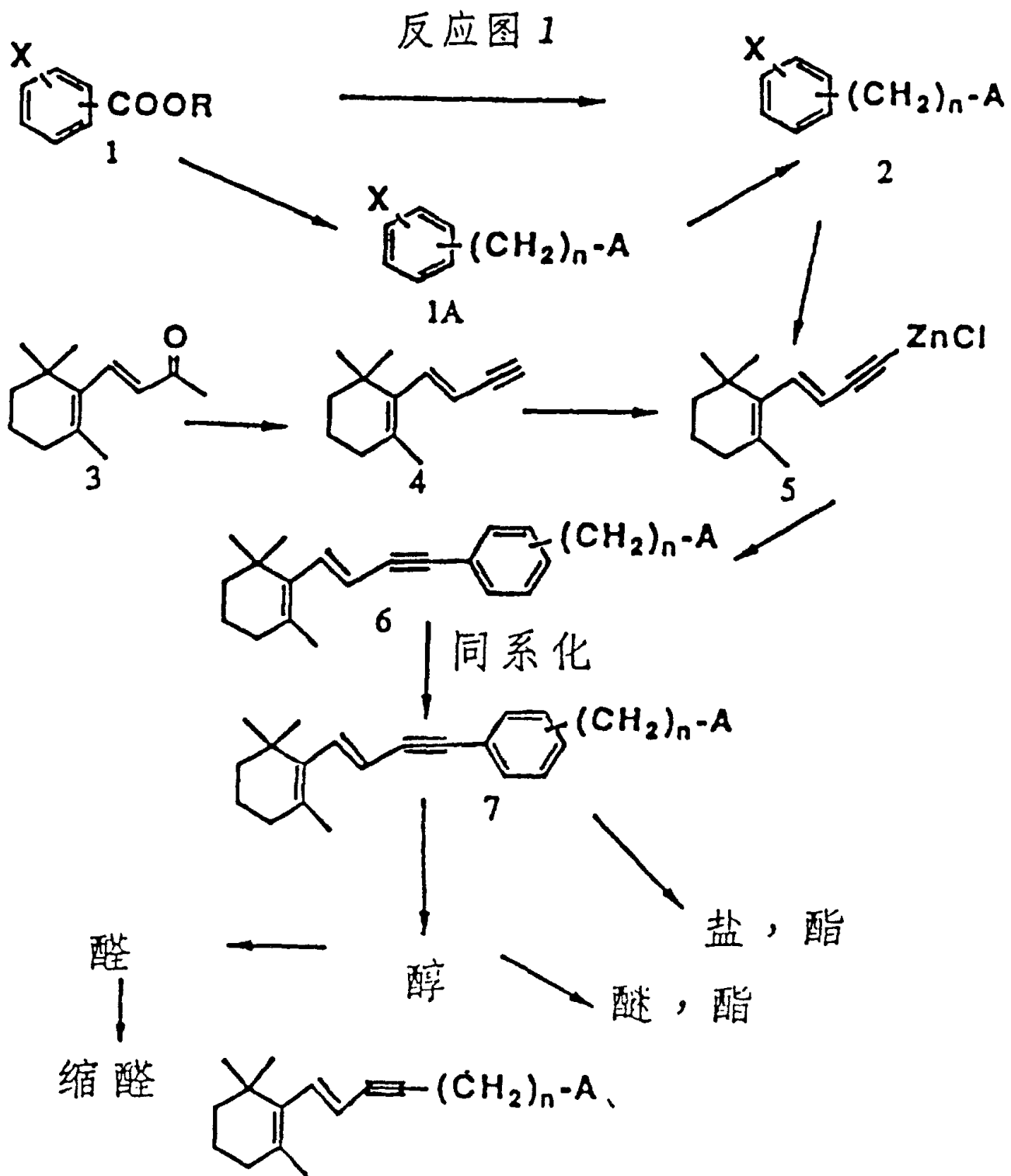
病例中，本化合物可以预防方式用以防止特定病情的出现。

有用的治疗浓度随著各病情而异，某些情况下可能随有待治疗的病情严重度及病人对治疗的敏感度而异。因此，不必一致地使用单一浓度，而须依据有待治疗之疾病特定情况加以修饰。此种浓度可经由例行实验而获知。然而，预期用于治疗，例如，痤疮，或类似之皮肤病，含有0.01至1.0mg/ml之配方可构成局部用药之治疗有效浓度，若经全身性投药，则预期0.01至5mg/kg/日体重之数量可用于治疗许多可使用此等化合物之疾病而获得疗效。

此等化合物的类视黄酸活性可经由传统测定视黄酸活性而加以验证，系测定视黄酸对鸟氨酸脱羧酶之功效。对于视黄酸与细胞增生降低间之关系最初系由Verma 及Boutwell进行研究，癌症研究，1977，37，2196-2201。该参考文献揭示，在聚胺生物合成之前有鸟氨酸脱羧酶(ODC)的活性增高。其他研究者已经确定聚胺合成的增加可能与细胞增生有关；因此，若可抑制ODC活性，则可调节细胞过度增生之问题。虽然ODC活性增高之因素仍未知，但已知12-O-十四烷基佛伯-13-乙酸酯(TPA)可诱出ODC活性，而视黄酸可抑制由TPA诱出ODC活性。大体遵照癌症研究：1662-1670，1975,所述之程序进行检定可验证本发明化合物，也可抑制TPA诱出ODC。

特定具体实施例

预期本发明化合物可由多种不同化学合成路径而制造。为说明本发明，在此列出一系列步骤，当在步骤与精神上遵照此种合成时，已证实可提供式I化合物。合成化学家将可了解在此所列的条件乃特定具体实施例，而此等实施例可应用至任何或所有由式I所代表的化合物。式I化合物的制备如下：



前述反应图中，当式2中的 n 为0时， X 为Br或I，唯较好为I，而当 n 为1-5时， X 为I。此反应图中， R' 为低级烷基。

式2化合物系从其对应酸制备而得。此等酸(式1)皆可由化学品制造商获得或可用已公开的方法而制备。酯化作用系将酸在亚硫酸氯存在下在适当醇溶液内回流而进行，回流2-5小时可得所需酯。酯由常规方式回收及纯化。

欲获得其中 n 为1-5的式IA化合物时，其中 R 为氢的式I化合物在Arndt-Eistert条件下，经由连续处理而进行同系化作用。此例中之 X 为I。然后可将酸用前段所述的一般程序而转成式2的酯。

式3化合物由Aldrich化学品公司以Beta-Ionone之名出售。乙炔官能基系利用锂二异丙酰胺或类似之碱于减温下，于惰性气氛下引进其中。反应系在醚-型溶剂例如二烷基醚或环形醚，如四氢呋喃，吡喃等内进行。

更确切地说，锂二异丙酰胺系经由将二异丙胺在干溶剂例如四氢呋喃内混合，然后在惰性气氛下冷却至 -70 至 -50°C 间之温度而原地生成。然后在减温下加入等摩尔量之烷基锂化合物例如 n -丁基锂于合宜溶剂且混合经适当时间而使锂二异丙酰胺(LDA)生成。式3之酮(至少10%摩尔过量)溶剂于反应溶剂内，溶液冷却至LDA混合物之温度，且加入该溶液内，经短暂混合后，将溶液用氯磷酸二烷酯，较好氯磷酸二乙酯以约20%摩尔过量处理。然后将反应溶液逐渐升回室温，接着将此溶液加入第二锂二异丙酰胺溶液(约2当量)内，后一溶液系使用干溶剂及在惰性气氛，较好氩之下于减温(如 -78°C)下原地制备，随后，将反应混合物再度温热至室温，搅拌历长时间，较好10至20小时，最好约15小时。接着将溶液酸化且由常规手段回收式4产物。

式5化合物在排除水及氧的条件下制备。可使用干燥，醚-型溶剂例如二烷基醚或环形醚如呋喃或吡喃，较好为四氢呋喃，作溶剂。首先

在惰性气氛如氩或氮之下制得式4之溶液，然后加入强碱如N-丁基锂（以约10%摩尔过量）。此反应始于 -10°C 至 $+10^{\circ}\text{C}$ 的减温下，较好约为 0°C 。反应混合物搅拌短时间，约30分钟至2小时，然后使用约10%摩尔过量之熔融氯化锌溶解于反应溶剂内处理。此混合物于约开始温度下又搅拌1-3小时，然后将温度升高至约室温10-40分钟。

欲进行式6之生成，将卤苯甲酸烷酯溶解于干燥反应溶剂内。酯之用量约等于化合物4开始数量之摩尔量。此溶液引进四-三苯磷钼（约5至10%摩尔量，以反应物之量为准）于反应溶剂的悬浮液内，此悬浮液之温度约为 -10°C 至 $+10^{\circ}\text{C}$ 间。短暂搅拌此混合物，历约15分钟。然后于此新制之混合物内加入预先一制备的式5溶液，此添加可于约室温下进行。此溶液于室温下搅拌长时间，约15至25小时。然后使用酸淬熄反应，产物用常规手段分离及纯化而得式6化合物。

制造其中n为1-5之化合物的另一手段，系将其中n为0的式6化合物使用前述Arndt-Eistert方法进行同系化以便经由同系化作用将式I化合物转成式2。

由式7所代表的酸，药用可接受盐及酰胺溶液由式6的酯而得。使用碱金属碱进行碱性皂化作用可得酸。例如，式6的酯可溶解于极性溶剂如烷醇内，较好系在惰性气氛下于室温下使用约3摩尔过量之碱，例如氢氧化钾，而溶解。溶液搅拌长时间，15至20小时，冷却，酸化且用常规手段回收水解产物。

酰胺可用本领域已知的任何合宜酰胺化手段而生成。一种此化合物之制备手段系首先制成酰基氯。然后使用氢氧化铵或合宜胺处理该化合物。例如，使用醇性溶液碱例如乙醇性KOH（以约10%摩尔过量）处理该酸且于室温下约反应1/2小时，去除溶剂，残渣溶解于有机溶剂例如醚内，使用二烷基甲酰胺处理，然后使用10倍过量的草酰氯处理，全部皆系于约 -10°C 至 $+10^{\circ}\text{C}$ 间之减温下进行。然后，后述溶液于减温下搅拌

1-4小时，较好 2小时。去除溶剂可得残渣，溶解于惰性无机溶剂如苯内，冷却至约 0℃，使用浓氢氧化铵处理。所得混合物于减温下搅拌 1-4 小时。用常规手段回收产物。

醇的制法，可将对应的酸使用亚硫酸氯转成酰基氯(J.March, “先进有机化学”，第 2版，麦克罗-希耳出版公司)，然后使用硼氢化钠还原酰基氯(March之同文, 1124页)，可得对应之醇，使用合宜之烷基卤化物在威廉森氏反应条件(March同文, 357 页)下烷基化此等醇而得对应的醚。

醛可使用温和氧化剂，例如重铬酸吡啶于亚甲基氯化，从对应之一级醇制备而得(Corey, E.J. Schmidt, G. Tet, Lett., 399, 1979)。

缩醛可用March 同文, 810页所述的方法，从对应之醛制备而得。

其中A 为氢或低级烷基的化合物可从对应之碘苯基部分制备而得。此种碘苯基化合物如反应图 I 且更特定地于实施例 3 中所述与乙炔基氯化锌化合物反应。其中A 为氢或低级烷基之碘苯基化合物可由市面购得或可用文献中的方法制备。

列举如下实施例以说明本发明，而非限制其范围。

实施例 I

4-碘苯甲酸乙酯

10g (40.32 mmol) 4-碘苯甲酸 (Alfa 产品公司 Thiokol/Ventron 公司) 于 100ml 绝对乙醇之悬浮液内，加入 2ml 亚硫酸氯。然后将此混合物回流加热 3 小时。真空去除溶剂，残渣溶解于 100ml 醚内。醚溶液使用饱和 NaHCO₃ 及饱和 NaCl 溶液洗涤且干燥 (MgSO₄)，然后真空去除溶剂，残渣在硅藻土装置 (100℃, 0.55mm) 上蒸馏而得 9g 标题化合物，呈无色油。

PMR

(CDCl₃) δ 1.42 (3H, t, J=7Hz), 4.4 (2H, q, J=7Hz), 7.8 (4H, s).

以类似的方式进行，唯取代2-碘苯甲酸及3-碘苯甲酸，可制得如下酯：

3-碘苯甲酸乙酯 - PMR(CDCl₃) δ 1.4 (3H, t, J-7Hz), 4.37 (2H, q, J-7Hz), 7.12 (1H, t, J-8Hz), 7.95 (2H, m), 8.37 (1H, s); and

2-碘苯甲酸乙酯 - PMR(CDCl₃) δ 1.4 (3H, t, J-8Hz), 4.35 (2H, q, J-8Hz), 7.25 (2H, m), 7.65 (2H, m).

此方法可用于制造制备如本文权利要求所提出的化合物所需的任何酯。

实施例2

1-(2',6',6'-三甲基环己-1'-烯基)-丁-1-烯-3-炔

12.17g (120.27 mmol) 二异丙胺于200ml 干四氢呋喃的溶液于氩下冷却至 -78°C 且经注射筒使用75ml 1.6M (120摩尔) n-丁基锂于己烷逐滴处理。此混合物于 -78°C 搅拌 1小时，然后经由导管使用21.99g (114.35mmol) β -ionone (Aldrich 化学品公司) 于20ml 干四氢呋喃的冷(-78°C) 溶液处理。此混合物于 -78°C 搅拌 1小时，使用21.73g (125.93mmol) 氯磷酸二乙酯逐滴处理且经 2小时温热至室温；然后用导管将此混合物移入LDA 溶液内，LDA 溶液系在氩下，于 -78°C 搅拌 26.57g (262.57mmol) 二异丙胺于150ml 干四氢呋喃及164ml 1.6M (262.4 mmol) n-丁基锂于己烷之溶液经 0.5小时而制得。令混合物温热至室温，搅拌15小时，以250ml 3N HCl 酸化且使用戊烷萃取。有机萃液以1N HCl 水，饱和NaHCO₃及饱和NaCl 洗涤及干燥(MgSO₄)。产物于硅藻土装置 (50°C, 0.1mm Hg) 上浓缩及蒸馏而得标题化合物，呈无色油。

PMR (CDCl₃) δ 1.0 (2CH₃, s), 1.45 (2H, m), 1.65 (CH₃, s), 1.92 (2H, m) 2.85 (1H, d, J-3Hz), 5.35 (1H, dd, J-16Hz, J-3Hz), 6.6 (1H, d, J-16Hz).

实施例3

4-(4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯甲酸乙酯

本程序所用的反应容器在真空下经火焰干燥且全体操作系在无氧或氮气氛下进行。实施例2所制的970mg (5.5656mmol) 乙炔基化合物(式4)于5ml 干四氢呋喃于0℃之溶液内加入3.6ml 1.6M (5.76mmol) n-丁基锂于己烷。此混合物于0℃搅拌1.25小时。然后经导管使用790mg (5.7968mmol) 熔融氯化锌于4ml 干四氢呋喃的溶液处理且于0℃搅拌2小时, 随后于室温搅拌20分钟。1.53g (5.542mmol) 4-碘苯甲酸乙酯于4ml 干四氢呋喃的溶液用导管移入450mg (0.3894mmol) 四-三苯膦钼于4ml 干四氢呋喃于0℃之悬浮液内。此混合物于0℃搅拌15分钟, 然后经由导管使用新制炔基氯化锌化合物溶液处理, 所形成的混合物于室温搅拌20小时。混合物用添加30ml 2N HCl 而淬熄且使用100ml 混合的己烷及100ml 醚萃取。合并有机萃液以饱和NaHCO₃及NaCl溶液洗涤, 干燥(MgSO₄)及浓缩而得褐色油。此油用中压液相层析(Waters 500; 2×硅胶预先充填物; 20% CH₂Cl₂ 于己烷) 纯化而得标题化合物, 呈灰黄色油。

PMR (CDCl₃): δ 1.05 (2CH₃, s), 1.35 (3H, t, J-7Hz), 1.5 (2H, m), 1.75 (CH₃, s), 2.0 (2H, m), 4.55 (2H, q, J-7Hz), 5.65 (1H, d, J-16.5 Hz), 6.7 (1H, d, J-16.5Hz), 7.4 (2H, d, J-8Hz), 7.9 (2H, d, J-8Hz).

以类似方式进行, 唯使用实施例1 制备的2-碘及3-碘同系物取代4-碘苯甲酸乙酯, 可制得对应之邻及间位化合物, 其PMR 资料为:

3-(4'(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯甲酸乙酯

- PMR(CDC1₃):δ 1.05

(2CH₃, s), 1.37 (3H, t, J-7Hz), 1.50 (2H, m), 1.75 (CH₃, s), 2.0 (2H, m), 4.33 (2H, q, J-7Hz), 5.65 (1H, d, J-16Hz), 6.66 (1H, d, J-16Hz), 7.32 (1H, t, J-8Hz), 7.55 (1H, dt, J-8, 1.6Hz), 7.9 (1H, dt, J-8, 1.6Hz), 8.07(1H, t, J 1.6Hz); 和。

2-[4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-

丁-3'-烯-1'-炔基 苯甲酸乙酯 - PMR(CDC1₃):δ

1.05(2CH₃, s), 1.42 (3H, t, J-7Hz), 1.47(1H, m), 1.60(1H, m), 1.78 (CH₃, s), 2.02 (2H, m), 4.4 (2H, q, J-7Hz), 5.76 (1H, d, J-16Hz), 6.73 (1H, d, J-16Hz), 7.32 (1H, td, J-7, 1.5Hz), 7.44 (1H, td, J-7, 1.5Hz), 7.56 (1H, dd, J-7, 1.5Hz), 7.94 (1H, dd, J-7, 1.5Hz);

以类似方式进行, 可制得如下各化合物:

4-(4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基) 苯基乙酸乙酯,

3-(4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基) 苯基乙酸乙酯。

2-(4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1-炔基) 苯基乙酸乙酯。

3-(4-(4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1-炔基) 苯基) 丙酸乙酯。

3-(3-(4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基) 苯基) 丙酸乙酯。

3-(2-(4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1-炔基) 苯基) 丙酸乙酯。

4-(4-(4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1-炔基)苯基)丁酸乙酯。

4-(3-(4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1-炔基)苯基)丁酸乙酯。

4-(2-(4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1-炔基)苯基)丁酸乙酯。

5-(4-(4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1-炔基)苯基)戊酸乙酯。

5-(3-(4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1-炔基)苯基)戊酸乙酯。

5-(2-(4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1-炔基)苯基)戊酸乙酯。

实施例4

4-(4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯甲酸

292mg (0.9056mmol) 4-(4'-(2'',6'',6''-三甲基-环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯甲酸乙酯于1ml 乙醇之溶液内在氩之下逐滴加入180mg (3.2mmol) KOH于2ml 乙醇及0.5ml 水的溶液。此混合物于室温搅拌18小时，冷却且以3N HCl酸化。所形成之沉淀溶解于醚内，醚溶液以饱和NaCl洗涤及浓缩而得固体，从甲醇/水中再结晶而得标题化合物，呈灰黄色固体。

PMR (CDCl_3): δ 1.05 (2CH₃, S), 1.47 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.78 (CH₃, S), 2.05 (2H, m), 5.78 (1H, d, J=16Hz), 6.78 (1H, d, J=16Hz), 7.58 (2H, d, J=8Hz), 8.02 (2H, d, J=8Hz).

以相同方式进行，唯以实施例3 所制备的化合物取代上述苯甲酸酯，可制得如下各化合物：

3-〔4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基〕苯甲酸，

2-〔4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基〕苯甲酸，

4-〔4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基〕苯基乙酸，

3-〔4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基〕苯基乙酸，

2-〔4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基〕苯基乙酸，

3-〔4-(4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯基〕丙酸，

3-〔3-(4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯基〕丙酸，

3-〔2-(4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯基〕丙酸，

4-〔4-(4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯基〕丁酸，

4-〔3-(4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯基〕丁酸，

4-〔2-(4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯基〕丁酸，

5-〔4-(4'-(2'',6'',6''- 三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯基〕戊酸，

5-〔3-(4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯基〕戊酸,

5-〔2-(4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯基〕戊酸,

6-〔4-(4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯基〕己酸,

6-〔3-(4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)己酸, 和

6-〔2-(4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯基〕己酸.

实施例5

4-(4'-(2'',6'',6''-三甲基环己-1''-烯基)-丁-3'-烯-1'-炔基)苯甲酰胺

48.8mg (0.1658mmol) 实施例4 及 1.3ml 0.14M (0.182mmol) 乙醇性 KOH 的混合物于室温搅拌 0.5 小时, 真空去除溶剂, 残渣溶解于 2ml 醚内, 用 1 滴二甲基甲酰胺处理, 冷却至 0℃, 然后使用 143mg (1.1mmol) 草酰氯处理。于 0℃ 搅拌 2 小时后, 混合物经过滤, 残渣以醚洗涤且将合并的有机溶液浓缩。残渣溶解于苯内, 冷却至 0℃ 且使用 1ml 浓 NH₄OH 逐滴处理。混合物于 0℃ 搅拌 2 小时, 以 25ml 水稀释及以醚萃取。醚萃液以饱和 NaCl 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 及真空浓缩而得标题化合物, 呈白色固体。

PMR(CDCl₃): δ 1.05 (2CH₃, s), 1.46 (1H, m), 1.6 (1H, m), 1.76 (CH₃, s), 2.05 (2H, m), 5.7 (1H, d, J-16Hz), 6.27 (2H, 宽 s), 6.72 (1H, d, J-16Hz), 7.5 (2H, d, J-8Hz), 7.76 (2H, d, J-8Hz).

以类似方式进行, 依实施例4 所制备的化合物可转成其对应之酰胺。