



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I701239 B

(45) 公告日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 11 日

(21) 申請案號：108109957

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 22 日

(51) Int. Cl. :

*C07D213/46 (2006.01)**C07D405/12 (2006.01)**C07D409/12 (2006.01)**A61K31/44 (2006.01)**A61K31/443 (2006.01)**A61K31/4427(2006.01)**A61P17/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2018/04/26

中國大陸

201810386572.6

(71) 申請人：大陸商嘉興維眸生物科技有限公司 (中國大陸) VIVAVISION BIOTECH, INC. (CN)

中國大陸

(72) 發明人：沈 旺 (US)；劉鵬飛 (CN)；朱晉平 (CN)；羅秋平 (CN)；柯平波 (CN)；劉宇飛 (CN)；沈基達 (CN)

(74) 代理人：閻啓泰；林景郁

(56) 參考文獻：

CN 103748073A

WO 99/23075A1

A facile synthesis of novel tricyclic 4-pyridones, Tetrahedron Letters 55 (2014) 7194-7197。

審查人員：徐永任

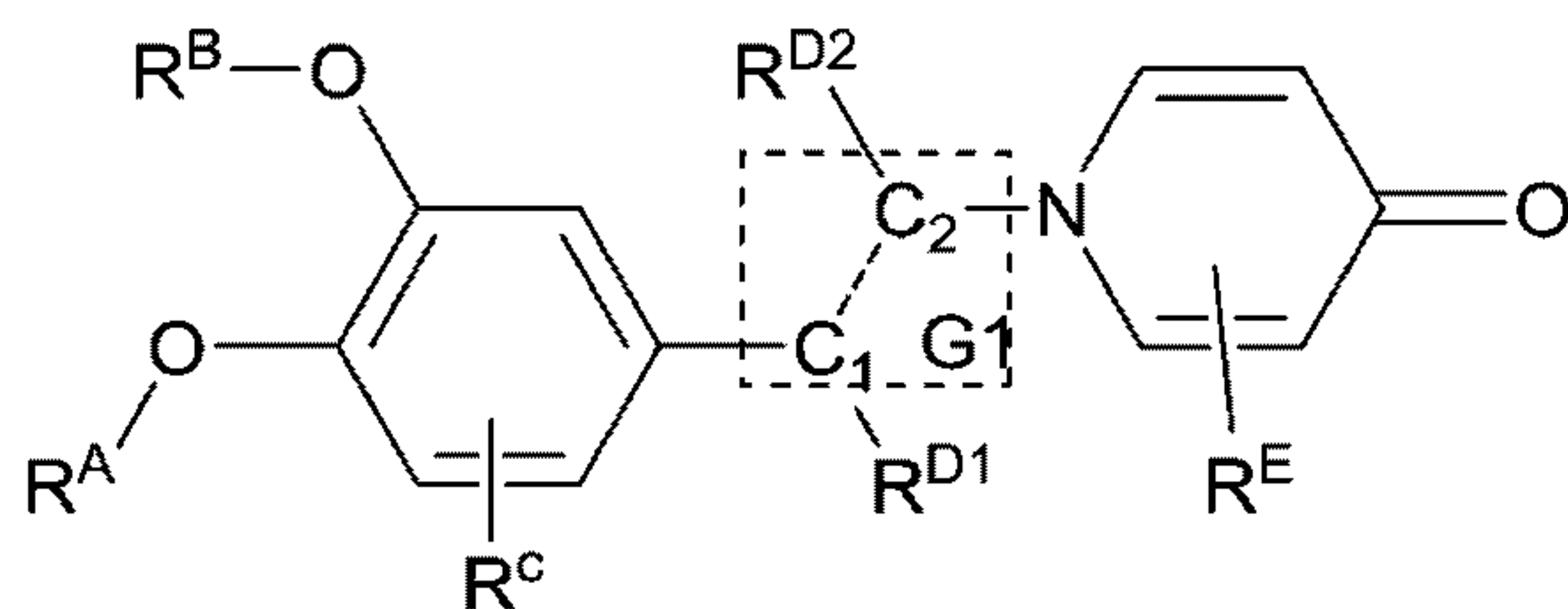
申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 148 頁

(54) 名稱

一種抗炎化合物及其製備和應用

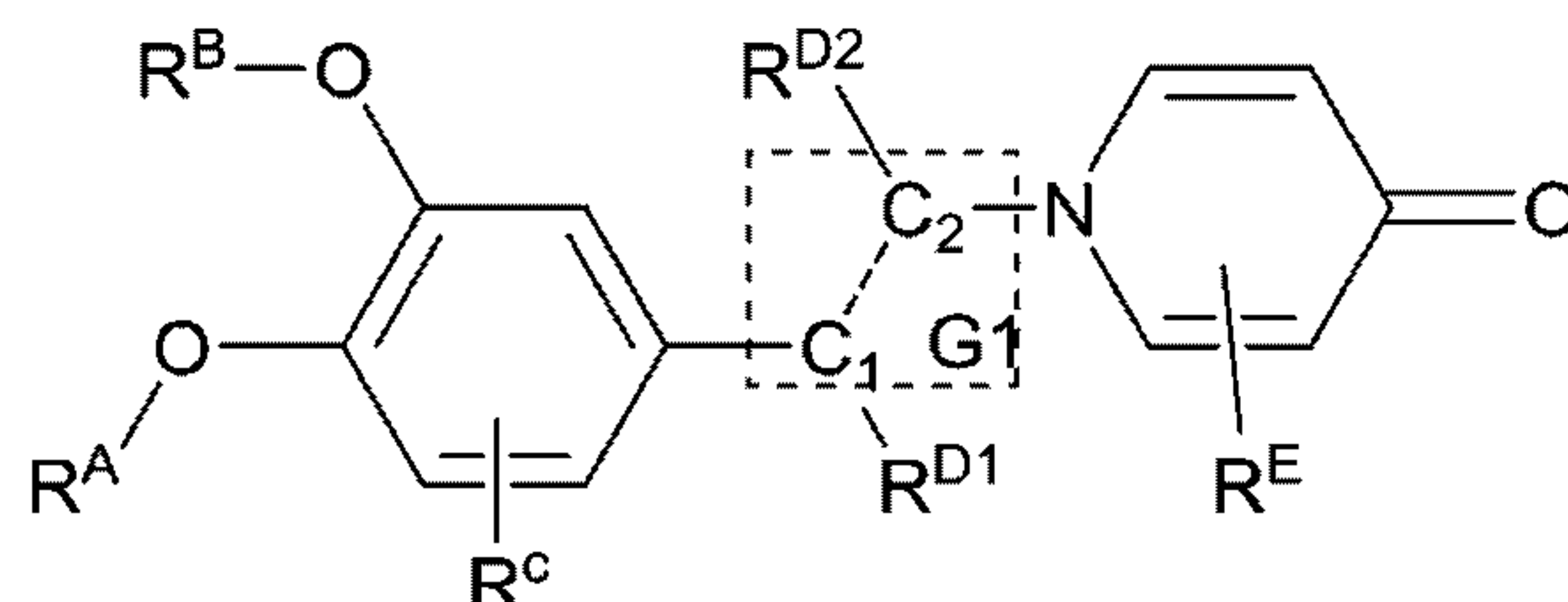
(57) 摘要

本發明提供了一種抗炎化合物，其特徵在於，為如下結構所示的化合物：



該化合物為對自身免疫啟動很重要的靶點，對 PDE4 有很強抑制作用，容易穿透皮膚，係很容易降解的新型抗炎化合物。

特徵化學式：





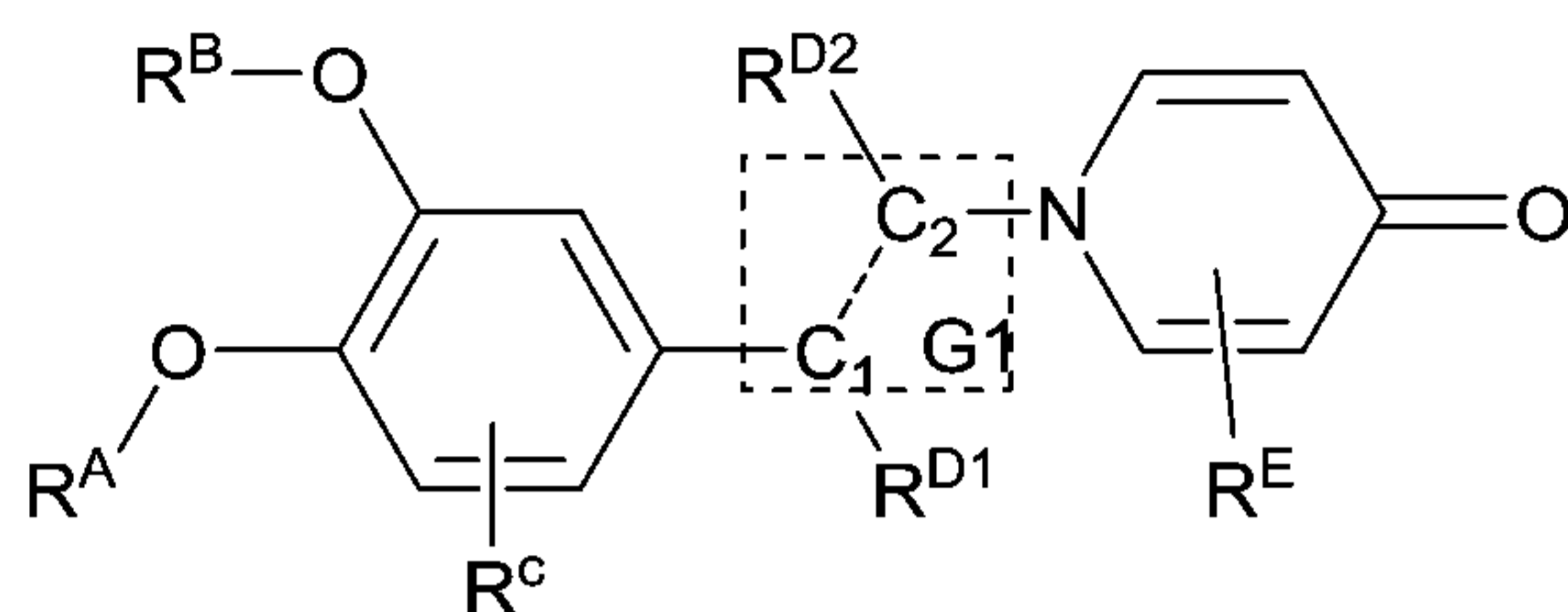
I701239

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 一種抗炎化合物及其製備和應用

【中文】

本發明提供了一種抗炎化合物，其特徵在於，為如下結構所示的化合物：



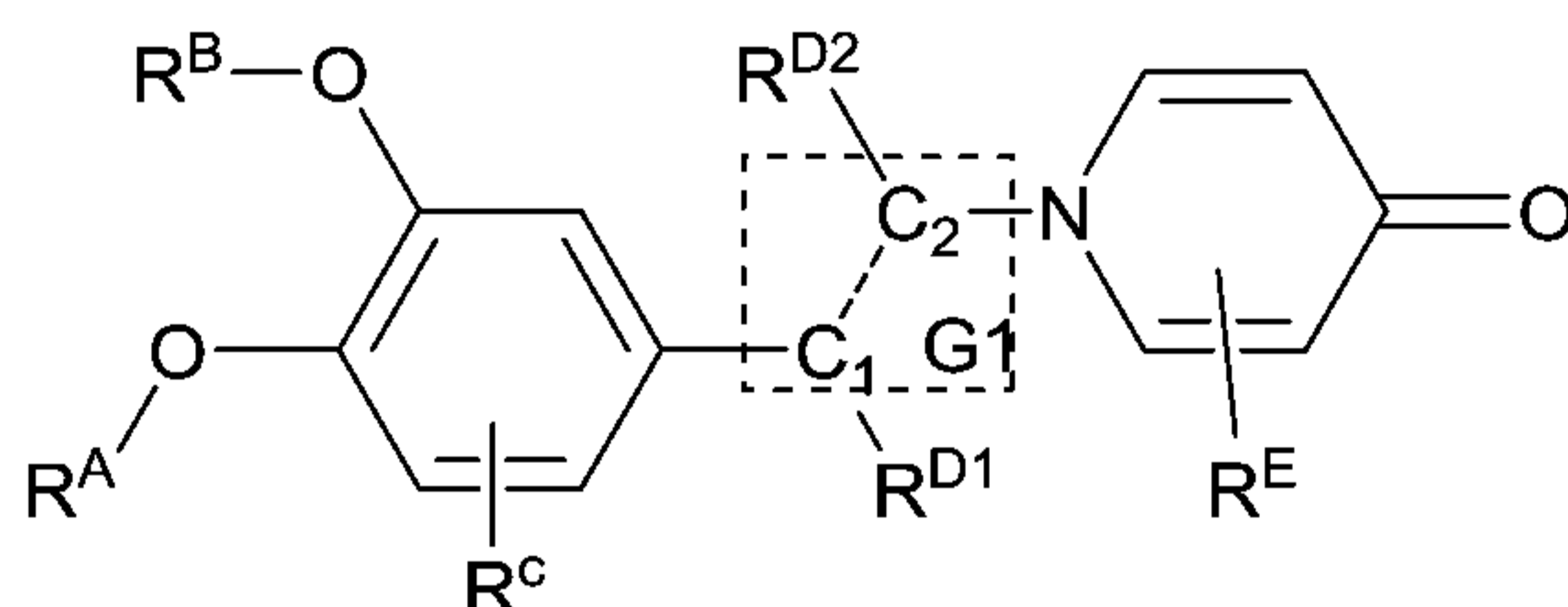
該化合物為對自身免疫啟動很重要的靶點，對PDE4有很強抑制作用，容易穿透皮膚，係很容易降解的新型抗炎化合物。

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 一種抗炎化合物及其製備和應用

### 【技術領域】

【0001】 本發明涉及醫藥化學領域，具體地，涉及一種抗炎化合物及其製備方法和在治療乾眼症上的應用。

### 【先前技術】

【0002】 人自身免疫系統的炎症為很多人體疾病的主要因素。患有變性病的人通常在其血液中展示出過量水平的促炎調節劑。一類這樣的促炎調節劑為細胞因子。細胞因子又可以分成3類：促炎因子(包括IL-1，IL-1 $\beta$ ，IL-2，IL-3，IL-6，IL-7，IL-9，IL-12，IL-17，IL-18，IL-23，TNF-alpha，和 IFN-gamma；抗炎因子(IL-4，IL-10,IL-11，IL-13和TGF- $\beta$ )；和趨化因子(IL-8, Gro-a，MIP-1, MCP-1,ENA-78和RANTES)。

【0003】 在許多炎症情況中，促炎細胞因子，尤其是TNF-，IL-1 $\beta$ 和IL-6以及抗炎細胞因子IL-10表現出在各種炎症相關疾病發病機制中起重要作用且由此可以用作潛在的治療劑。例如，在炎症相關疾病中觀察到了促炎細胞因子(TNF-，IFN,IL-1，IL-2, IL-6和IL-12)和趨化因子(IL-8，MCP-1和RANTES)水平升高，諸如濕疹，銀屑病，腸炎，格雷夫茲病和橋本氏甲狀腺炎，它們的可溶性TNF受體，IL-1受體拮抗劑和抗炎細胞因子IL-10平行增加。已經證實IL-10在體外LPMC培養物和患者體內抑制促炎細胞因子產生增加。

【0004】 磷酸二酯酶(PDE)的同功酶通過調節環核苷酸水平而涉及細胞信號傳導級聯的調節。迄今為止，已經鑒定了11種PDE同功酶基因家族。這些同功酶的區別在於它們的細胞分佈和生化功能。在異位性皮膚炎患者，特別是兒童的白細胞中，發現了較高的PDE4活性(Butle，JM等，J. Allergy

Clin.Immunol.1983 , 71 : 490-497)。PDE4是炎性細胞，如單核細胞和單核細胞衍生的巨嗜細胞(Gantner等Br. J. Pharmacol.,1997 , 121 : 221-2317)、嗜酸性粒細胞(Dent等 , J. Pharmacol. Exp. Ther. , 1994 , 271 : 1167-1174)和B淋巴細胞(Cooper等 , J. Invest. Dermatol. , 2985 , 84 : 477-482)中的主要同功酶。PDE4抑制劑通過增加胞內cAMP水平而顯示出非常強的抗炎作用。通過抑制cAMP降解，PDE4抑制劑可調節胞內功能(例如，減弱過氧化物的產生)和基因轉錄(例如，抑制炎性細胞因子的合成和/或釋放)。因為PDE4也在角質形成細胞中表達，因此這些細胞可成為使用PDE4抑制劑控制皮膚炎性疾病的其它可能的藥理學的靶點。

**【0005】** PDE4抑制劑可用於和嗜酸性粒細胞活性有關的疾病，特別是炎性氣管疾病，如支氣管哮喘、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、異位性皮炎、濕疹、過敏性皮膚血管炎、炎症和增生性皮膚病，如牛皮癬或角化病中。這些化合物可能的給藥形式是口服、透皮、局部、吸入和鼻內製劑。

**【0006】** 治療炎症相關疾病的手段在近年來已經部分發生了很大的改變。由於病患和醫生更加對這些疾病嚴重性的關注，更因為對細胞因子在其免疫發病機制中的重要作用理解，很多針對細胞因子的藥物進入臨床，部分進入市場，治療這自身免疫系統相關的病。大部分努力集中於靶向TNF- $\alpha$ 和IL-1，目前已有諸多藥物在市場上銷售。如針對TNF- $\alpha$ 抑制劑：etanercept，(Enbrel，依那西普)，infliximab (Remicade，英夫利昔單抗)和adalimumab (Humira，阿達木單抗)，certolizumab pegol (Cimzia) 用於治療風濕性關節炎，銀屑病和刺激性腸炎等免疫系統相關的疾病；另外針對 IL-1 (Anakinra (Kineret)); IL-4 (dupilumab (Dupixent))，IL-6 (tocilizumab (Actemra)和siltuximab (Sylvant))，或IL-12/IL-23 (Ustekinumab，(Stelara))靶點的幾種藥物，抑制T免疫細胞的 Alefacept (Amevive,阿來法塞)等)，治療多種免疫性疾病。

【0007】 但是，這些單抗類生物製劑用於系統給藥，病患免疫力被抑制，會產生感染，或其他系統性副作用。因此這些藥物在臨床上被批准用於中到重度的病人。銀屑病，濕疹病患大多數是輕度-中度，因此這些藥物並不能幫助他們。

【0008】 PDE4的抑制劑crisaborole在濕疹（又稱過敏性皮炎，或異位性皮炎，或特應性皮炎）臨床三期實驗中（研究專案編號分別為 AD-301和AD-302）證明了其治療兒童及成人輕度至中度濕疹有效性和安全性（Paller AS等，J Am Acad Dermatol. 2016;75(3):494-503）。PDE4是一種濕疹炎症性細胞因子產生的關鍵調節點，主要通過降解環磷酸腺苷而起作用。在濕疹患者循環的炎症細胞中，PDE4活性增加，且體外試驗顯示，單核細胞中的PDE4受抑制後，促炎症反應的細胞因子釋放減少。

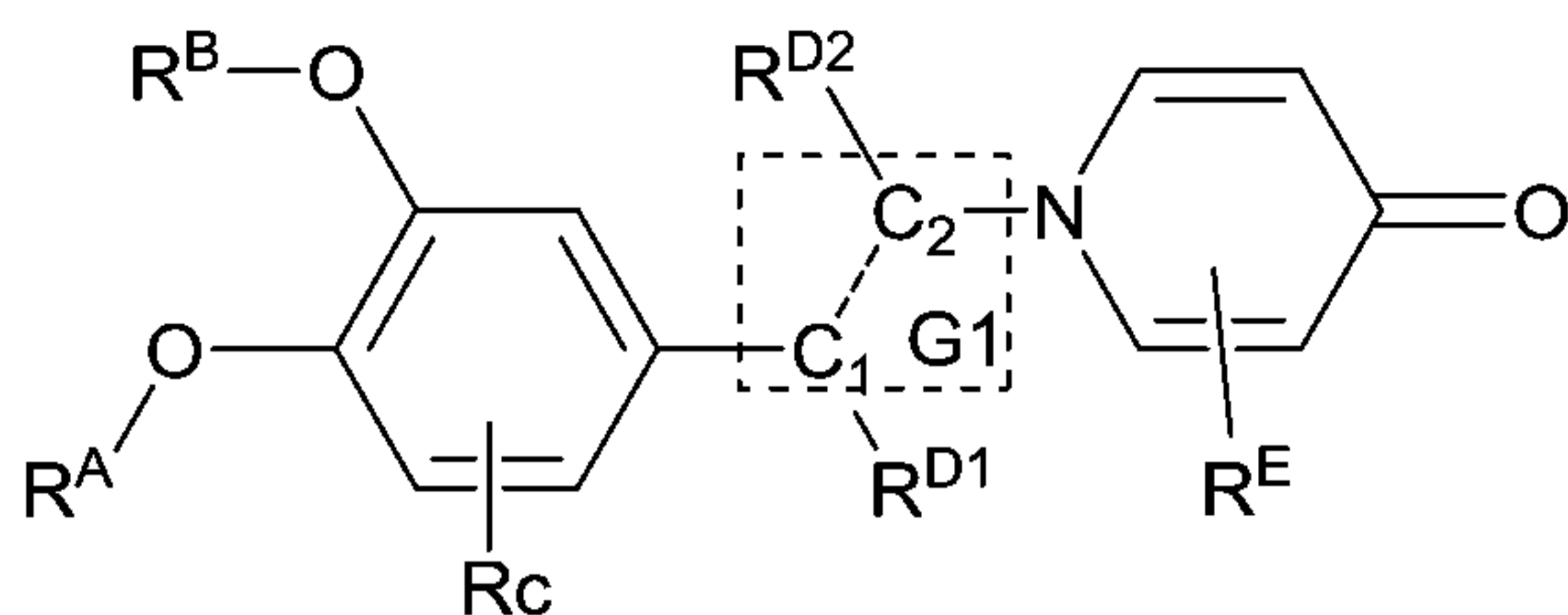
【0009】 Crisaborole被證明有很好的安全性，但臨床效果有限，臨床對濕疹只比空白對照效果提高百分之十左右。還有很大一部分病人（約百分之五十）不能得益於crisaborole。Crisaborole可能是因為其活性比較低（酶抑制活性在約100nM，抑制細胞因子釋放的細胞活性在約500 nM），其對銀屑病治療臨床效果不顯著(未得到批准使用)。

【0010】 由此可以發現，濕疹和銀屑病現有藥物尚不能滿足病人，特別是大多數輕-中度病人的需求，仍然有研發更有效，安全的局部用藥，來治療大多數輕-中度皮膚炎症疾病（如銀屑病，濕疹等）。

#### 【發明內容】

【0011】 本發明提供一種新型的對自身免疫啟動很重要的靶點，對PDE4有很強抑制作用，容易穿透皮膚，係很容易降解的新型抗炎藥物。

【0012】 本發明提供了一種抗炎化合物，其特徵在於，為如下結構所示的化合物：

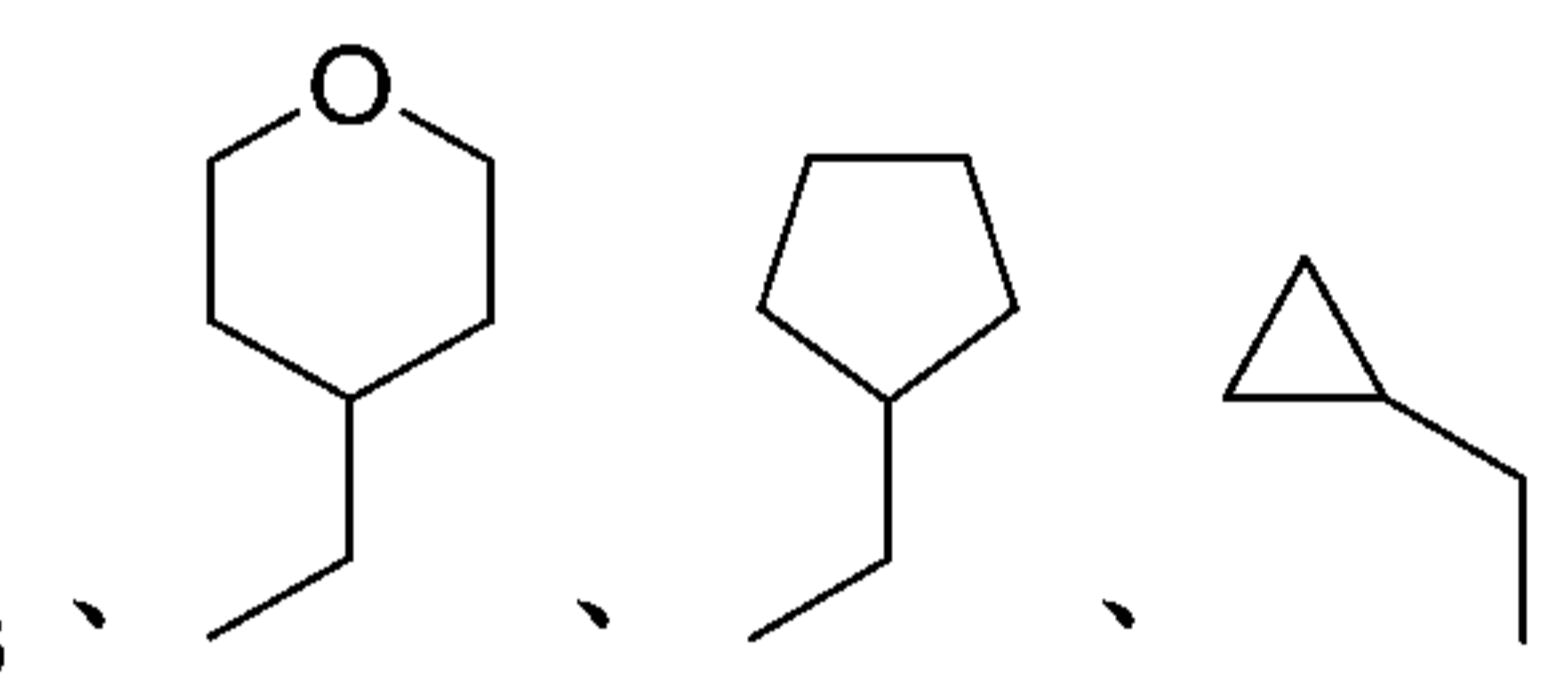


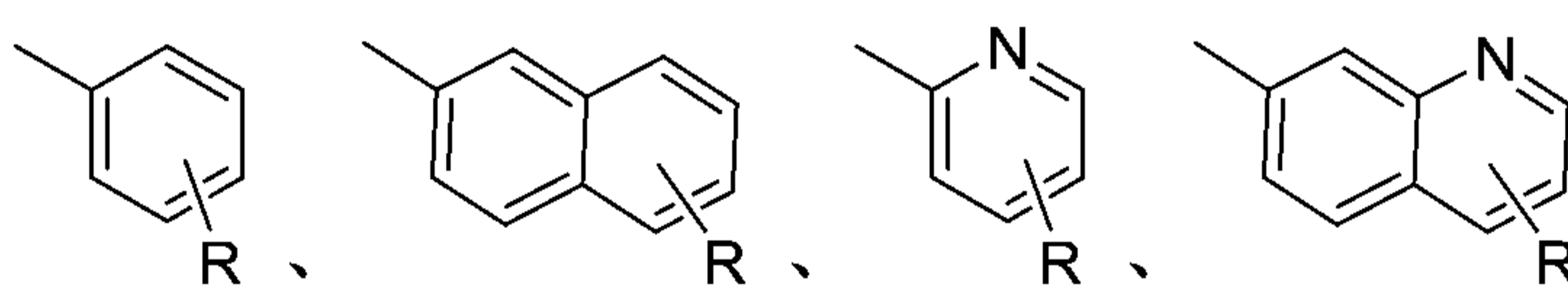
其中， $R^A$ 為氫、烷基、芳基，以及上述基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、環烷基、芳基、鹵素所取代；

上述烷基為碳原子數為1-15的烷基，一般指通式為 $C_nH_{2n+1}$ -的基團，優選為n不大於6的直鏈或支鏈烷基；

上述芳基可選自任何碳原子數為5-24的純碳環或雜環的芳香類基團，如：環戊二烯基、苯基、萘基、喹啉基、吡咯基、吡啶基、呋喃基等。

上述「基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基（多指碳原子數不大於10的烷基團）、環烷基（三元、四元、五元、六元、七元環均可）、雜環烷基（氮雜/硫雜/氧雜的三元/四元/五元/六元/六元/七元環均可）、芳基（多指碳原子數為5-20的芳香基團）、鹵素（氟、氯、溴、碘）所取代」指，如：- $CH_2Cl$ 、- $CH_2CH_2Cl$ 、- $CH_2(Br)CH_3$ 、- $CH_2CH_2F$ 、- $CHF_2$ 、- $CH(CH_3)CHF_2$ 、

- $CH(Ph)CH_3$ 、、- $CH_2Ph$ 等烷基上的氫被取代的形式；

還如：等芳香上的氫被取代的

形式，R為芳香環上任一或任幾取代的烷基（多指碳原子數不大於6）、環烷基（多指三元環、四元環、五元環和六元環，此類環烴可以為雜環烴）、芳基（多指碳原子數為5-20的芳香基團，此類芳香環可以為雜環芳香烴）、鹵素。

$R^B$ 為氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、烯基、炔基，以及上述基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、鹵素所

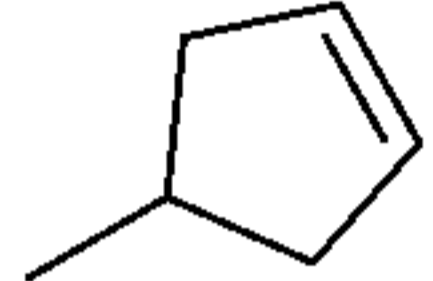
取代，以及上述基團中的一個或多個碳原子為硫、亞磺、磺、磺醯基所取代；  
或 $R^B$ 為羥基保護基；



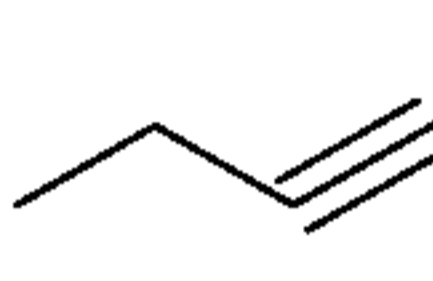
上述烷基同於 $R^A$ 的定義；

上述芳基同於 $R^A$ 的定義；

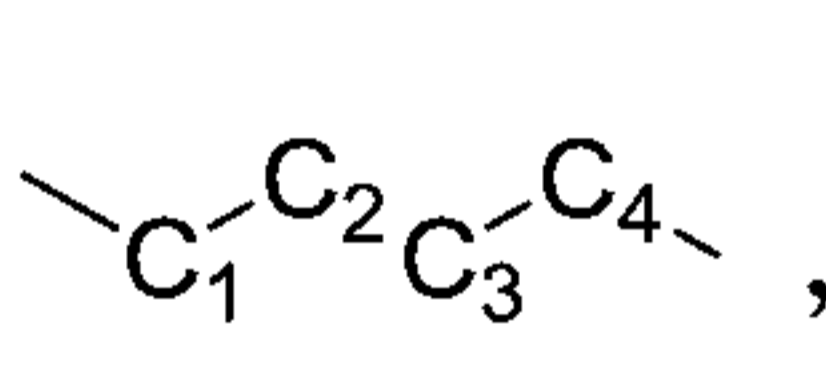
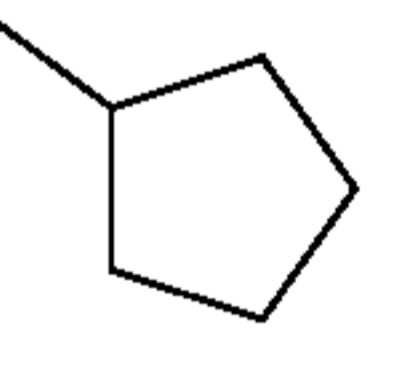
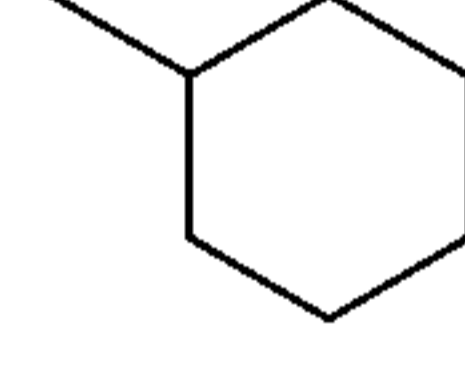
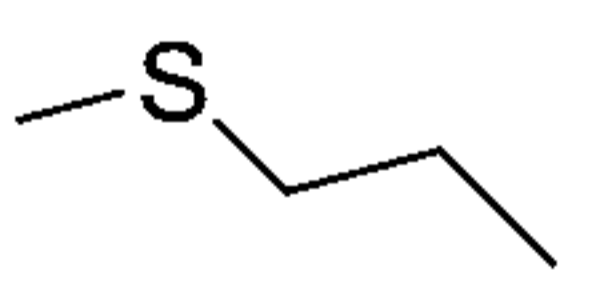
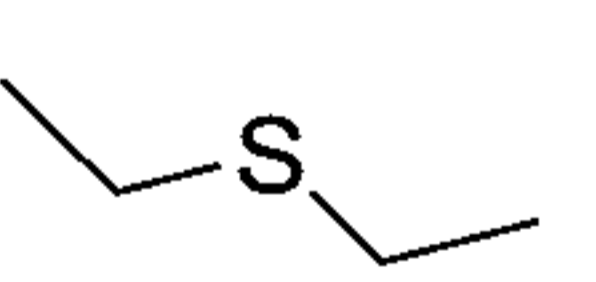
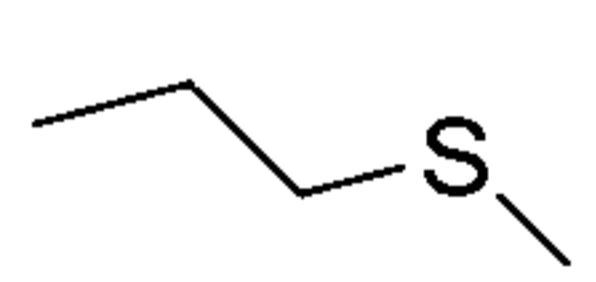
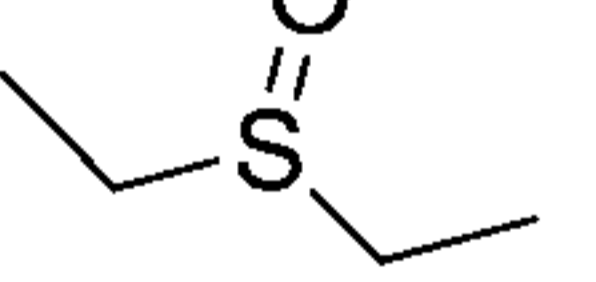
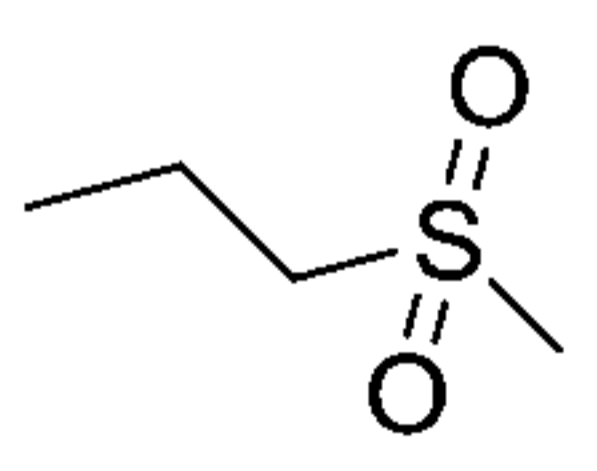
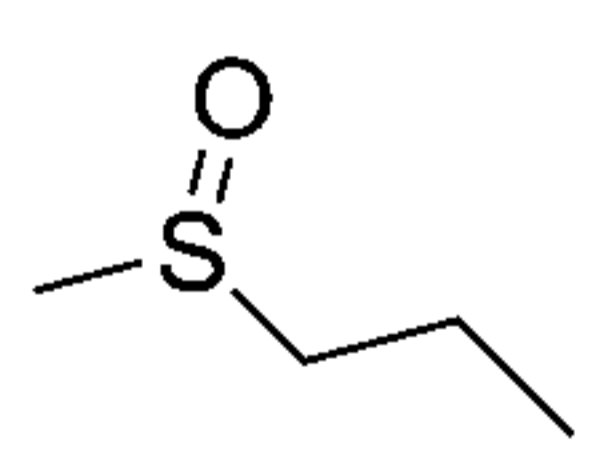
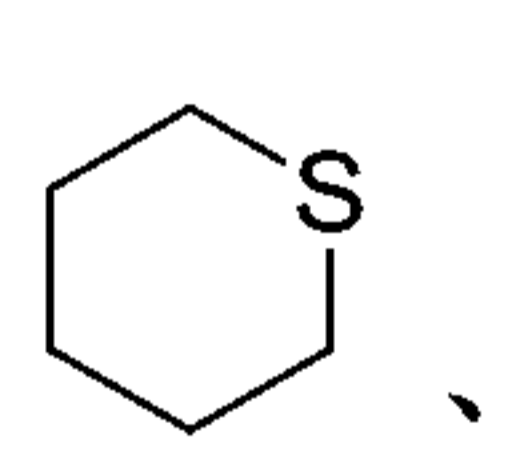
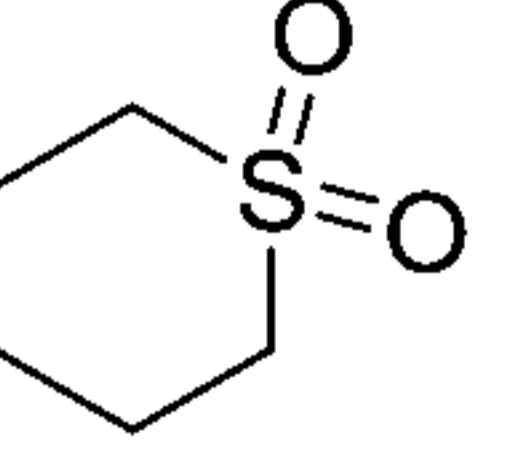
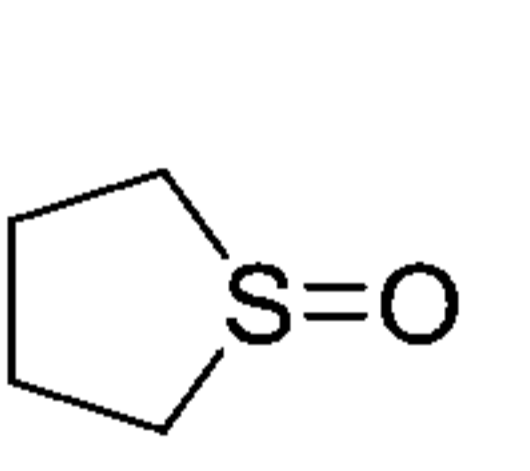
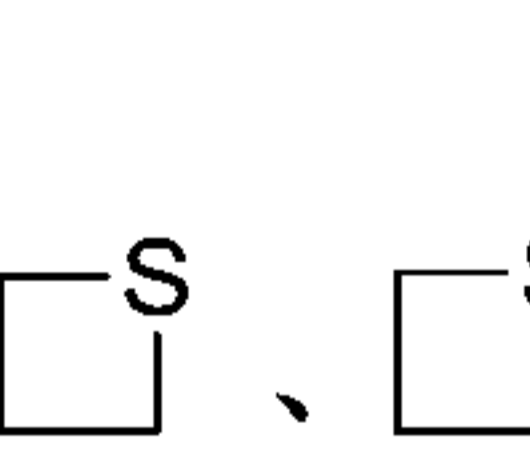
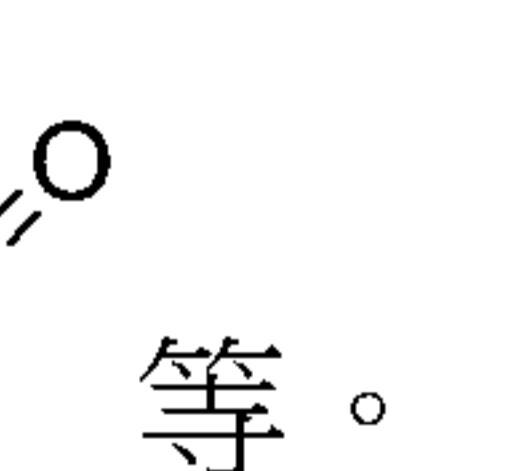
上述環烷基指三元環、四元環、五元環或六元環；

上述雜環烷基指氧/氮/硫雜的三元環、四元環、五元環或六元環；

上述烯基可選自碳原子數為2-10的支鏈或支鏈烯基，如：乙烯基（ $=$ ）、  
2-丙烯基（ $-\text{CH}_2=$ ）、2-丁烯基（ $-\text{CH}_2=$ - $\text{CH}_3$ ）、3-丁烯基（ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2=$ ）、  
環戊烯基（）等；

上述炔基可選自碳原子數為2-10的支鏈或支鏈炔基，如：乙炔基  
（）、2-丙炔基（）、等；

上述「基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、鹵素」所取代意思同於 $R^A$ 。

上述「基團中的一個或多個碳原子為硫、亞磺、磺、磺醯基所取代」指如下形式，，，等結構上的一個或多個碳 $C_1$ 、 $C_2$ 等變為S或（S=O）或（O=S=O），如：，，，，，，，，，，等。

上述羥基保護基指，保護劑與羥基反應後將羥基轉變為矽醚、苄醚、甲醚、烯丙基醚等形式，使其不受氧化、還原等反應的影響。

$R^C$ 為氫、烷基、鹵素、烷氧基、氰基；

上述烷基可選自碳原子數為1-20的支鏈或支鏈烷基；

上述的烷氧基指-O-R的形式，其中R可以為碳原子數為1-20的支鏈或直鏈烷基；

R<sup>D1</sup>為氫、氧、氮、羥基、氰基、氨基、胺基、烷基、芳基、酯基、羧基、炔基、烯基，以及上述基團中與碳原子/氧原子（指-OH中的氫）/氮原子（指-NH<sub>2</sub>，-NH（R），=NH中的氫）相接的氫中的一個或多個為烷基、環烷基、炔基、烯基、芳基、鹵素、磺醯基、亞磺基、醚基所取代，以及上述基團中的一個或多個碳原子為硫、亞磺、磺、磺醯基所取代；

上述烷基同於R<sup>A</sup>的定義；

上述氨基指-NH<sub>2</sub>；

上述胺基指  $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -N \\ | \\ R_2 \end{matrix}$  所代表的形式，其中，R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>可以為任一的取代基，如：烷基、芳基等。

上述芳基同於R<sup>A</sup>的定義；

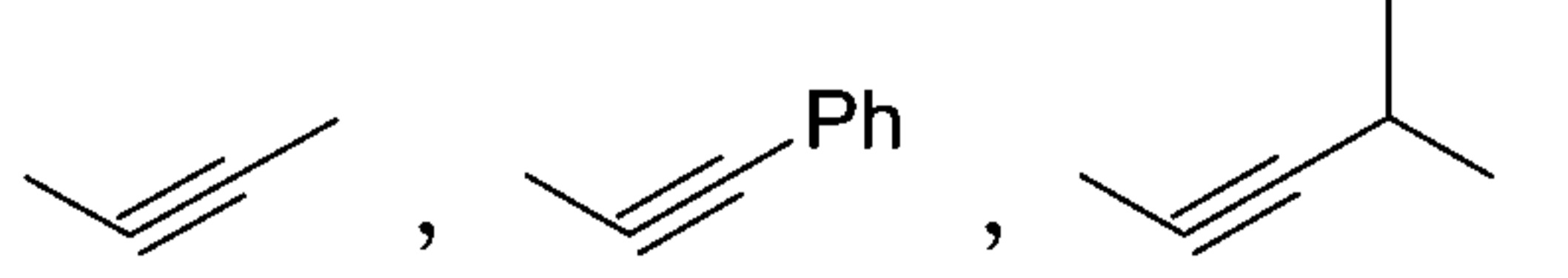
上述烯基同於R<sup>B</sup>的定義；

上述炔基同於R<sup>B</sup>的定義；

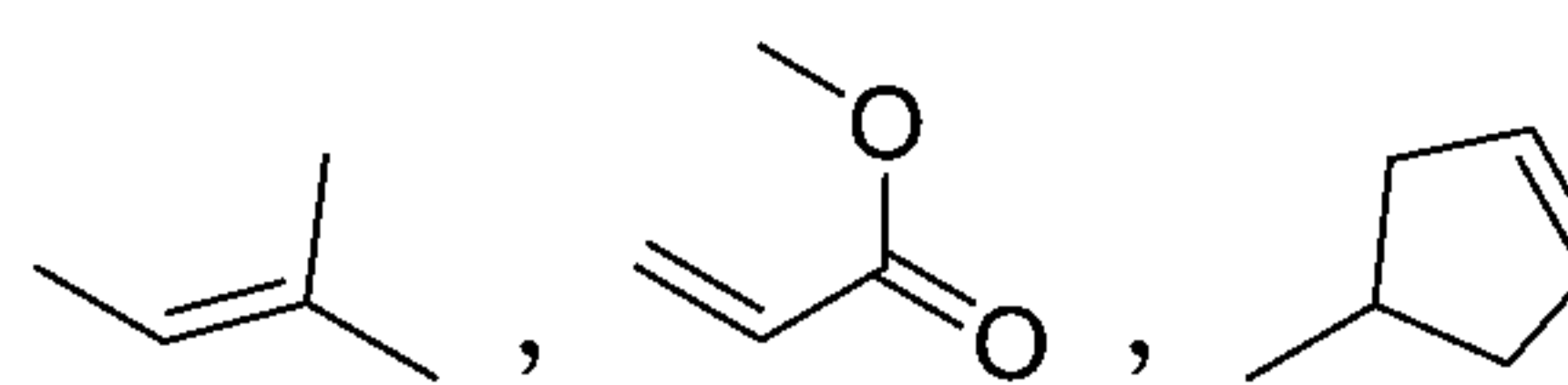
上述酯基指  $\begin{matrix} O \\ || \\ -O \\ | \\ R \end{matrix}$  所代表的形式，其中，R為烷基、環烷基、雜環烷基、芳香基、雜芳基等；

上述烷基同於R<sup>B</sup>的定義；

上述芳基同於R<sup>B</sup>的定義；

上述「基團中與碳原子/氧原子/氮原子相接的氫中的一個或多個為烷基、環烷基、炔基、烯基、芳基、鹵素、磺醯基、亞磺基、醚基所取代」中關於烷基、環烷基、芳基、鹵素的定義同於R<sup>A</sup>的定義，關於炔基一般指碳原子數不大於20的炔基取代基，其表現形式可以為：；關於烯基一般指碳原子數不大於20的炔基取代基，其表現形式可以



為：等；關於醚基一般指碳原子不大於20的醚基，如(-O-R)所示的形式；

上述「基團中的一個或多個碳原子為硫、亞碲、碲、磺醯基所取代」同於 $R^B$ 的定義；

$C_1-R^{D1}$ 鍵為單鍵、雙鍵（ $C=O$ ， $C=N$ 等形式）；

$R^{D2}$ 為氫、氰基、烷基、環烷基、芳基、酯基、羧基，以及上述基團中與碳原子/氧原子/氮原子相接的氫中的一個或多個為烷基、環烷基、炔基、烯基、芳基、鹵素、磺醯基、亞碲基、醚基所取代；

上述氨基、胺基、烷基、環烷基、芳基、酯基、「上述基團中與碳原子/氧原子/氮原子相接的氫中的一個或多個為烷基、環烷基、炔基、烯基、芳基、鹵素、磺醯基、亞碲基、醚基所取代」的定義同於 $R^{D1}$ 。

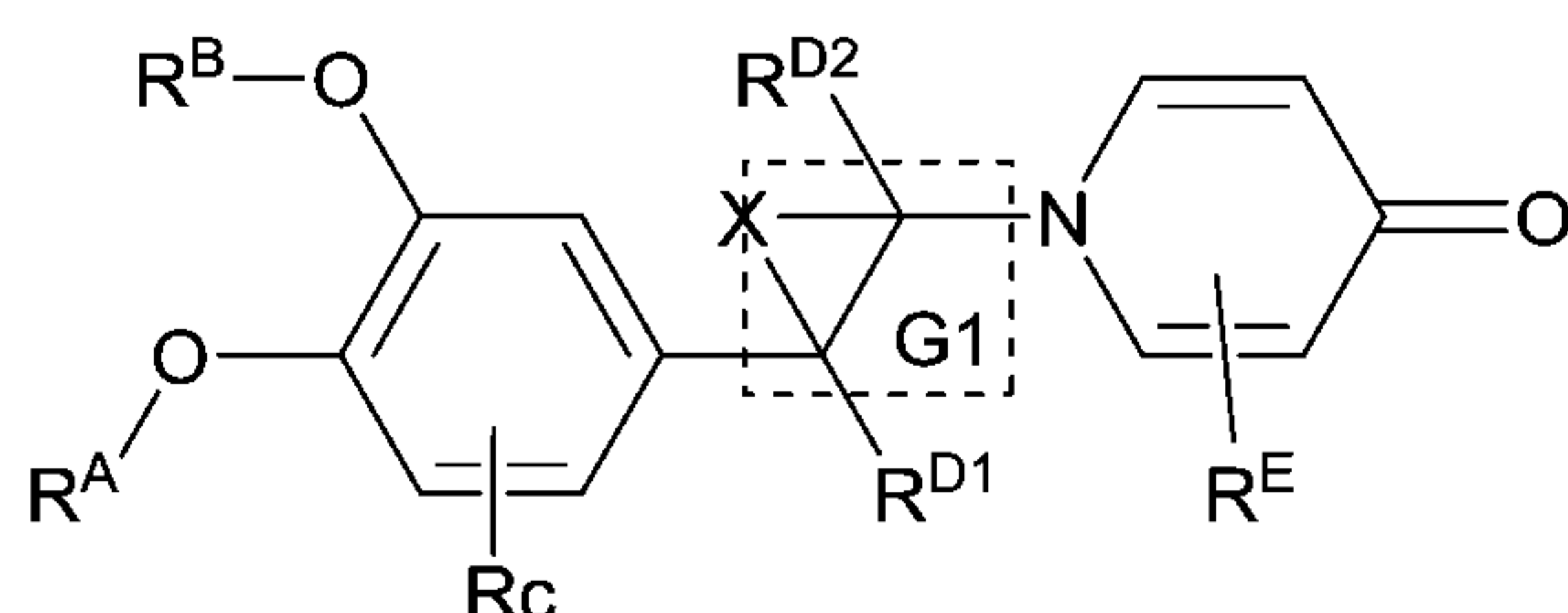
$G1$ 為包括 $C_1$ 和 $C_2$ 的單鍵、雙鍵或環；

上述環可以為 $C_1$ 和 $C_2$ 雙鍵的開環產物，如：環丙烷、環氧丙烷等；也可以為順丁二烯、環戊烯等含雙鍵或三鍵的化合物與 $C_1=C_2$ 的雙鍵的成環反應產物。

$R^E$ 為 $G1$ 的吡啶酮環上的與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、芳基、氰基、鹵素所取代。

上述烷基、芳基和鹵素同於 $R^A$ 中的定義。

【0013】 進一步地，本發明提供的一種抗炎化合物，還具有這樣的特點：即、上述 $G1$ 為三元環，具體結構如下所示：



其中，X為碳、氧、氮、硫。

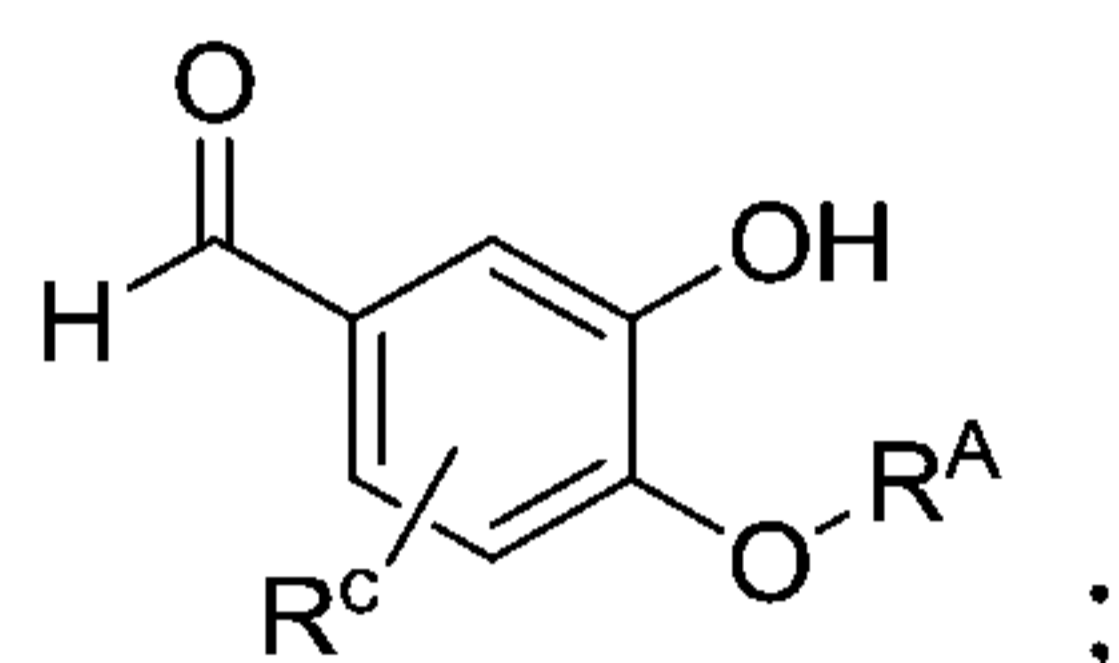
此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、由3-羥基苯  
 甲醛衍生物A為起始，經羥基氫被R<sup>B</sup>基團取代後獲得中間產物B；

中間產物B在三甲基氰矽烷的作用下獲得中間產物C；

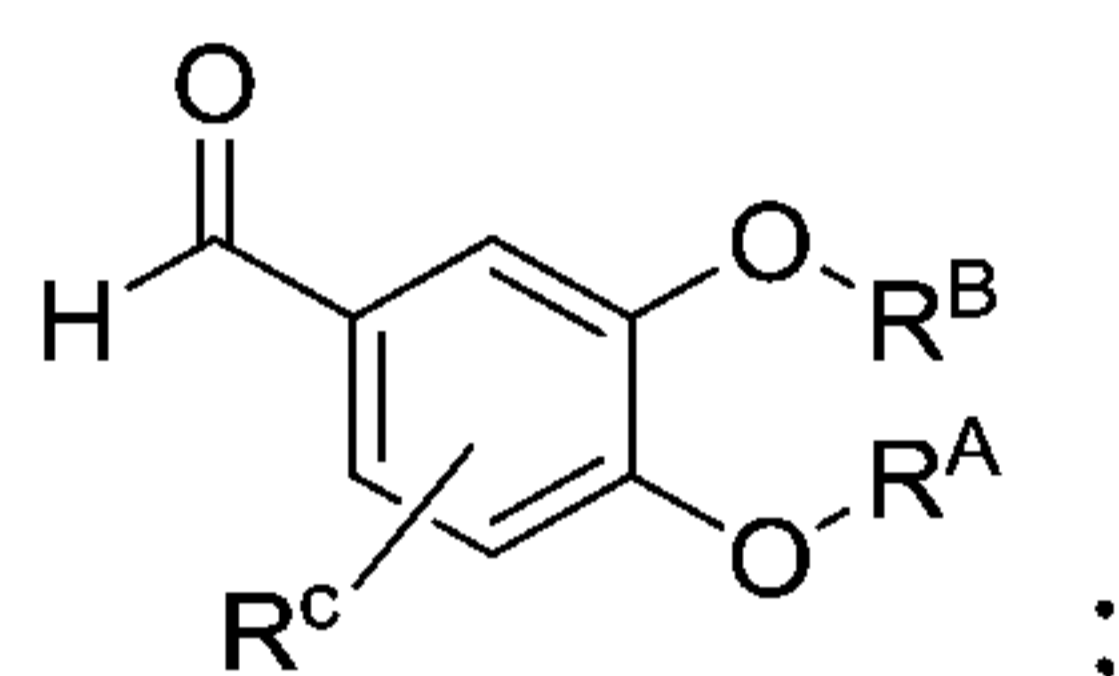
中間產物C經還原獲得帶氨基的中間產物D；

中間產物D上的氨基與六元含氧環合物反應得到A類目標產物；

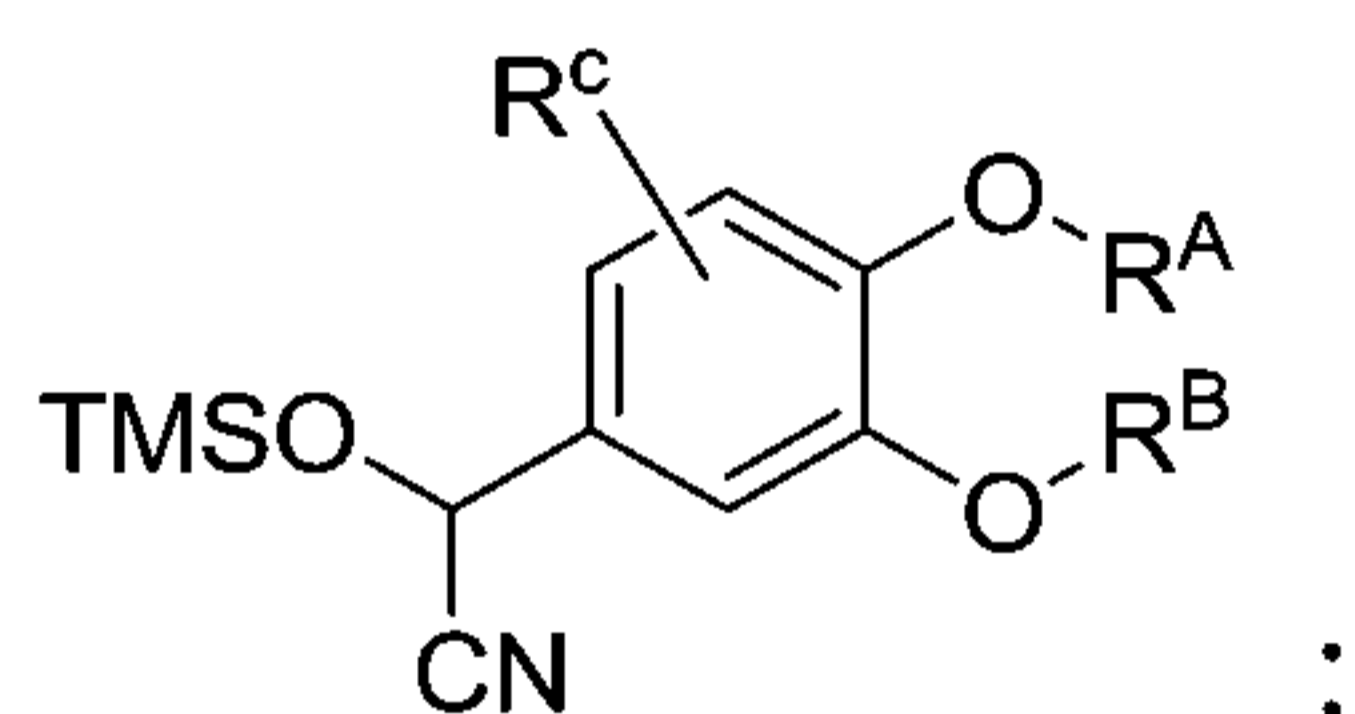
其中，上述3-羥基苯甲醛衍生物A為如下結構所示的化合物：



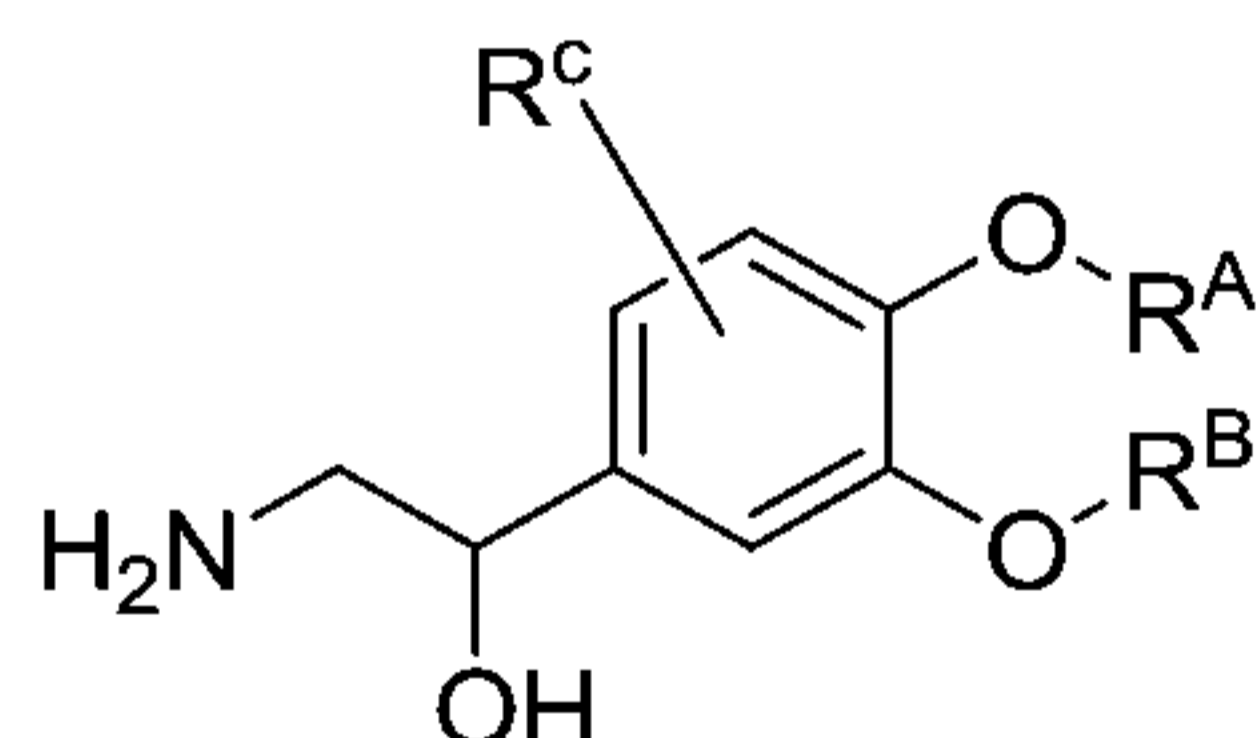
上述中間產物B為如下結構所示的化合物：



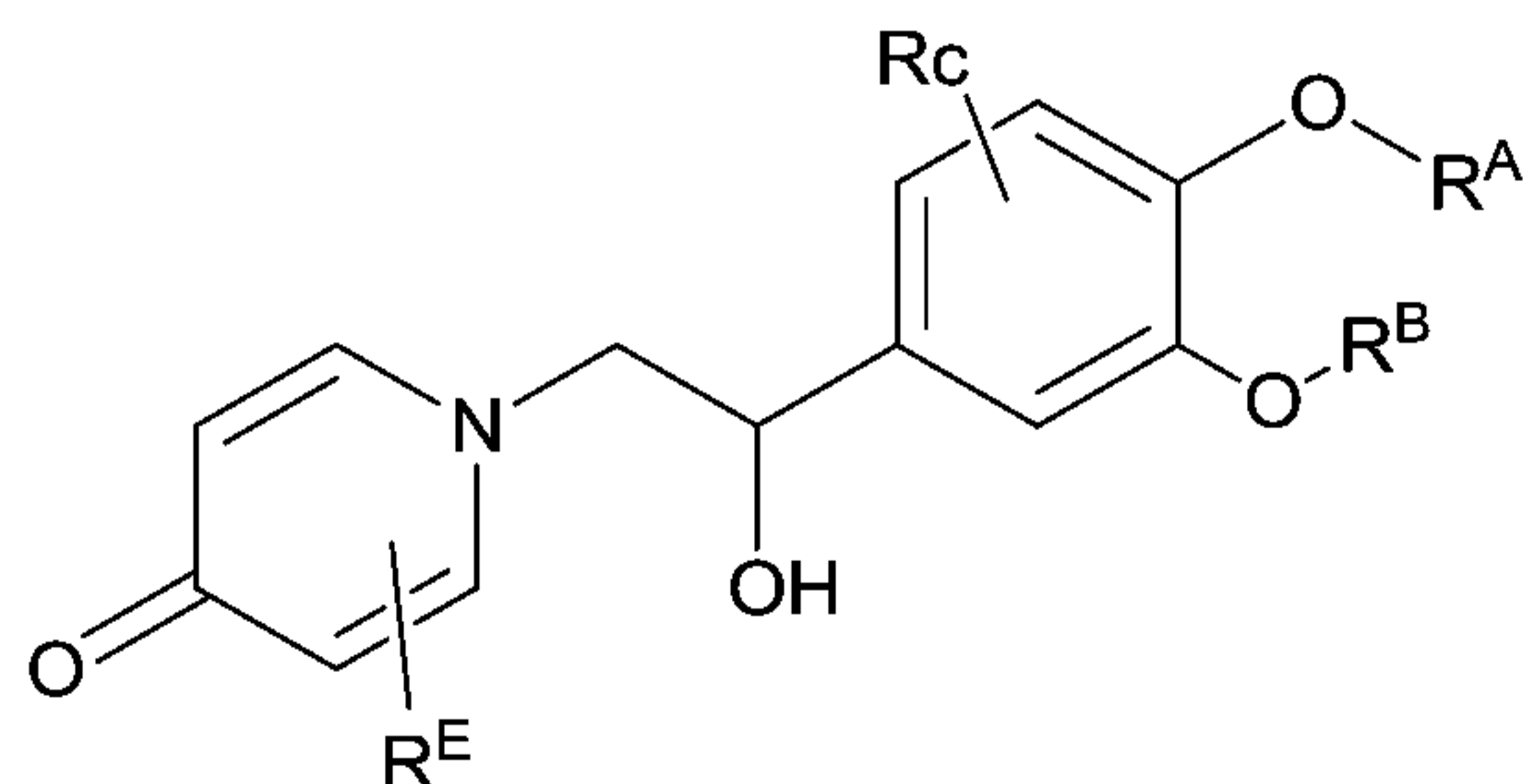
上述中間產物C為如下結構所示的化合物：



上述中間產物D為如下結構所示的化合物：

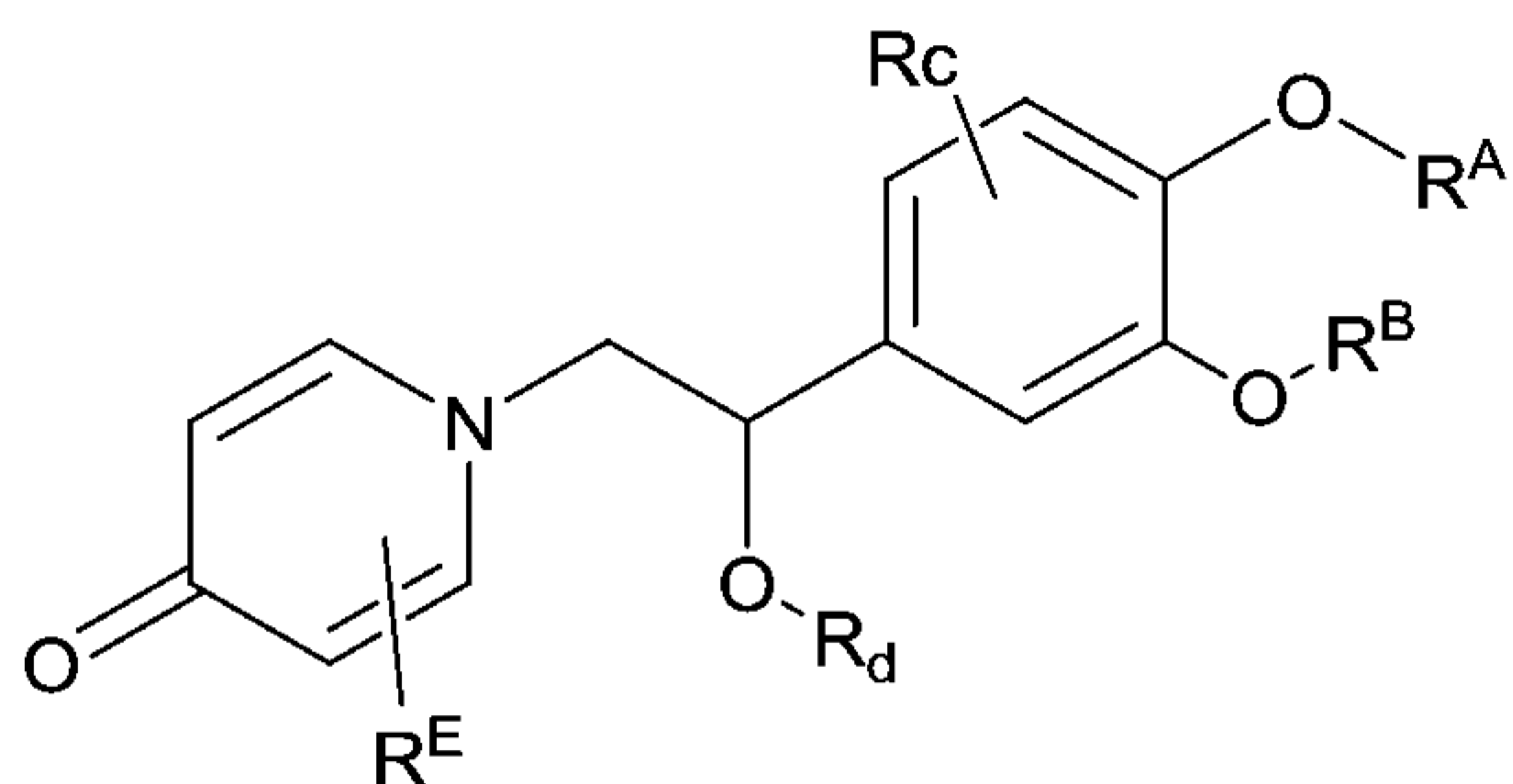


上述A類目標產物為如下結構所示的化合物：



【0014】 此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、採用上述的A類目標產物，將其苯環上的羥基經加成/取代反應獲得A-1類目標產物；

上述 A-1 類目標產物為如下結構所示的化合物：

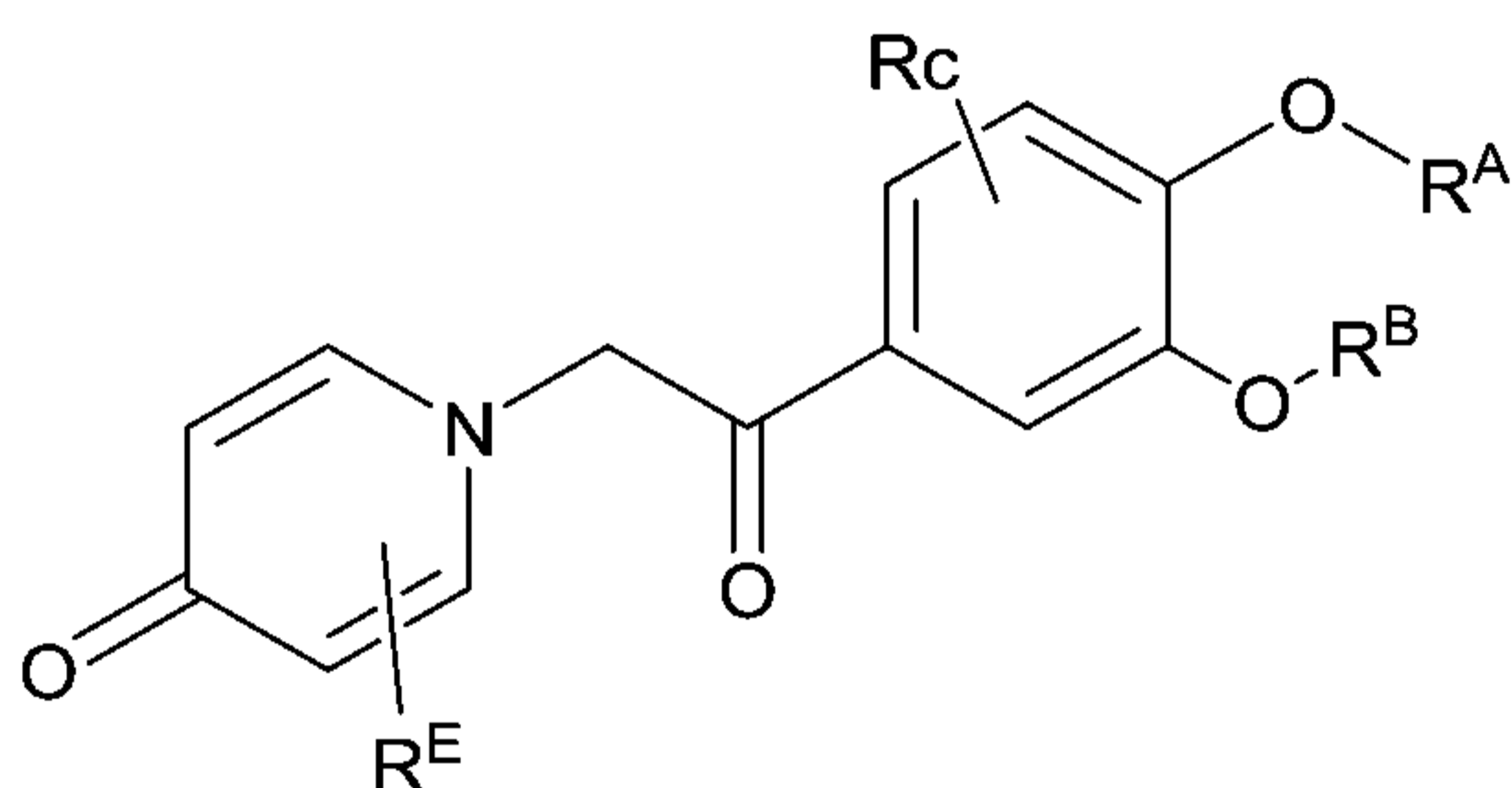


；

其中， $R_d$  為烷基、環烷基、酯基，以及上述基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、炔基、烯基、環烷基、芳基、鹵素、羥基、硫基、氰基、硫烷基所取代。

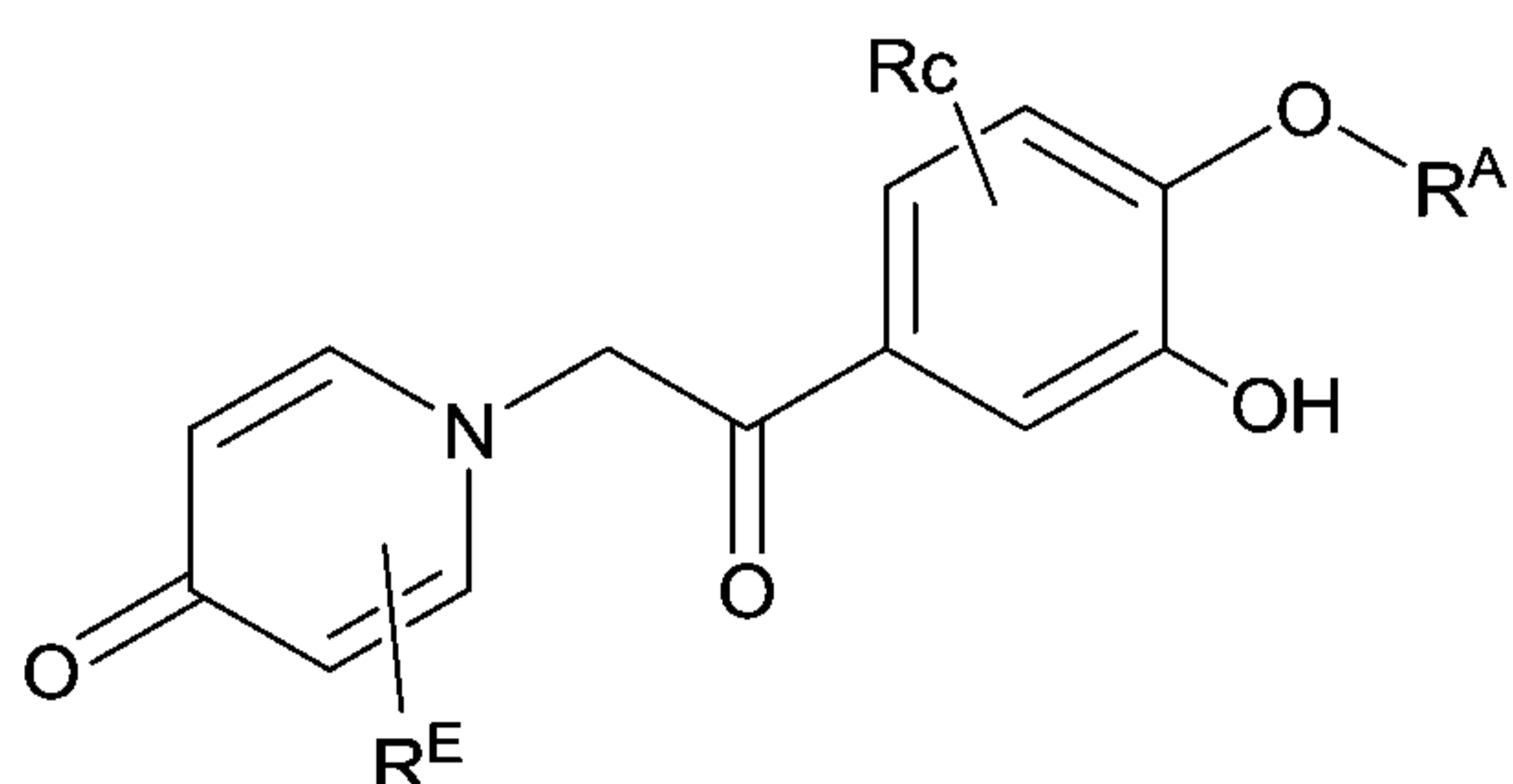
【0015】 此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、採用上述的A類目標產物，將其中間橋鏈上的羥基氧化後獲得B類目標產物；

上述 B 類目標產物為如下結構所示的化合物：



。

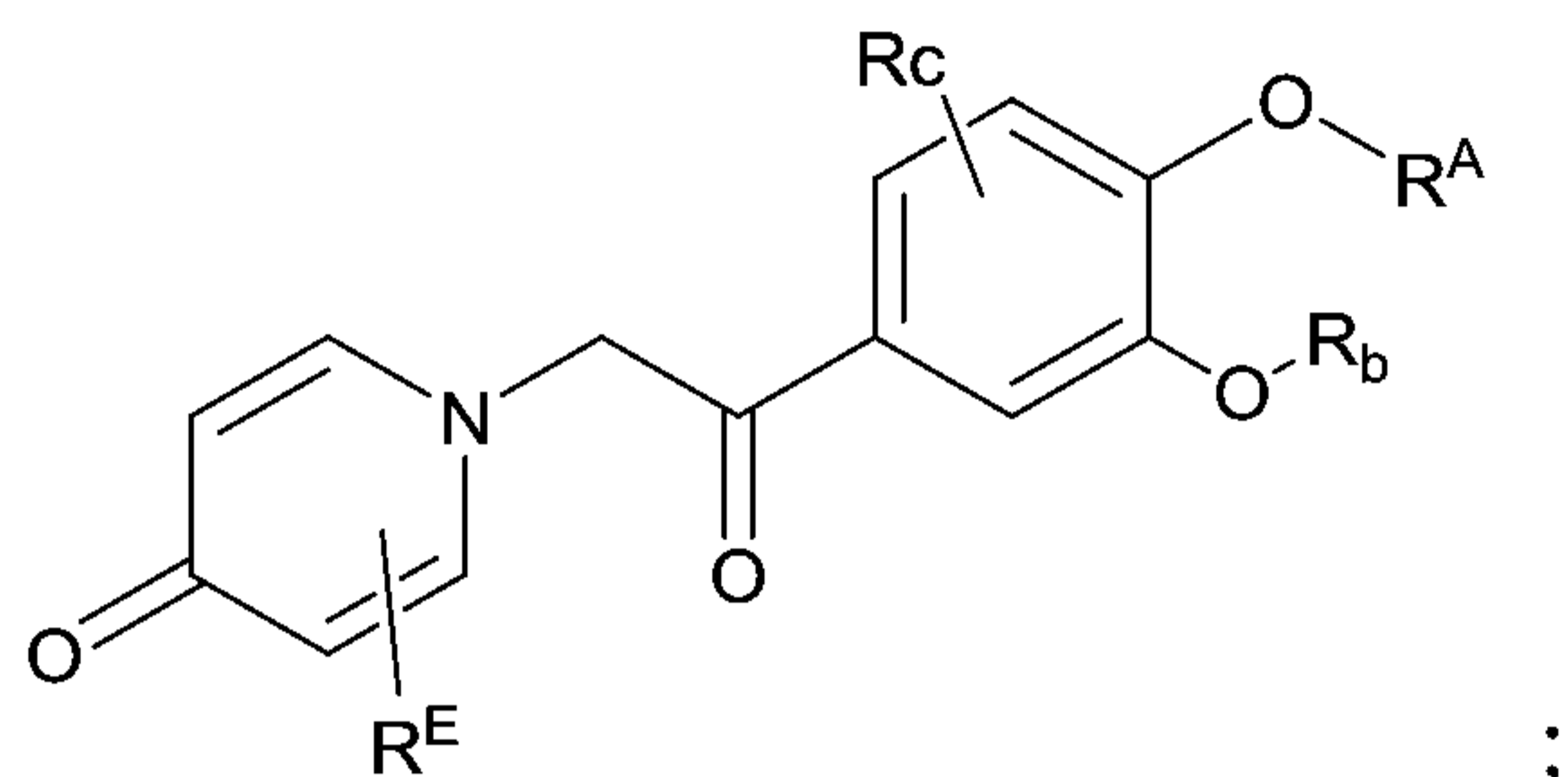
此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、採用上述的B類目標產物，當其  $R^B$  基團為羥基保護基時，經脫保護基獲得 B-1 類目標產物；上述B-1類目標產物為如下結構所示的化合物：



。

此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、採用上述的 B-1 類目標產物，其苯環上的羥基經加成/取代反應獲得 B-2 類目標產物；

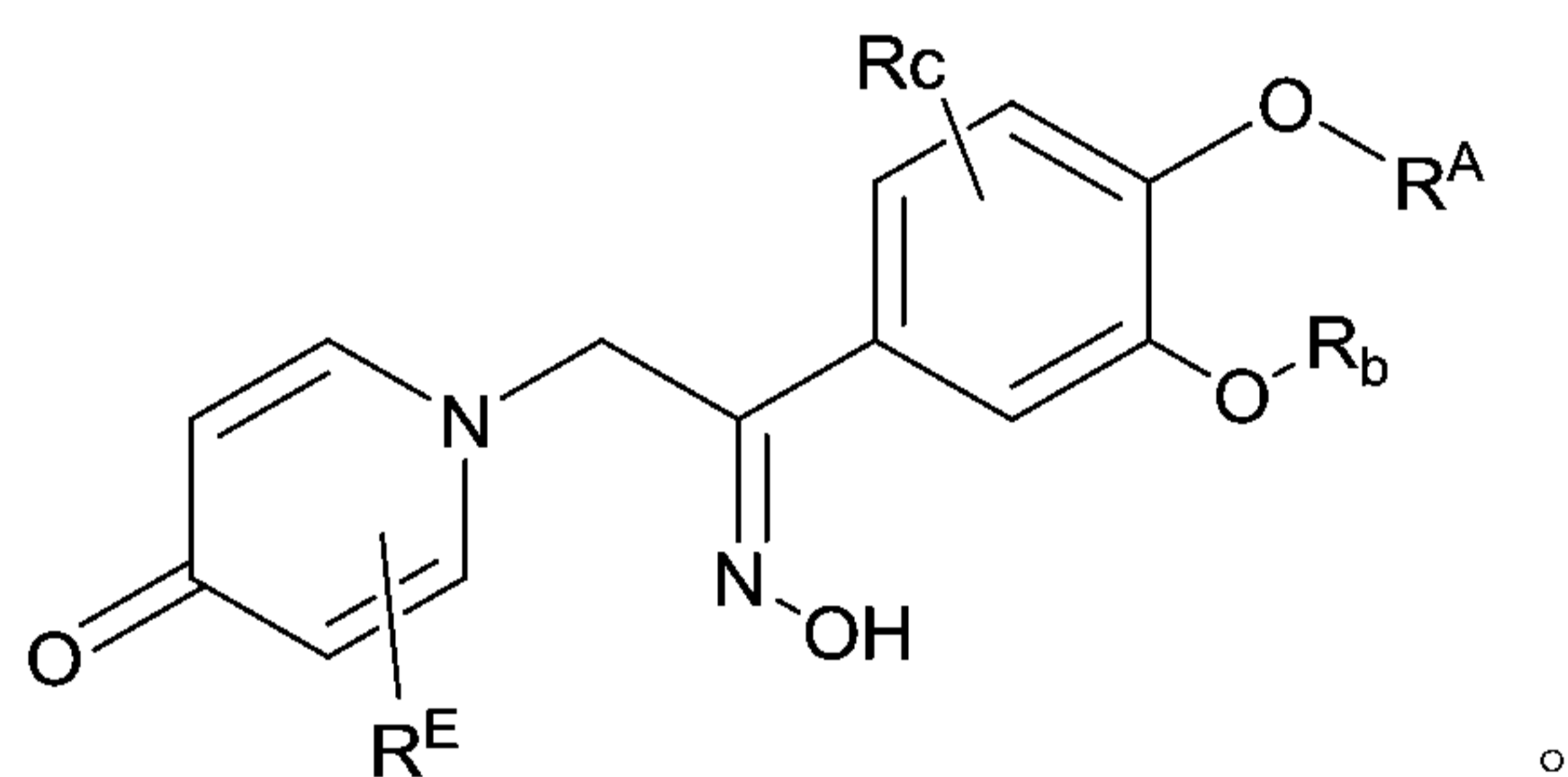
上述 B-2 類目標產物為如下結構所示的化合物：



其中， $R_b$  為烷基、環烷基、酯基，以及上述基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、炔基、烯基、環烷基、芳基、鹵素、羥基、硫基、氰基、硫烷基所取代。

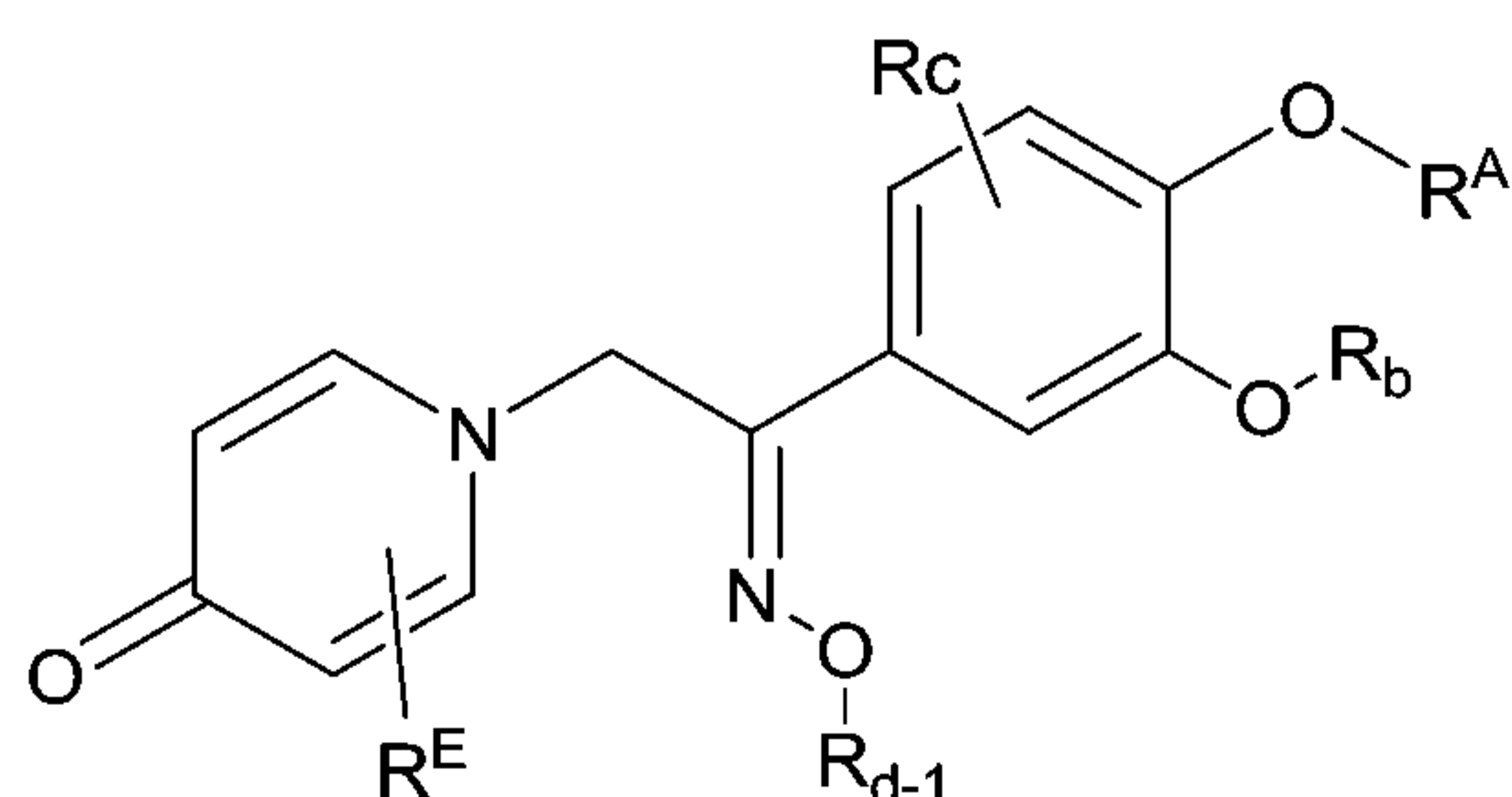
此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、採用上述的 B 類目標產物，將其中間橋鏈上的羰基肟化後獲得 B-3 類目標產物；

上述 B-3 類目標產物為如下結構所示的化合物：



此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、採用上述的 B-3 類目標產物，其肟上的羥基經加成/取代反應獲得 B-4 類目標產物後獲得 B-4 類目標產物；

上述 B-4 類目標產物為如下結構所示的化合物：



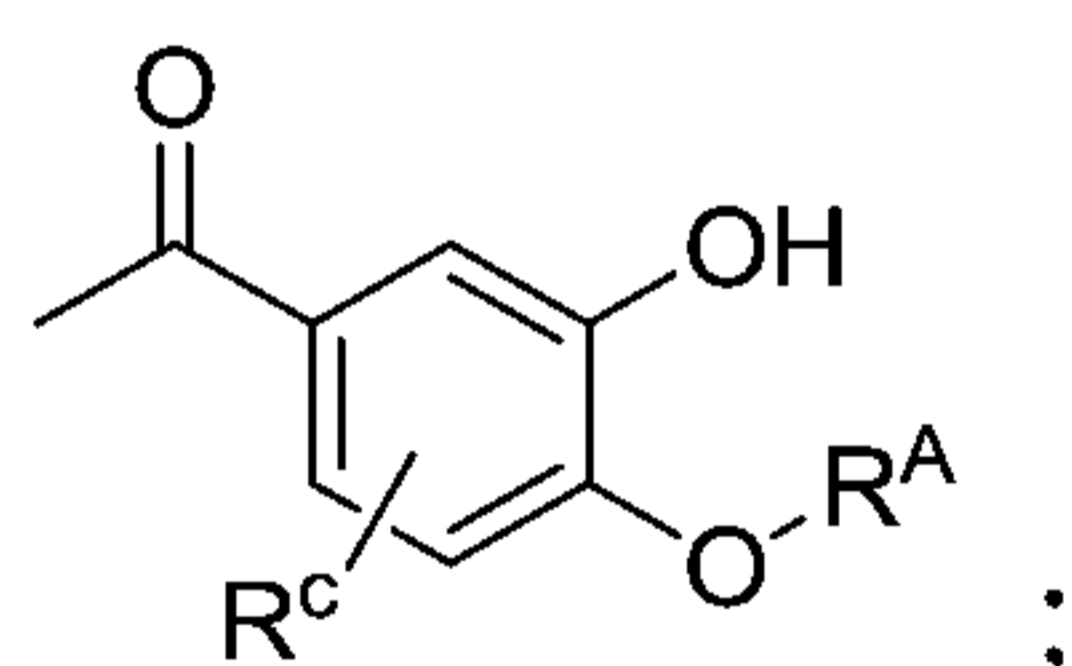
其中， $R_{d-1}$  為烷基、環烷基、酯基，以及上述基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、炔基、烯基、環烷基、雜環烷基、芳基、鹵素、羥基、硫基、氰基、硫烷基所取代。

此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、由 3-羥基苯乙酮衍生物 I 為起始，經羥基氫被  $R^B$  基團取代後獲得中間產物 II；

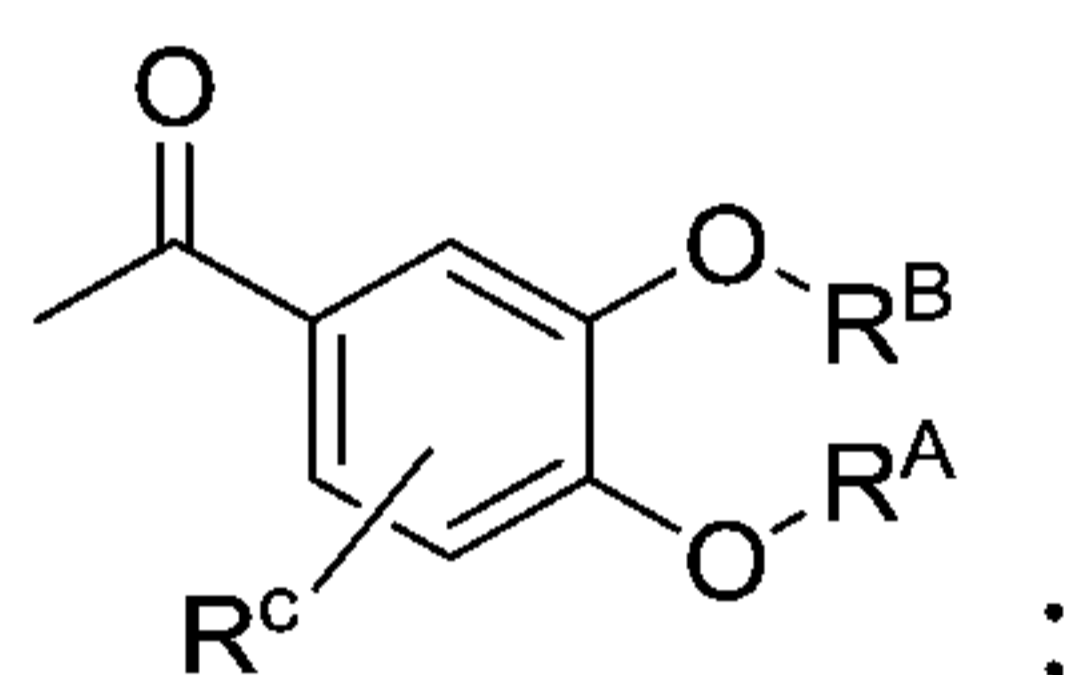
中間產物 II 在鹵代試劑的作用下獲得中間產物 III；

中間產物 III 上的鹵素與六元含氧環合物反應得到 B 類目標產物；

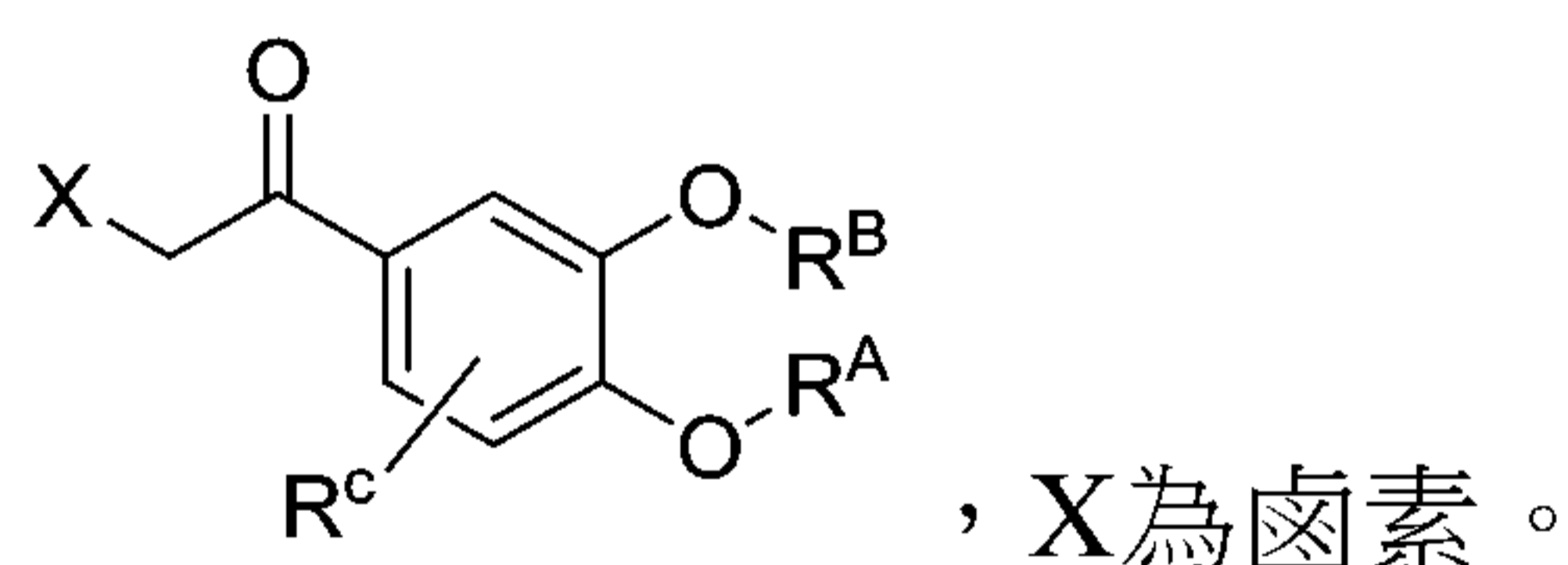
其中，上述 3-羥基苯乙酮衍生物 I 為如下結構所示的化合物：



上述中間產物 II 為如下結構所示的化合物：



上述中間產物 III 為如下結構所示的化合物：

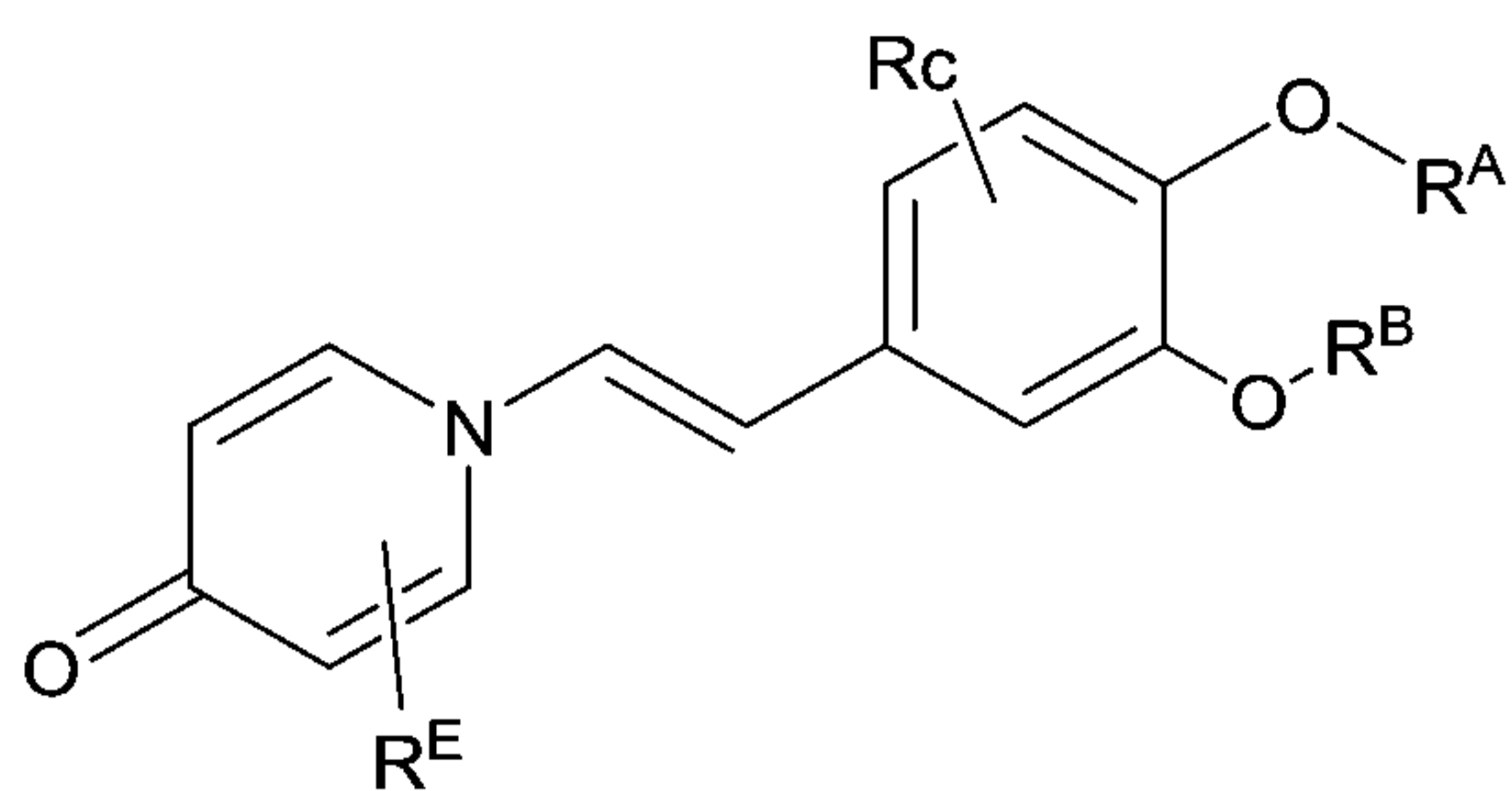


**【0016】** 此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、採用上述的 A 類目標產物，將其中間橋鏈上的羥基消除後獲得 C 類目標產物；

或

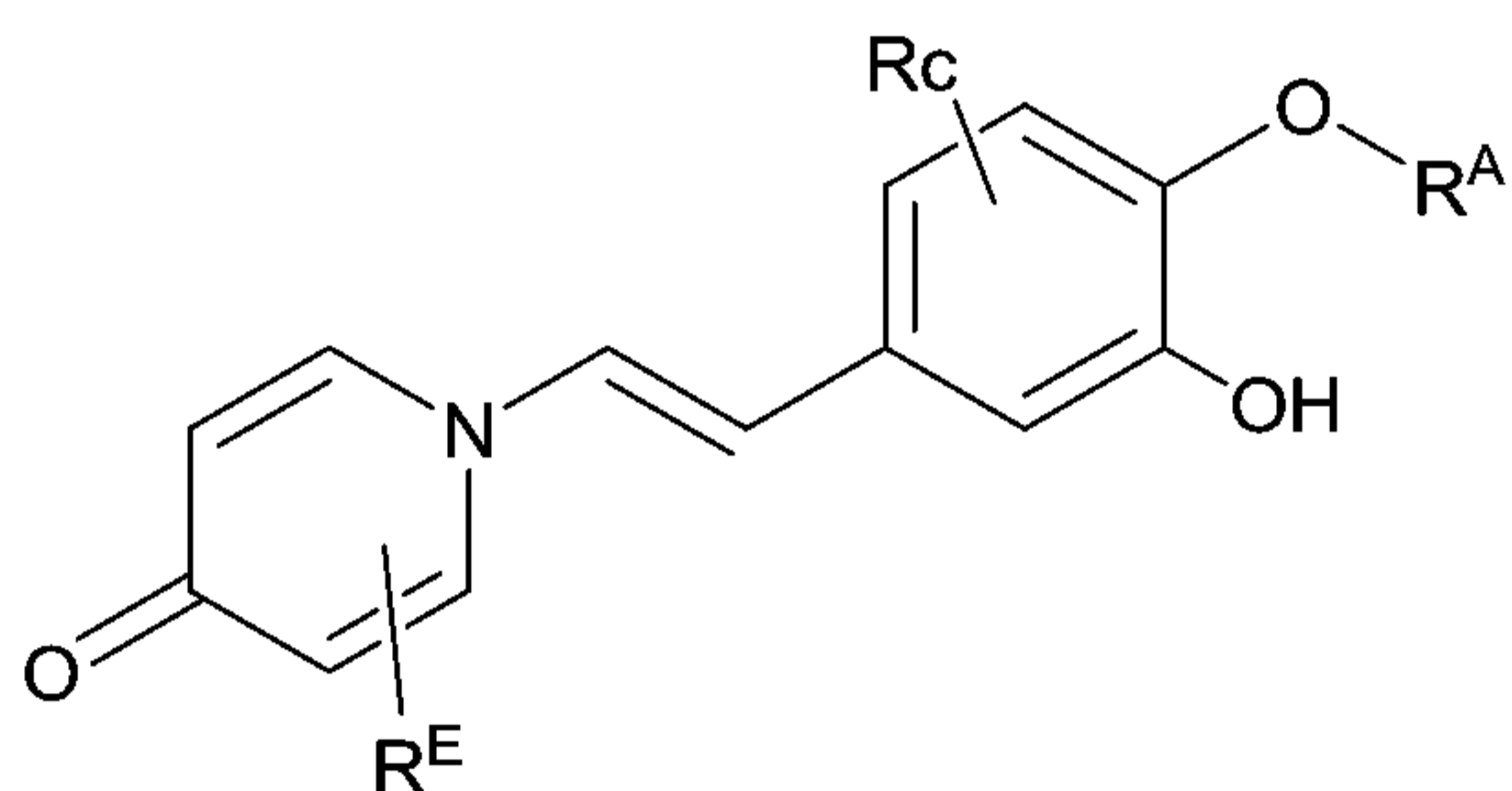
採用上述的 B 類目標產物，將其中間橋鏈上的羰基依次經還原和基消除後獲得 C 類目標產物；

其中，上述 C 類目標產物為如下結構所示的化合物：



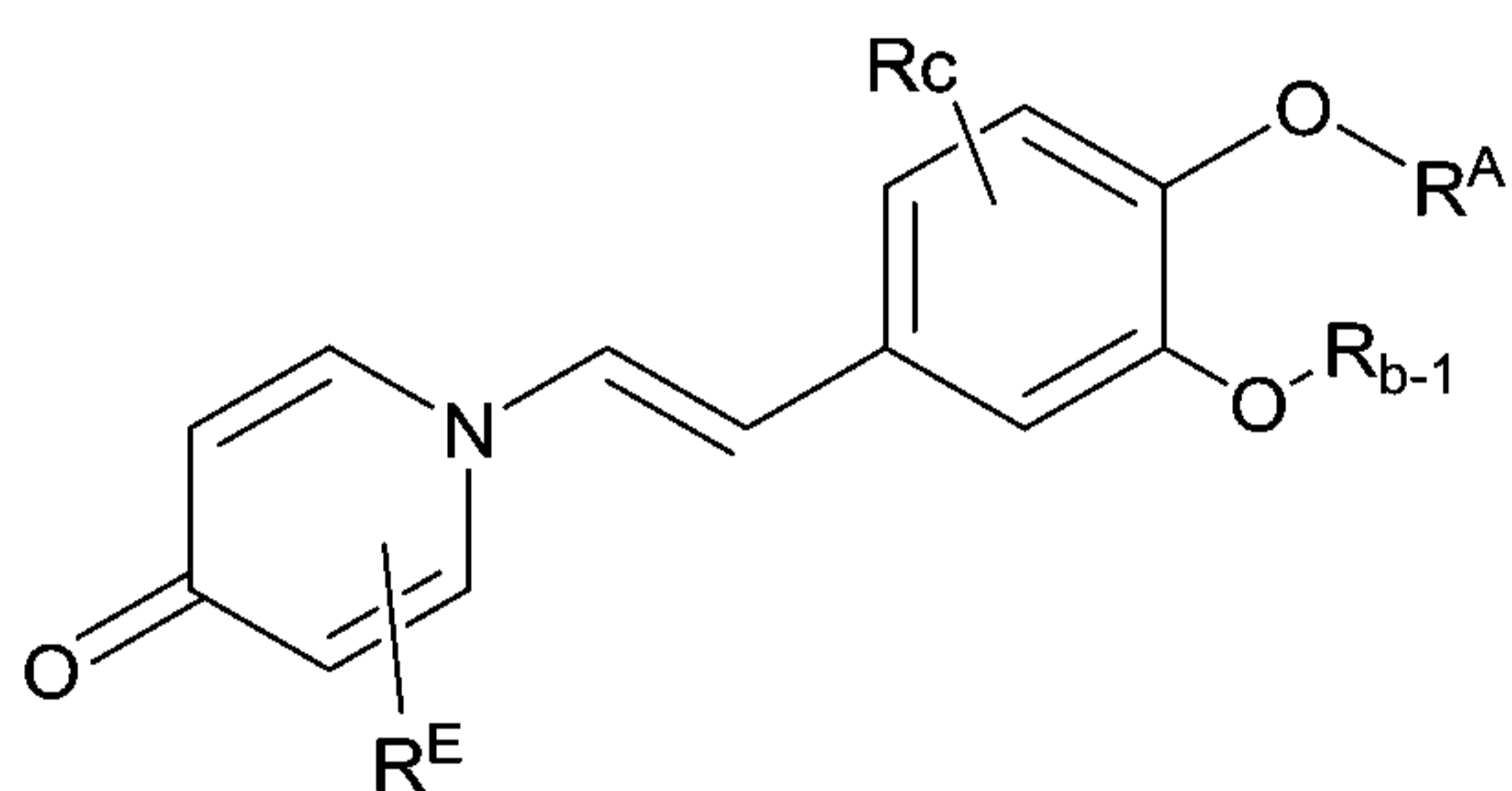
【0017】 此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、採用上述的B-2類目標產物，將其中間橋鏈上的羰基依次經還原和消除後獲得C-1類目標產物；

上述C-1類目標產物為如下結構所示的化合物：



此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、採用上述的C-1類目標產物，其苯環上的羥基經加成/取代反應獲得C-2類目標產物；

上述C-2類目標產物為如下結構所示的化合物：

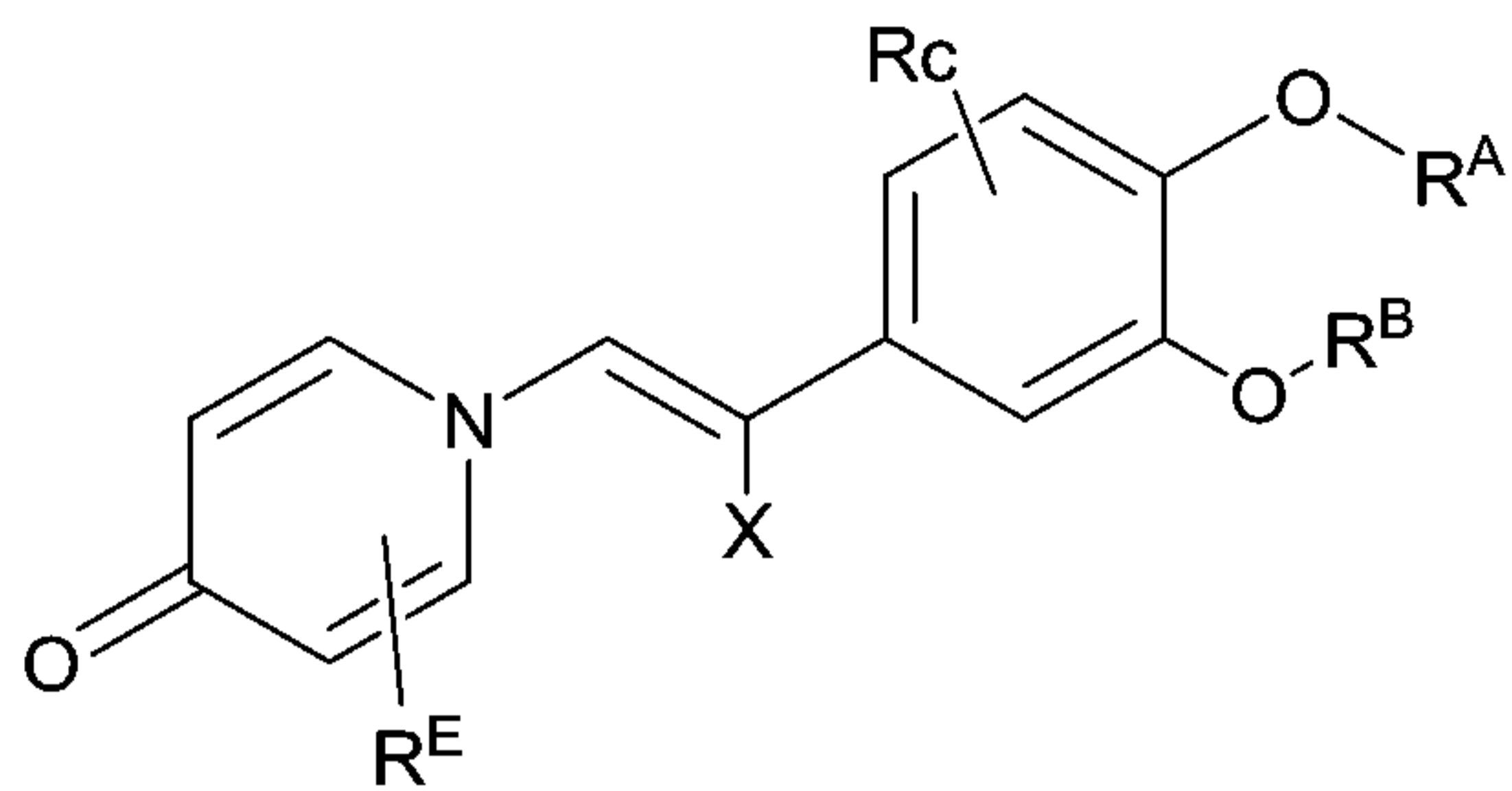


其中， $R_{b-1}$  為烷基、環烷基、酯基，以及上述基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、炔基、烯基、環烷基、雜環烷基、芳基、鹵素、羥基、硫基、氰基、硫烷基所取代。

此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、採用上述的B類目標產物，將其中間橋鏈上的羰基在鹵代試劑的作用下獲得中間產物X1；

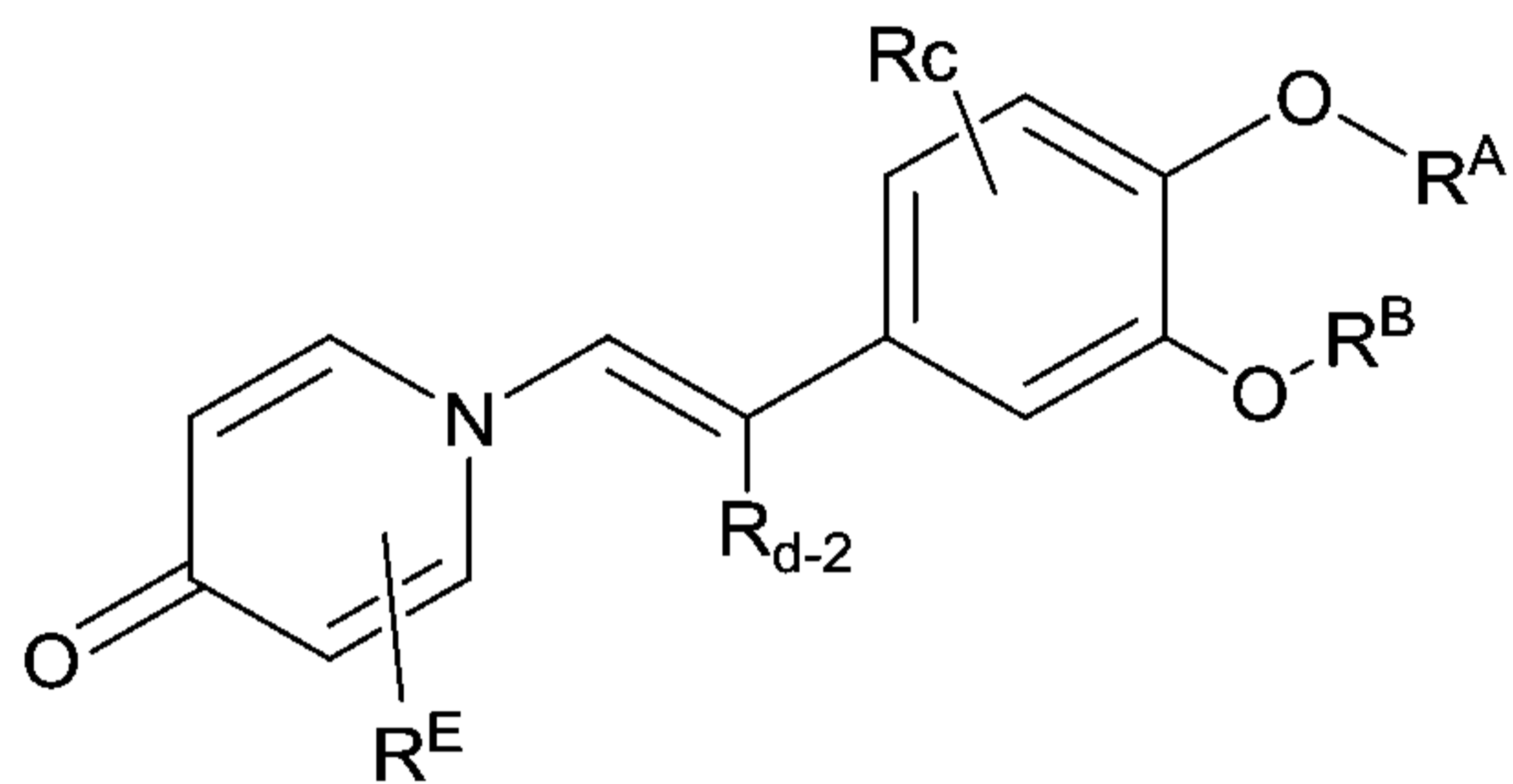
將中間產物X1上的鹵素被取代後獲得C-3類目標產物；

其中，上述中間產物X1為如下結構所示的化合物：



，X 為鹵素；

上述 C-3 類目標產物為如下結構所示的化合物：



；

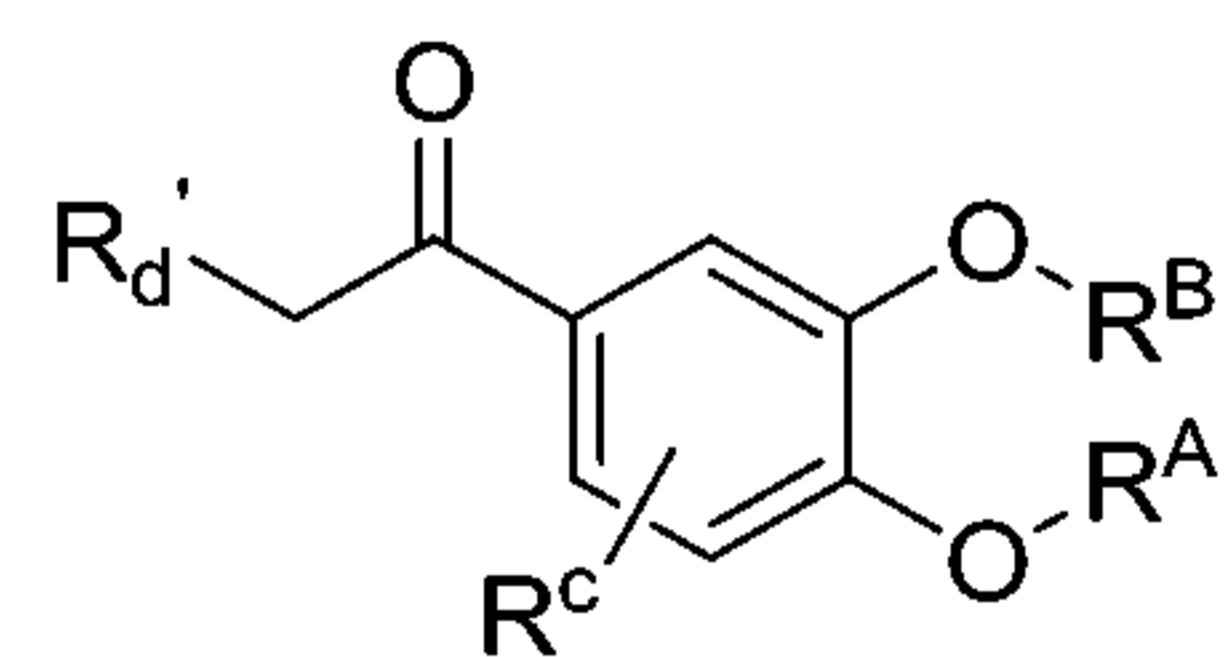
$R_{d-2}$  為芳基、烷基、環烷基、醚基、酯基，以及上述基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、炔基、烯基、環烷基、芳基、鹵素、羥基、硫基、氰基、硫烷基所取代。

此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、由苯乙酮衍生物 1 為起始，在三甲基氰矽烷的作用下獲得中間產物 2；

中間產物 2 經還原獲得中間產物 3；

中間產物 3 上的氨基與六元含氧環合物反應得到 A'類目標產物；

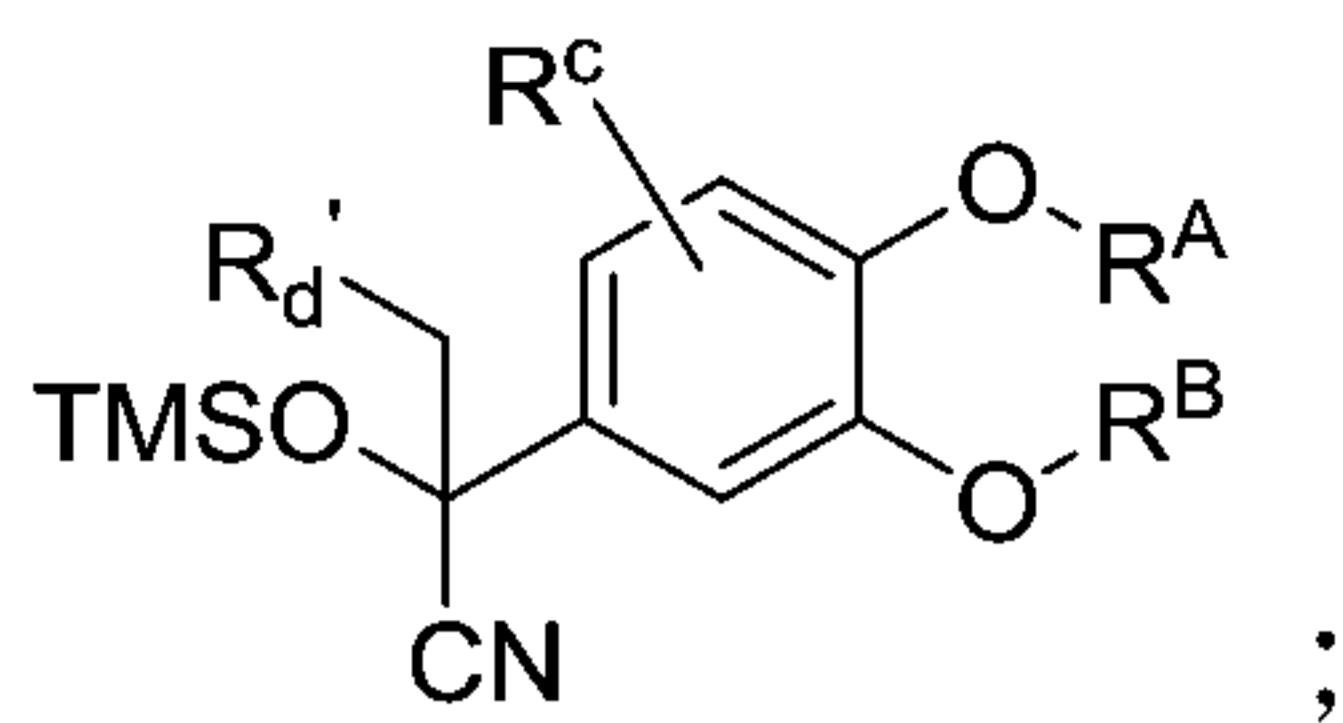
其中，上述苯乙酮衍生物 1 為如下結構所示的化合物：



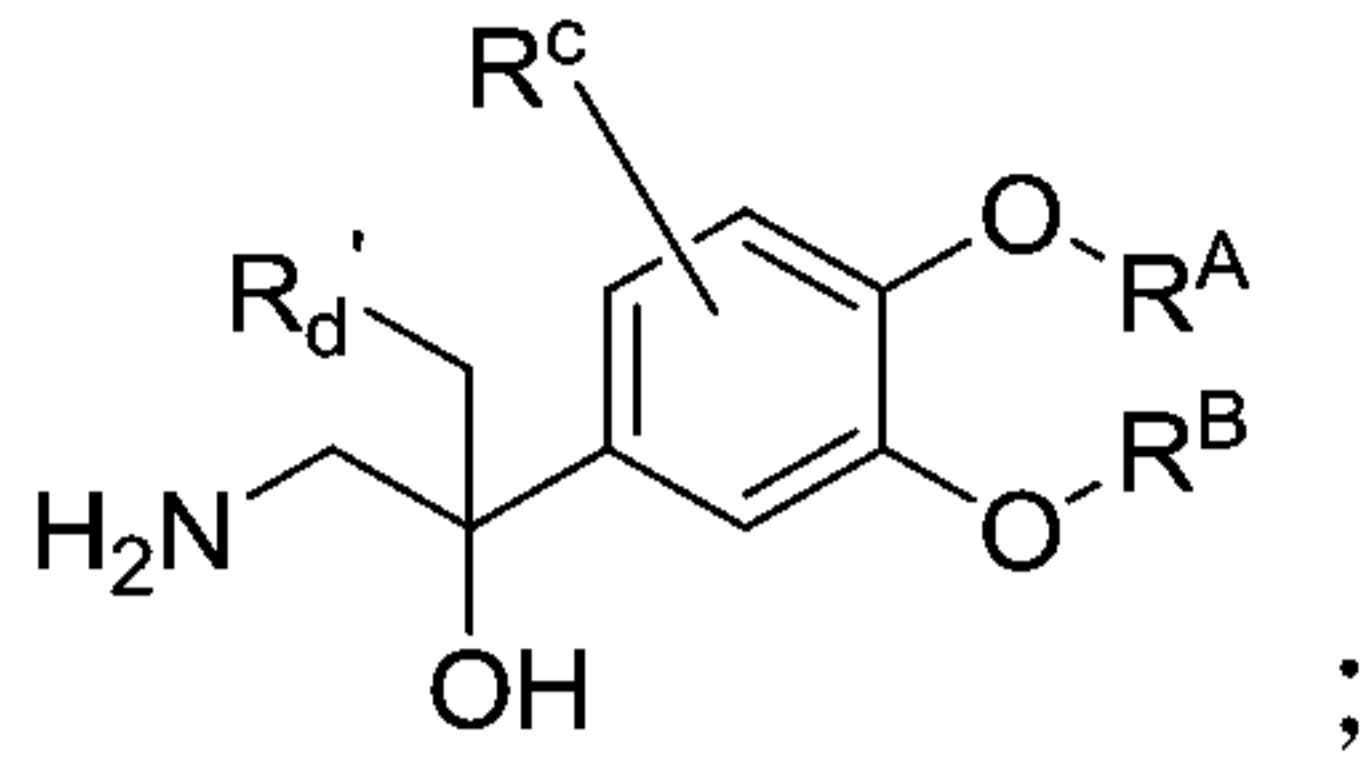
； $R_d'$  為氫、烷基、芳基、炔基、烯基，以及上述基團中

與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、炔基、烯基、環烷基、芳基、鹵素、羥基、硫基、氰基、硫烷基所取代；

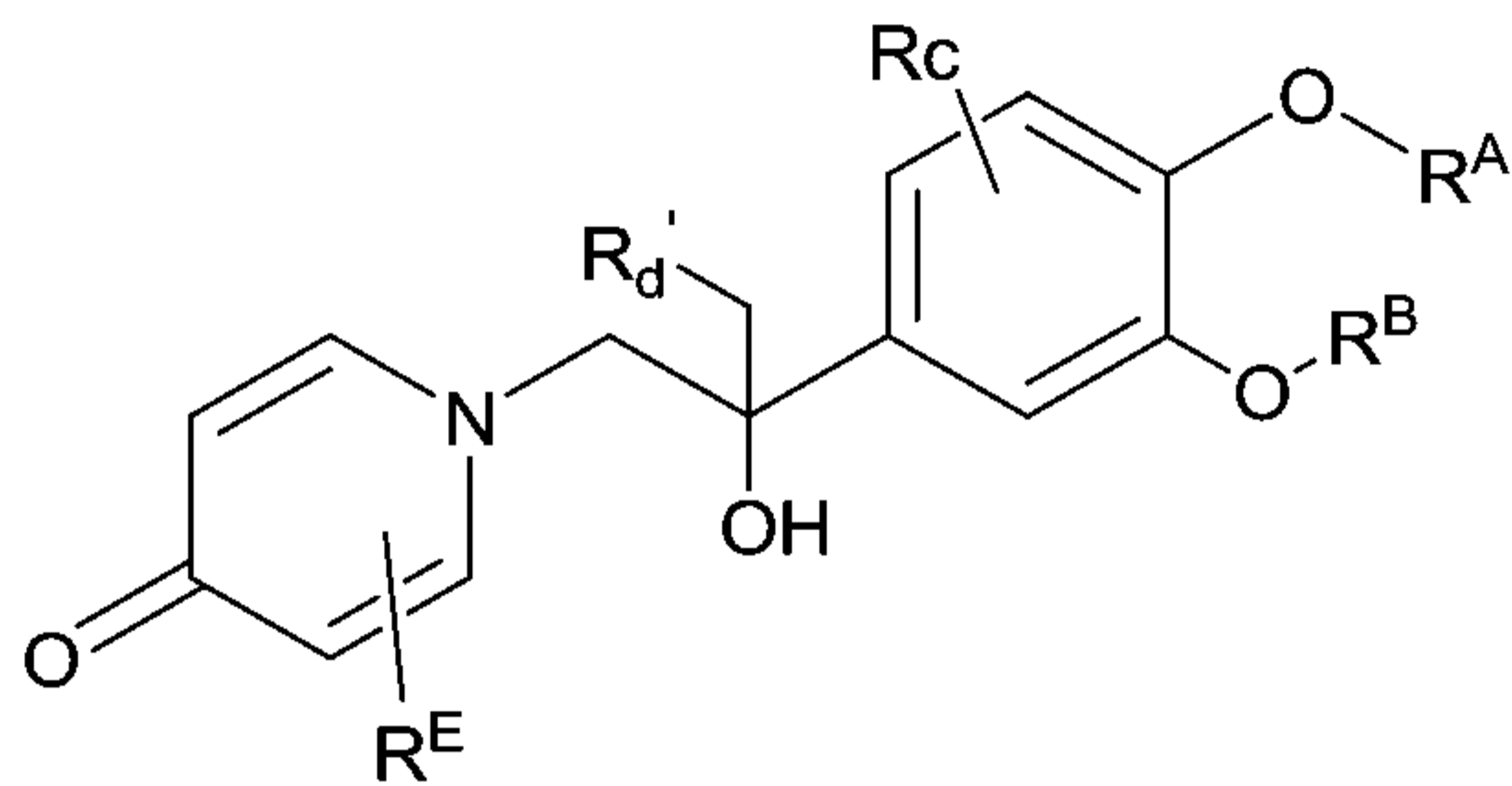
上述中間產物 2 為如下結構所示的化合物：



上述中間產物 3 為如下結構所示的化合物：

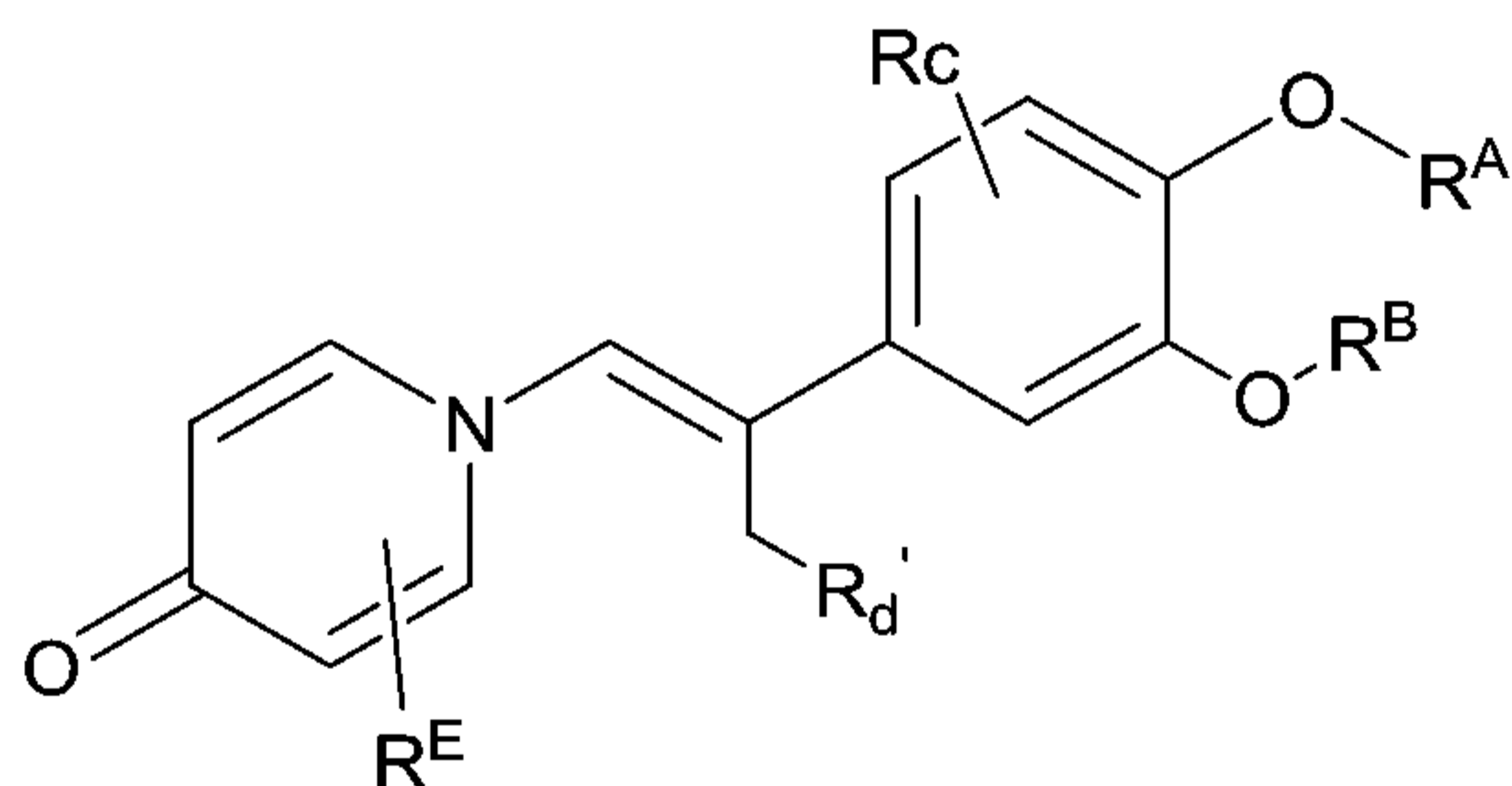


上述 A'類目標產物為如下結構所示的化合物：



此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、採用上述的 A'類目標產物，將其中間橋鏈上的羥基消除獲得 C'類目標產物；

上述 C'類目標產物為如下結構所示的化合物：

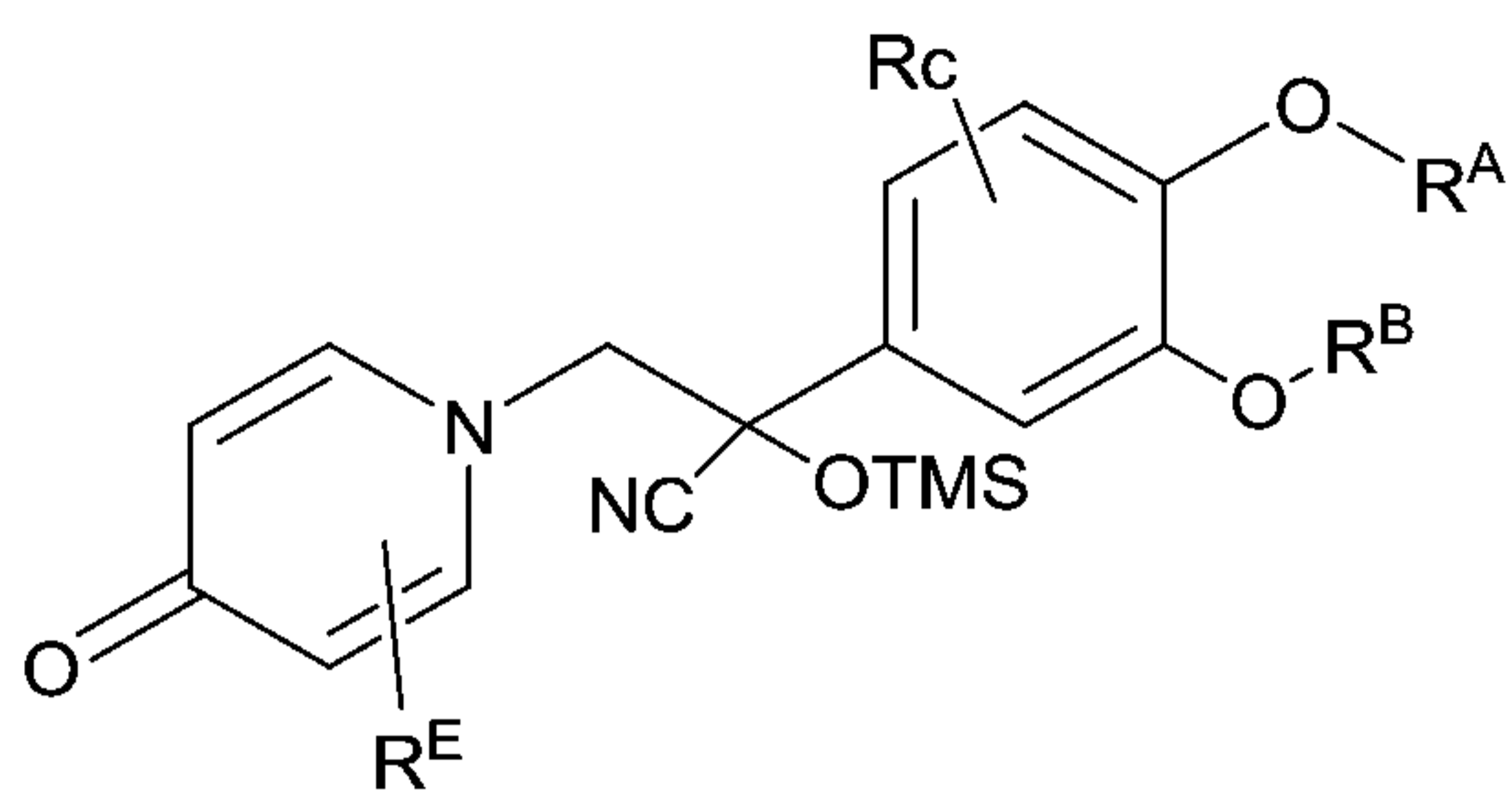


此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、採用上述的 B 類目標產物，將其中間橋鏈上的羰基與三甲基矽烷的反應後獲得中間產物 Y1；

該中間產物 Y1 經還原和消除後獲得 C''類目標產物；

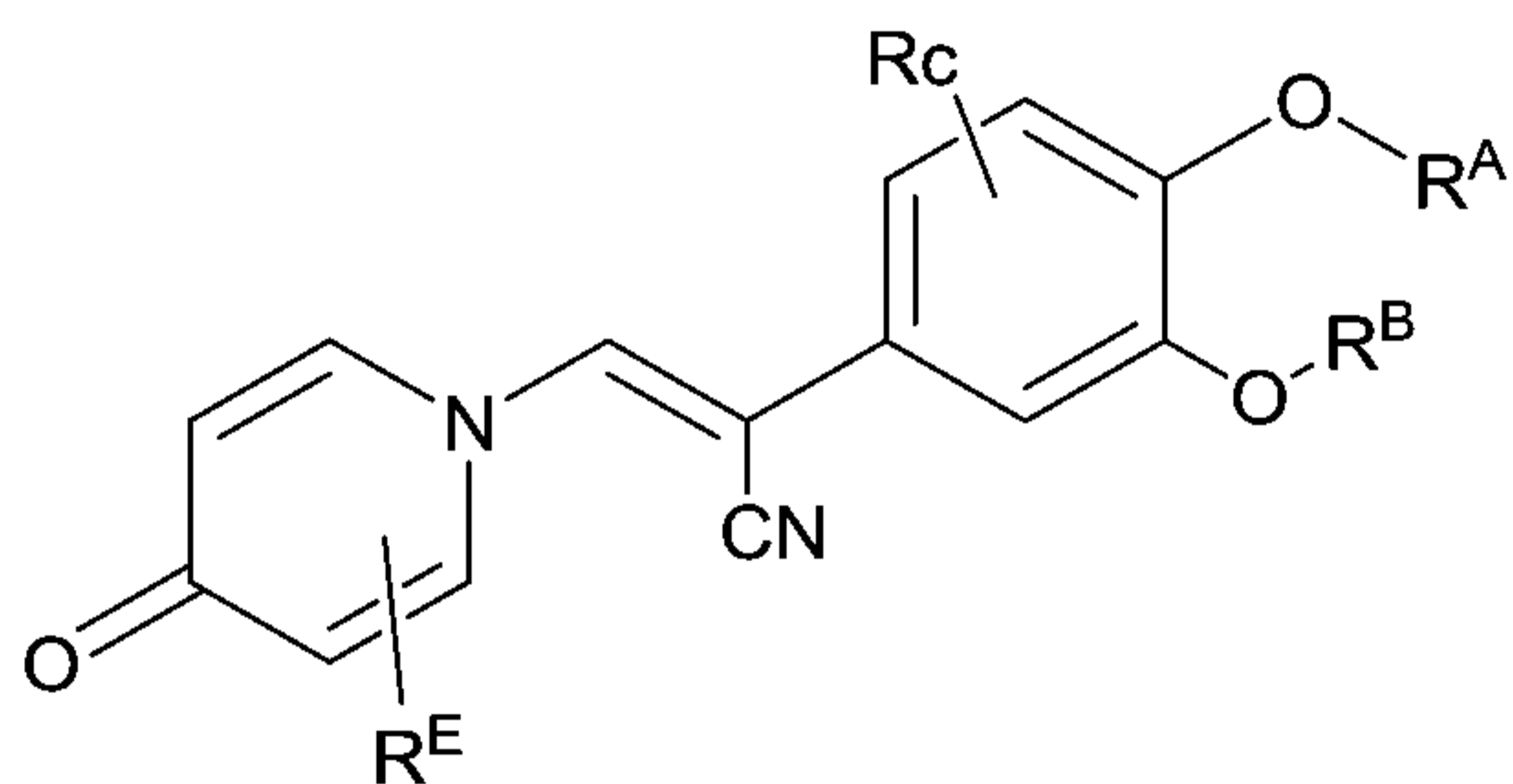
其中，上述中間產物 Y1 為如下結構所示的化合物：





;

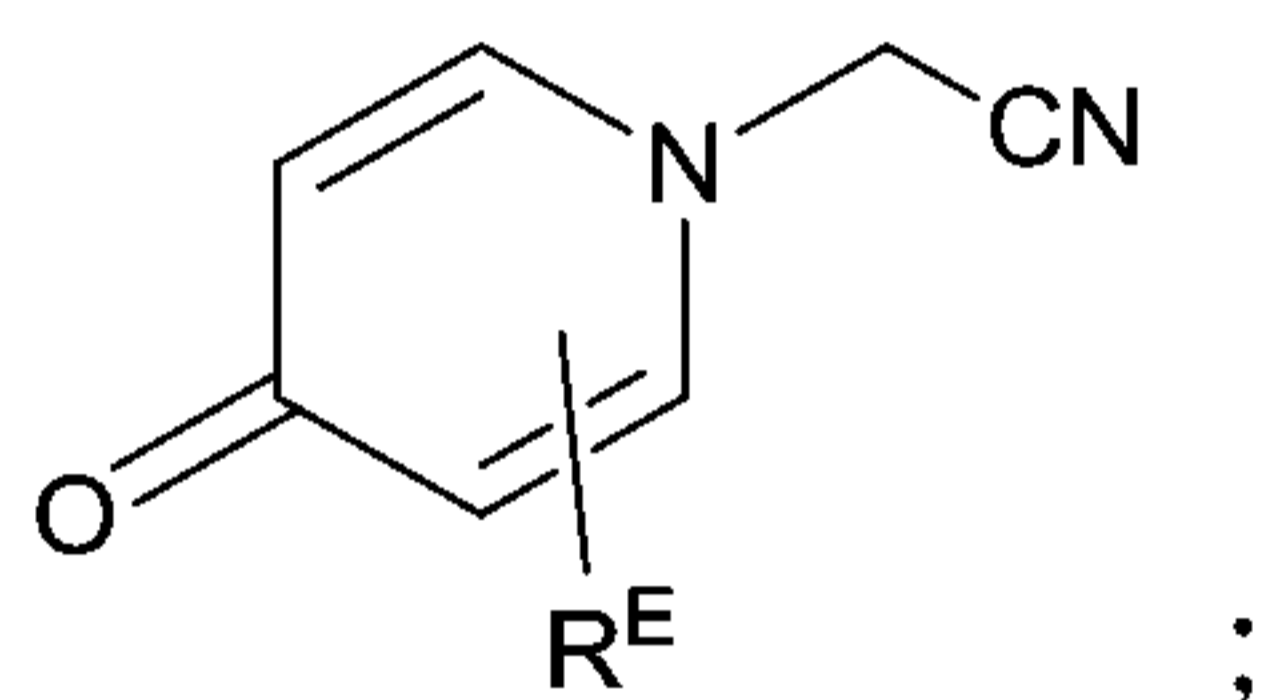
上述 C''類目標產物為如下結構所示的化合物：



。

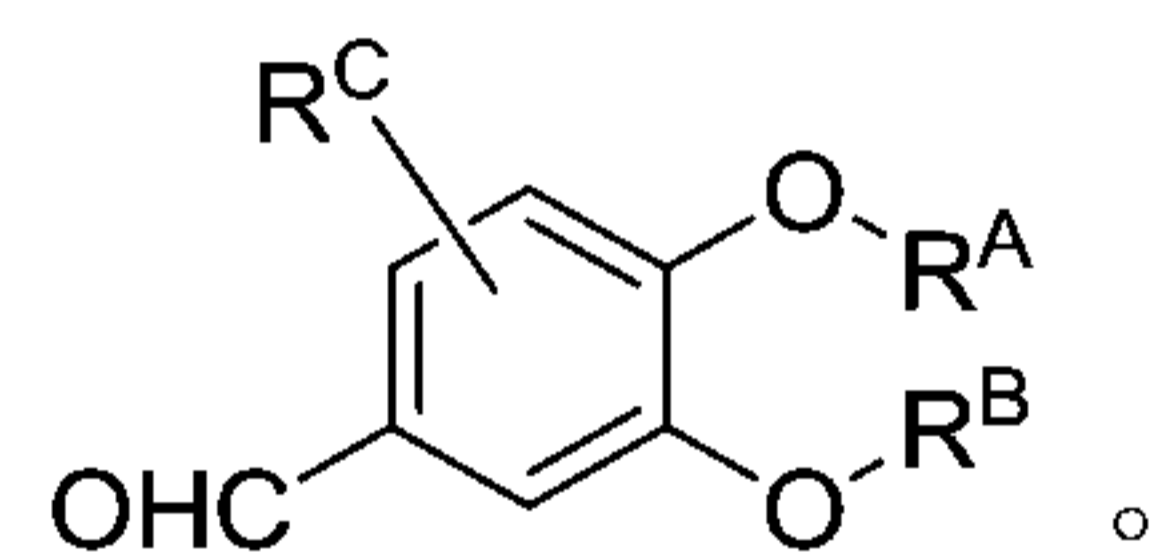
此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、採用六元的 N-乙腈化合物 Z1 與苯甲醛衍生物 Z2 反應獲得 C''類目標產物；

其中，上述六元的 N-乙腈化合物 Z1 為如下結構所示的化合物：



;

上述苯甲醛衍生物 Z2 為如下結構所示的化合物：



此外，本發明還提供了上述一種抗炎化合物的製備方法，即、由肉桂酸衍生物 1 為起始，酯化反應獲得中間產物 2；

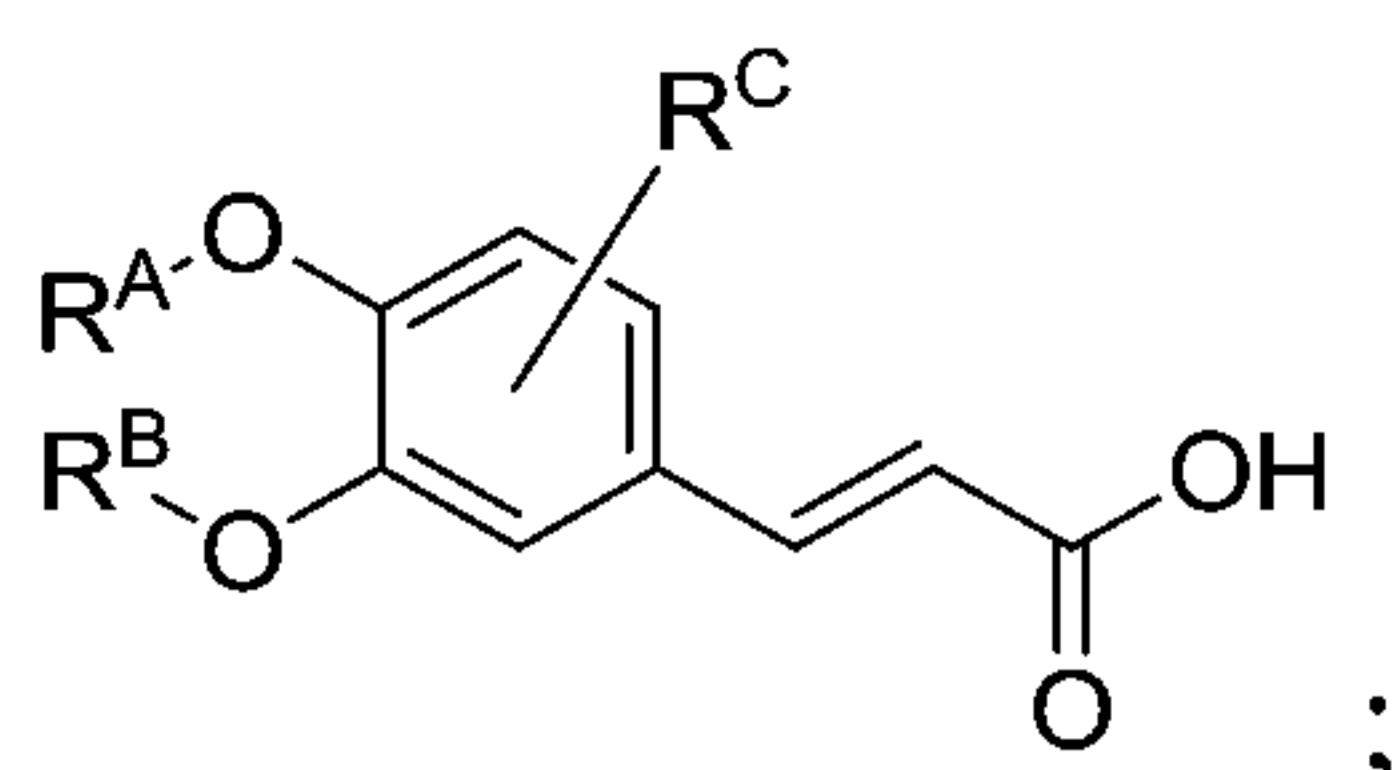
中間產物 2 上的雙鍵成環反應獲得中間產物 3；

中間產物 3 上的末端酯基水解為含羧基的中間產物 4；

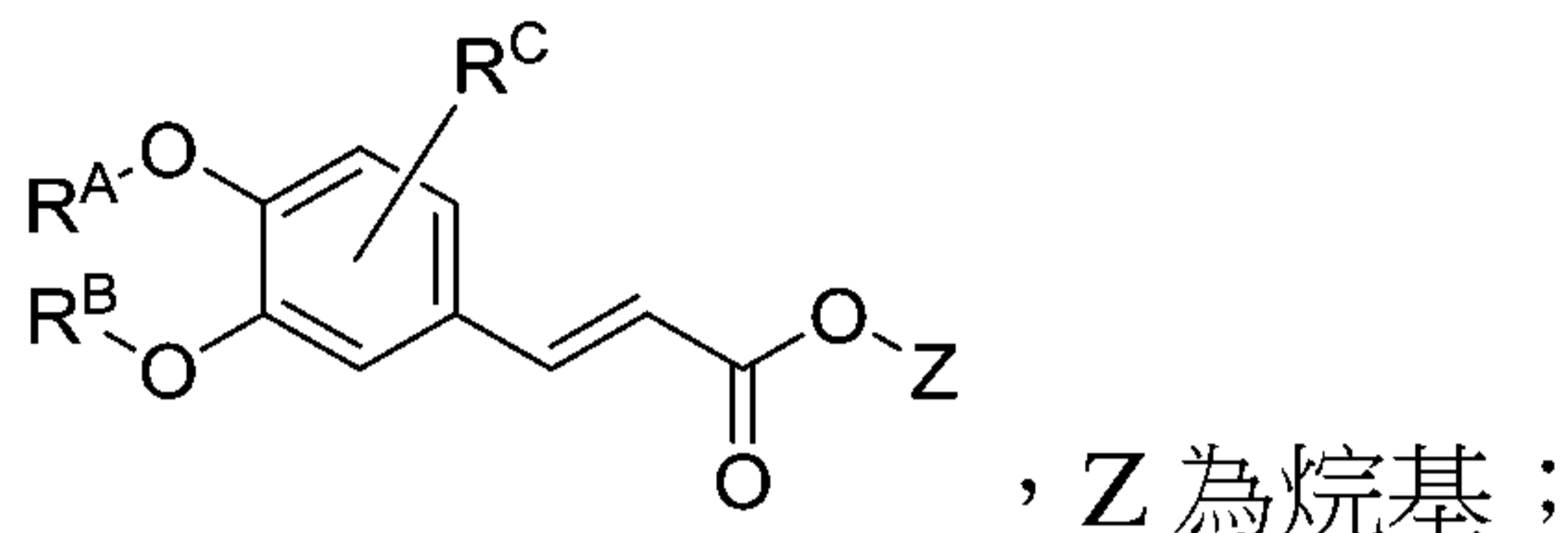
中間產物 4 中的末端羧基氨基化獲得中間產物 5；

中間產物 5 與六元含氧環合物反應得到 D 類目標產物；

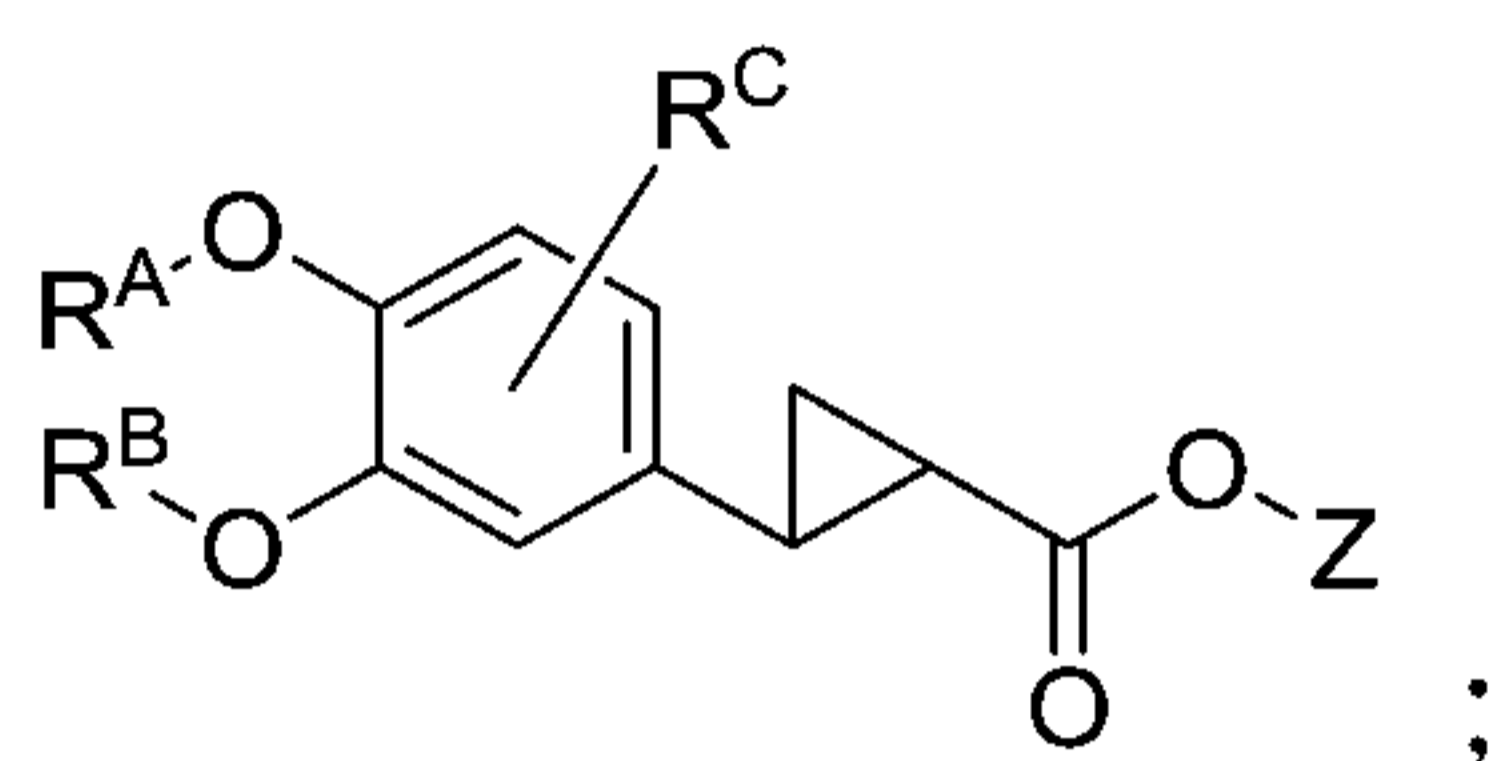
其中，上述肉桂酸衍生物 1 為如下結構所示的化合物：



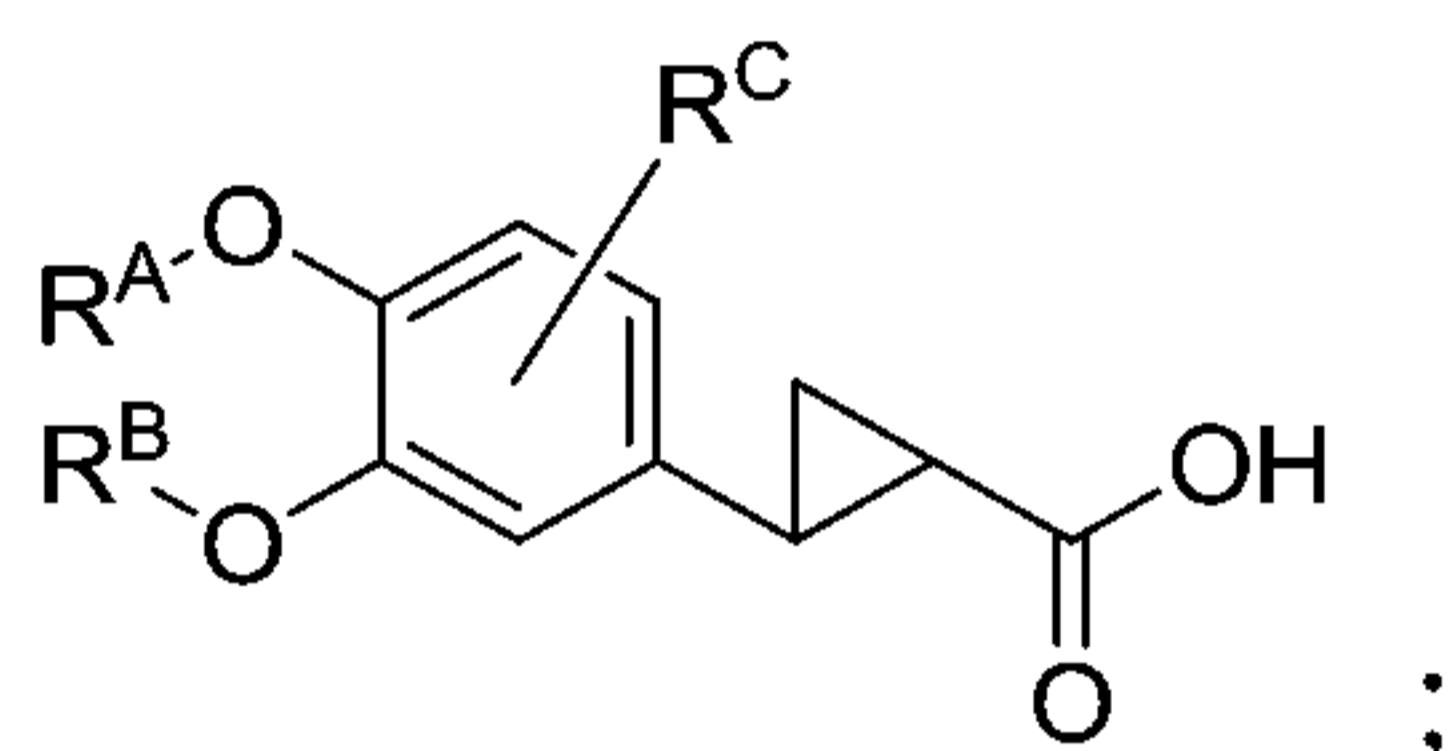
上述中間產物 2 為如下結構所示的化合物：



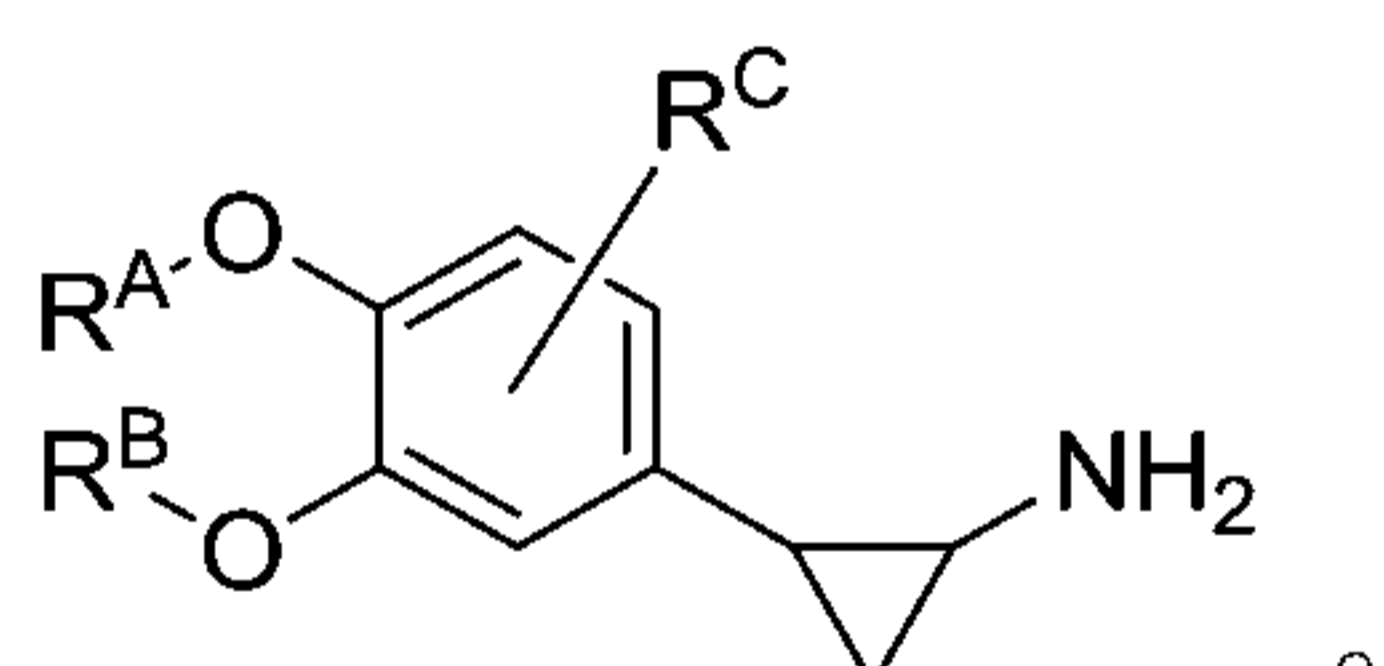
上述中間產物 3 為如下結構所示的化合物：



上述中間產物 4 為如下結構所示的化合物：



上述中間產物 5 為如下結構所示的化合物：



**【0018】** 此外，本發明還提供了上述的抗炎化合物，其特徵在於：作為一種 PDE4 抑制劑來使用。

此外，本發明還提供了上述的抗炎化合物，其特徵在於：應用於治療皮膚炎症類疾病。

此外，本發明還提供了上述的抗炎化合物，其特徵在於：包括 0.01-10% 上述的抗炎化合物；

其他組分選自表面活性劑、脂類化合物、助劑；

其中，表面活性劑的用量占藥物總重量的 10-30%；

脂類化合物的用量占藥物總重量的 50-85%；

助劑的用量占藥物總重量的 10-30%。

**【0019】** 作用和效果：

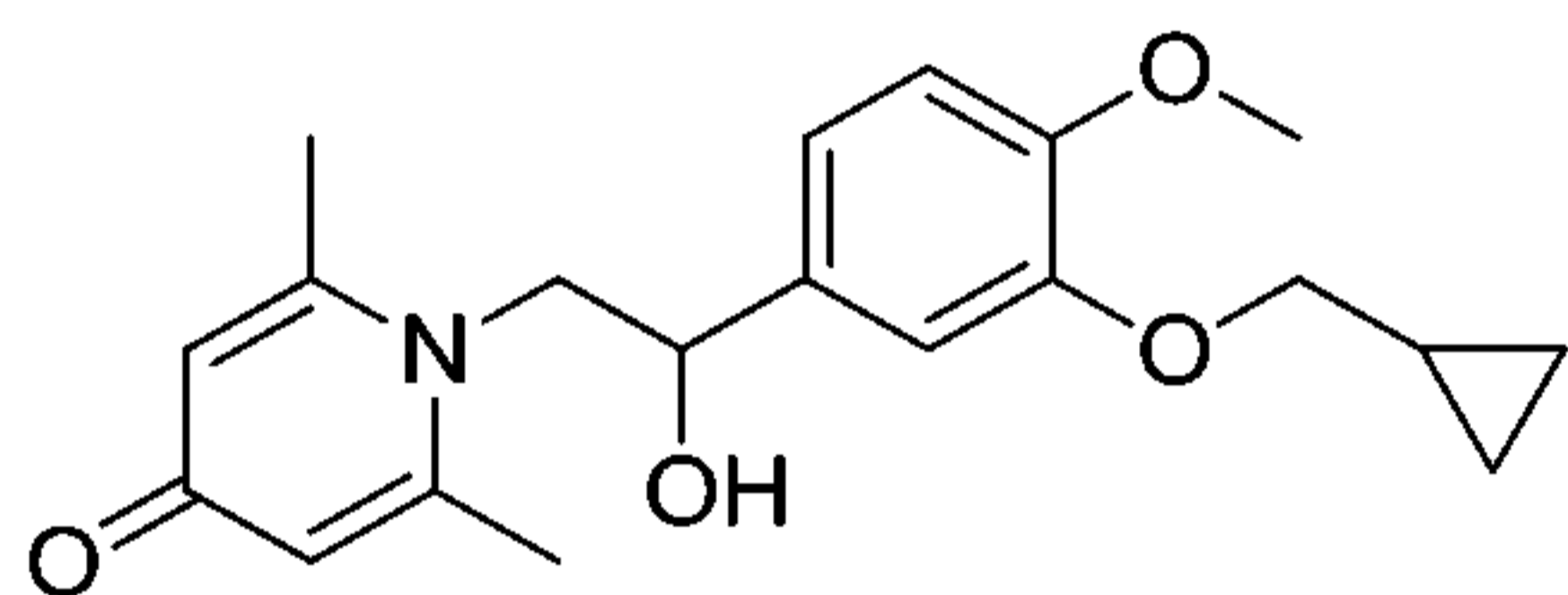
本發明提供了一種新穎的對自身免疫啟動很重要的靶點，對 PDE4 有很強抑制作用，容易穿透皮膚，係很容易降解的新型抗炎化合物。比現有的藥物更有效（如 Eucrisa）或副作用更小（如激素類，他克莫司），為一種效用佳無毒副作用的外用濕疹治療藥物。

**【圖式簡單說明】**

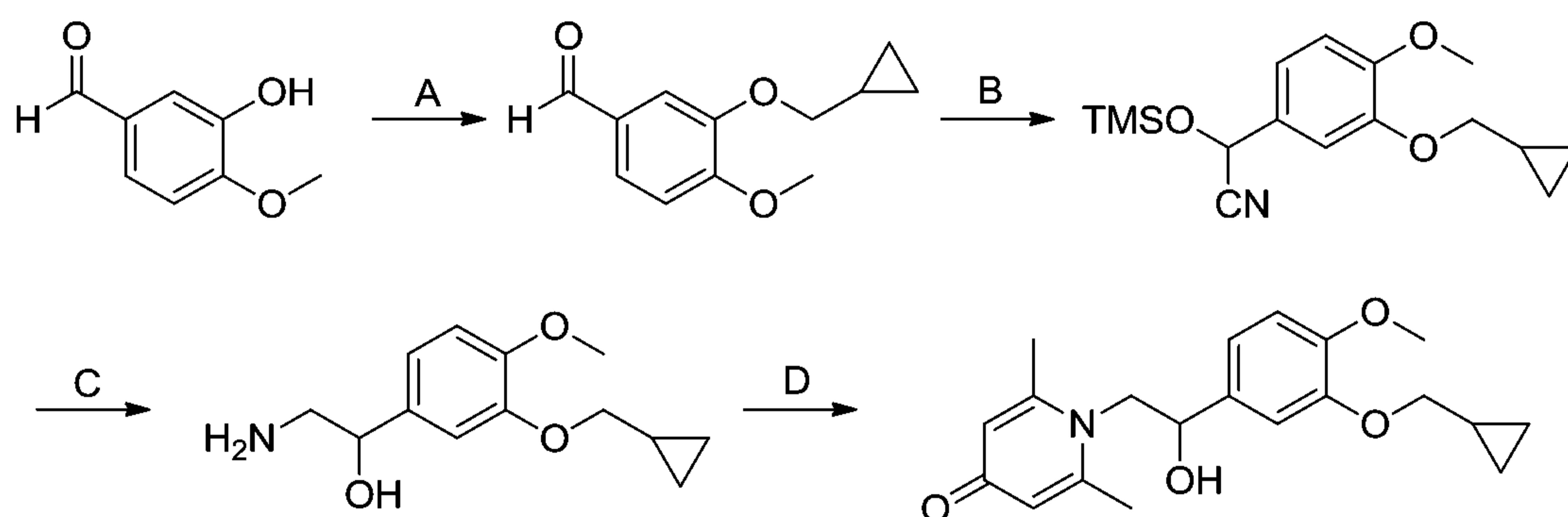
**【0020】** 無

**【實施方式】**

**【0021】** 實施例 1



具體反應方程式如下所示：



步驟 A：

在室溫下，將 3-羥基-4-甲氧基苯甲醛（3.04 g，20 mmol）溶解在 80 mL 乙腈中，依次加入碳酸鉀（5.52 g, 40 mmol）和溴甲基環丙烷（4.05 g，30 mmol），在氮氣保護下，升溫到 80 °C 攪拌 3 小時。反應結束後，加入 60 mL 飽和氯化鈉水溶液，用二氯甲烷萃取（3×100 mL），合併有機相，用無水硫酸

鈉乾燥，過濾，旋乾，柱層析純化得 3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯甲醛（3.50 g，85%）。

#### 步驟 B：

將 3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯甲醛（3.09 g, 15 mmol）溶解在 30 mL 二氯甲烷溶液中，氮氣保護下，加入三乙胺（4.16 mL, 30 mmol）和三甲基矽烷（3.75 g, 30 mmol），室溫下攪拌 6 小時。將反應液濃縮旋乾後得 2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)-2-三甲基矽氧基乙腈粗產品，直接投入下一步反應。

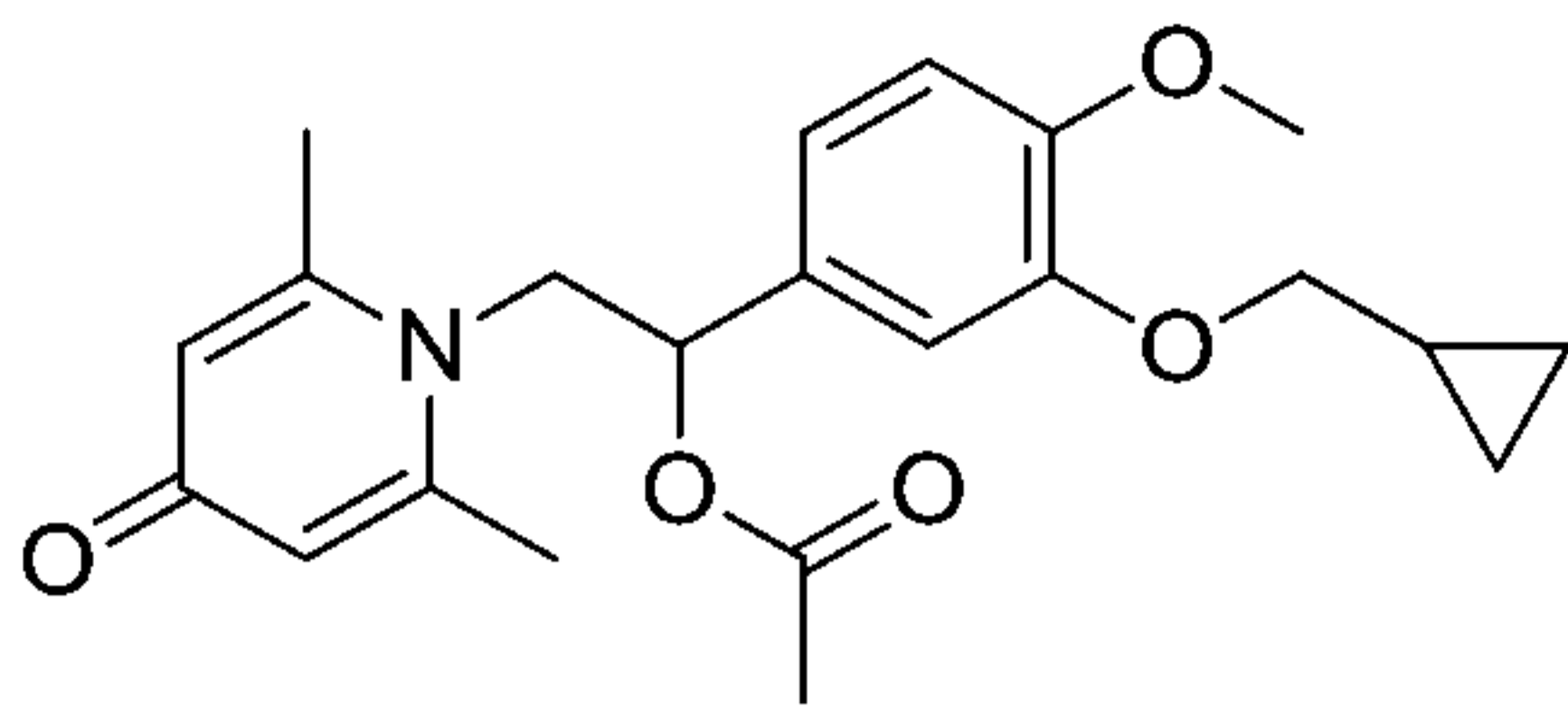
#### 步驟 C：

將上步所得 2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)-2-三甲基矽氧基乙腈（4.57 g，15 mmol）溶解在 50 mL 無水四氫呋喃中，在冰浴下，分批加入四氫鋁鋰（1.14 g，30 mmol），在室溫下攪拌過夜。反應結束後，依次加入 1.2 mL 水，1.2 mL 15%的氫氧化鈉水溶液和 3.6 mL 水，攪拌半個小時，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾得到 2-氨基-1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)乙醇粗產品。

#### 步驟 D：

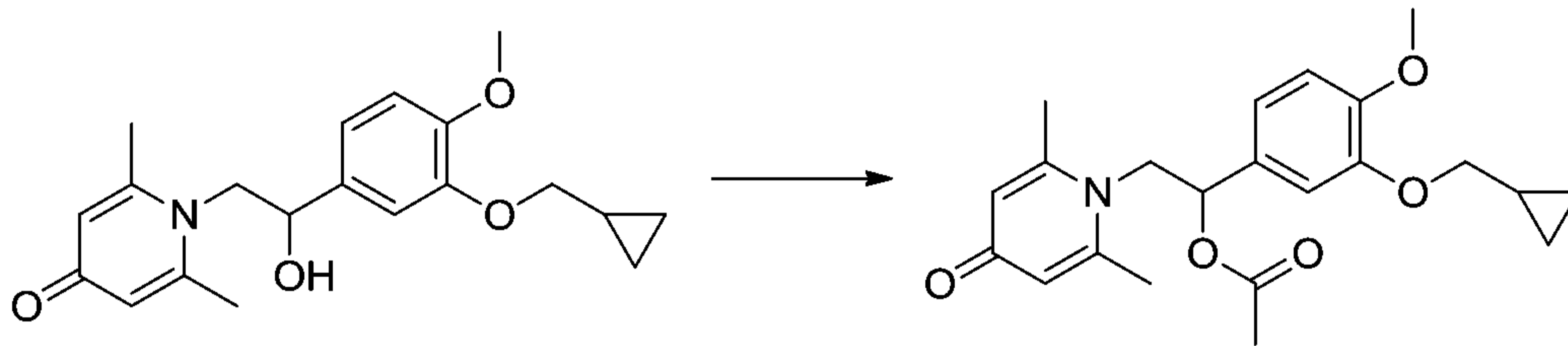
將上步所得 2-氨基-1-(3-(環丙甲氧基)-4-甲氧基)乙醇溶解在 20 mL 乙醇溶液中，隨後加入 2,6-二甲基-4H-吡喃-4-酮（1 g, 10.41 mmol）和 2M 氫氧化鈉水溶液 20 mL。在 60°C 下攪拌過夜。反應完成後，將反應液旋乾，經過柱層析純化得 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮（2.01 g，產率 58%，白色固體）。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 6.90 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 5.03 (dd, *J* = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 15.2, 10.0 Hz, 1H), 3.93-3.84 (m, 6H), 2.47 (s, 6H), 1.39-1.26 (m, 1H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.40-0.36 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 344.2 [M + H]<sup>+</sup>.

### 【0022】 實施例 2



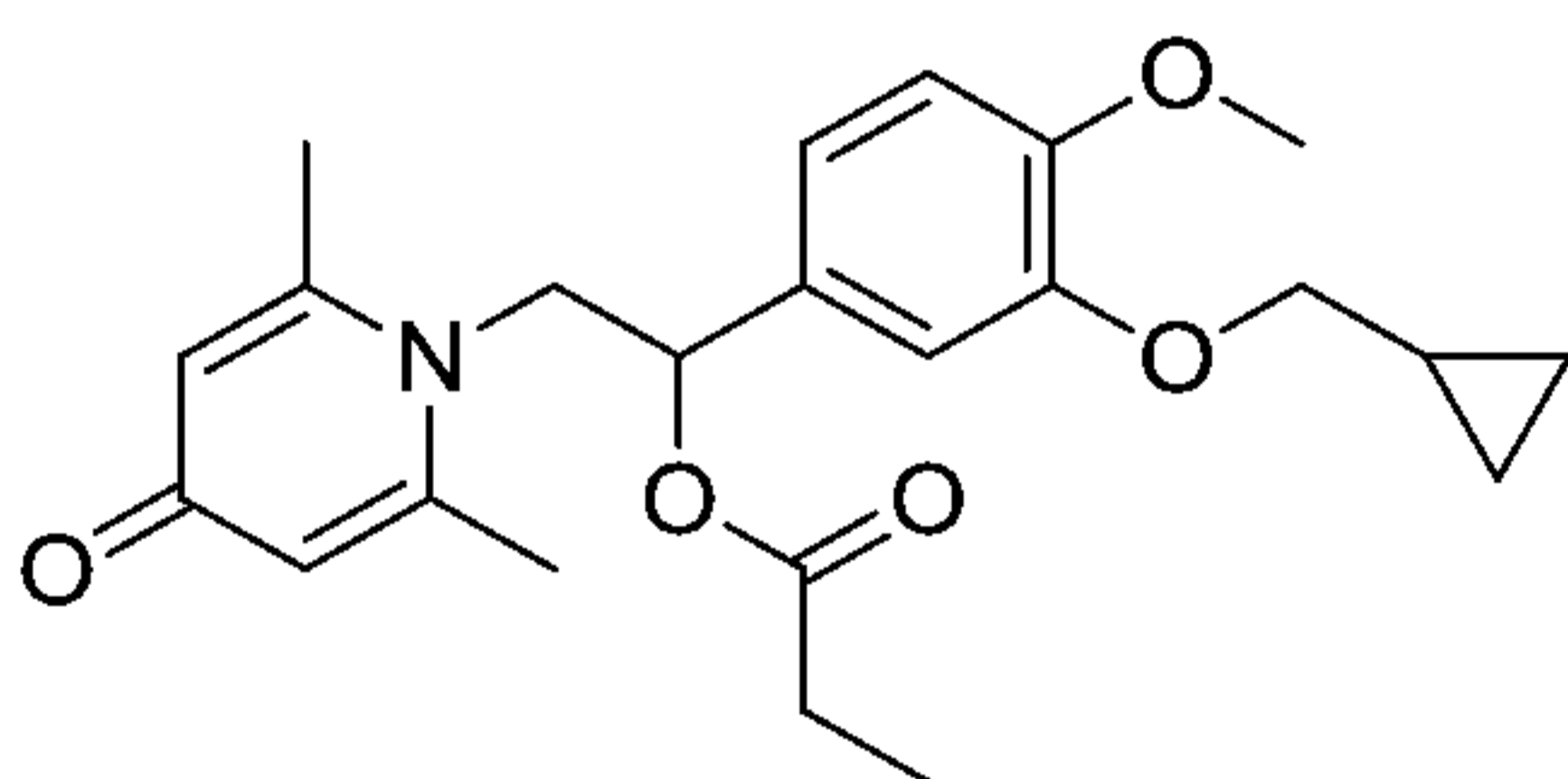
(1-(3-環丙甲氧基-4 甲氧苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)乙基)乙酸酯

具體反應方程式如下所示：



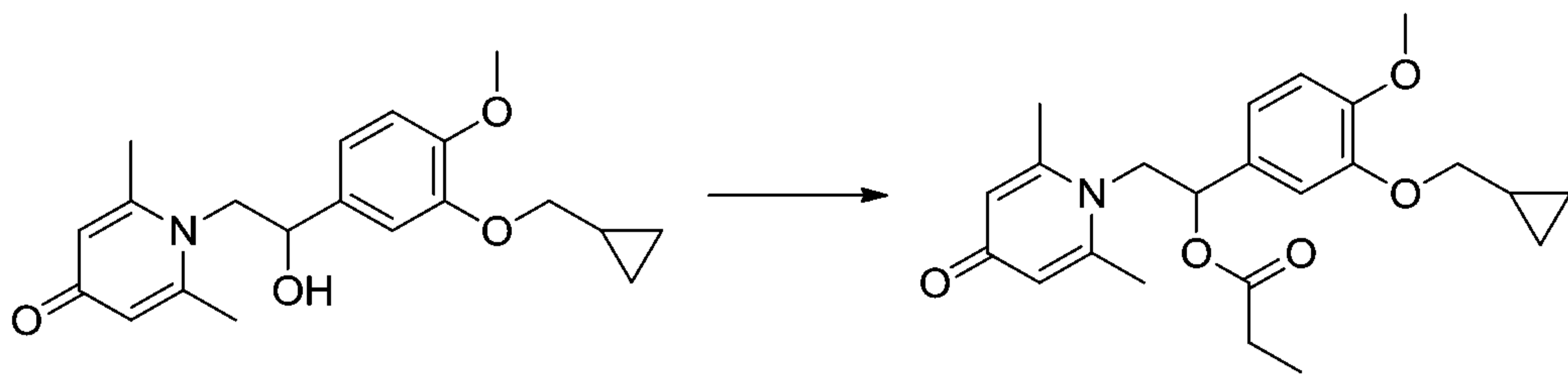
將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羥基乙基)吡啶-4(1H)-酮 (343 mg, 1.0 mmol) 溶解在 8 mL 二氯甲烷溶液中，依次加入乙酐 (118 mg, 1.5 mmol)，三乙胺 (202 mg, 2.0 mmol)，室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液旋乾，反相 HPLC 純化得(1-(3-環丙甲氧基-4 甲氧苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)乙基)乙酸酯 (116 mg, 產率 30%，淡黃色油狀物)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.05-6.96 (m, 5H), 6.12-6.08 (m, 1H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 5H), 2.75 (s, 6H), 2.03 (s, 3H) 1.29-1.21 (m, 1H), 0.64-0.60 (m, 2H), 0.37-0.33 (m, 2H); LC-MS: m/z 386.2 [M + H]<sup>+</sup>.

### 【0023】 實施例 3



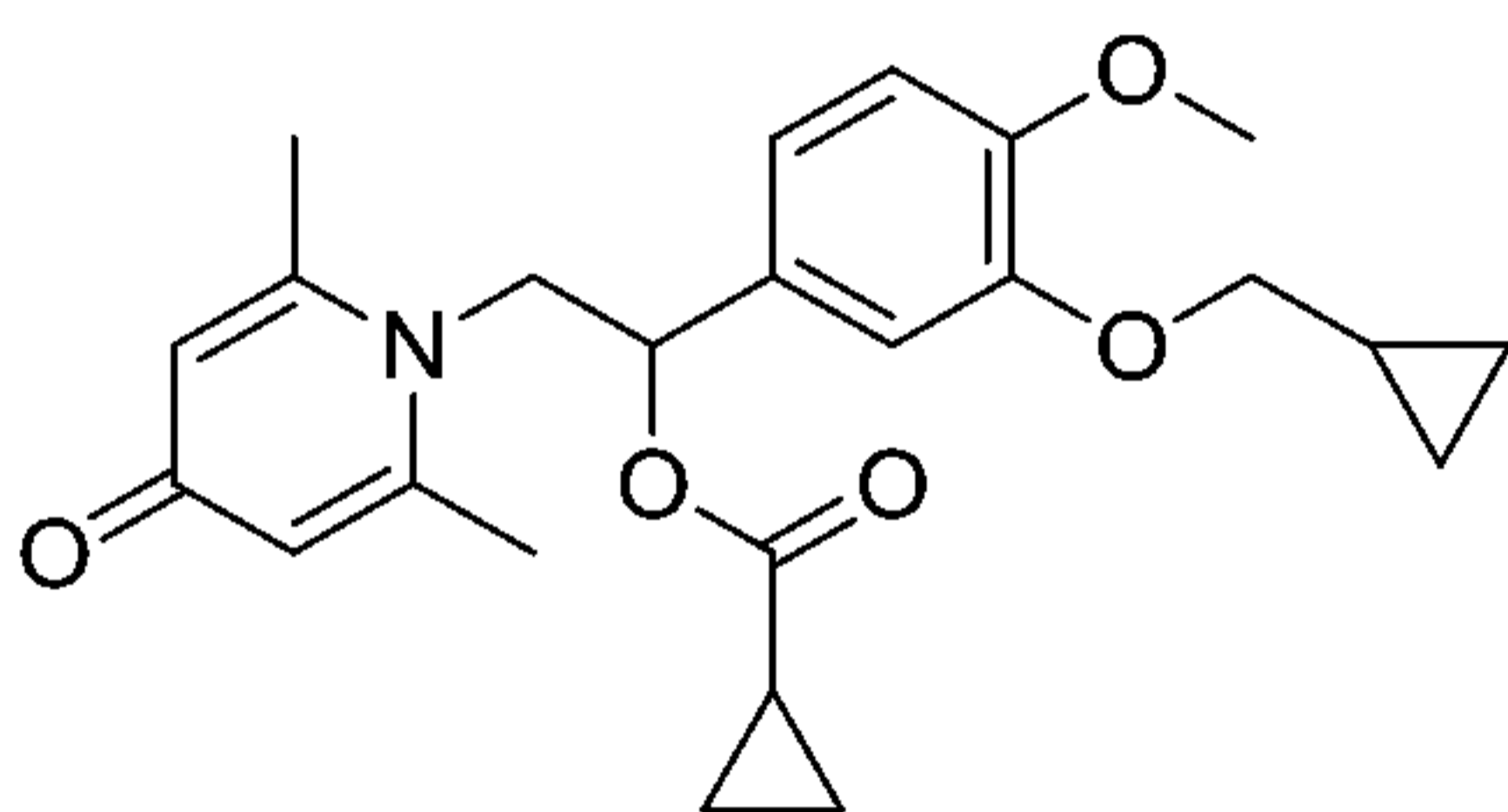
(1-(3-環丙甲氧基-4 甲氧苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)乙基)丙酸酯

具體反應方程式如下所示：



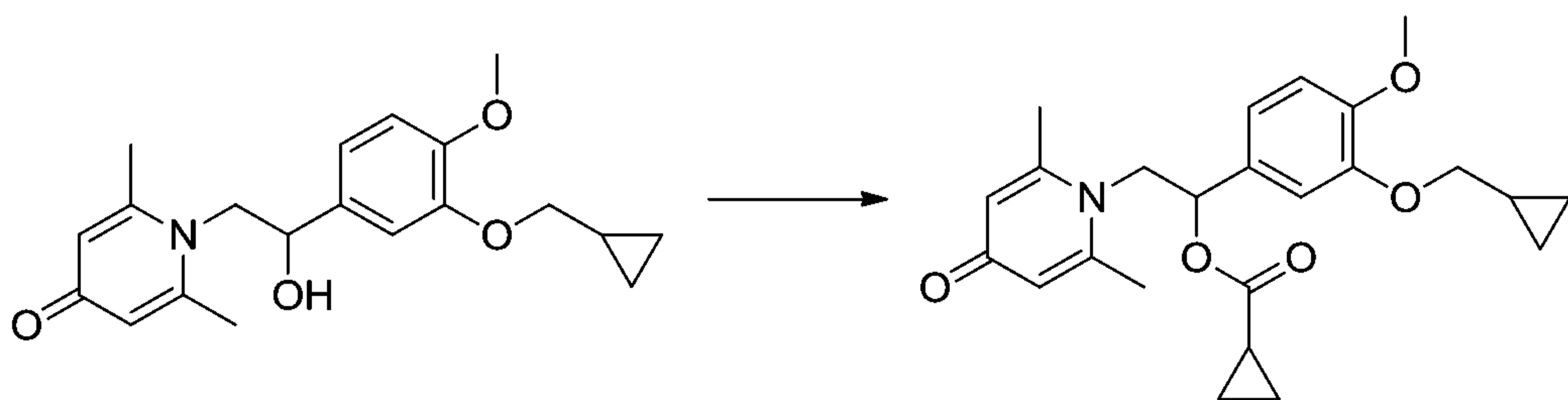
將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羥基乙基)吡啶-4(1*H*)-酮 (343 mg, 1.0 mmol) 溶解在 8 mL 二氯甲烷溶液中，依次加入丙醯氯 (139 mg, 1.5 mmol)，三乙胺 (202 mg, 2.0 mmol)，室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液旋乾，反相 HPLC 純化得(1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基)乙基)丙酸酯 (140 mg, 產率 35%，淡黃色油狀物)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.05-6.97 (m, 5H), 6.15-6.12 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 5H), 2.77 (s, 6H), 2.38-2.29 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 3H), 0.64-0.60 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H); LC-MS: m/z 399.9 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 【0024】 實施例 4



(1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基)乙基)環丙甲酸酯

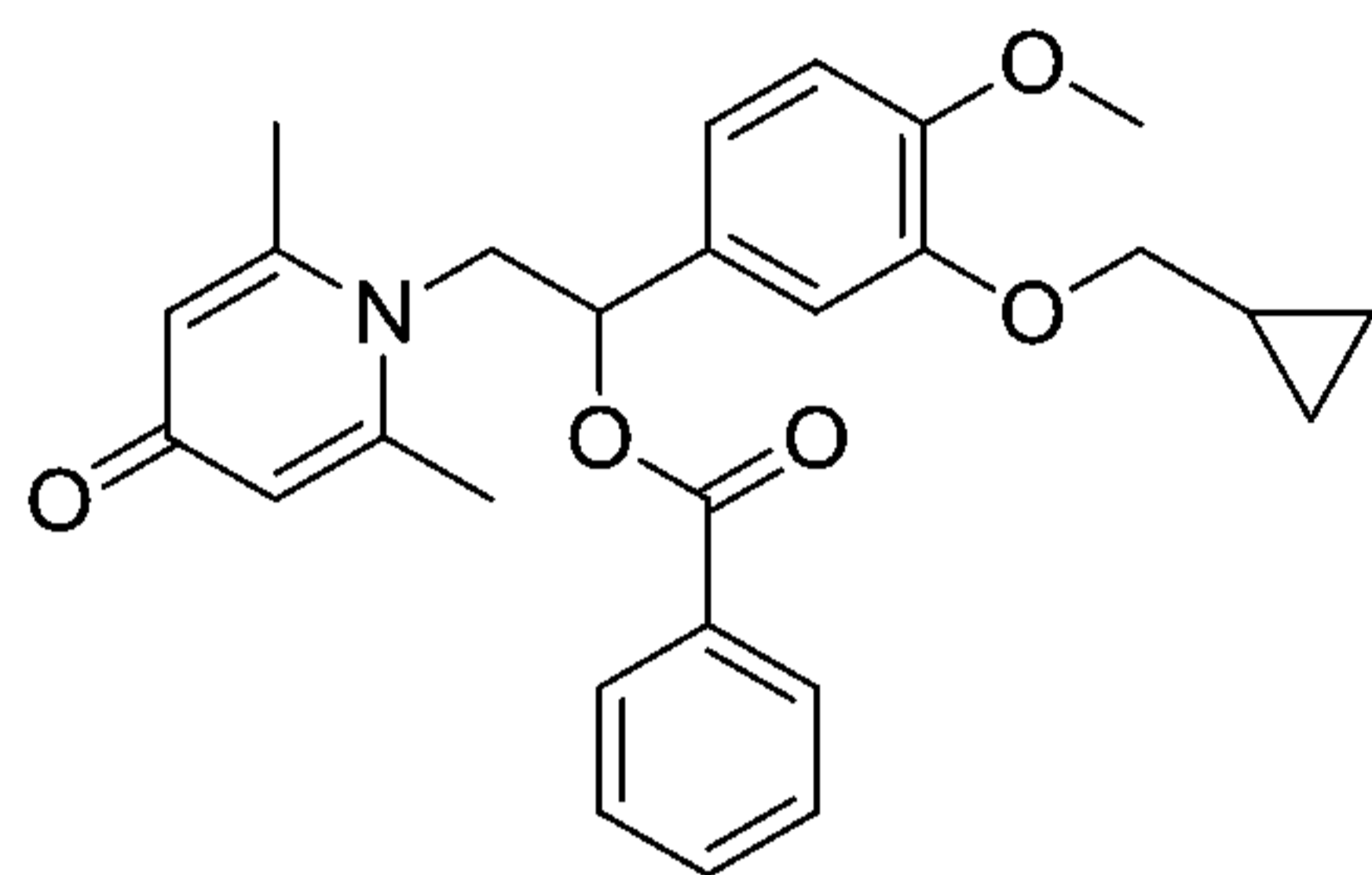
具體反應方程式如下所示：



將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羥基乙基)吡啶-4(1*H*)-酮 (343 mg, 1.0 mmol) 溶解在 8 mL 二氯甲烷溶液中，依次加入環丙甲醯氯 (157 mg,

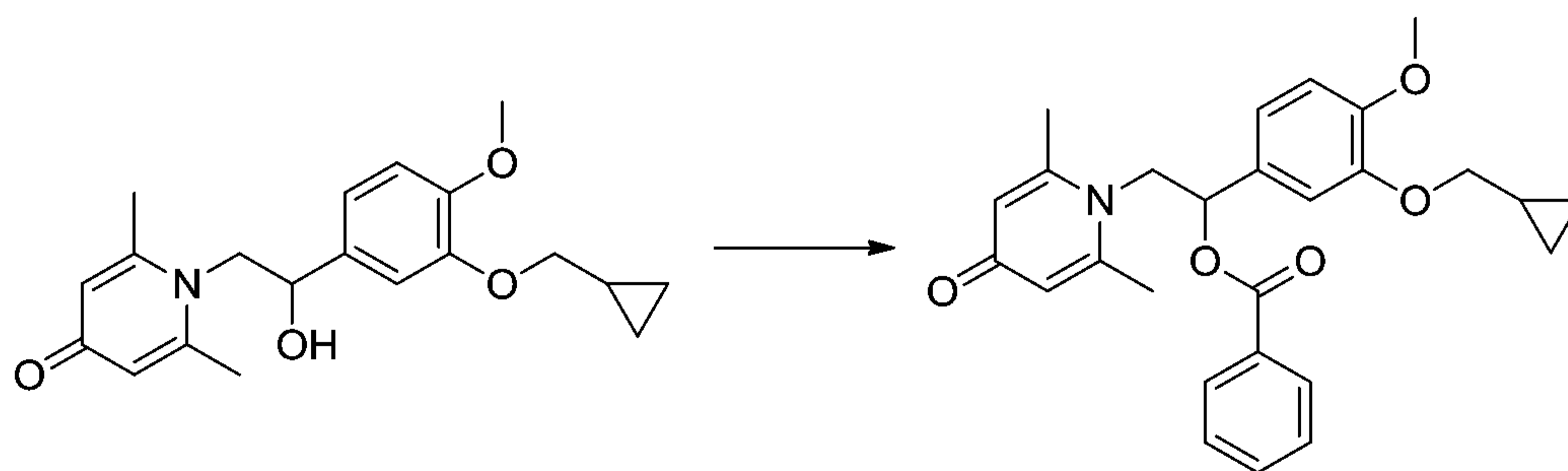
1.5 mmol)，三乙胺（202 mg, 2.0 mmol），室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液旋乾，反相 HPLC 純化得(1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)乙基)環丙甲酸酯（103 mg，產率 25%，淡黃色油狀物）。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.04-7.01 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.11-6.06 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 5H), 2.53 (s, 6H), 0.92-0.81 (m, 6H), 0.66-0.62 (m, 2H), 0.39-0.36 (m, 2H); LC-MS: m/z 412.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0025】 實施例 5



(1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)乙基)苯甲酸酯

具體反應方程式如下所示：

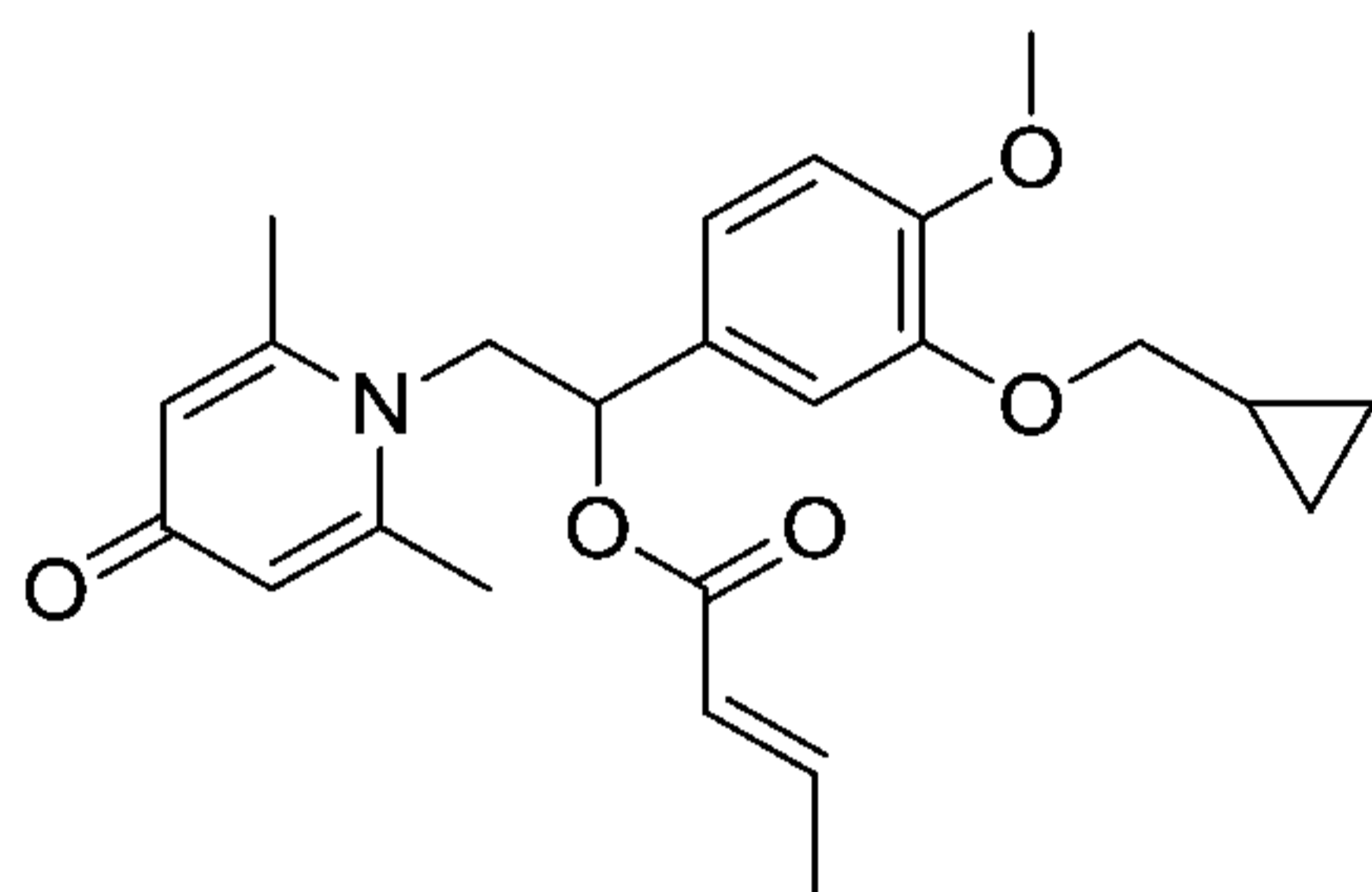


將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羥基乙基)吡啶-4(1H)-酮（343 mg，1.0 mmol）溶解在 8 mL 二氯甲烷溶液中，依次加入苯甲醯氯（211 mg, 1.5 mmol），三乙胺（202 mg, 2.0 mmol），室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液旋乾，反相 HPLC 純化得(1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)乙基)苯甲酸酯（94 mg，產率 21%，白色固體）。<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.04-8.00 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.22 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.48-6.44 (m, 1H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 5H), 2.82 (s, 6H), 2.03 (s, 3H) 1.32-1.25 (m, 1H), 0.66-0.61 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 2H);

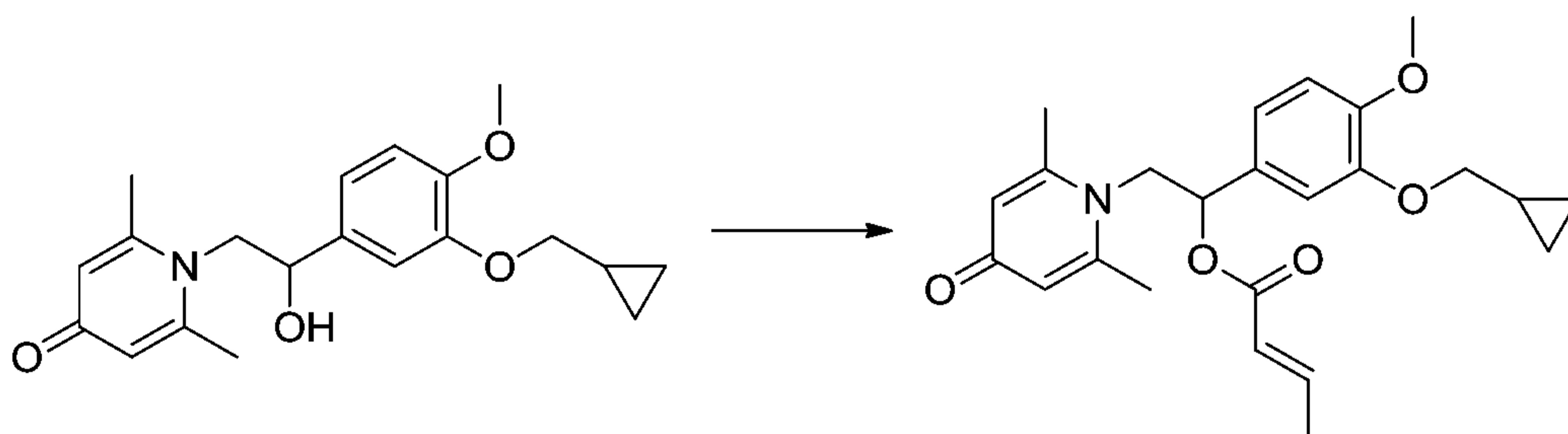
LC-MS:  $m/z$  448.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0026】 實施例 6



(1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)乙基)巴豆酸酯

具體反應方程式如下所示：

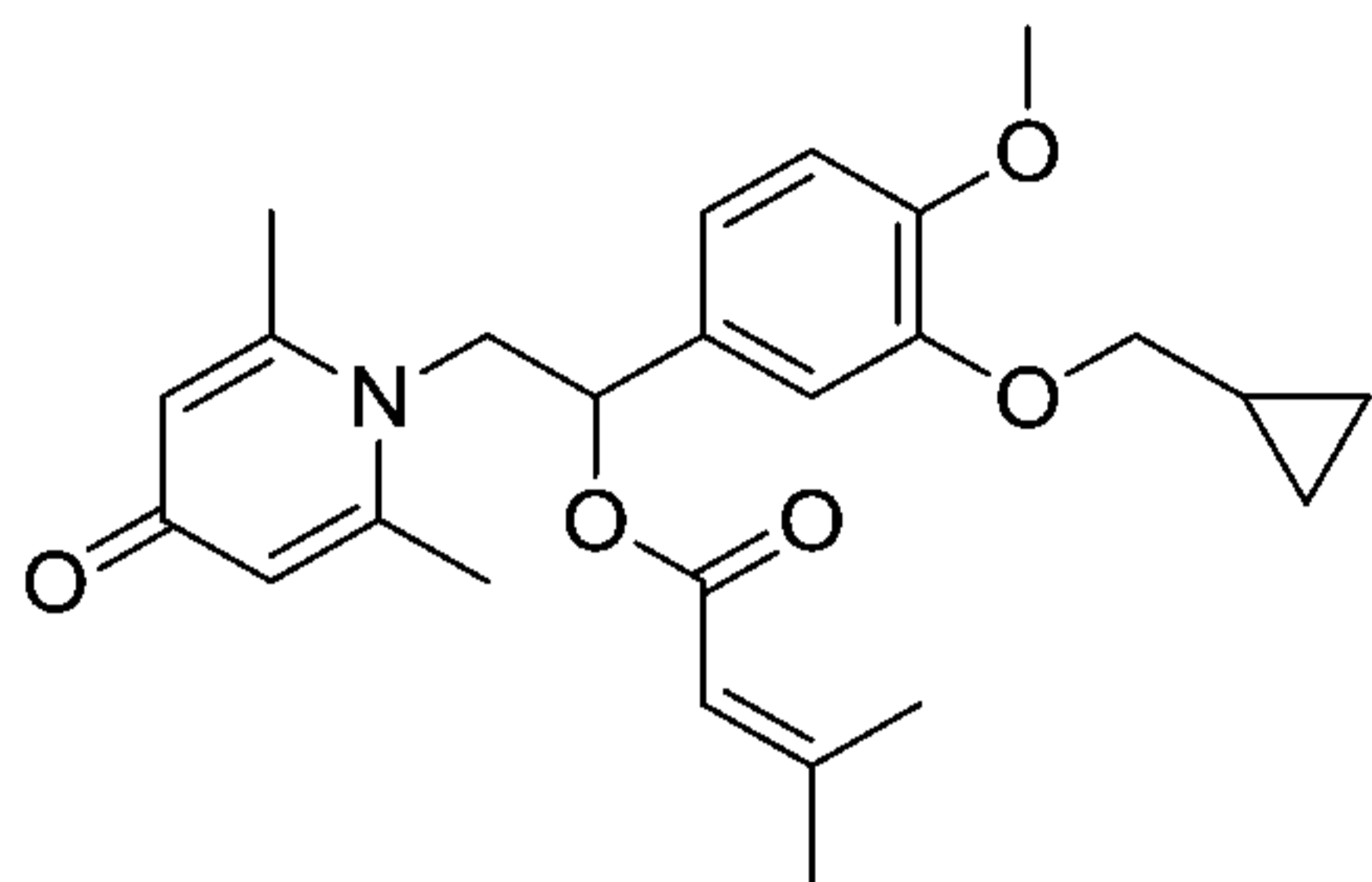


將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羥基乙基)吡啶-4(1H)-酮 (343 mg, 1.0 mmol) 溶解在 8 mL 二氯甲烷溶液中，依次加入巴豆醯氯 (157 mg, 1.5 mmol)，三乙胺 (202 mg, 2.0 mmol)，室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液旋乾，反相 HPLC 純化得(1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)乙基)巴豆酸酯 (127 mg, 產率 31%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.98-5.89 (m, 1H), 5.86-5.76 (m, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.37 (s, 6H),



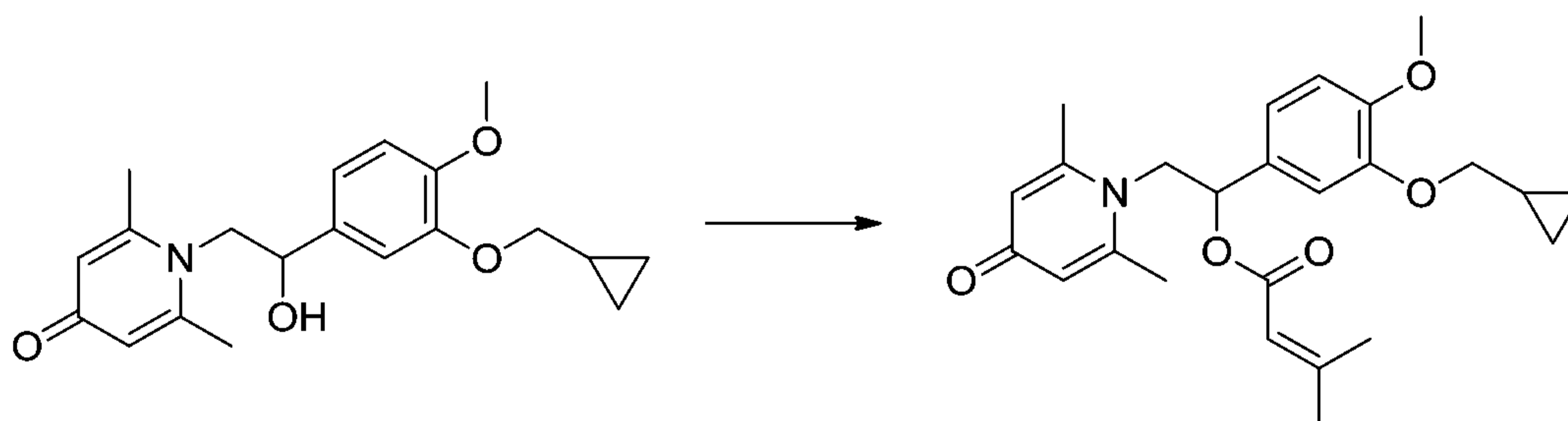
1.33-1.28 (m, 1H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 2H); LC-MS: m/z 412.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0027】 實施例 7



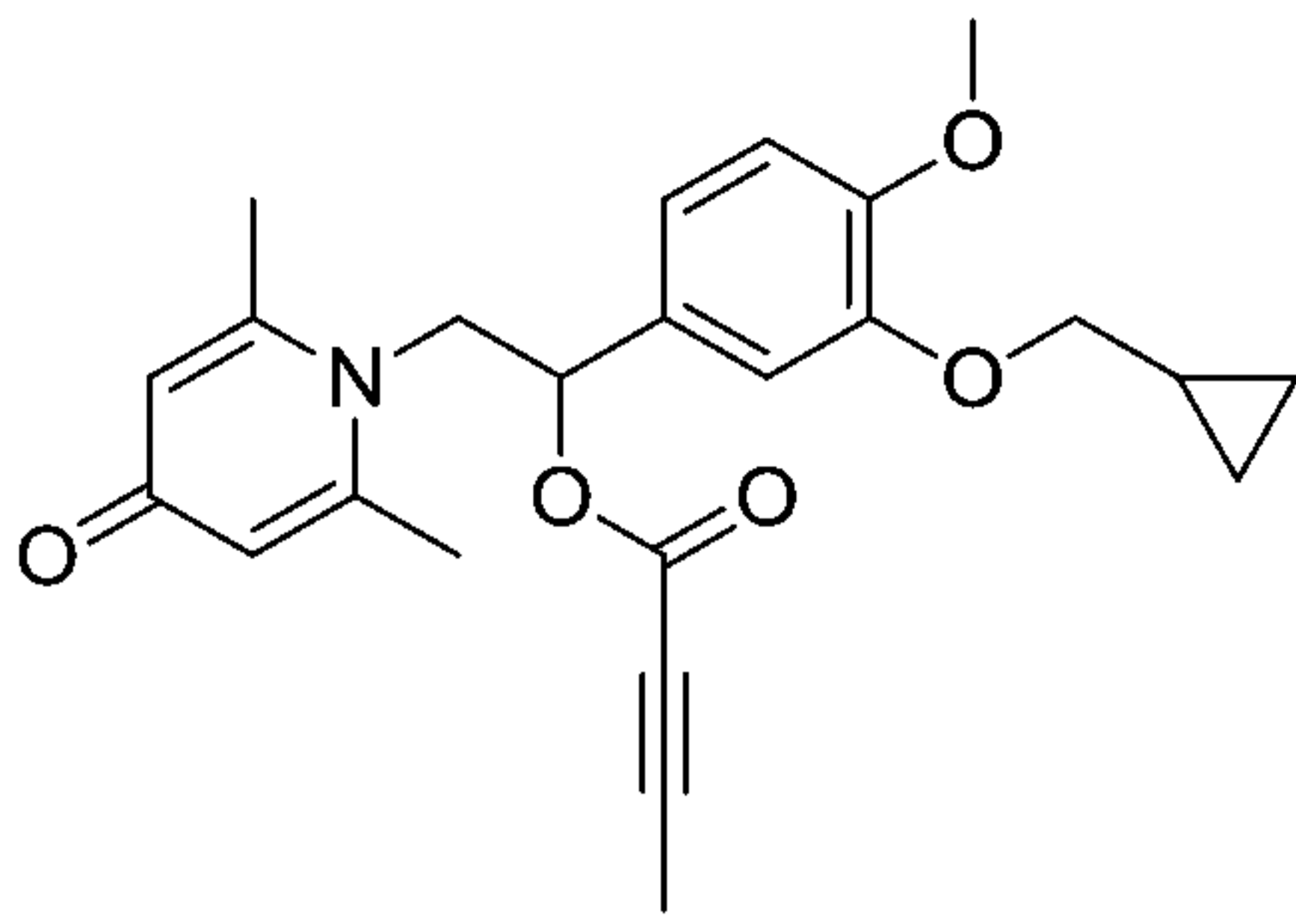
(1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)乙基) 3-甲基巴豆酸酯

具體反應方程式如下所示：



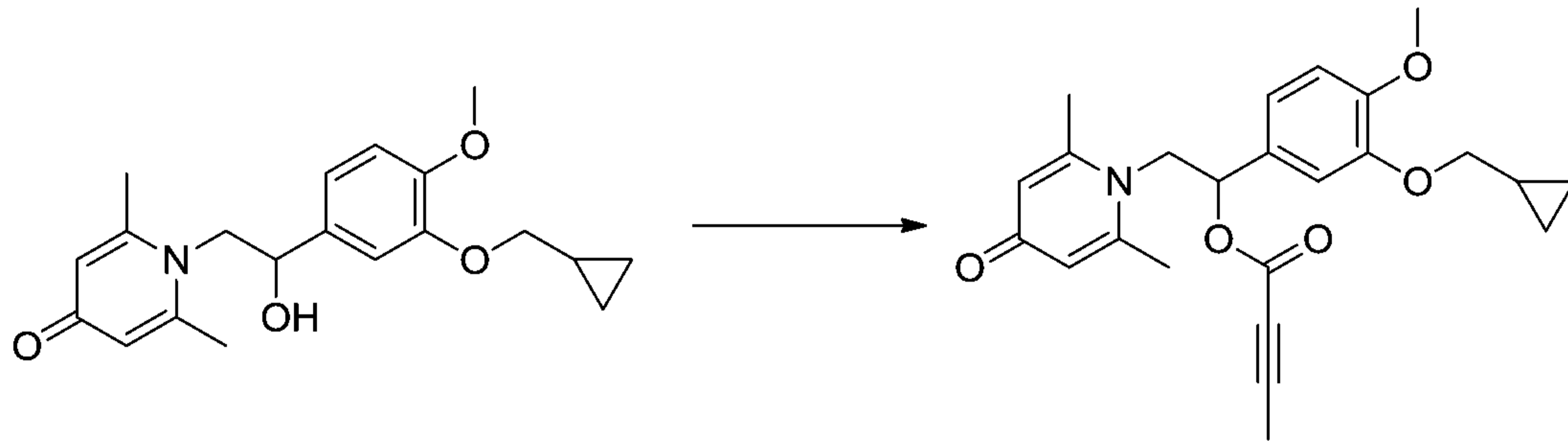
將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羥基乙基)吡啶-4(1H)-酮 (343 mg, 1.0 mmol) 溶解在 8 mL 二氯甲烷溶液中，依次加入 3-甲基巴豆醯氯 (178 mg, 1.5 mmol)，三乙胺 (202 mg, 2.0 mmol)，室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液旋乾，反相 HPLC 純化得 (1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)乙基) 3-甲基巴豆酸酯 (137 mg, 產率 32%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.90 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.30 (dd, *J* = 15.2, 9.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 15.2, 4.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.69 (s, 3H), 1.35-1.27 (m, 1H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 2H); LC-MS: m/z 426.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0028】 實施例 8



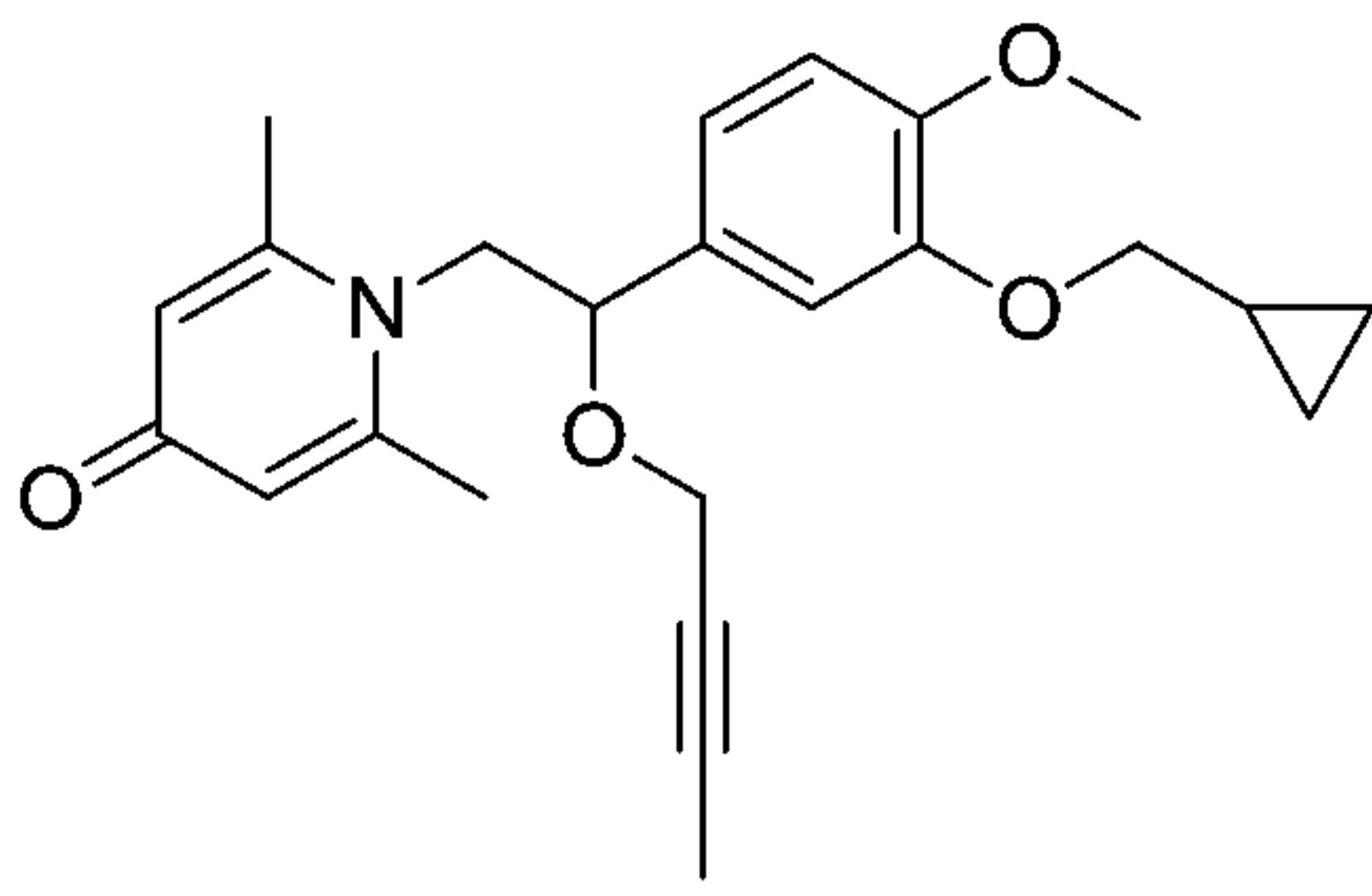
(1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)乙基)丁-2-炔酸酯

具體反應方程式如下所示：



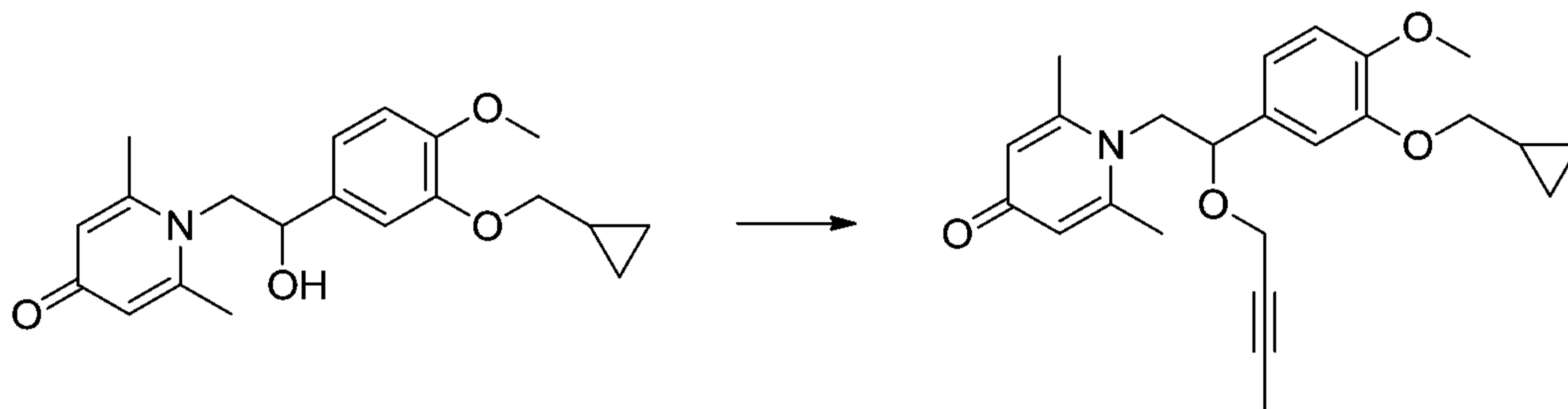
將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羥基乙基)吡啶-4(1H)-酮 (197 mg, 0.69 mmol) 和 2-丁炔酸 (72 mg, 0.86 mmol) 溶解在 10 mL 二氯甲烷溶液中，依次加入 4-二甲基氨基吡啶 (105 mg, 0.86 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (165 mg, 0.86 mmol)，並在 30 °C 下攪拌過夜。反應結束後，將反應液旋乾，反相 HPLC 純化得 (1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)乙基)丁-2-炔酸酯 (37 mg, 9%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.88-6.82 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.90 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 15.2, 5.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.32-1.28 (m, 1H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 410.4 [M + H]<sup>+</sup>.

### 【0029】 實施例 9



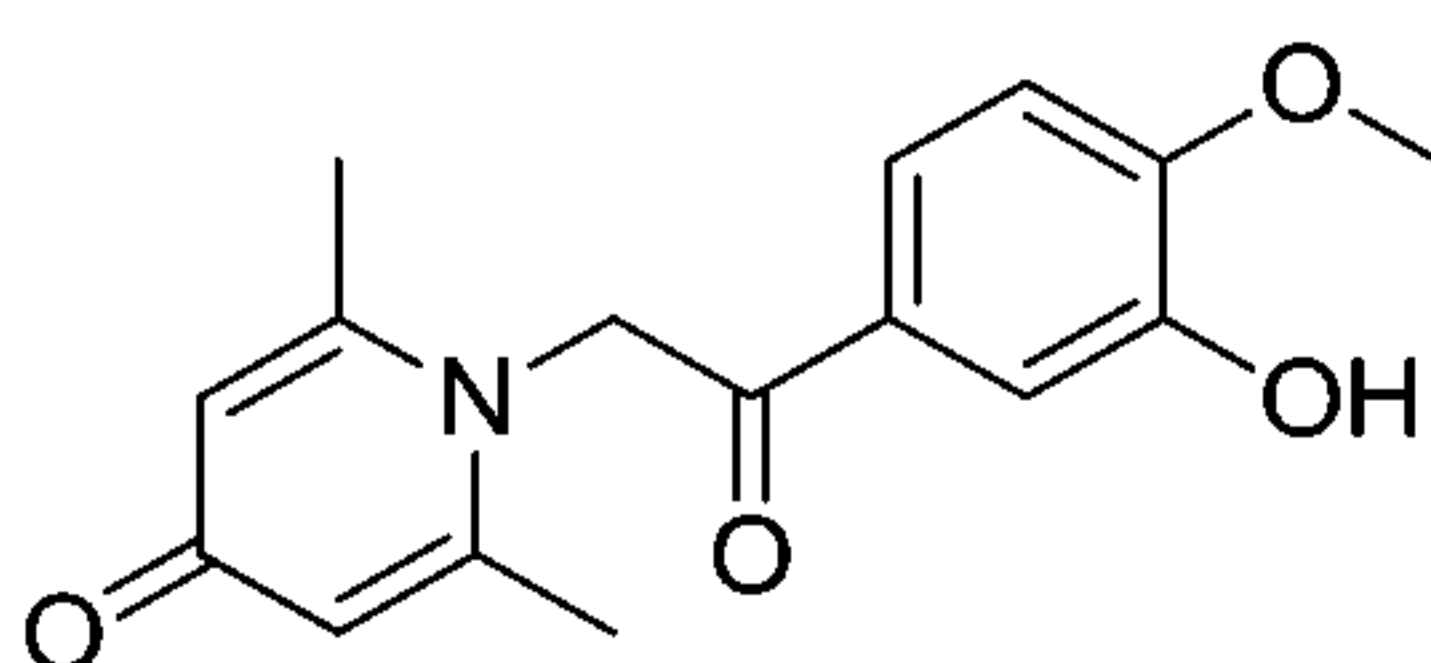
1-(2-(2-丁炔-1-基氧基)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)乙基)-2,2,6,6-二  
 甲基吡啶-4-(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



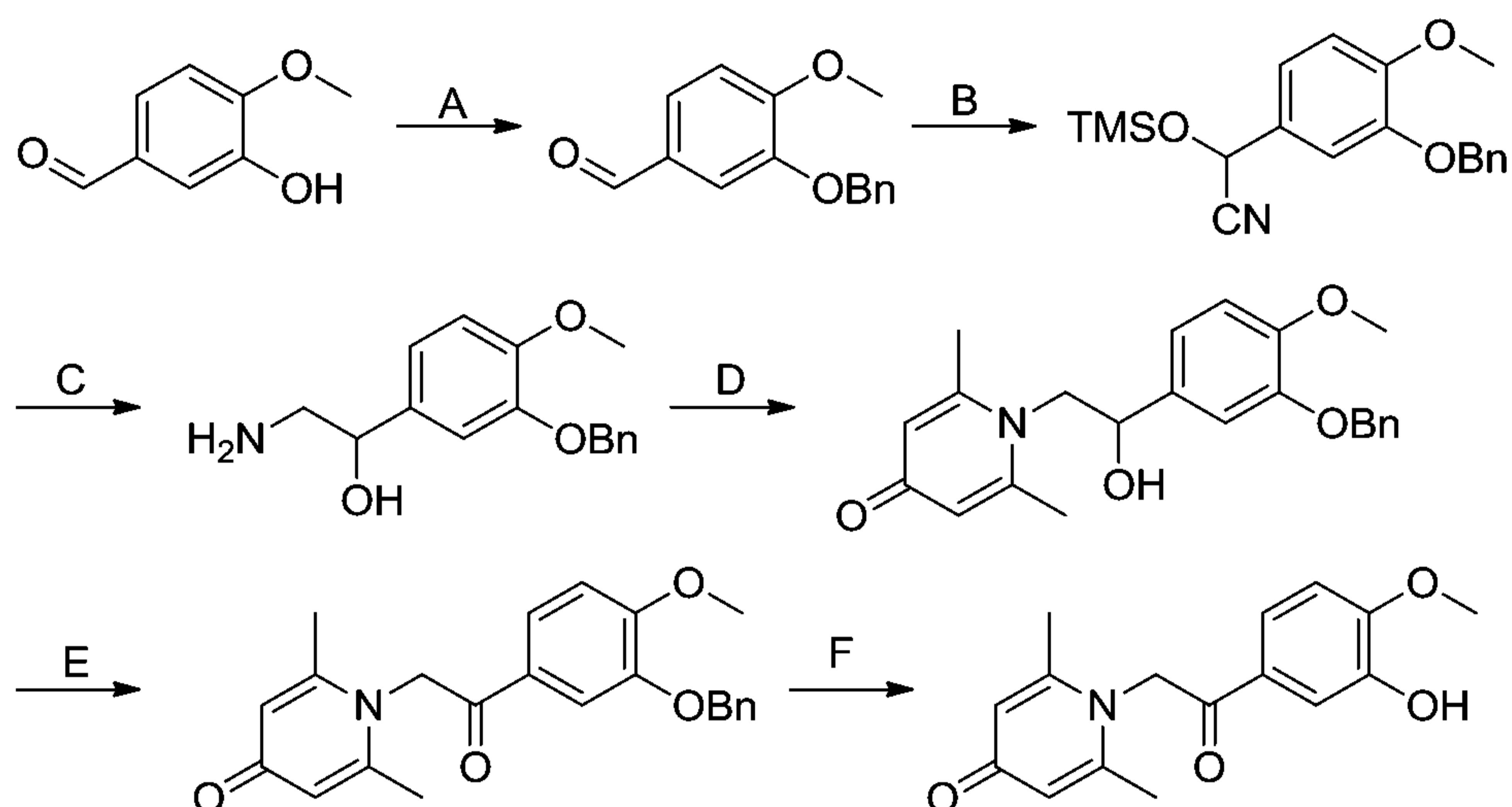
將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)-2-羥基乙基)吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.15 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入 1-溴-2-丁炔 (40 mg, 0.30 mmol) 和碳酸銫 (98 mg, 0.30 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌過夜。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(2-丁炔-1-基氧基)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)乙基)-2,2,6,6-二甲基吡啶-4-(1*H*)-酮 (19 mg, 產率 32%，淡黃色油狀物)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.84-6.81 (m, 2H), 6.58 (s, 2H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 5H), 3.82-3.77 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.72-0.66 (m, 2H), 0.42-0.38 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 396.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0030】 實施例 10



1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



## 步驟 A：

在室溫下，將 3-羥基-4-甲氧基苯甲醛（1.52 g，10 mmol）溶解在 40 mL 乙腈中，依次加入碳酸鉀（2.76 g, 20 mmol）和溴苄（2.56 g，15 mmol），然後在氮氣保護下，升溫到 80 °C 攪拌 3 小時。反應結束後，加入 30 mL 飽和氯化鈉水溶液，用二氯甲烷萃取（3×50 mL），合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾，柱層析純化得 3-苄氧基-4-甲氧基苯甲醛（2.30 g，95%，白色固體）。

## 步驟 B：

將 3-苄氧基-4-甲氧基苯甲醛（2.30 g，9.5 mmol）溶解在 30 mL 二氯甲烷中，在冰浴下，依次加入三乙胺（1.92 g，19 mmol）和三甲基矽氧基乙腈（2.82 g，28.5 mmol），氮氣保護下室溫攪拌 16 小時。反應結束後直接旋乾得 2-（3-苄氧基-4-甲氧基苯基）-2-三甲基矽氧基乙腈，直接用於下一步反應。

## 步驟 C：

將上步所得 2-（3-苄氧基-4-甲氧基苯基）-2-三甲基矽氧基乙腈溶解在 40 mL 無水四氫呋喃中，在冰浴下，分批加入四氫鋁鋰（1.08 g，28.5 mmol），

在室溫下攪拌過夜。反應結束後，依次加入用 1.1 mL 水 1.1 mL 15% 的氫氧化鈉水溶液，3.3 mL 水，攪拌半個小時，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾得 2-氨基-1-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)乙醇粗產物，直接用於下一步反應。

#### 步驟 D：

將上步所得 2-氨基-1-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)乙醇溶解在 60 mL 乙醇中，依次加入 2,6-二甲基-4*H*-吡喃-4-酮 (1.24 g, 10 mmol)，氫氧化鈉 (800 mg, 20 mmol) 和水 (10 mL)，在氮氣保護下，升溫到 60°C 下攪拌過夜。反應結束後，將反應液旋乾柱層析純化得 1-(2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-2-羥乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (1.62 g, 45%, 白色固體)。LC-MS  $m/z$  380.2 [M + H]<sup>+</sup>。

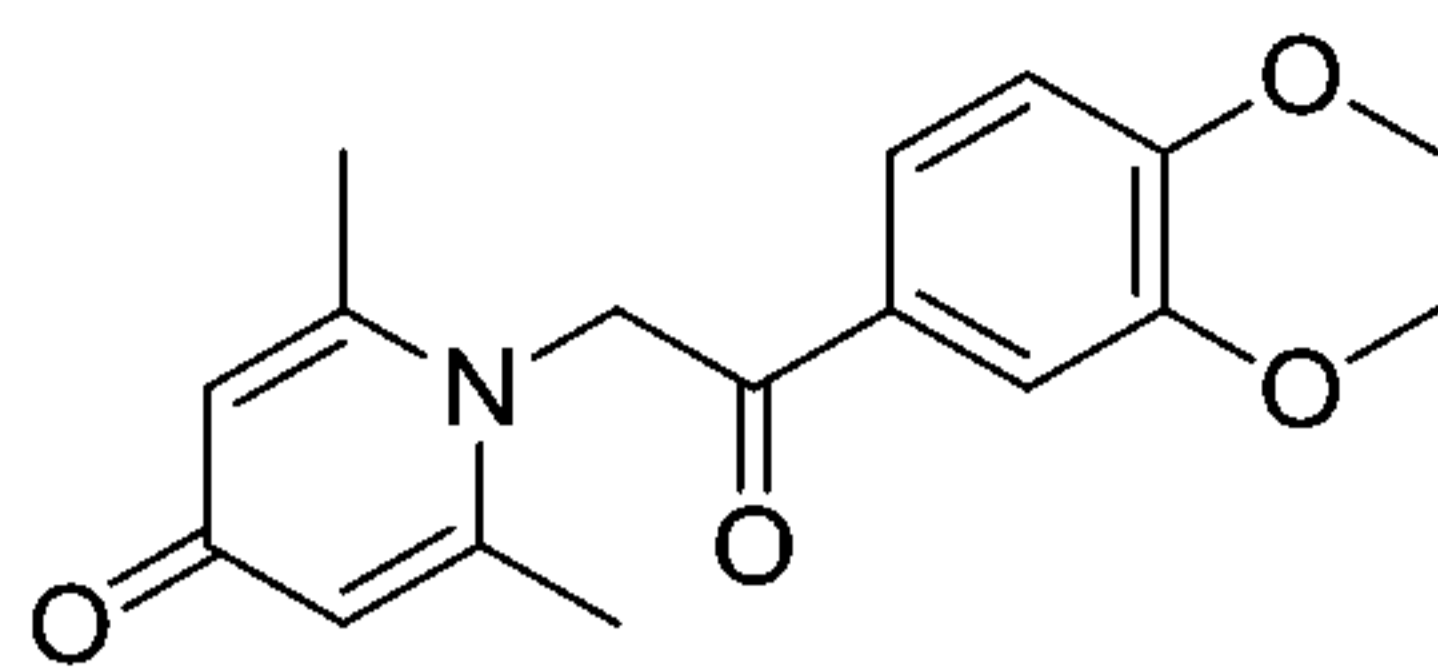
#### 步驟 E：

將 1-(2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-2-羥乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (1.62 g, 4.26 mmol) 溶於 30 mL 二氯甲烷中，再加入戴斯馬丁氧化劑 (2.16 g, 5.11 mmol)，室溫下攪拌 2 小時，反應液過濾，飽和食鹽水洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥後過濾，旋乾，柱層析純化得 1-(2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (1.37 g, 產率 85%，白色固體)。LC-MS  $m/z$  378.2 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 步驟 F：

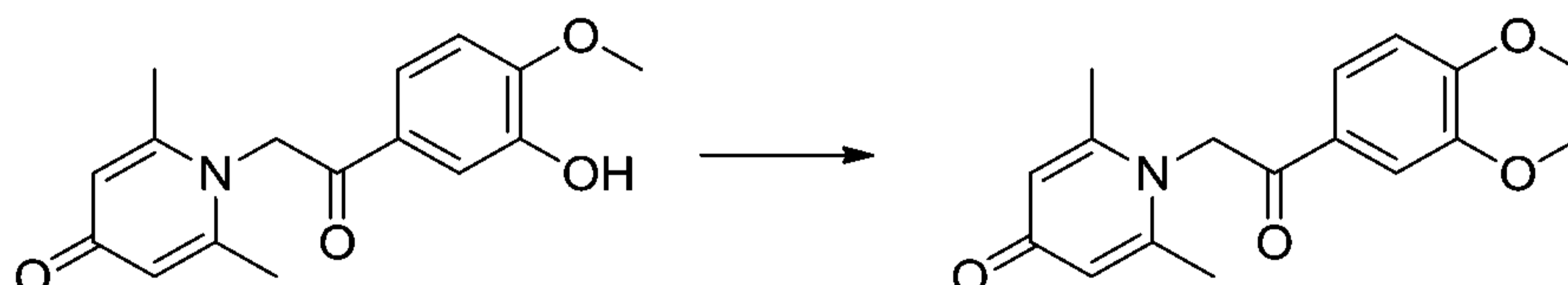
將化合物 1-(2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (1.37 g, 3.61 mmol) 溶於 50 mL 甲醇中，再加入 Pd/C (137 mg) 和 1 mL 三乙胺，通氫氣，室溫下攪拌過夜。反應結束後，將反應液過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (660 mg, 產率 64%，灰色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.73 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.51 (s, 6H); LC-MS:  $m/z$  288.2 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0031】 實施例 11



1-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

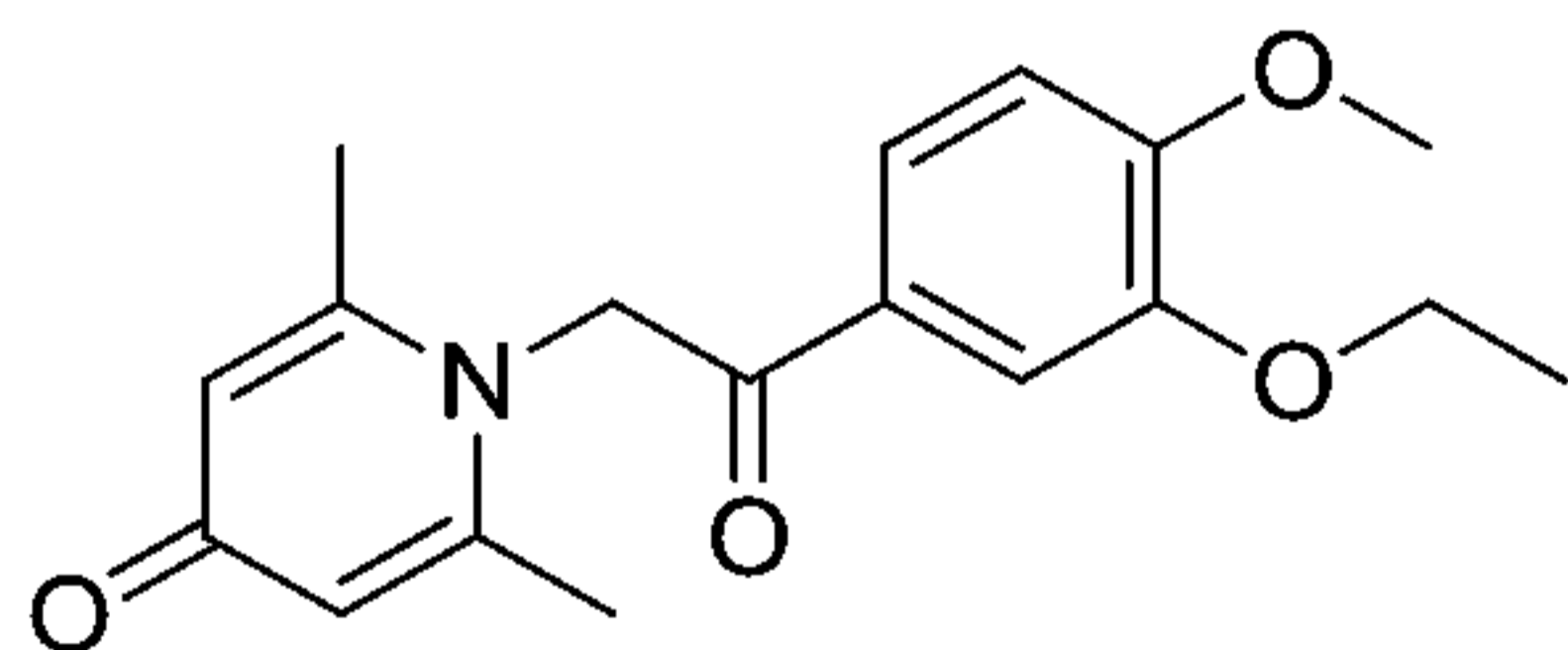
具體反應方程式如下所示：



將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (28 mg, 0.1 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入碘甲烷 (19 mg, 0.13 mmol) 和碳酸鉀 (21 mg, 0.15 mmol)，氮氣保護下室溫攪拌 1 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (10 mg, 產率 30%，淡黃色油狀物)。

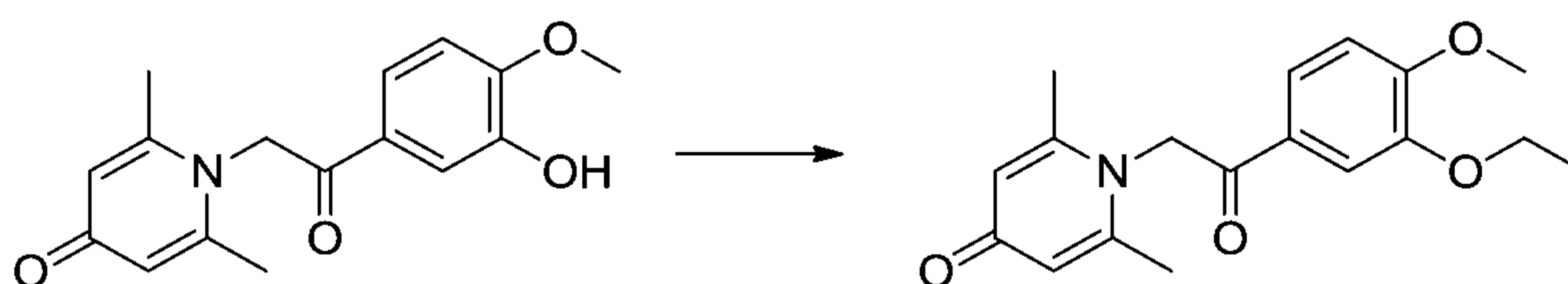
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.85 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.52 (s, 6H); LC-MS:  $m/z$  302.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 【0032】 實施例 12



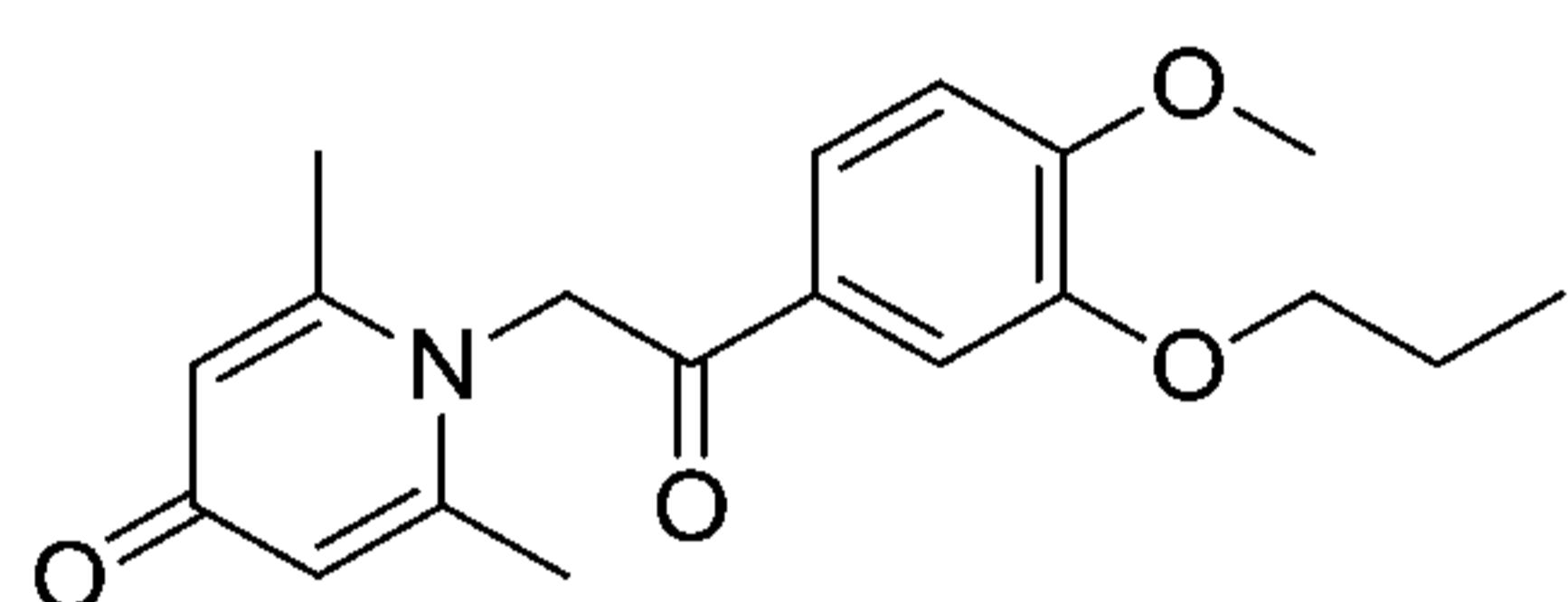
1-(2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



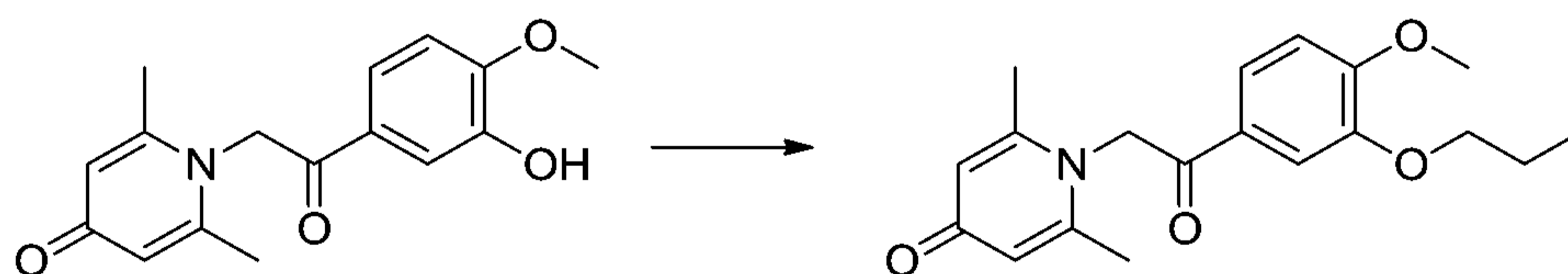
將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (28 mg, 0.1 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入碘乙烷 (21 mg, 0.13 mmol) 和碳酸鉀 (21 mg, 0.15 mmol)，氮氣保護下室溫攪拌 1 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (15 mg, 產率 48%，淡黃色油狀物)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.32 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 1.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H); LC-MS *m/z* 316.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0033】 實施例 13



1-(2-(3-丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

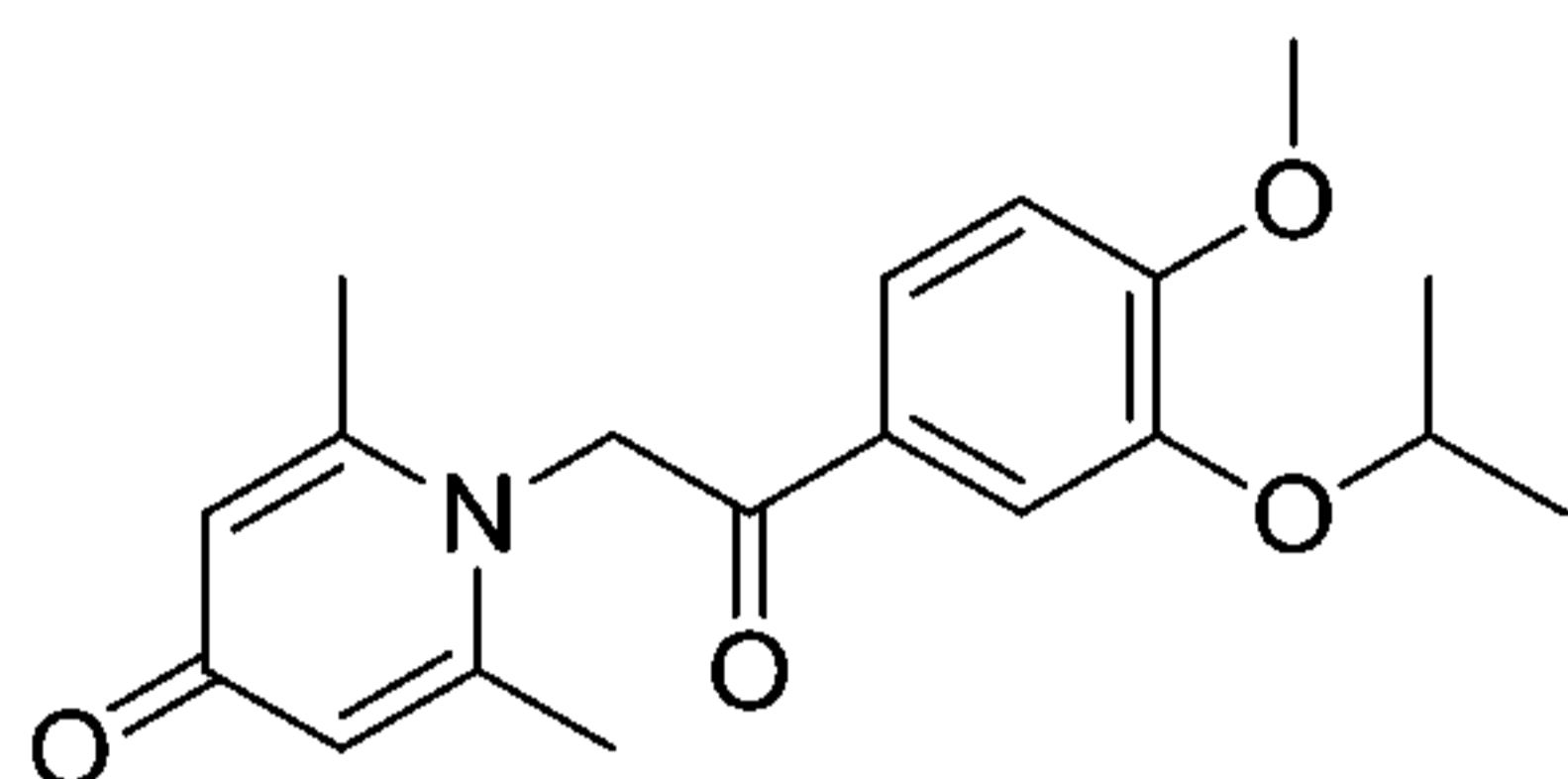
具體反應方程式如下所示：



將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (20 mg, 0.07 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入溴丙烷 (10 mg, 0.08 mmol) 和碳酸鉀 (15 mg, 0.11 mmol)，氮氣保護下室溫攪拌 2 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (8 mg, 產率 34%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.4, 2.0

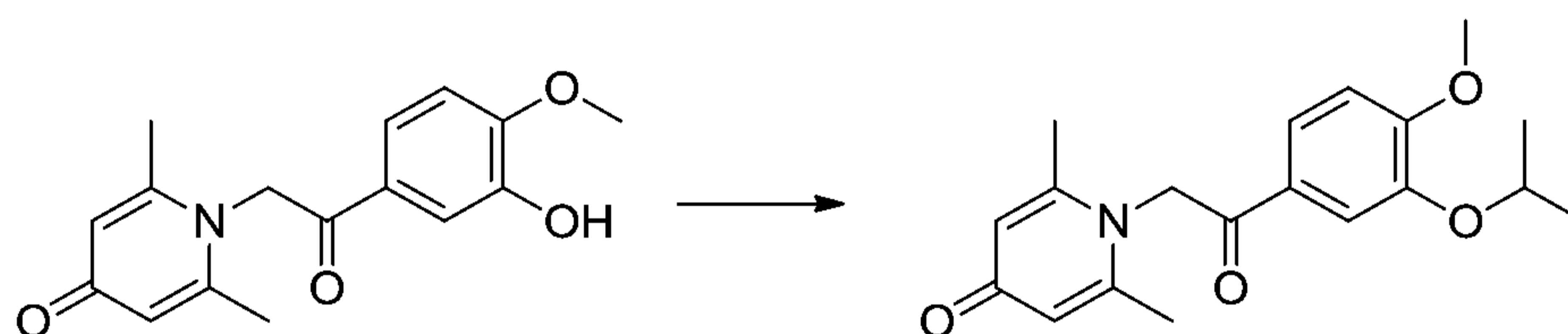
Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.03 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  330.2  $[M+H]^+$ .

【0034】 實施例 14



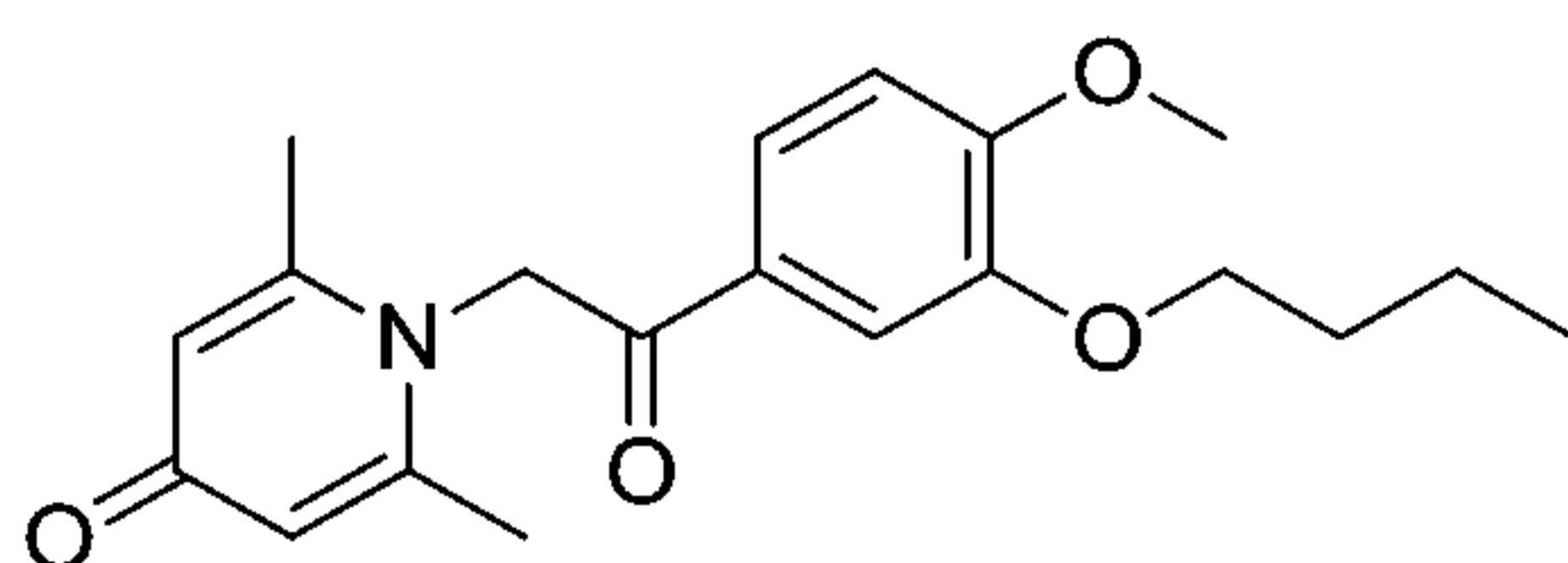
1-(2-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

具體反應方程式如下所示：



將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (35 mg, 0.12 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入溴代異丙烷 (17 mg, 0.14 mmol) 和碳酸鉀 (25 mg, 0.18 mmol)，氮氣保護下室溫攪拌 2 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (10 mg, 產率 63%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.02 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.69-4.60 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.57 (s, 6H), 1.35 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); LC-MS:  $m/z$  330.2  $[M+H]^+$ .

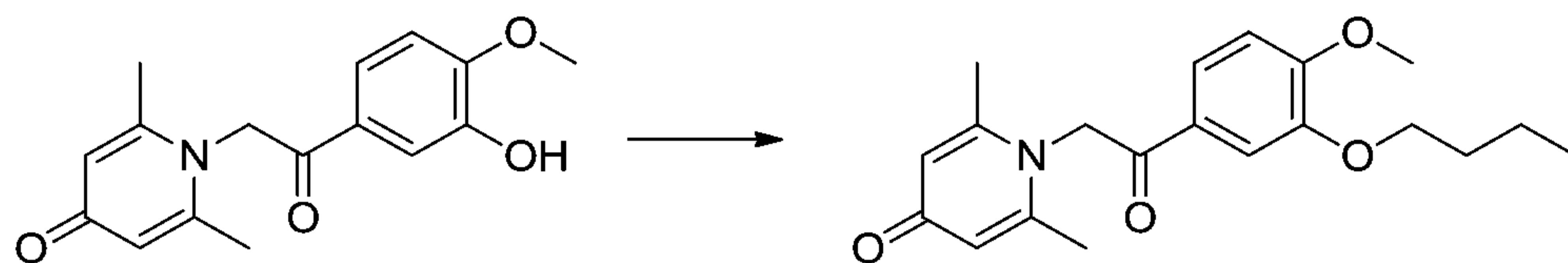
【0035】 實施例 15





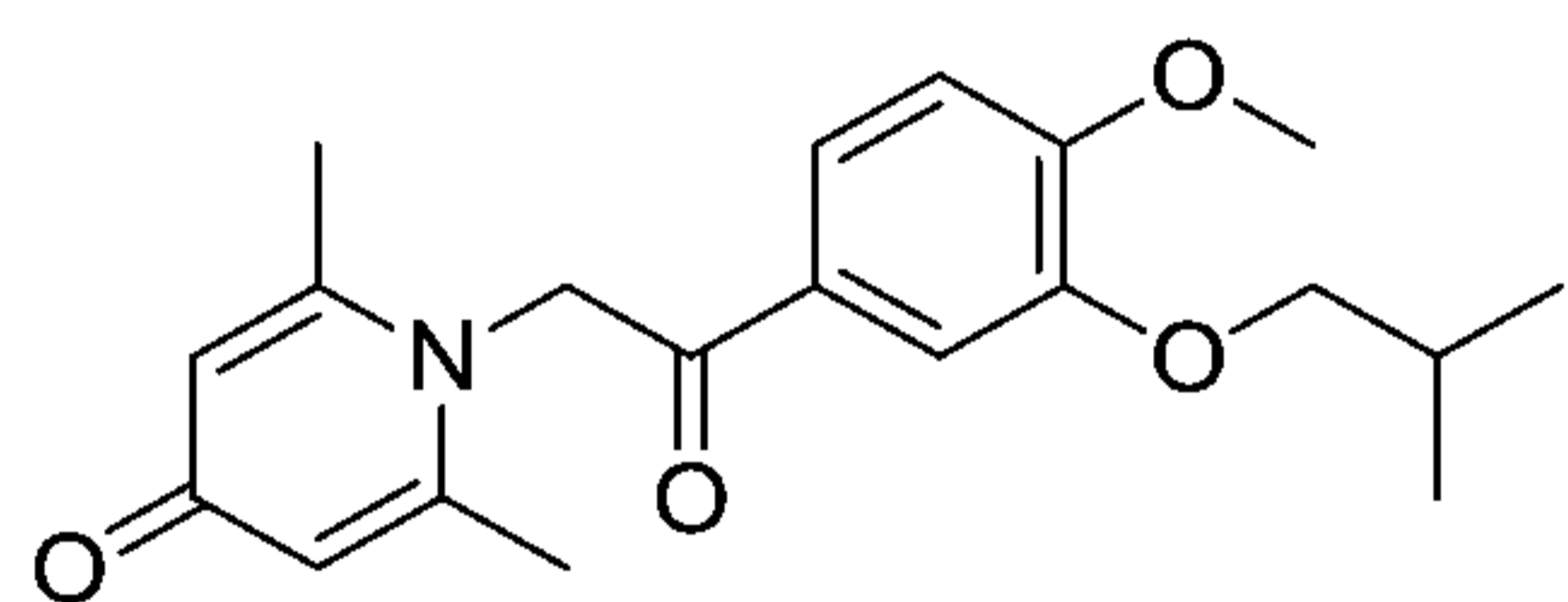
## 1-(2-(3-正丁氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

具體反應方程式如下所示：



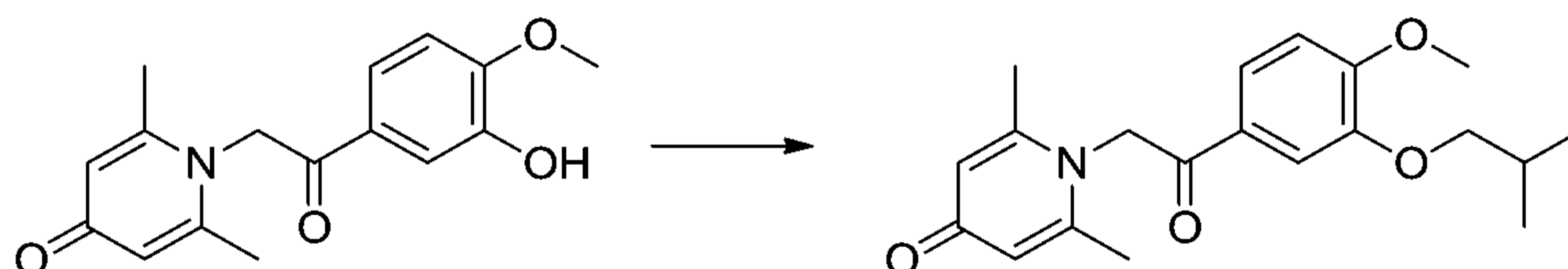
將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (50 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入溴代異丙烷 (95 mg, 0.7 mmol) 和碳酸鉀 (37 mg, 0.7 mmol)，氮氣保護下室溫攪拌 2 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-正丁氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (26 mg, 產率 42%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.85 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.52 (s, 6H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* 344.1 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0036】 實施例 16



## 1-(2-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

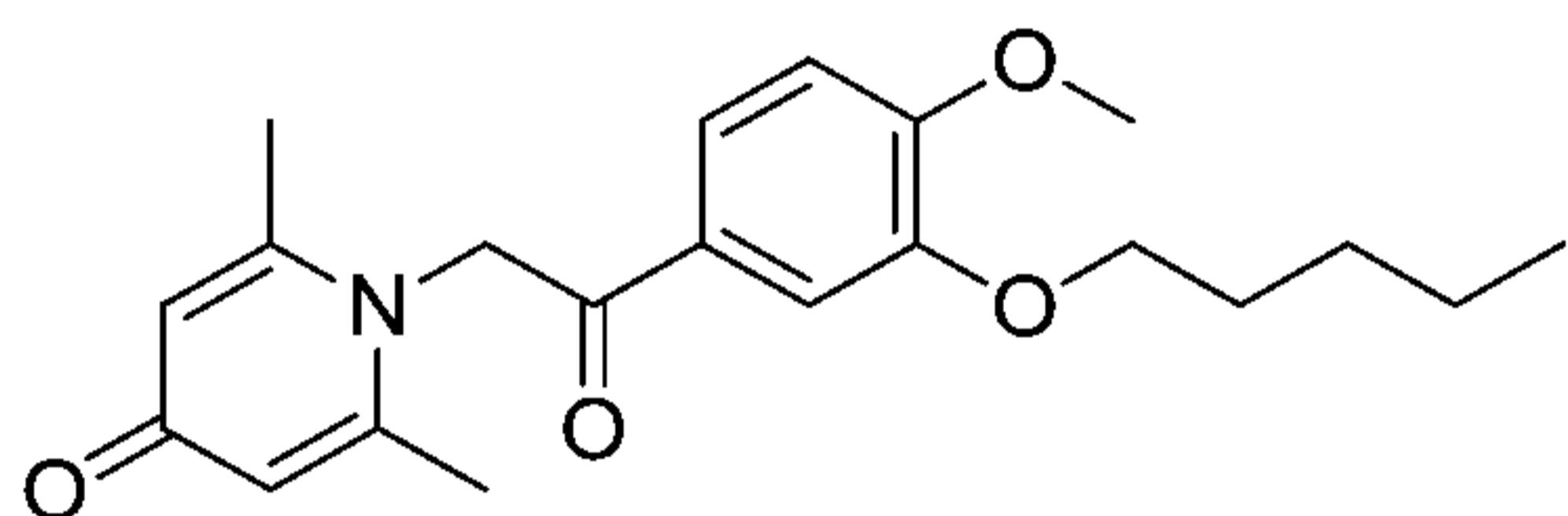
具體反應方程式如下所示：



將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (50 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入溴代異丁烷 (27

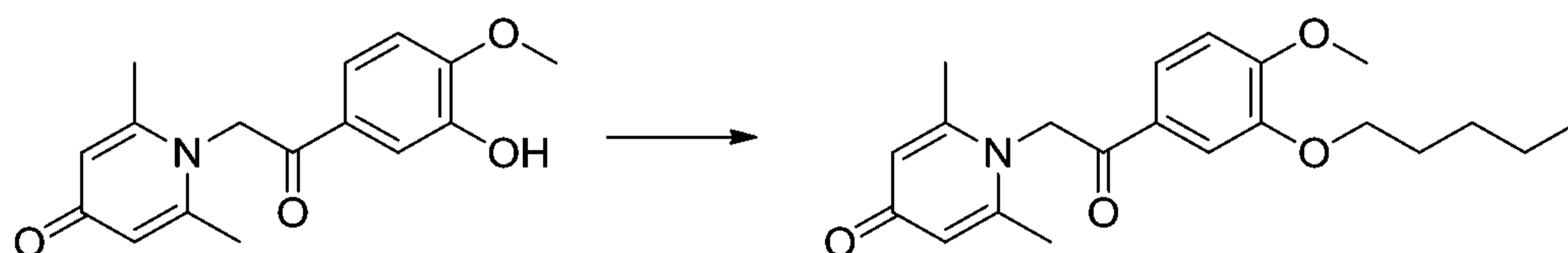
mg, 0.2 mmol) 和碳酸鉀 (37 mg, 0.27mmol), 氮氣保護下室溫攪拌 2 小時。反應結束後, 加入 10 mL 飽和食鹽水, 用二氯甲烷萃取 (3×10 mL), 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥。過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (25 mg, 產率 40%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.02 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.25–2.17 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); LC-MS: *m/z* 344.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0037】 實施例 17



1-(2-(3-正戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

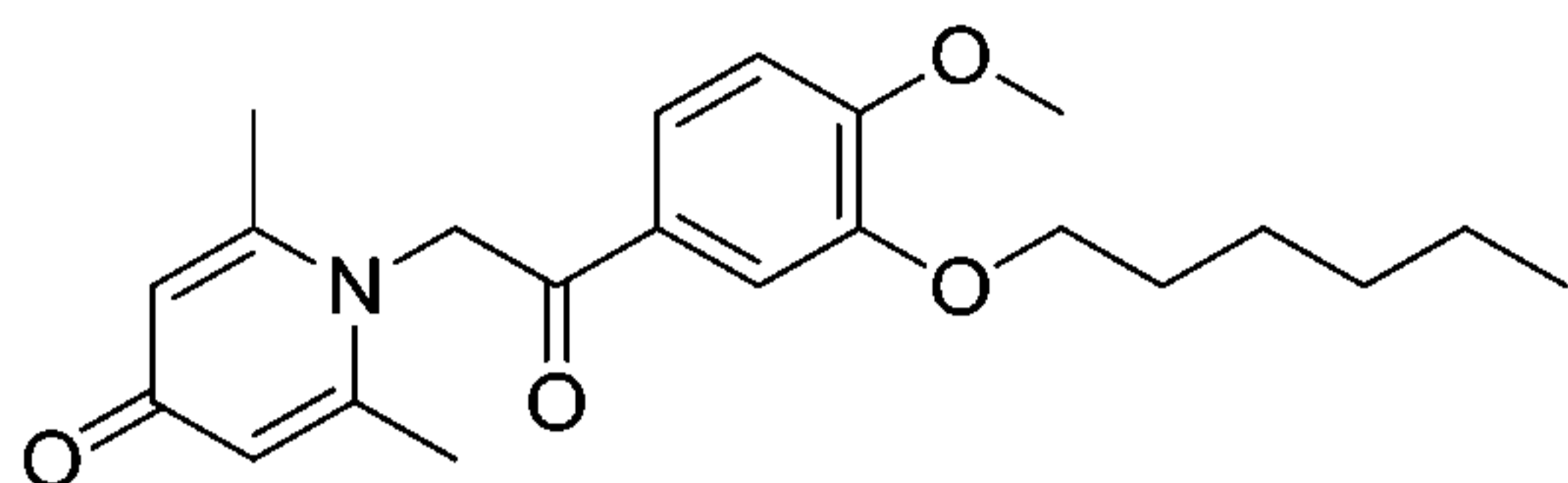
具體反應方程式如下所示：



將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中, 再加入 1-溴戊烷 (105 mg, 0.7 mmol) 和碳酸鉀 (97 mg, 0.7mmol), 氮氣保護下於 80 °C 攪拌 5 小時。反應結束後, 加入 10 mL 飽和食鹽水, 用二氯甲烷萃取 (3×10 mL), 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥。過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-正戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (20 mg, 產率 32%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.85 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.4

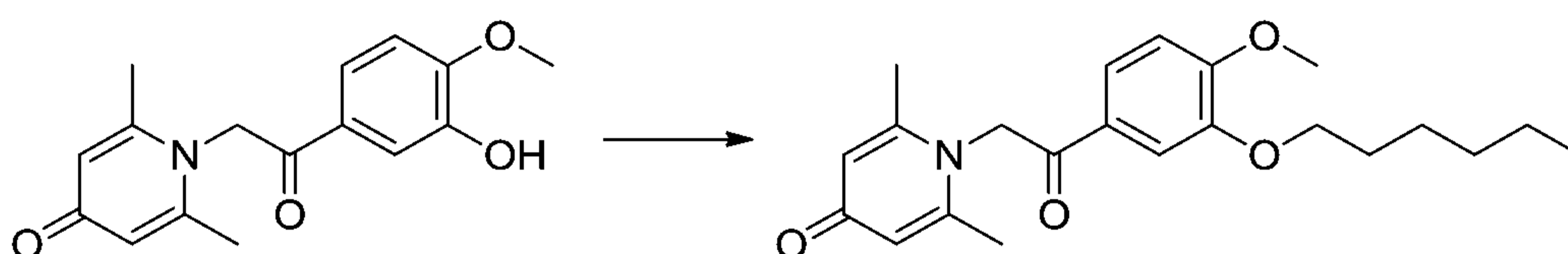
Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.53 (s, 6H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 4H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  358.1  $[M + H]^+$ .

【0038】 實施例 18



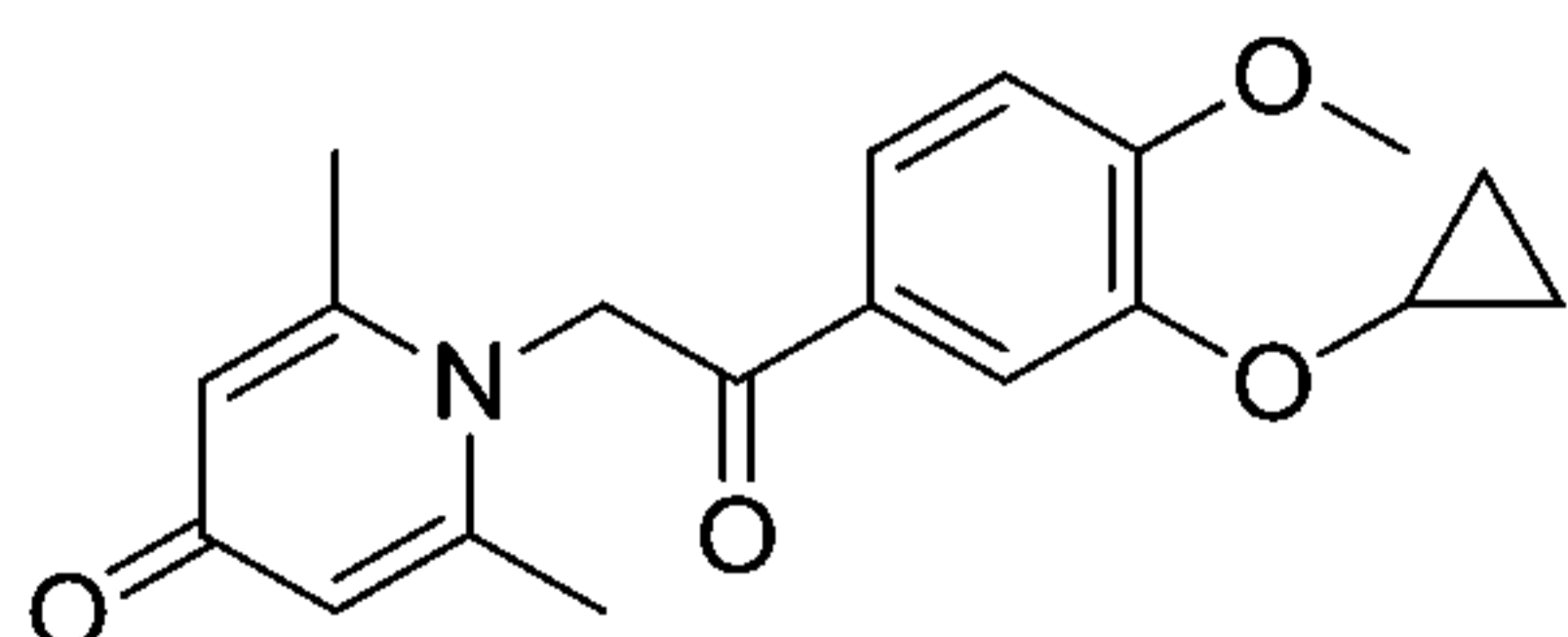
1-(2-(3-正己氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

具體反應方程式如下所示：



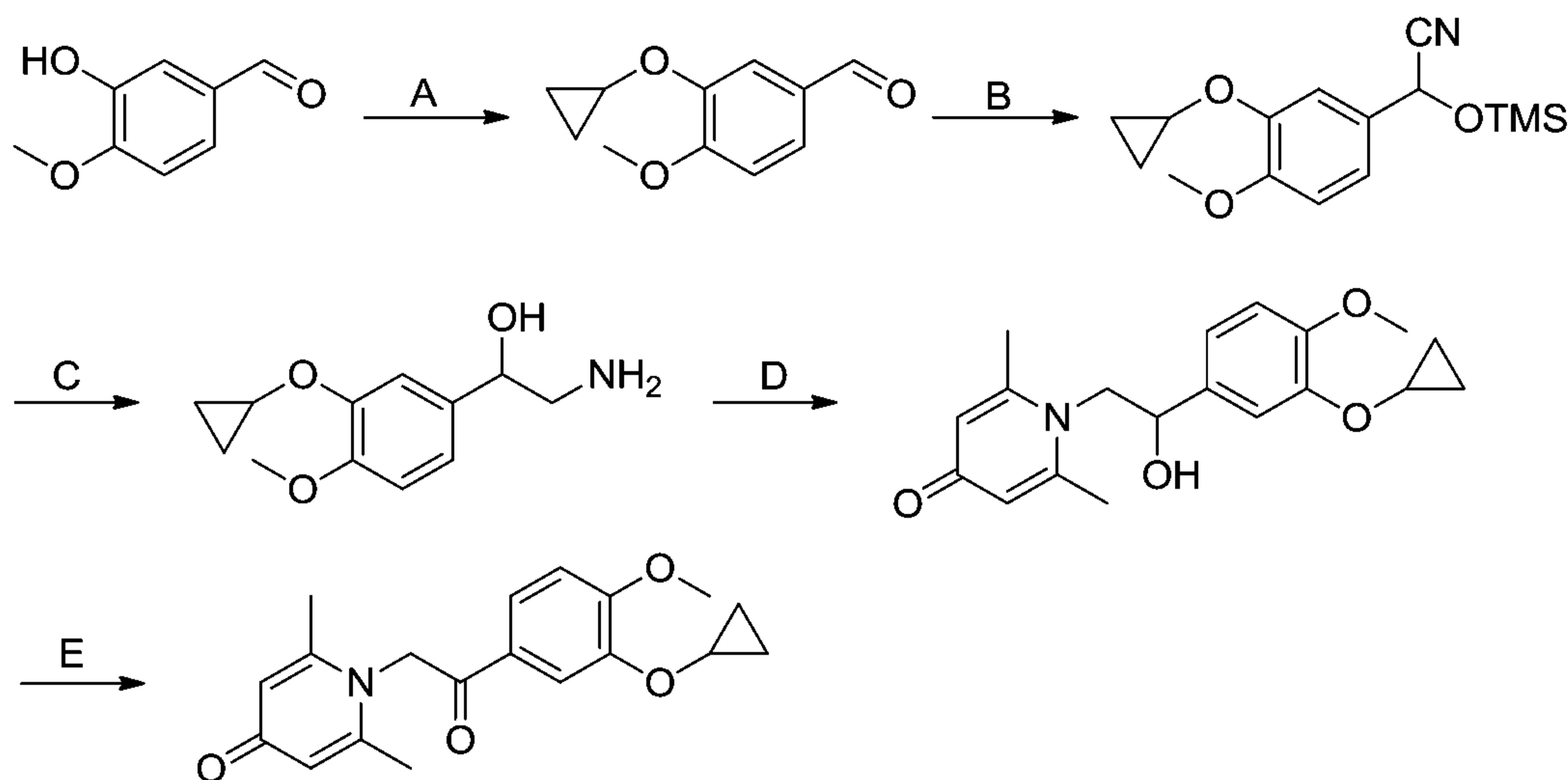
將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (50 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入 1-溴正己烷 (115 mg, 0.7 mmol) 和碳酸鉀 (97 mg, 0.7 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 5 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-正己氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (43 mg, 產率 66%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.85 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.07 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.53 (s, 6H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 4H), 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  372.0  $[M + H]^+$ .

【0039】 實施例 19



1-(2-(3-環丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

具體反應方程式如下所示：



步驟 A：

將化合物 3-羥基-4-甲氧基苯甲醛（1 g，6.6 mmol），溴代環丙烷（2.4 mg，19.8 mmol）和碳酸銻（6.5 g，19.8 mmol），碘化鉀（168 mg, 0.15 mmol）溶於 10 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，在封管中氮氣保護下於 180 °C 攪拌 1 小時，然後升溫至 220 °C 繼續攪拌 1 小時。反應結束後，加入 20 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取（3×20 mL），合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，柱層析得 3-環丙氧基-4-甲氧基苯甲醛（170 mg，產率 13%，淡黃色油狀物）。

LC-MS:  $m/z$  193.4  $[M + H]^+$ .

步驟 B：

將 3-環丙氧基-4-甲氧基苯甲醛（170 mg, 0.88 mmol）溶解在 4 mL 二氯甲烷溶液中，氮氣保護下，加入三乙胺（356 mg, 3.52 mmol）和三甲基矽氧基乙腈（349 mg, 3.52 mmol），室溫下攪拌 6 小時。反應結束後，將反應液濃縮旋乾後得 2-(3-環丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-三甲基矽氧基乙腈，直接投入下一步反應。

步驟 C：

將上步所得 2-(3-環丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-三甲基矽氧基乙腈溶解在 20 mL 無水四氫呋喃中，在冰浴下，分批加入四氫鋁鋰（100 mg，2.6 mmol），在室

溫下攪拌過夜。反應結束後，依次加入 0.1 mL 水，0.1 mL 15% 的氫氧化鈉水溶液，0.3 mL 水，攪拌半個小時，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋乾得到 2-氨基-1-(3-環丙氧基-4-甲氧苯基)乙醇粗產品 300 mg。

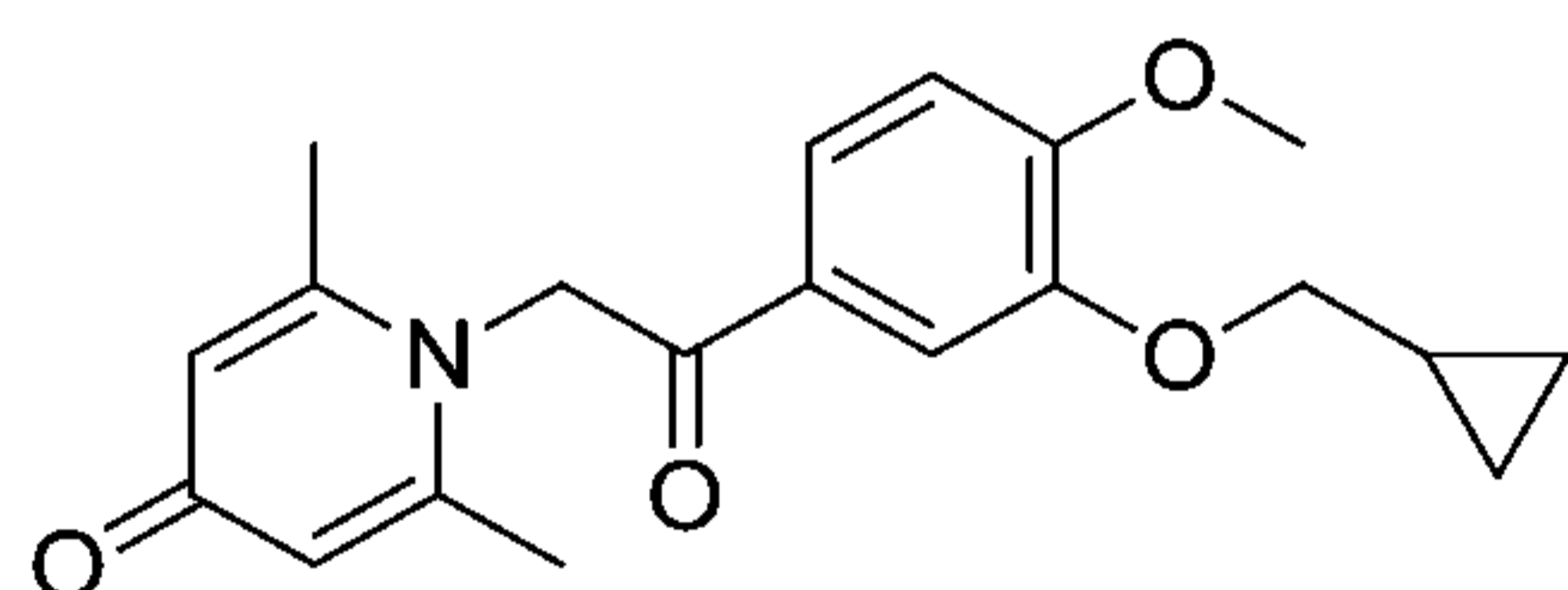
步驟 D：

將上步所得 2-氨基-1-(3-(環丙氧基)-4-甲氧苯基)乙醇溶解在 5 mL 乙醇溶液中，隨後加入 2,6-二甲基-4*H*-吡喃-4 酮 (124 mg, 1 mmol) 和 2M 氫氧化鈉水溶液 2 mL。在 60 °C 下攪拌過夜。LCMS 監測到反應完全，將反應液旋乾，經過柱層析純化得 1-(2-(3-環丙氧基-4-甲氧苯基)-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (100 mg, 34%, 白色固體)。LC-MS:  $m/z$  330.1 [M + H]<sup>+</sup>。

步驟 E：

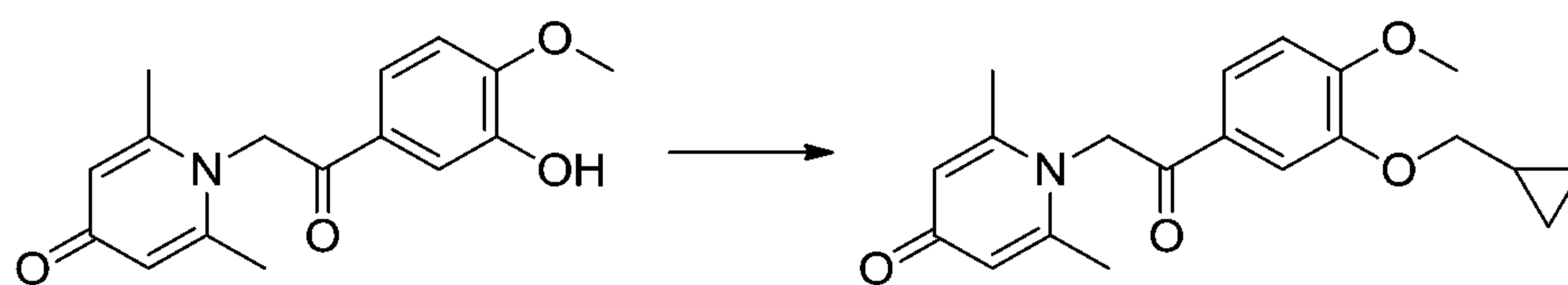
將 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (30 mg, 0.1 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，常溫攪拌 2 小時。反應結束後，將反應液過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-環丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (15 mg, 產率 45%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.97 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.23-2.19 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 4H); LC-MS:  $m/z$  328.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0040】 實施例 20



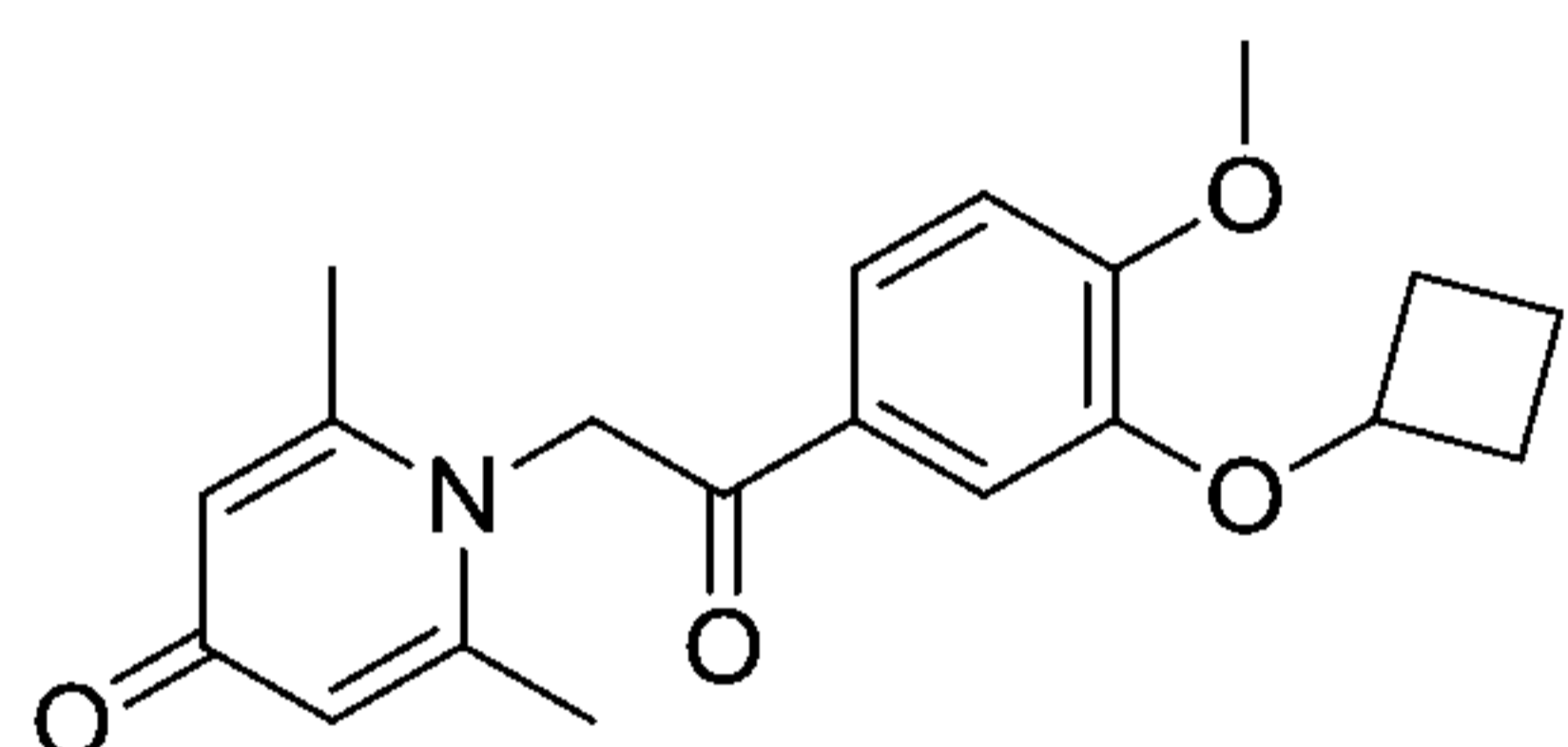
1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代)乙基-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：

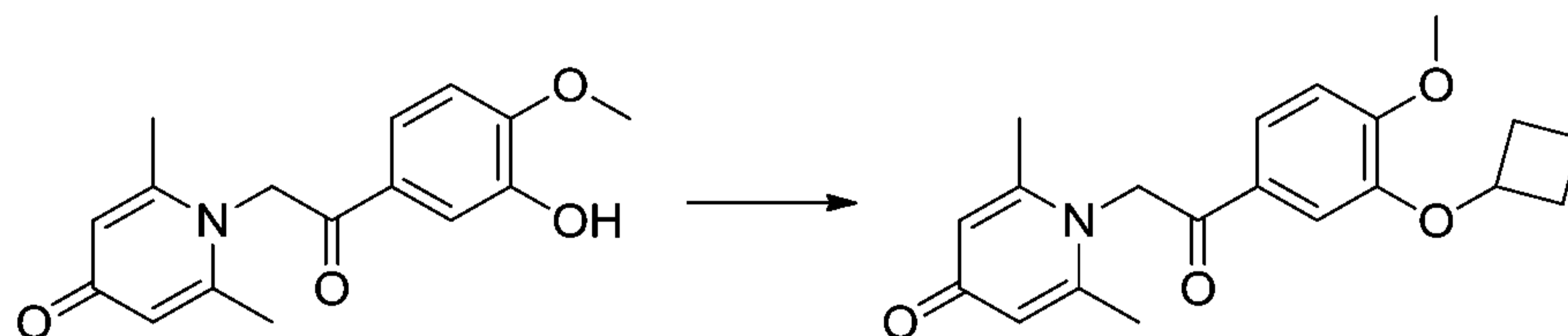


將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入溴甲基環丙烷 (27 mg, 0.2 mmol) 和碳酸鉀 (37 mg, 0.27 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 2 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (36 mg, 產率 62%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.79 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.26-1.21 (m, 1H), 0.62-0.56 (m, 2H), 0.36-0.31 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 342.1 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 【0041】 實施例 21



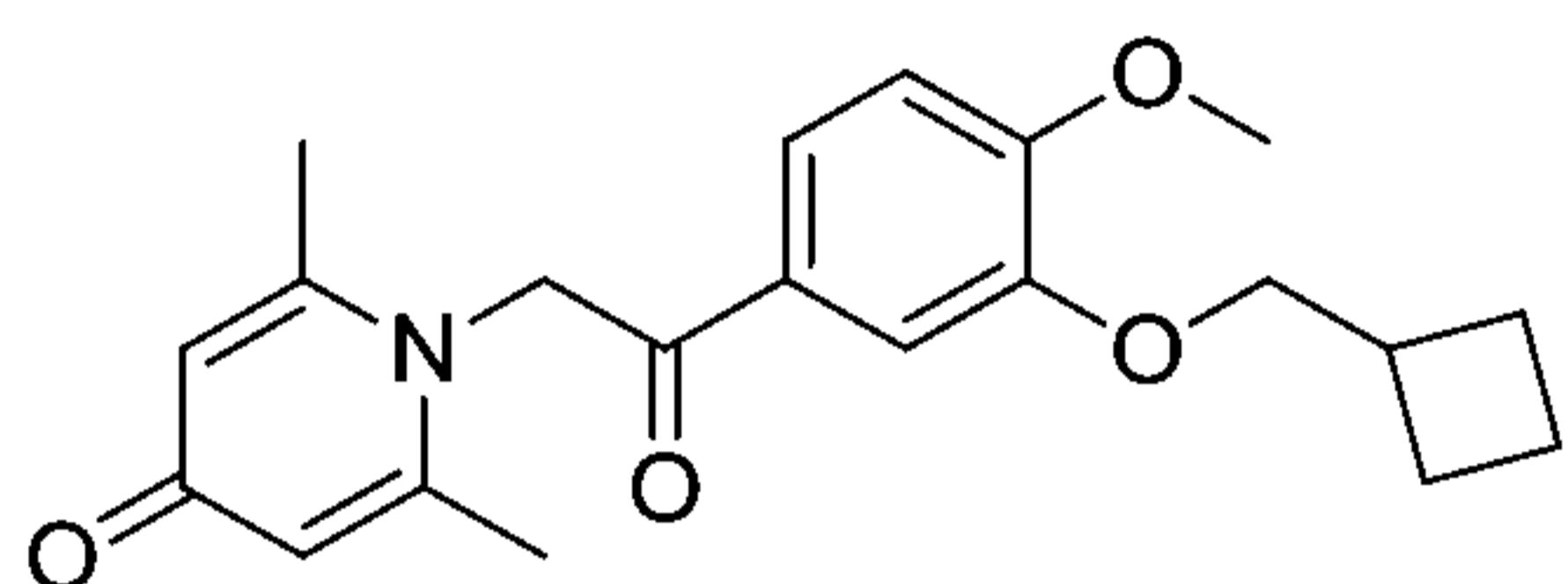
具體反應方程式如下所示：



將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入環丁基溴 (69 mg, 0.51 mmol) 和碳酸鉀 (71 mg, 0.51 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 5 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-環

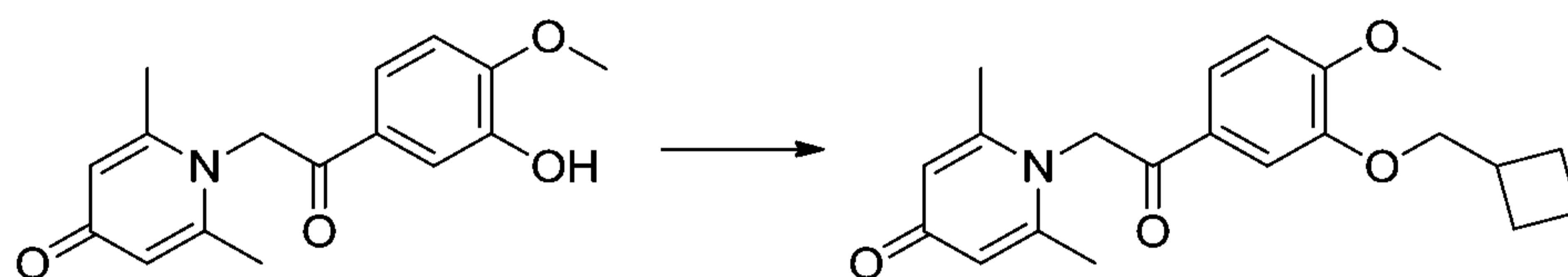
丁氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (16 mg, 產率 26%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 4.79-4.73 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H); LC-MS: *m/z* 342.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0042】 實施例 22



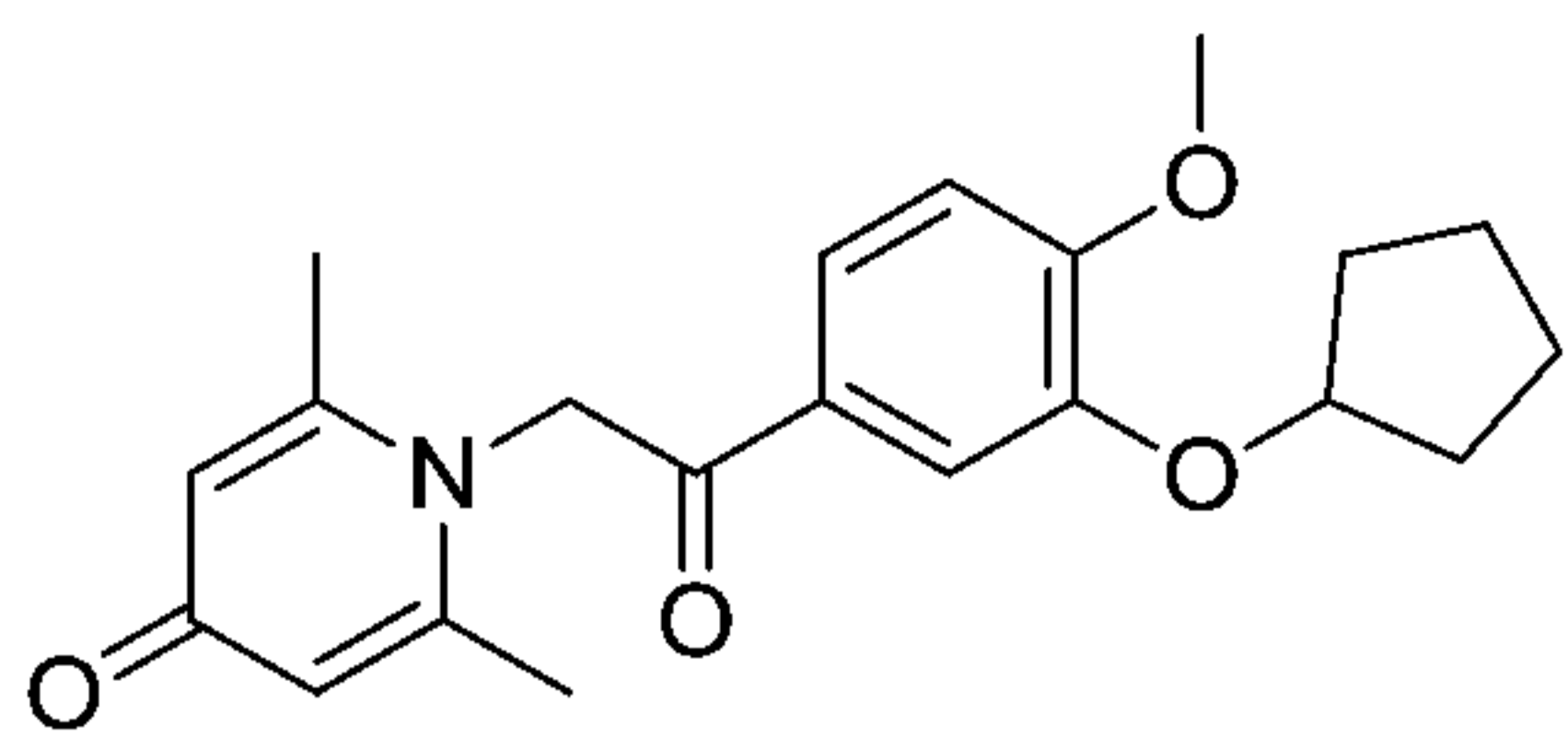
1-(2-(3-環丁甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代)乙基-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



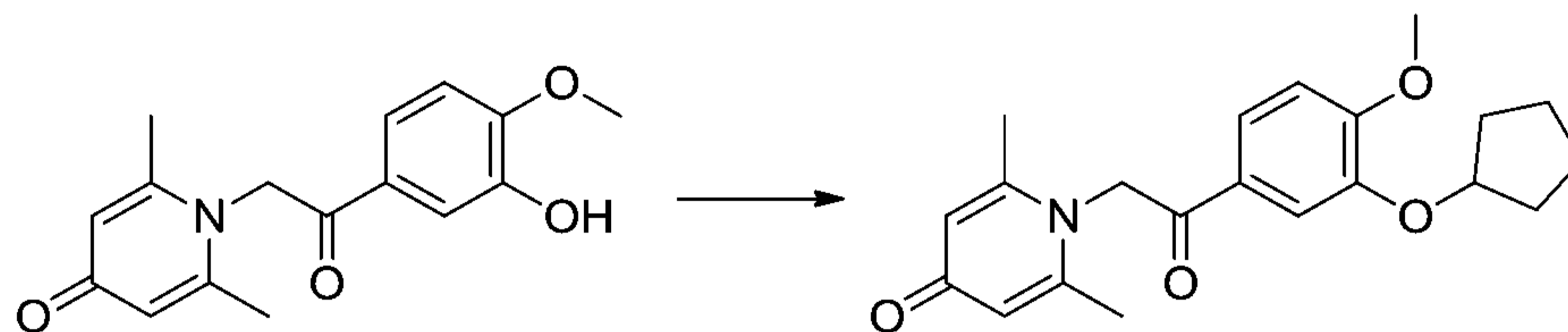
將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入溴甲基環丁烷 (76 mg, 0.51 mmol) 和碳酸鉀 (71 mg, 0.51 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 4 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-環丁甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (16 mg, 產率 24%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 4H); LC-MS: *m/z* 356.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0043】 實施例 23



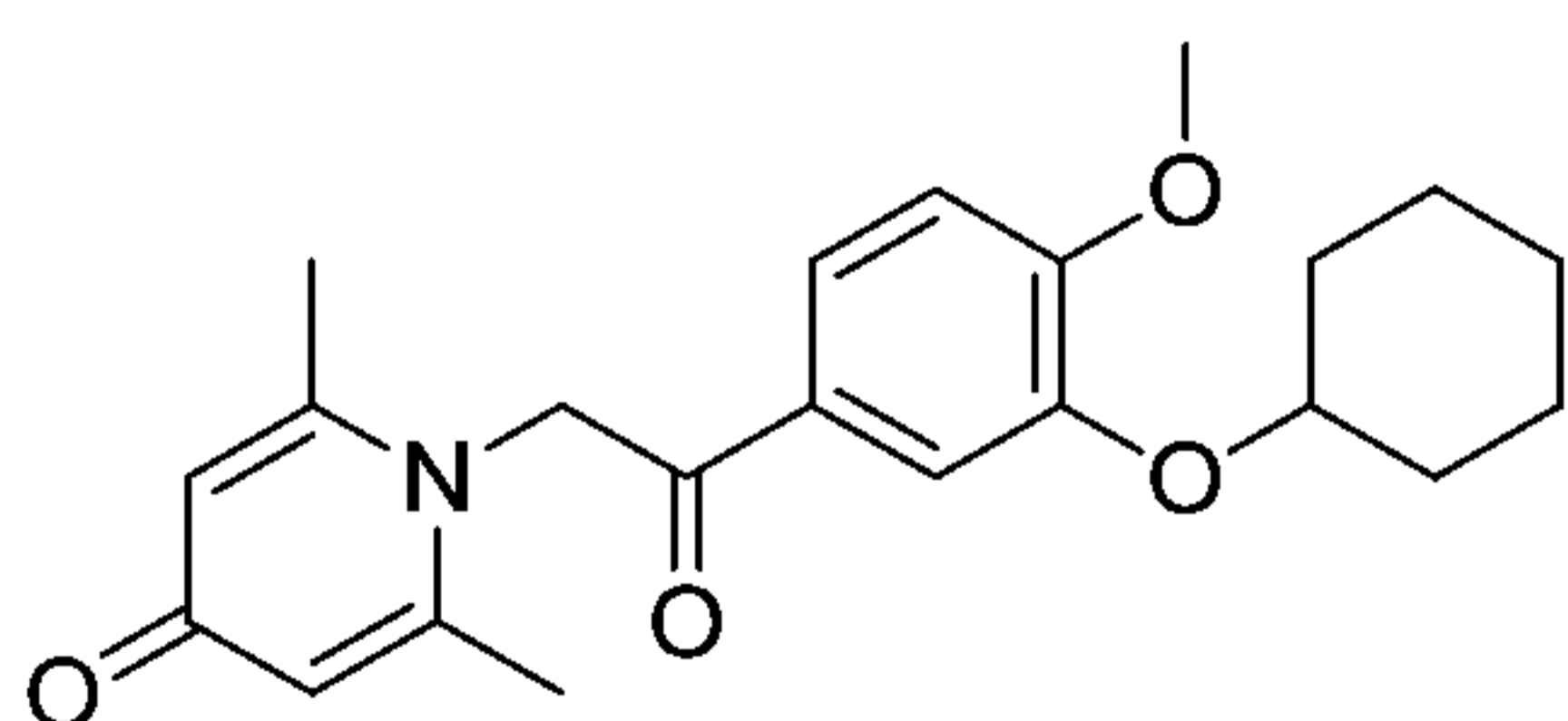
1-(2-(3-環戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

具體反應方程式如下所示：



將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (50 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入溴代環戊烷 (76 mg, 0.51 mmol) 和碳酸鉀 (71 mg, 0.51 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 4 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-環戊基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (20 mg, 產率 33%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.84 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 4.95-4.91 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.01-1.80 (m, 6H), 1.71-1.61 (m, 2H); LC-MS *m/z* 356.2 [M + H]<sup>+</sup>.

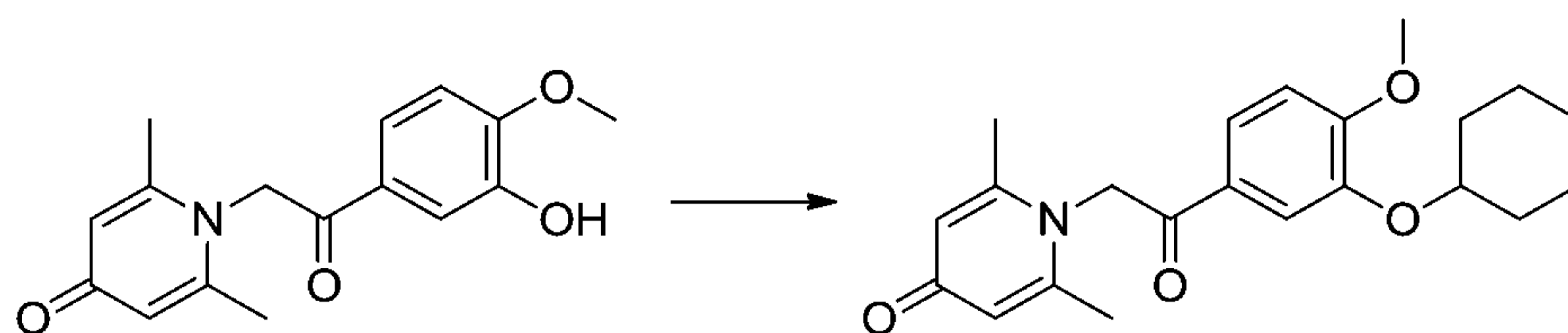
【0044】 實施例 24



1-(2-(3-環己氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

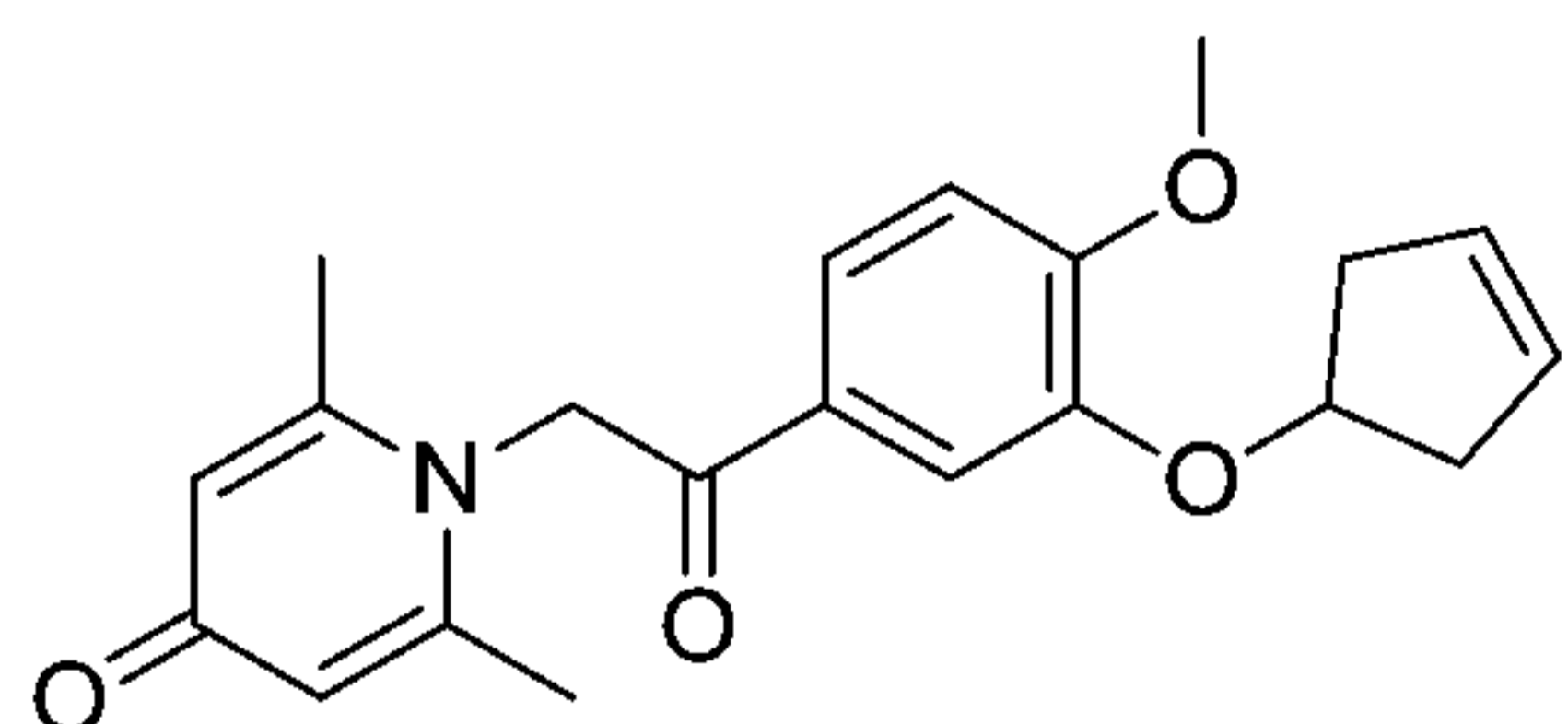
具體反應方程式如下所示：





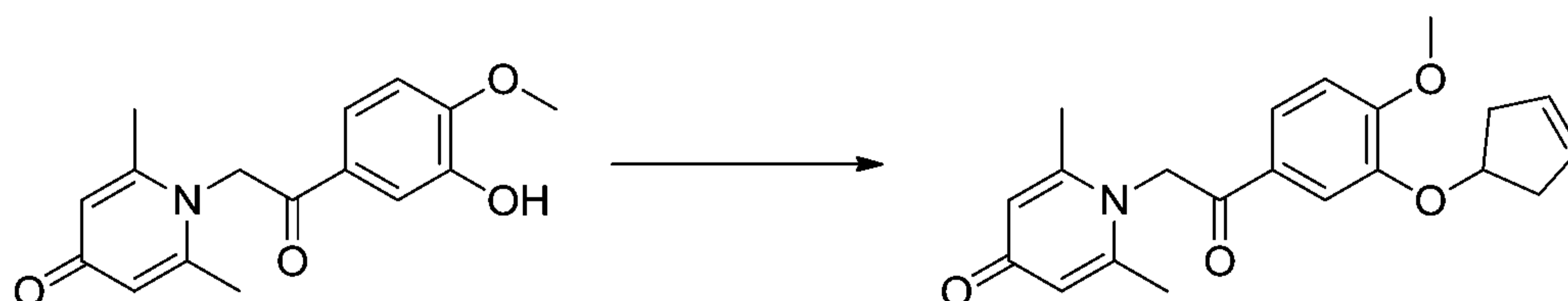
將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入溴代環己烷 (83 mg, 0.51 mmol) 和碳酸鉀 (71 mg, 0.51 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 4 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-環己氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (8 mg, 產率 13%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 4.39-4.32 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.52 (s, 6H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.45-1.28 (m, 4H); LC-MS *m/z* 370.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0045】 實施例 25



1-(2-(3-(環戊-3-烯-1-基氧基)-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

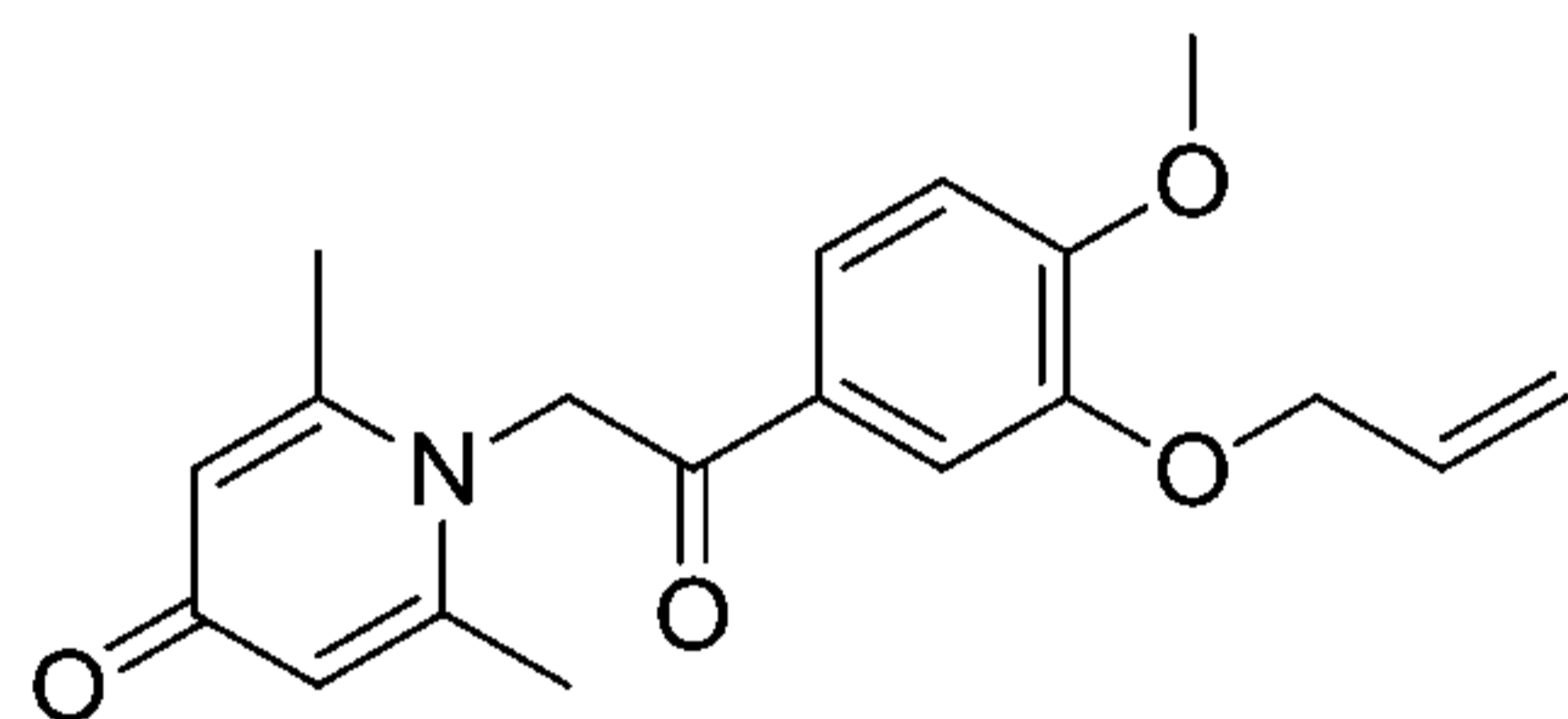
具體反應方程式如下所示：



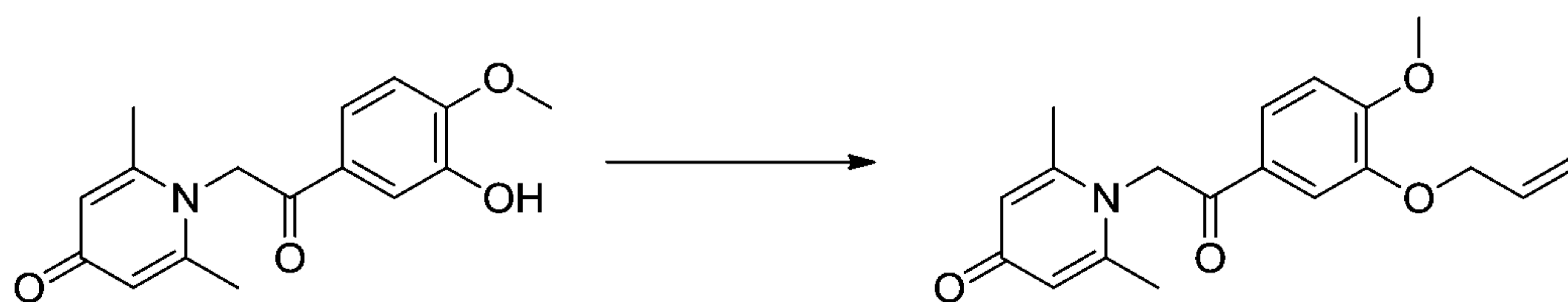
將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (30 mg, 0.11 mmol) 溶於 5 mL 乙腈中，再加入環戊-3-烯-1-基甲基磺酸酯

(68 mg, 0.42 mmol) 和碳酸鉀 (58 mg, 0.42 mmol), 氮氣保護下於 80 °C 攪拌過夜。反應結束後, 將反應液過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-(環戊-3-烯-1-基氧基)-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (12 mg, 產率 32%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.04-5.91 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.17-5.11 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.53 (s, 6H); LC-MS *m/z* 354.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0046】 實施例 26



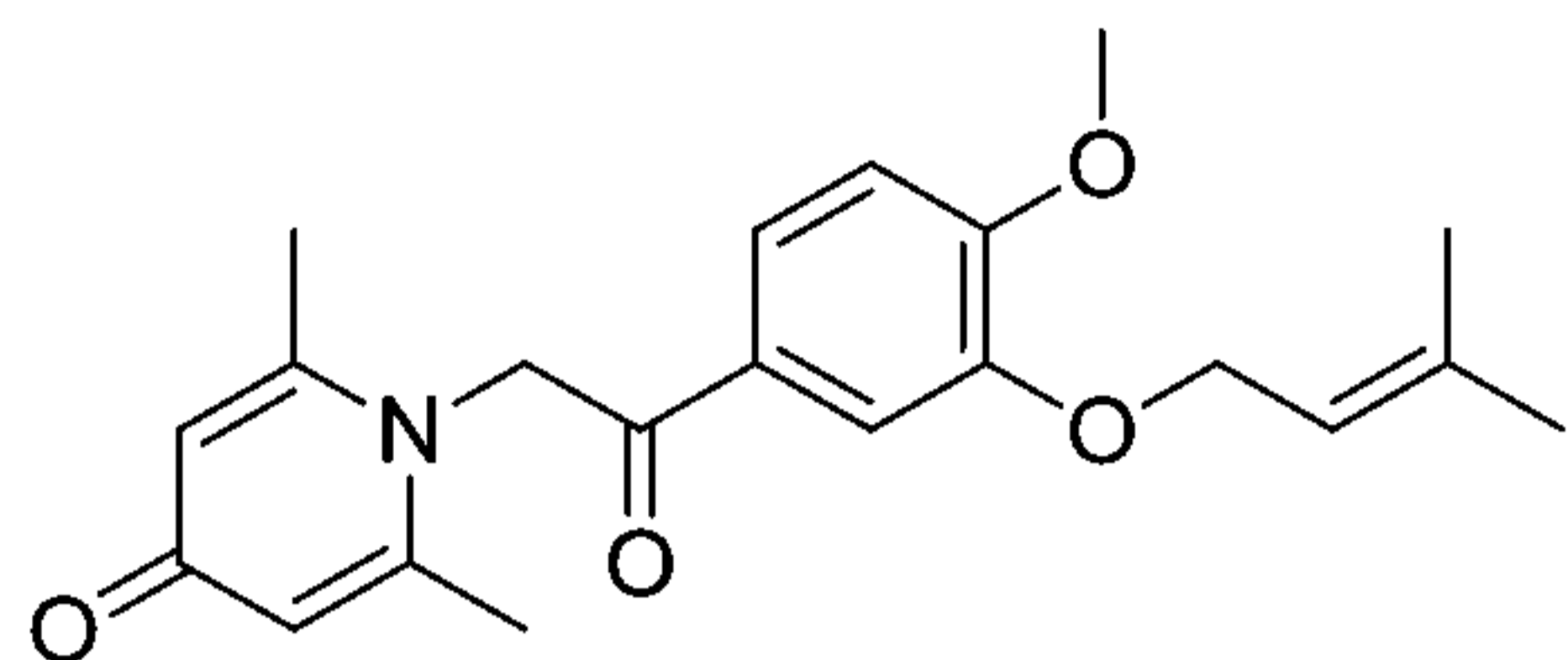
1-(2-(3-烯丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮  
具體反應方程式如下所示:



將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (50 mg, 0.18 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中, 再加入 3-溴丙烯 (26 mg, 0.21 mmol) 和碳酸鉀 (37 mg, 0.27 mmol), 氮氣保護下於 80 °C 攪拌過夜。反應結束後, 加入 10 mL 飽和食鹽水, 用二氯甲烷萃取 (3×10 mL), 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥。過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-烯丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (25 mg, 產率 42%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 6.14-6.03(m, 1H), 5.68 (s, 2H),

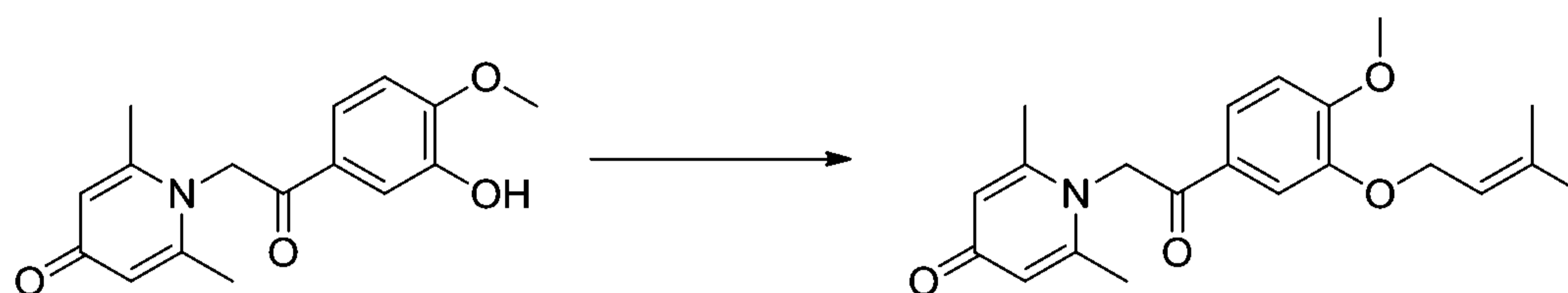
5.43 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.26 (s, 6H). LC-MS  $m/z$  328.2  $[M + H]^+$ .

【0047】 實施例 27



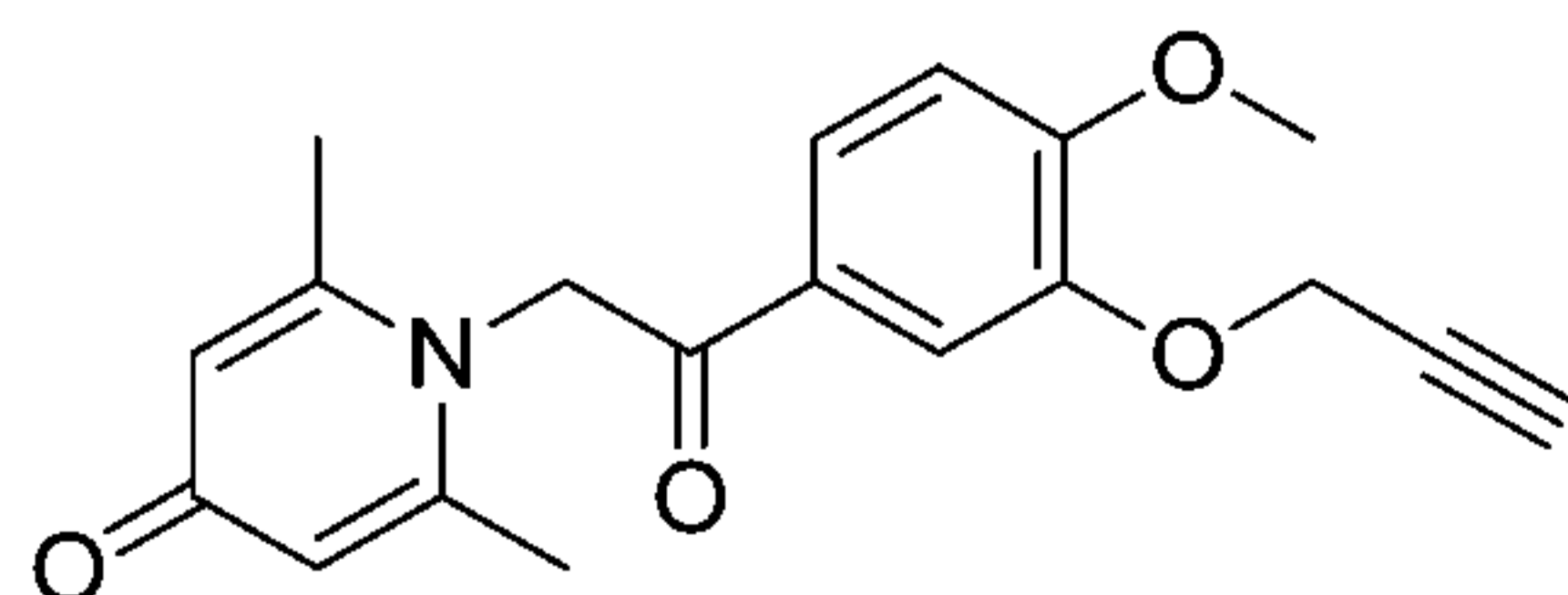
1-(2-(3-((3-甲基丁-2-烯-1-基)氧基)-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

具體反應方程式如下所示：

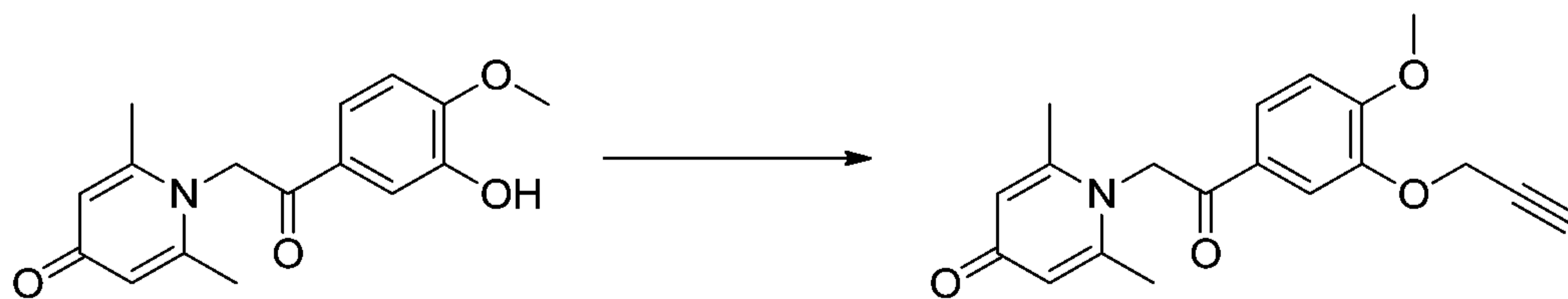


將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (50 mg, 0.18 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入 1-溴-3-甲基-2-丁烯 (31 mg, 0.21 mmol) 和碳酸鉀 (37 mg, 0.27 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 1 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-((3-甲基丁-2-烯-1-基)氧基)-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (25 mg, 產率 40%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.51 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.65 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.77 (s, 3H); LC-MS  $m/z$  356.2  $[M + H]^+$ .

【0048】 實施例 28

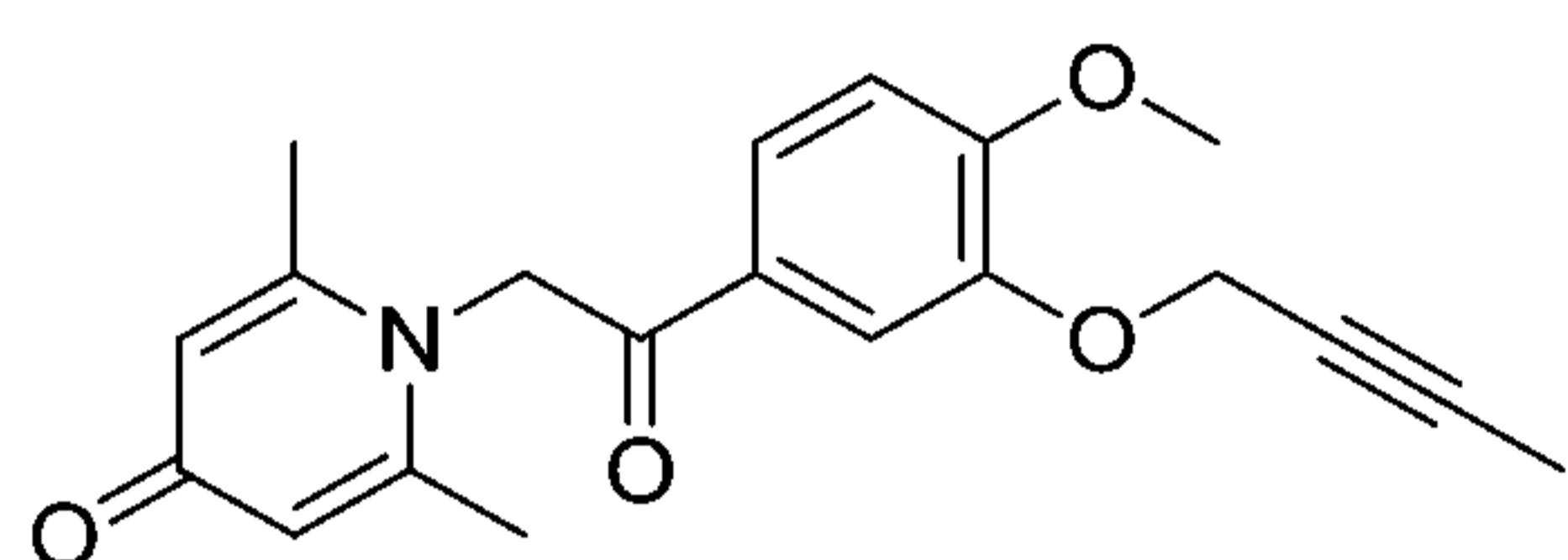


1-(2-(3-炔丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮  
 具體反應方程式如下所示：



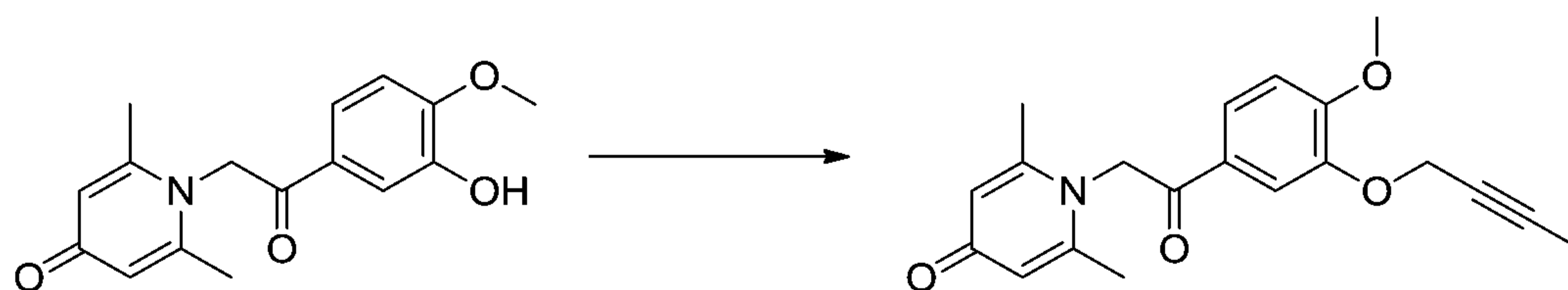
將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (50 mg, 0.18 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入炔丙基溴 (25 mg, 0.21 mmol) 和碳酸鉀 (37 mg, 0.27 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 4 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-炔丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (21 mg, 產率 35%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.56 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.46 (s, 6H); LC-MS: *m/z* 326.3 [M + H]<sup>+</sup>.

【0049】 實施例 29



1-(2-(3-(丁-2-炔-1-基氧基)-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

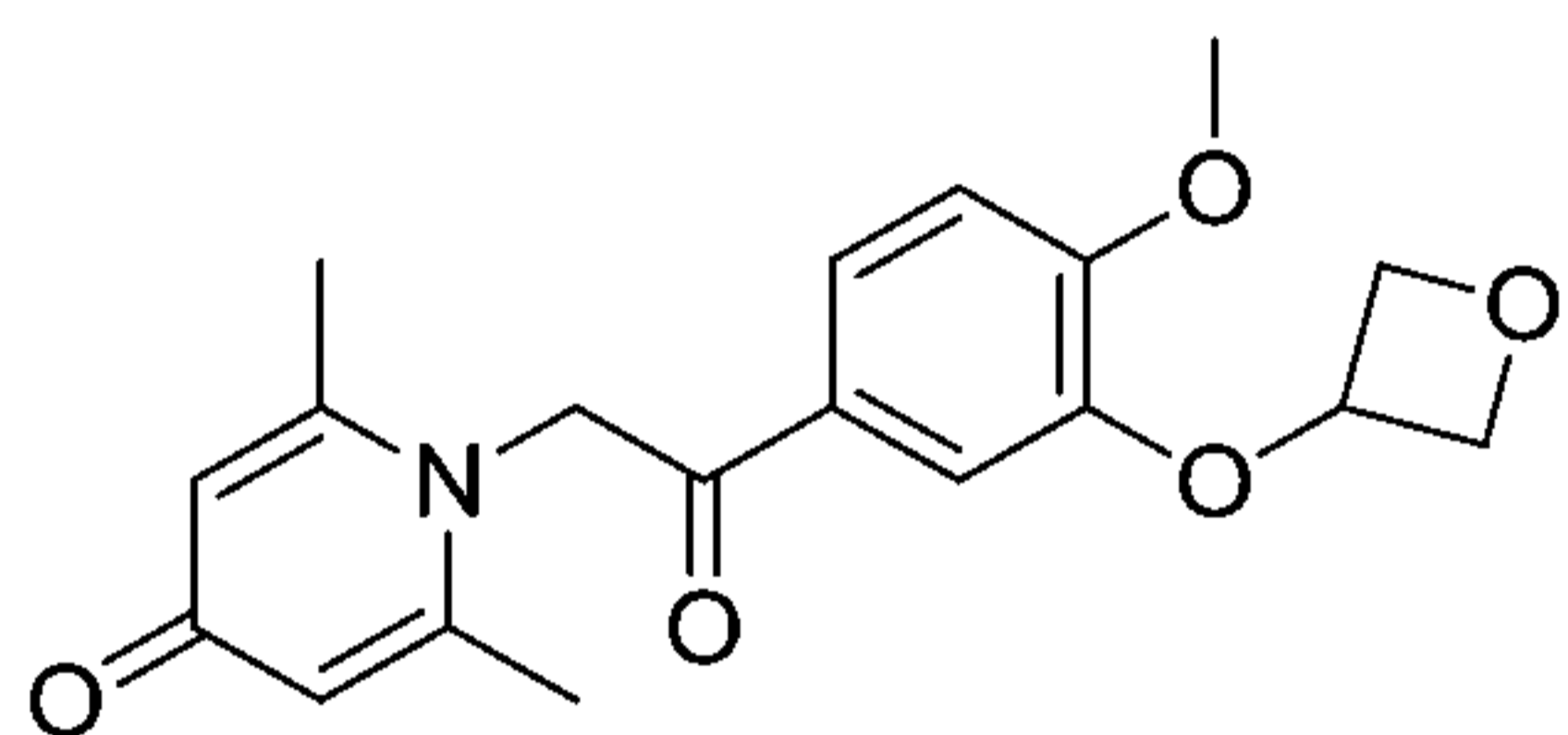
具體反應方程式如下所示：



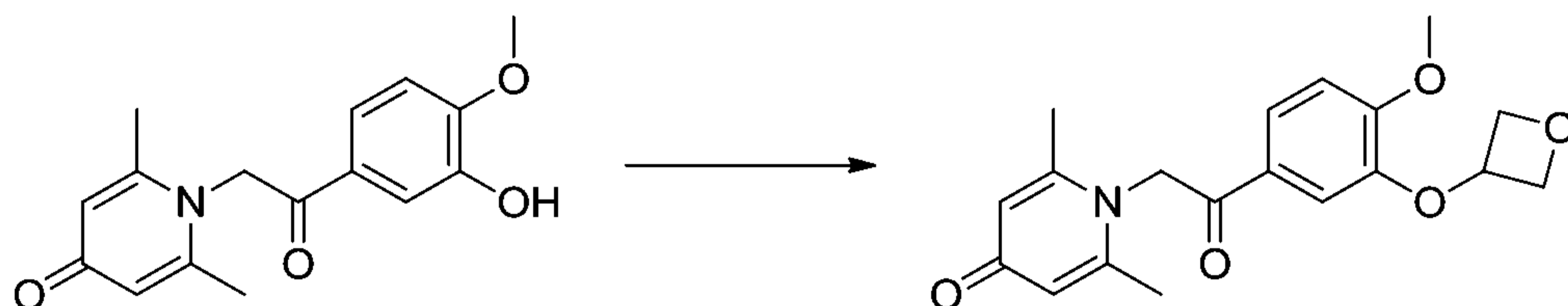
將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (50 mg, 0.18 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入 1-溴-2-丁炔

(83 mg, 0.70 mmol) 和碳酸鉀 (97 mg, 0.70 mmol), 氮氣保護下於 80 °C 攪拌 2 小時。反應結束後, 加入 10 mL 飽和食鹽水, 用二氯甲烷萃取 (3×10 mL), 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥。過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-(丁-2-炔-1-基氧基)-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (14 mg, 產率 23%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.90 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.78 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.54 (s, 6H), 1.82 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* 340.0 [M + H]<sup>+</sup>.

【0050】 實施例 30



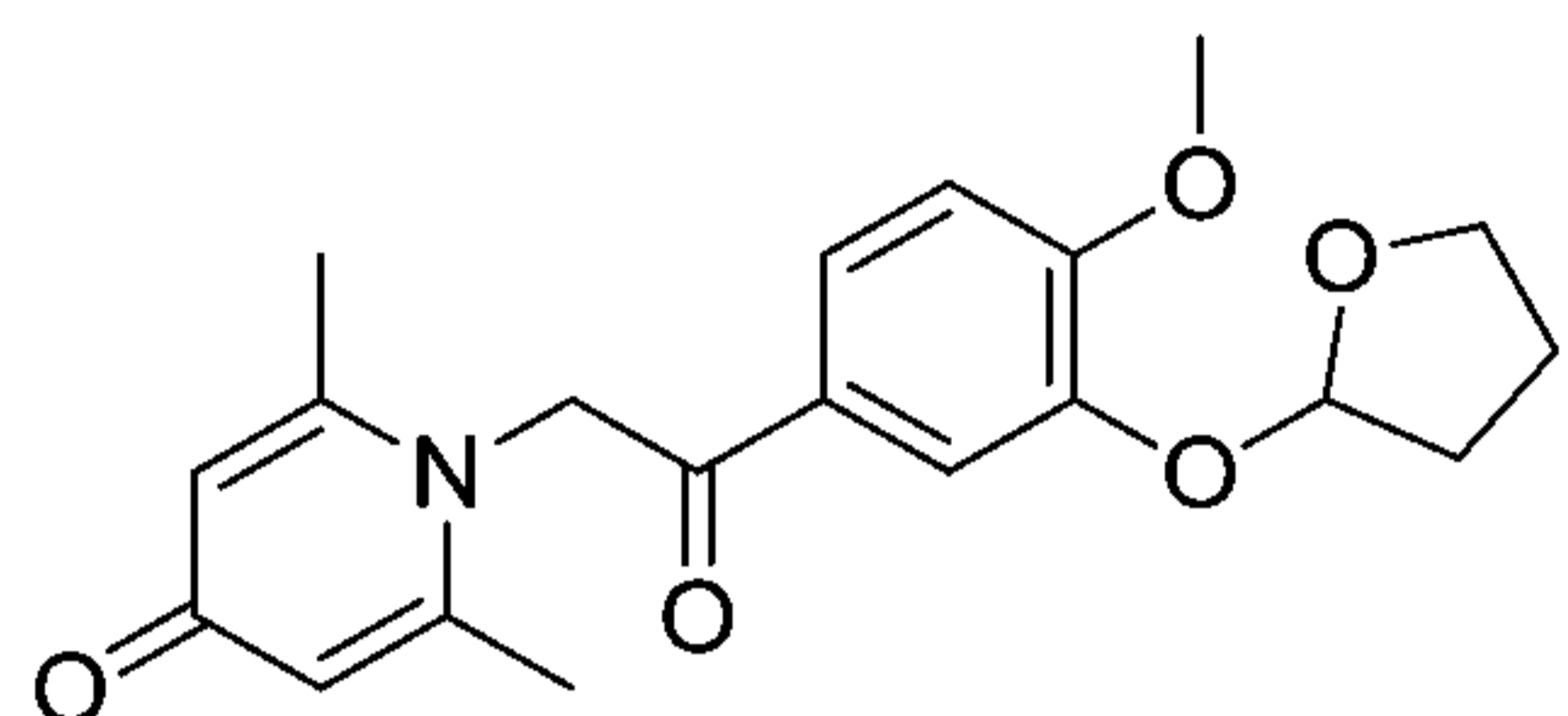
1-(2-(3-(氧雜環丁-3-基-氧基)-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮



將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (158 mg, 0.55 mmol), 氧雜環丁-3-醇 (81.4 mg, 1.1 mmol) 和三苯基膦 (288 mg, 1.1 mmol) 溶於 10 mL 無水四氫呋喃中, 將反應液冷卻至冰浴, 在氮氣保護下滴加偶氮二甲酸二異丙酯 (222 mg, 1.1 mmol), 5 分鐘加完, 室溫下反應 24 小時。反應結束後, 加入 20 mL 飽和食鹽水, 用二氯甲烷萃取 (3×10 mL), 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥。過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-(氧雜環丁-3-基-氧基)-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (45 mg, 產率 24%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

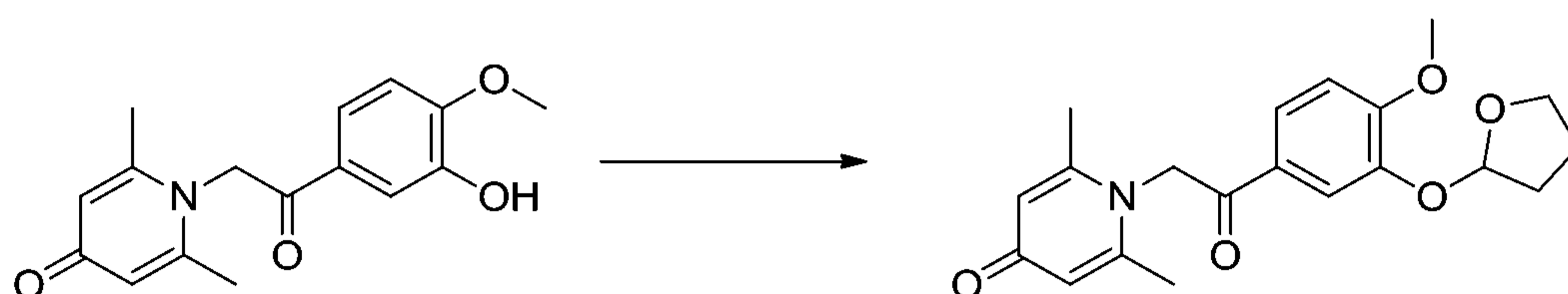
CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.84 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.06 (s, 2H), 5.38-5.32 (m, 1H), 5.06-5.02 (m, 2H), 4.78-4.75 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.56 (s, 6H); LC-MS:  $m/z$  344.4 [M + H]<sup>+</sup>.

【0051】 實施例 31



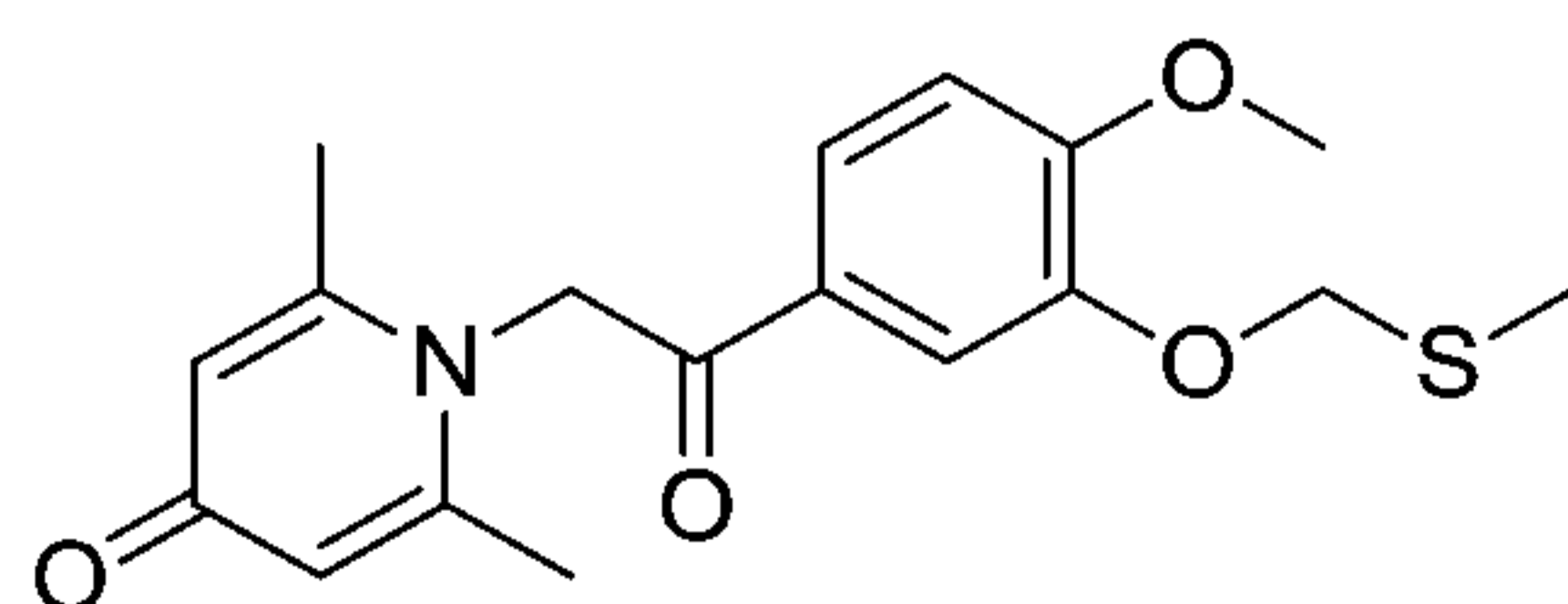
1-(2-(3-(四氫吡喃-2-基)氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

具體反應方程式如下所示：



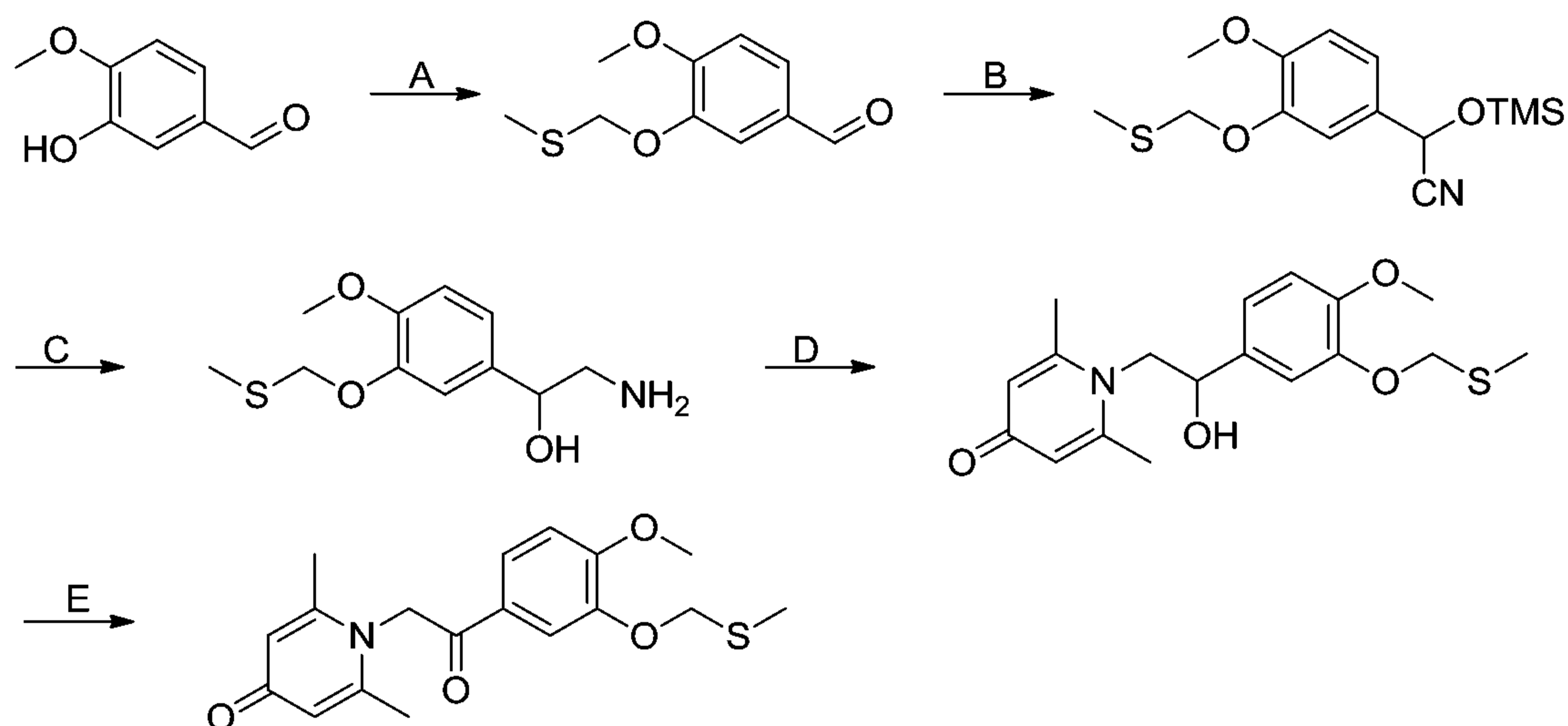
將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (50 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 2,3-二氫呋喃 (68 mg, 0.42 mmol) 和 4-甲基苯磺酸吡啶 (4.6 mg, 0.018 mmol)，室溫下攪拌過夜。反應結束後，將反應液過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-(四氫吡喃-2-基)氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (28 mg, 產率 44%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.87 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.87 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.31-2.11 (m, 4H), 2.29 (s, 6H); LC-MS  $m/z$  358.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0052】 實施例 32



1- (2- (3-甲硫甲氧基-4-甲氧基苯基) -2-氧代乙基) -2,6-二甲基吡啶-4 (1H) -  
酮

具體反應方程式如下所示：



步驟 A：

氮氣保護，原料 3-羥基-4-甲氧基苯甲醛 (2 g, 13 mmol)，溶於 20 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入氯代甲基甲硫醚(1.5 g, 15.6 mmol)，碳酸銫 (6 g, 19.5 mmol) 氮氣保護下室溫攪拌過夜。反應結束後，加入 40 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×30 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，柱層析純化得 3-甲硫甲氧基-4-甲氧基苯甲醛 (1.7 g, 產率 61%，黃色油狀物)。LC-MS:  $m/z$  213.1 [M + H]<sup>+</sup>。

步驟 B：

將 3-甲硫甲氧基-4-甲氧基苯甲醛 (1.7 g, 8 mmol) 溶解在 20 mL 二氯甲烷溶液中，氮氣保護下，加入三乙胺 (1.6 g, 16 mmol) 和三甲基矽氧基乙腈 (1.6 g, 16 mmol)，室溫下攪拌 6 小時。將反應液濃縮旋乾後得 2-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-三甲基矽氧基乙腈，直接投入下一步反應。

步驟 C：

將上步所得 2-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧苯基)-2-三甲基矽氧基乙腈溶解在 50 mL 無水四氫呋喃中，在冰浴下，分批加入四氫鋁鋰（608 mg，16 mmol），在室溫下攪拌過夜。反應結束後，依次加入 0.6 mL 水，0.6 mL 15% 的氫氧化鈉水溶液，1.8 mL 水，攪拌半個小時，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋乾得到 2-氨基-1-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧苯基)乙醇粗產品。

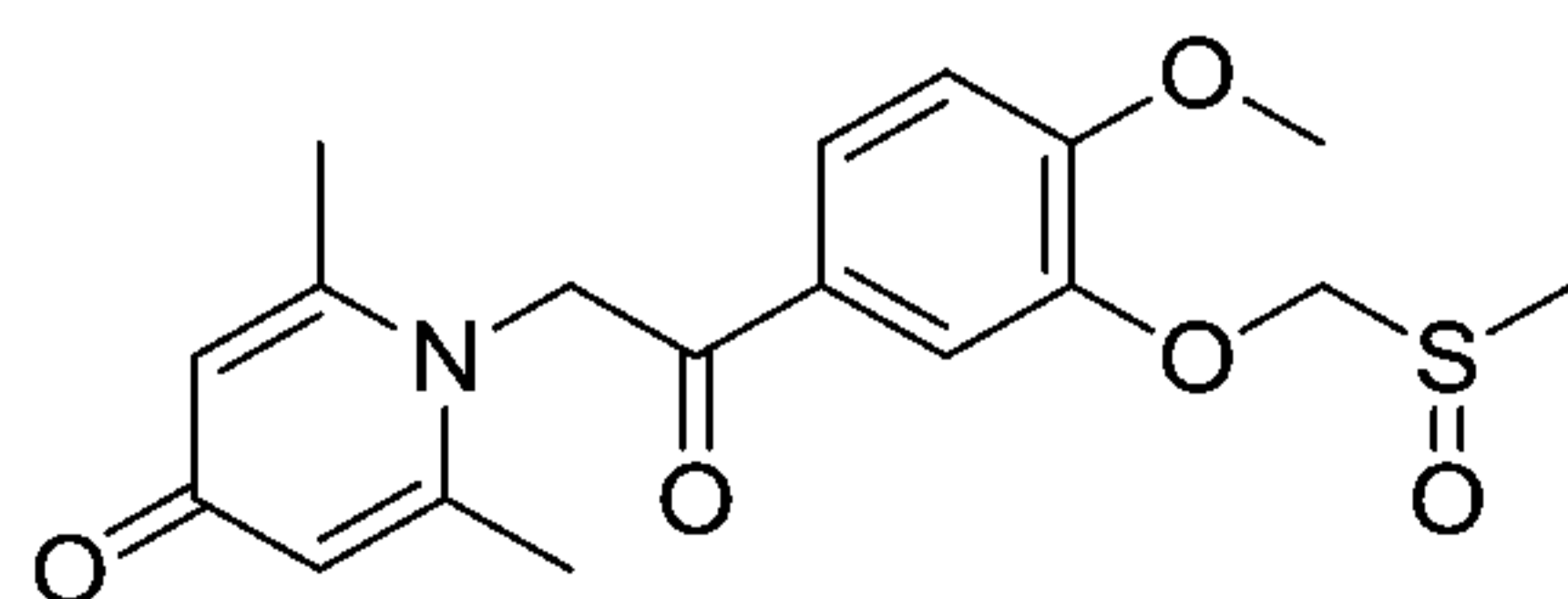
#### 步驟 D：

將上步所得 2-氨基-1-(3-(甲硫甲氧基)-4-甲氧苯基)乙醇溶解在 10 mL 乙醇溶液中，隨後加入 2,6-二甲基-4-吡喃酮（1.24 g, 10 mmol）和 2M 氫氧化鈉水溶液 10 mL。在 60 °C 下攪拌過夜。LCMS 監測到反應完全，將反應液旋乾，經過柱層析純化得 1-(2-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮（1 g，35%）。LC-MS:  $m/z$  350.1  $[M + H]^+$ 。

#### 步驟 E：

將 1-(2-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮（50 mg，0.14 mmol）溶於 5 mL 二甲基亞砷中，然後緩慢加入三氧化硫吡啶（111 mg, 0.7 mmol）的 DMSO 溶液（2.5ml）常溫攪拌過夜。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮（25 mg，產率 51%，白色固體）。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.12 (s, 6H); LC-MS:  $m/z$  348.2  $[M + H]^+$ 。

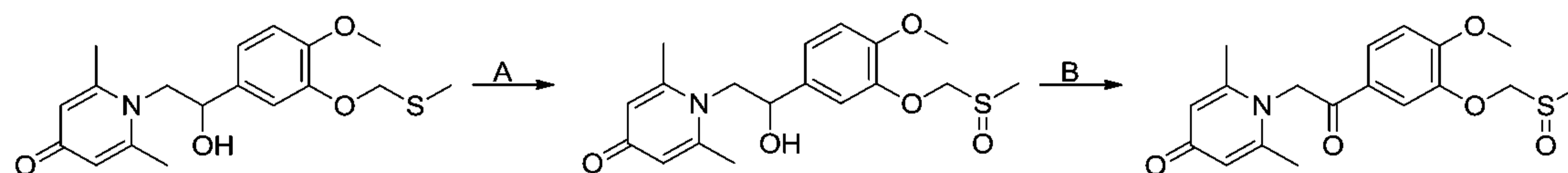
#### 【0053】 實施例 33





1-(2-(3-甲基亞磺甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

具體反應方程式如下所示：



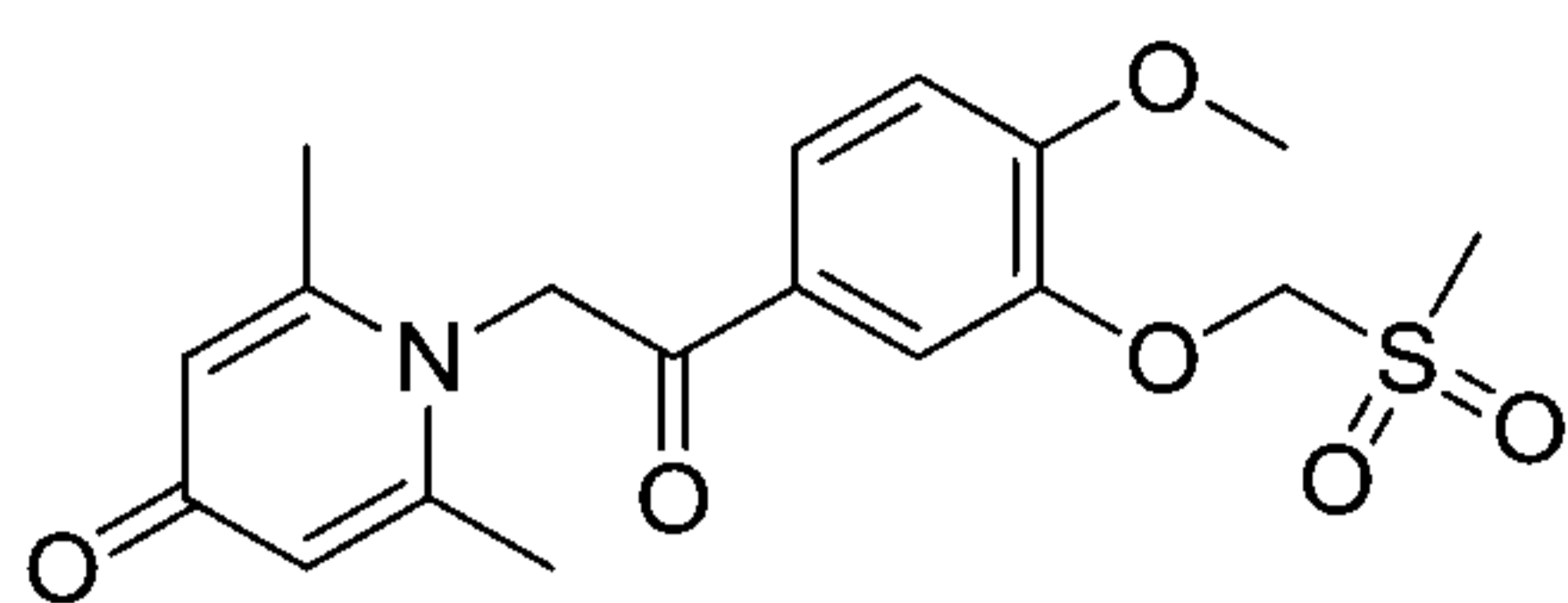
步驟 A：

將 1-(2-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧基)-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (100 mg, 0.29 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (56 mg, 0.28 mmol)，室溫下攪拌 2 小時，然後加入 5 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘。用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，柱層析純化得 1-(2-(3-甲基亞磺甲氧基-4-甲氧基)-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (38 mg, 產率 36%，白色固體)。LC-MS:  $m/z$  366.2  $[M + H]^+$ 。

步驟 B：

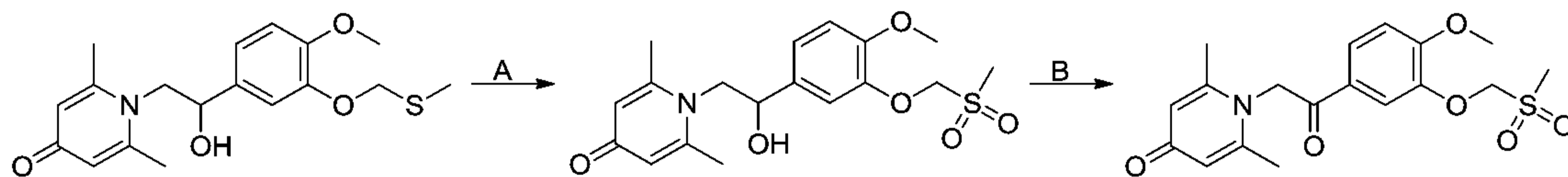
將 1-(2-(3-甲基亞磺甲氧基-4-甲氧基)-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (38 mg, 0.1 mmol) 溶於 10 mL 二氯甲烷中，再加入戴斯馬丁氧化劑 (85 mg, 0.2 mmol)，室溫下攪拌 2 小時，反應液過濾，飽和食鹽水洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥後過濾，旋乾，反相 HPLC 純化 1-(2-(3-甲基亞磺甲氧基-4-甲氧基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (10 mg, 產率 37%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.93 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.12 (s, 6H); LC-MS:  $m/z$  364.2  $[M + H]^+$ 。

【0054】 實施例 34



1-(2-(3-甲基磺甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

具體反應方程式如下所示：



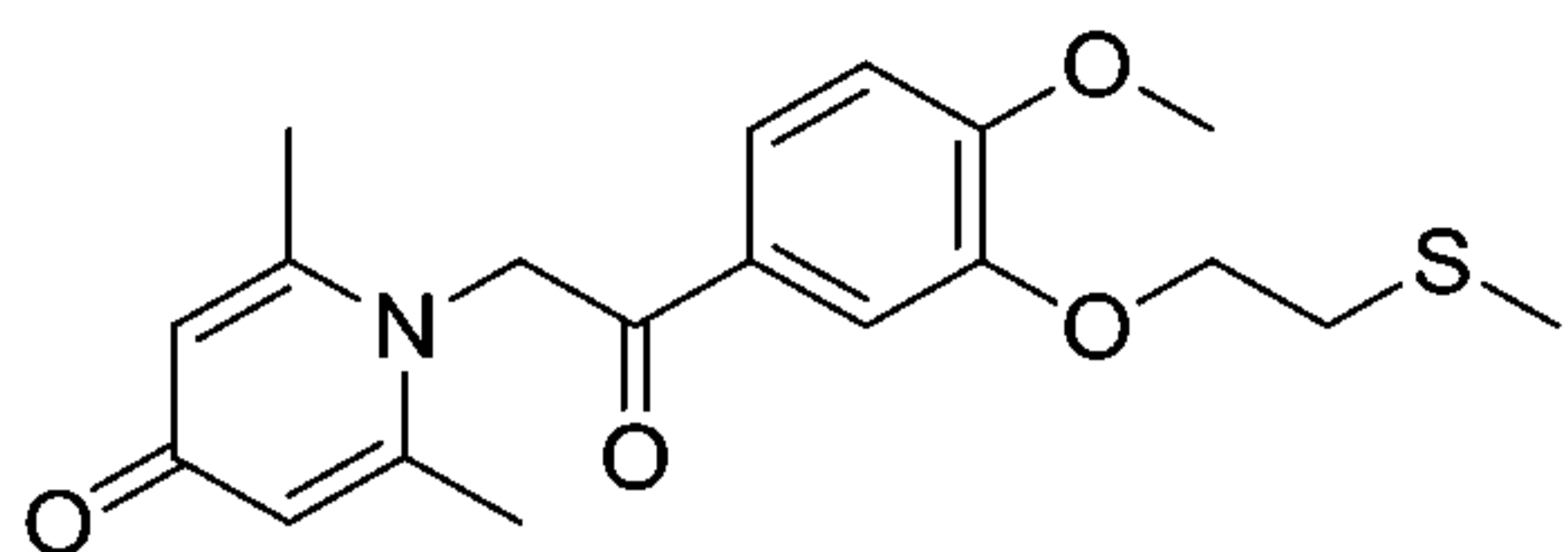
步驟 A：

將 1-(2-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧基)-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (100 mg, 0.29 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (176 mg, 0.87 mmol)，室溫下攪拌過夜，然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘。用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，柱層析純化得 1-(2-(3-甲基磺甲氧基-4-甲氧基)-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (50 mg, 產率 55%，白色固體)。LC-MS:  $m/z$  382.2 [M + H]<sup>+</sup>.

步驟 B：

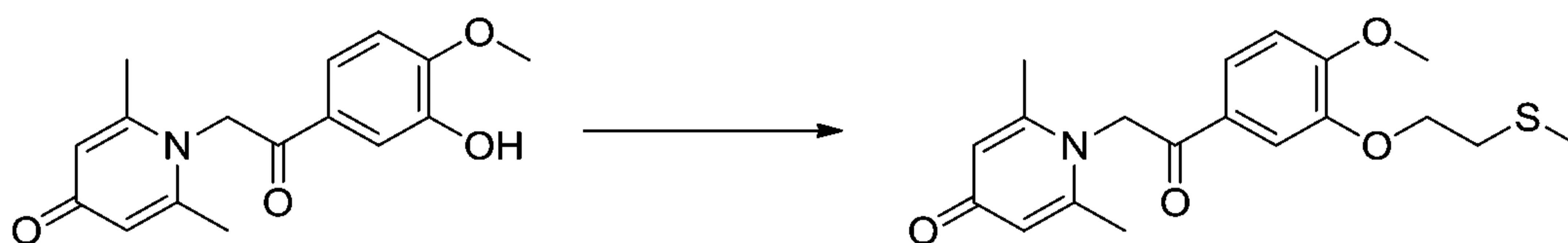
將 1-(2-(3-甲基磺甲氧基-4-甲氧基)-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (50 mg, 0.13 mmol) 溶於 10 mL 二氯甲烷中，再加入戴斯馬丁氧化劑 (110 mg, 0.26 mmol)，室溫下攪拌 2 小時，反應液過濾，飽和食鹽水洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥後過濾，旋乾，反相 HPLC 純化 1-(2-(3-甲基亞磺甲氧基-4-甲氧基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (30 mg, 產率 61%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.84 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.25 (s, 6H); LC-MS:  $m/z$  380.1 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0055】 實施例 35



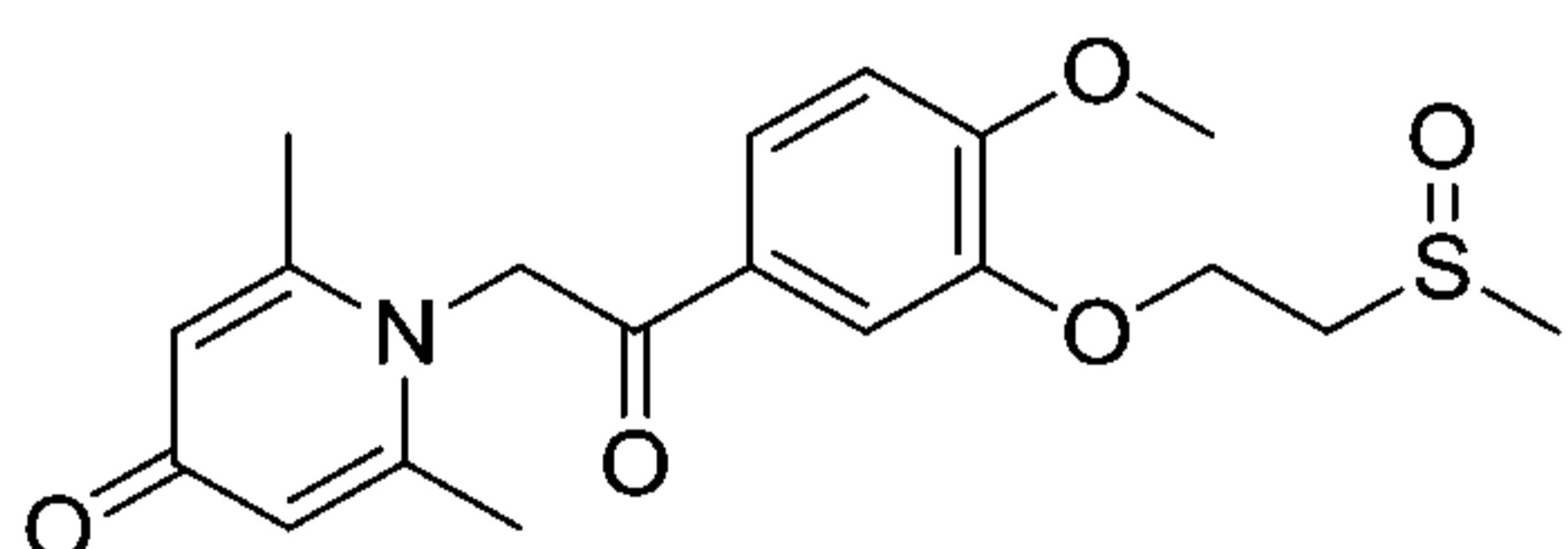
1-(2-(3-甲硫乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-  
酮

具體反應方程式如下所示：



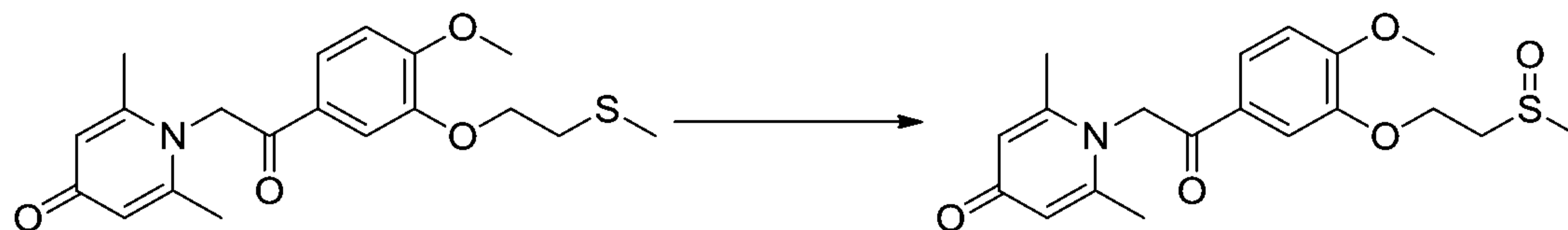
將化合物將化合物 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (287 mg, 1 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入氯乙基甲硫醚 (166 mg, 1.5 mmol) 和碳酸鉀 (276 mg, 2 mmol)，室溫下攪拌 2 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(2-(3-甲硫乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 200 mg，產率 55%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H); LC-MS: *m/z* 362.2 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0056】 實施例 36



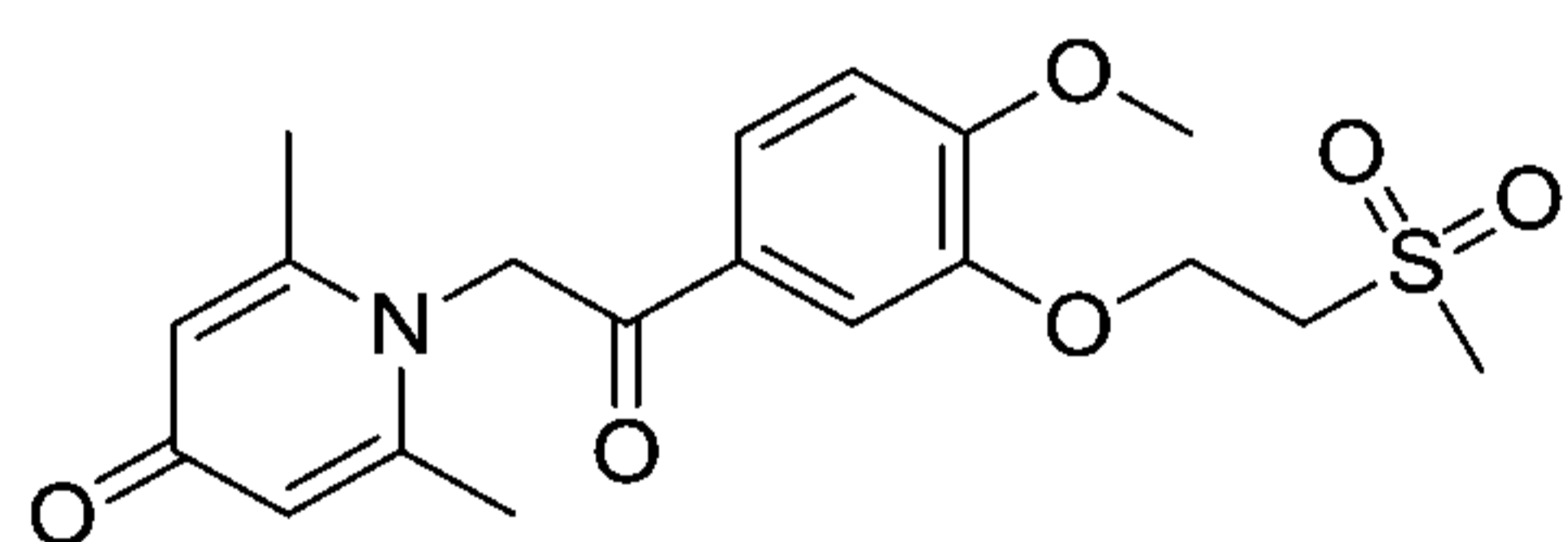
1-(2-(3-甲基亞磺乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4  
(1H)-酮

具體反應方程式如下所示：



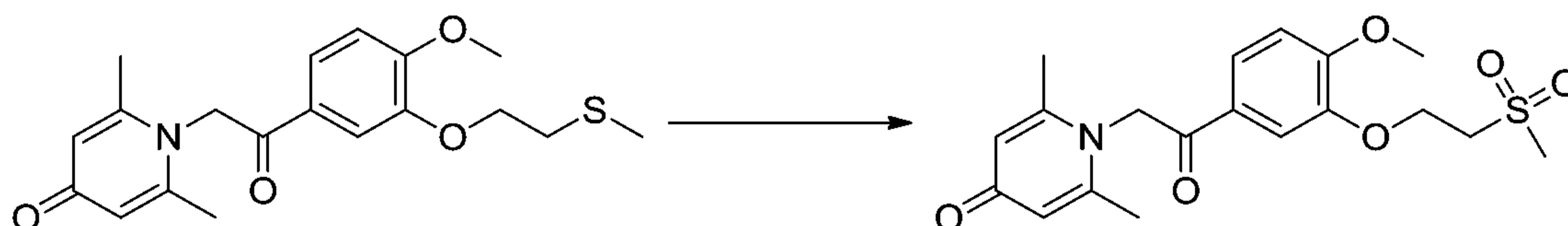
將化合物 1-(2-(3-甲硫乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.15 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (28 mg, 0.14 mmol)，室溫攪拌 2 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-甲基亞磺乙氧基-4-甲氧基苯乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (20 mg, 產率 40%，無色油狀物)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.57-4.54 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.18 (s, 6H); LC-MS: *m/z* 378.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0057】 實施例 37



1-(2-(3-甲基磺乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

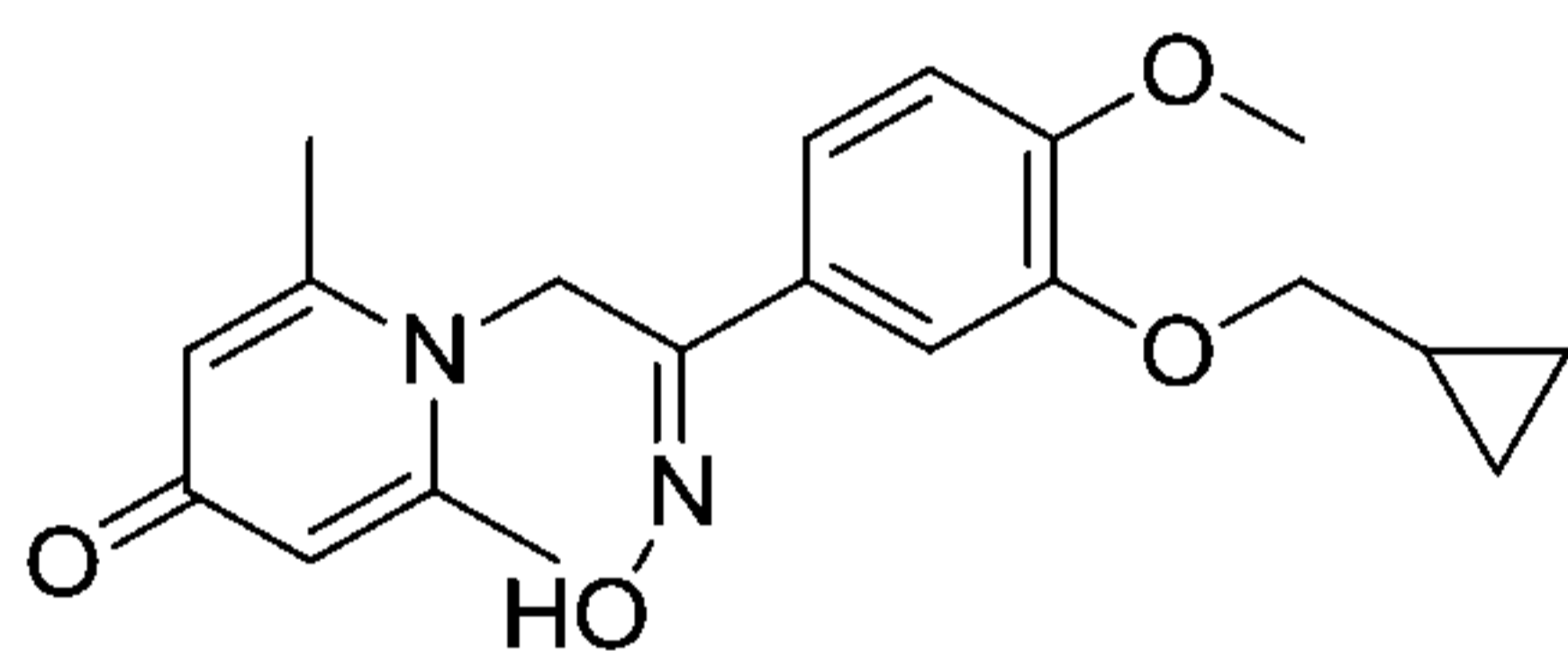
具體反應方程式如下所示：



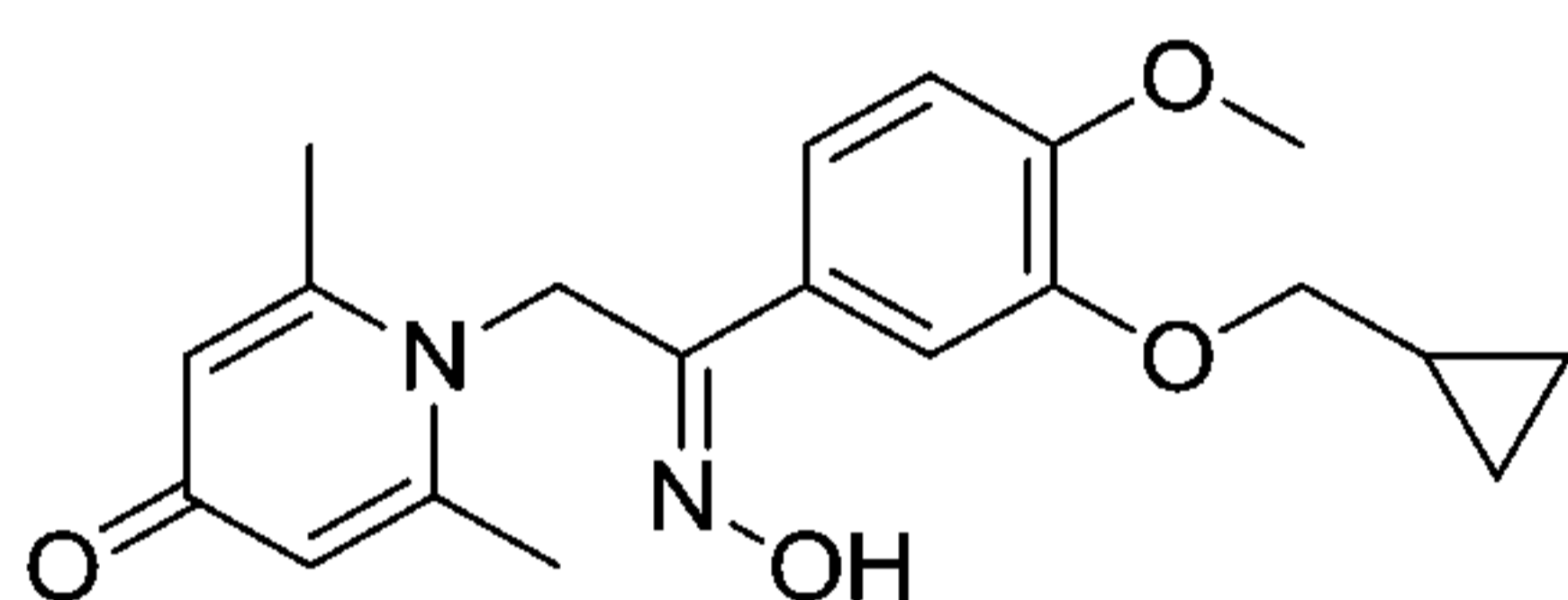
將化合物 1-(2-(3-甲硫基乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.15 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85%

間氯過氧苯甲酸 (71 mg, 0.35 mmol), 室溫攪拌 2 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘, 用二氯甲烷萃取 (3×10 mL), 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥。過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-甲基磺乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (20 mg, 產率 36%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.53 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.51 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.18 (s, 6H); LC-MS: *m/z* 394.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0058】 實施例 38

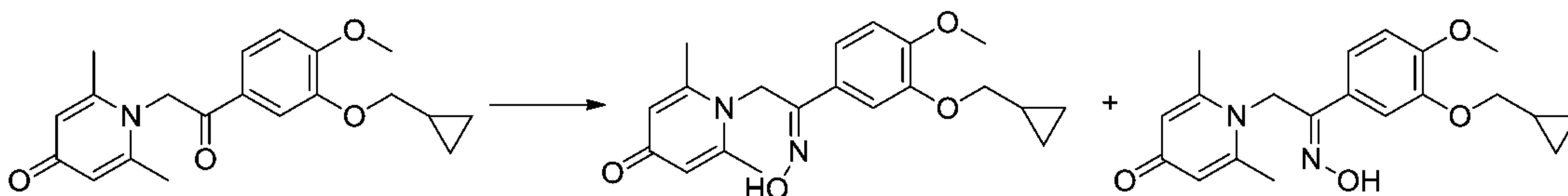


(*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(羥基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮



(*E*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(羥基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (341 mg, 1 mmol) 和鹽酸羥胺 (139 mg, 2 mmol) 溶於 10 mL 吡啶中, 氮氣保護下回流 24 小時。反應結束後, 將吡啶旋乾, 反相 HPLC 製備得

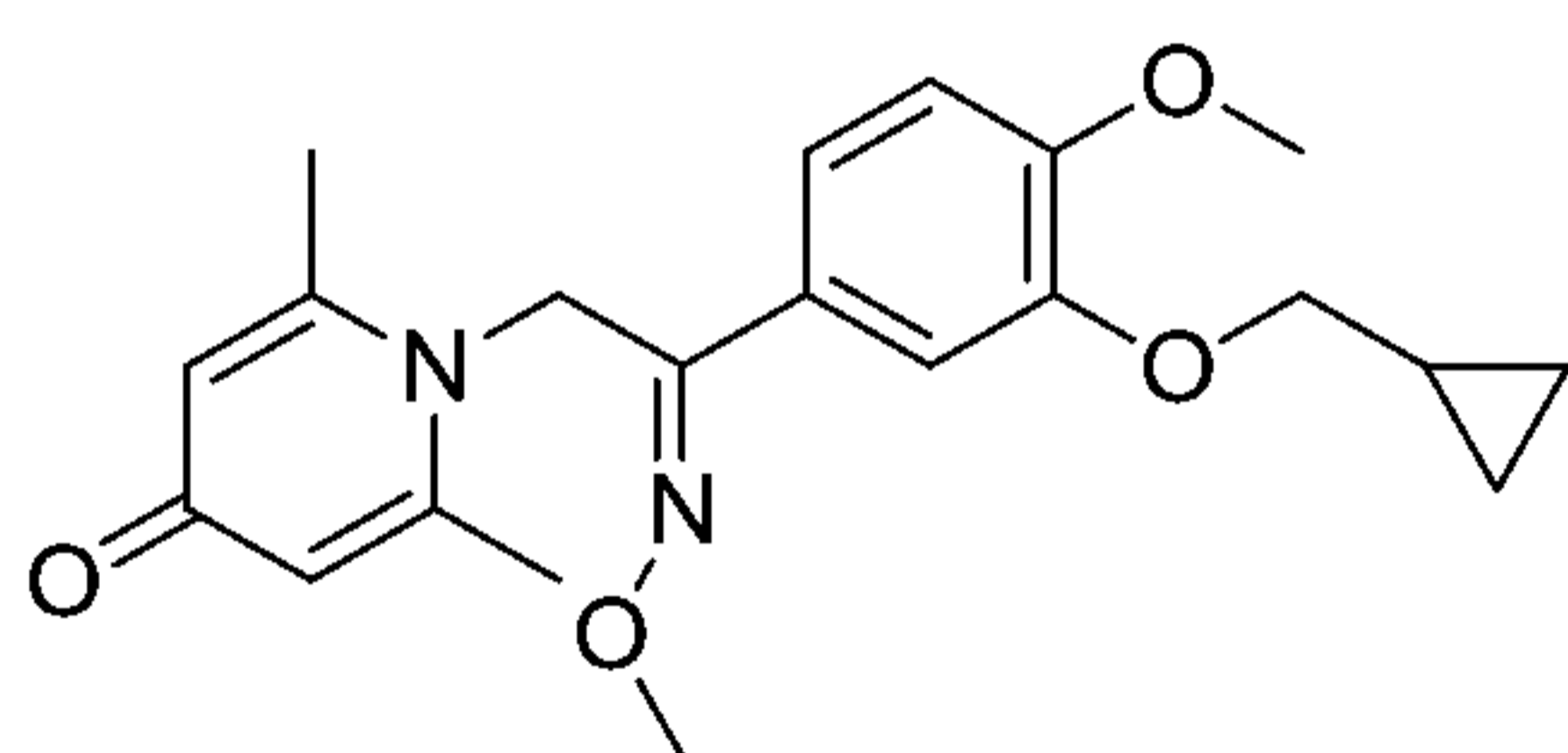
(*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(羥基亞胺基)乙基)-2,6-二

甲基吡啶-4 (1*H*)-酮 (96 mg, 產率 27%, 白色固體) 和 (*E*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(羥基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4 (1*H*)-酮 (43 mg, 產率 12%, 白色固體)。

(*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(羥基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4 (1*H*)-酮 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.42-1.32 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.40-0.35 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 357.4 [M + H]<sup>+</sup>.

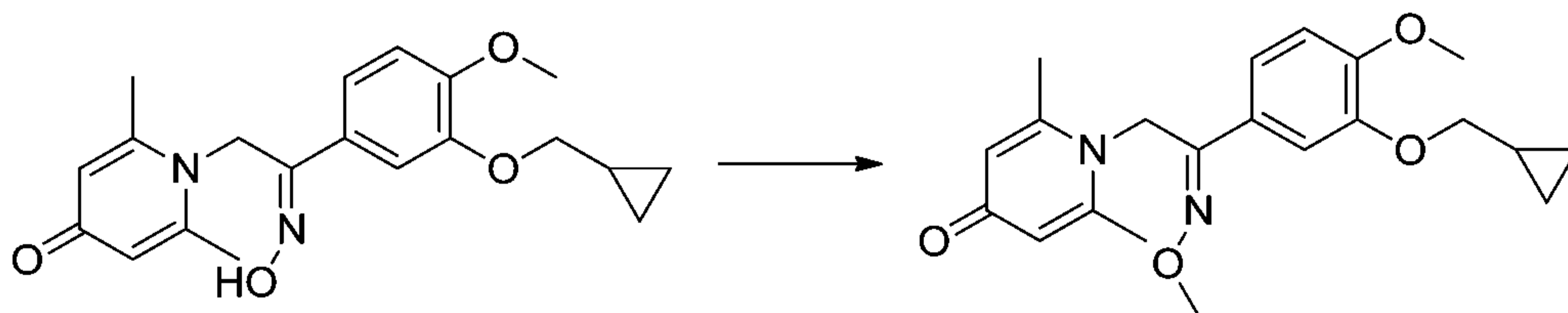
(*E*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(羥基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4 (1*H*)-酮 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.42-1.32 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.40-0.35 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 357.4 [M + H]<sup>+</sup>.

### 【0059】 實施例 39



(*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲氧基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4 (1*H*)-酮

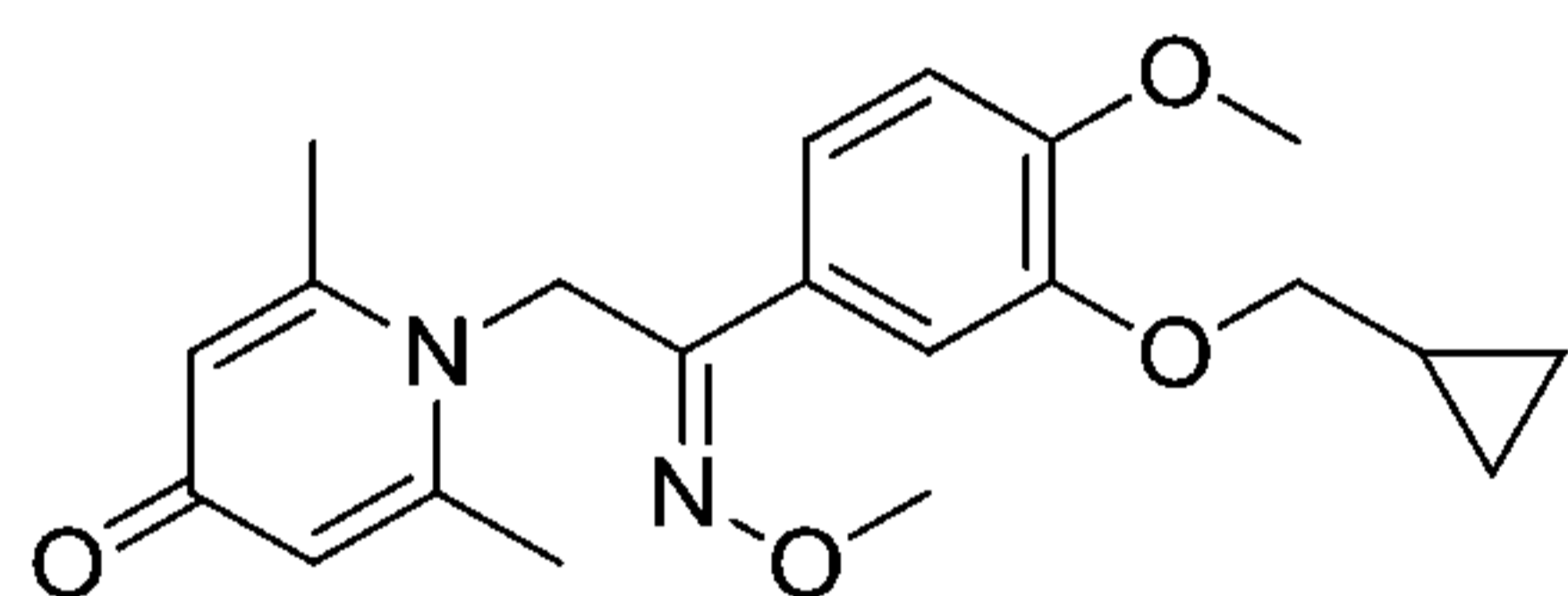
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(羥基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4 (1*H*)-酮 (36 mg, 0.1 mmol) 溶於 2 mL *N,N*-二甲基

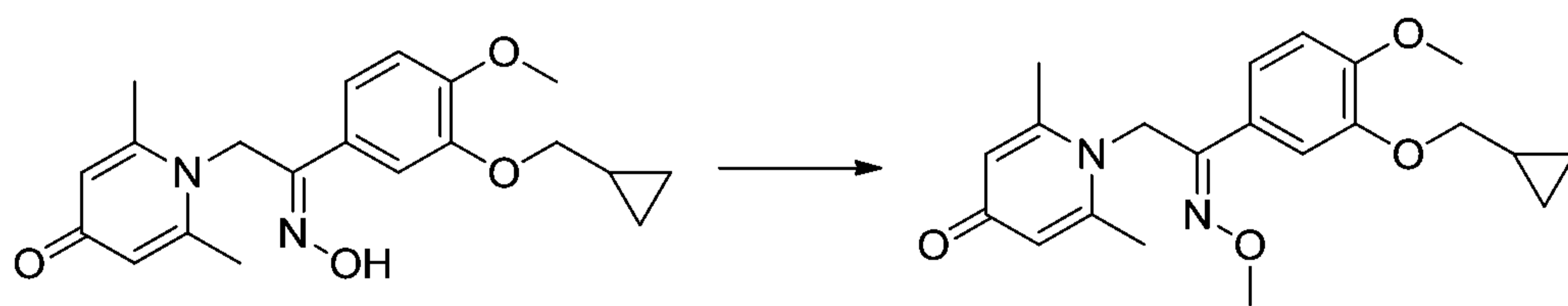
甲醯胺中，0 °C 下加入 60% 氫化鈉 (12 mg, 0.3 mmol)，攪拌半個小時，然後再加入碘甲烷 (28.4 mg, 0.2 mmol)，室溫攪拌 4 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (Z)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲氧基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (20 mg, 產率 55%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 6H), 1.32-1.23 (m, 1H), 0.70-0.65 (m, 2H), 0.50-0.38 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 371.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0060】 實施例 40



(*E*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(羥甲基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

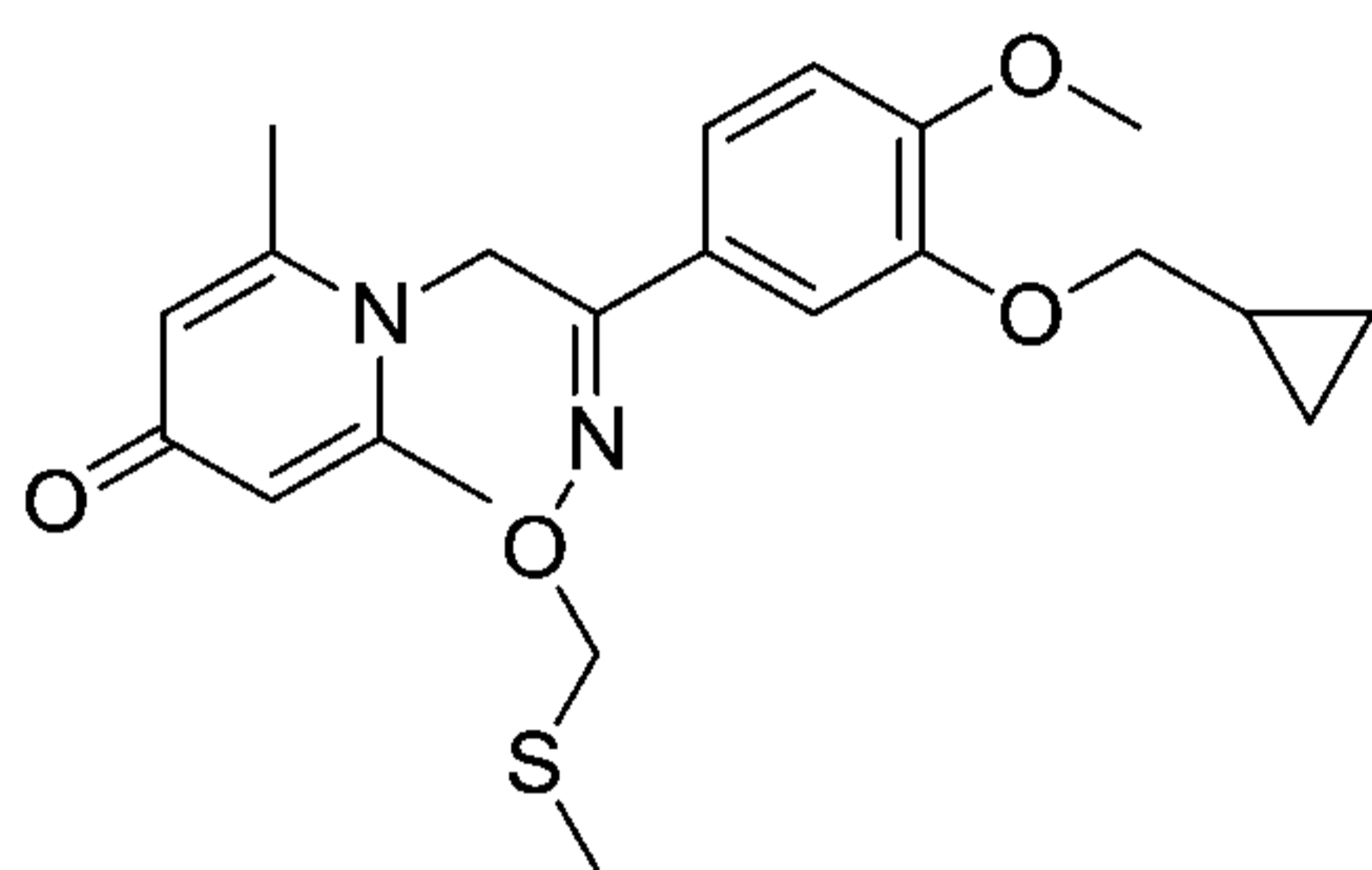
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(羥基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (36 mg, 0.1 mmol) 溶於 2 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，0 °C 下加入 60% 氫化鈉 (12 mg, 0.3 mmol)，攪拌半個小時，然後再加入碘甲烷 (28.4 mg, 0.2 mmol)，室溫攪拌 4 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (Z)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯

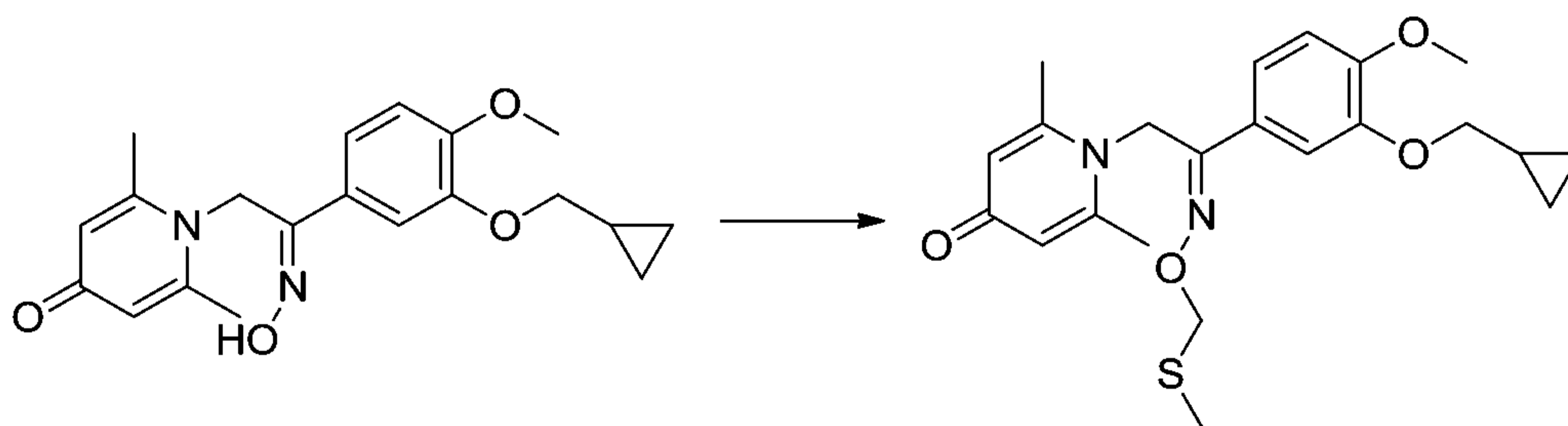
基)-2-(甲氧基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(18 mg, 產率 49%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (s, 6H), 1.42-1.32 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.40-0.35 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 371.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0061】 實施例 41



(*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲硫甲氧基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



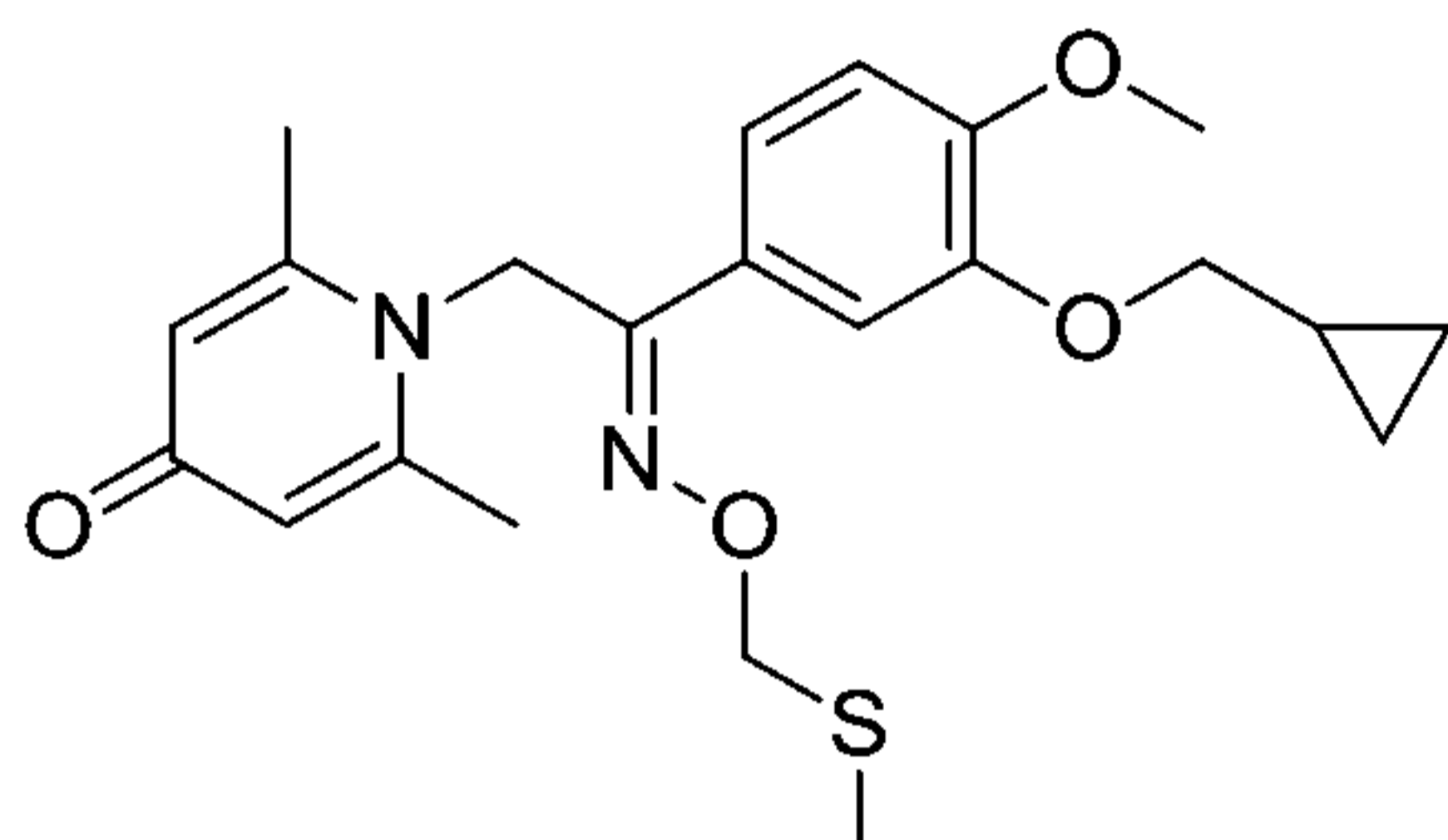
將化合物(*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(羥基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(300 mg, 0.84 mmol)溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中, 再加入碳酸銨(548 mg, 1.68 mmol)和氯甲基甲硫醚(122 mg, 1.26 mmol)。室溫攪拌過夜。反應結束後, 加入 10 mL 飽和食鹽水, 用二氯甲烷萃取(3×10 mL), 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥。過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得(*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲硫甲氧基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(200 mg, 產率 57%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4



Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.85 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 1.36-1.28 (m, 1H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.35-0.32 (m, 2H);

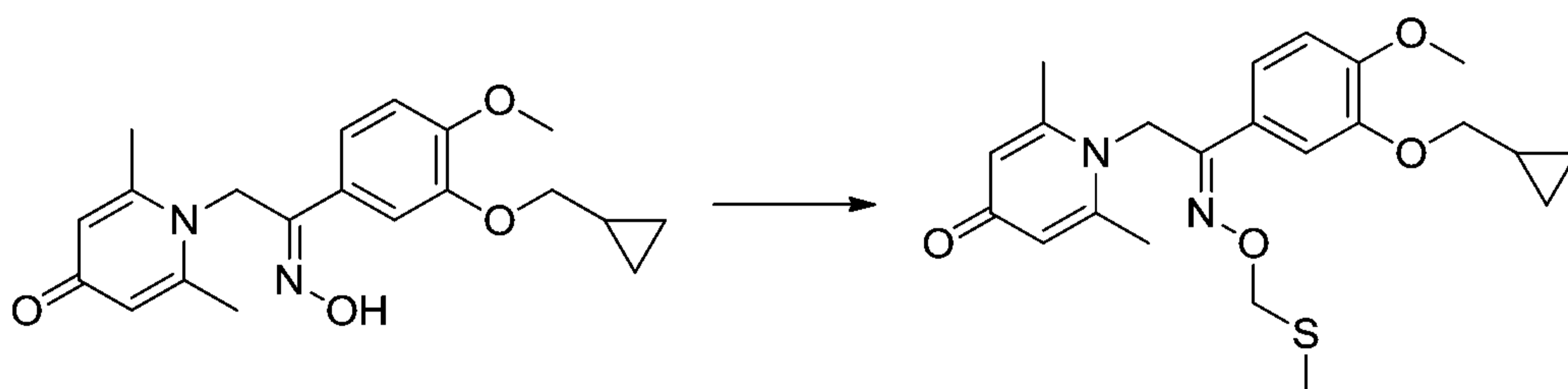
LC-MS:  $m/z$  417.1  $[M + H]^+$ .

【0062】 實施例 42



(*E*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲硫甲氧基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



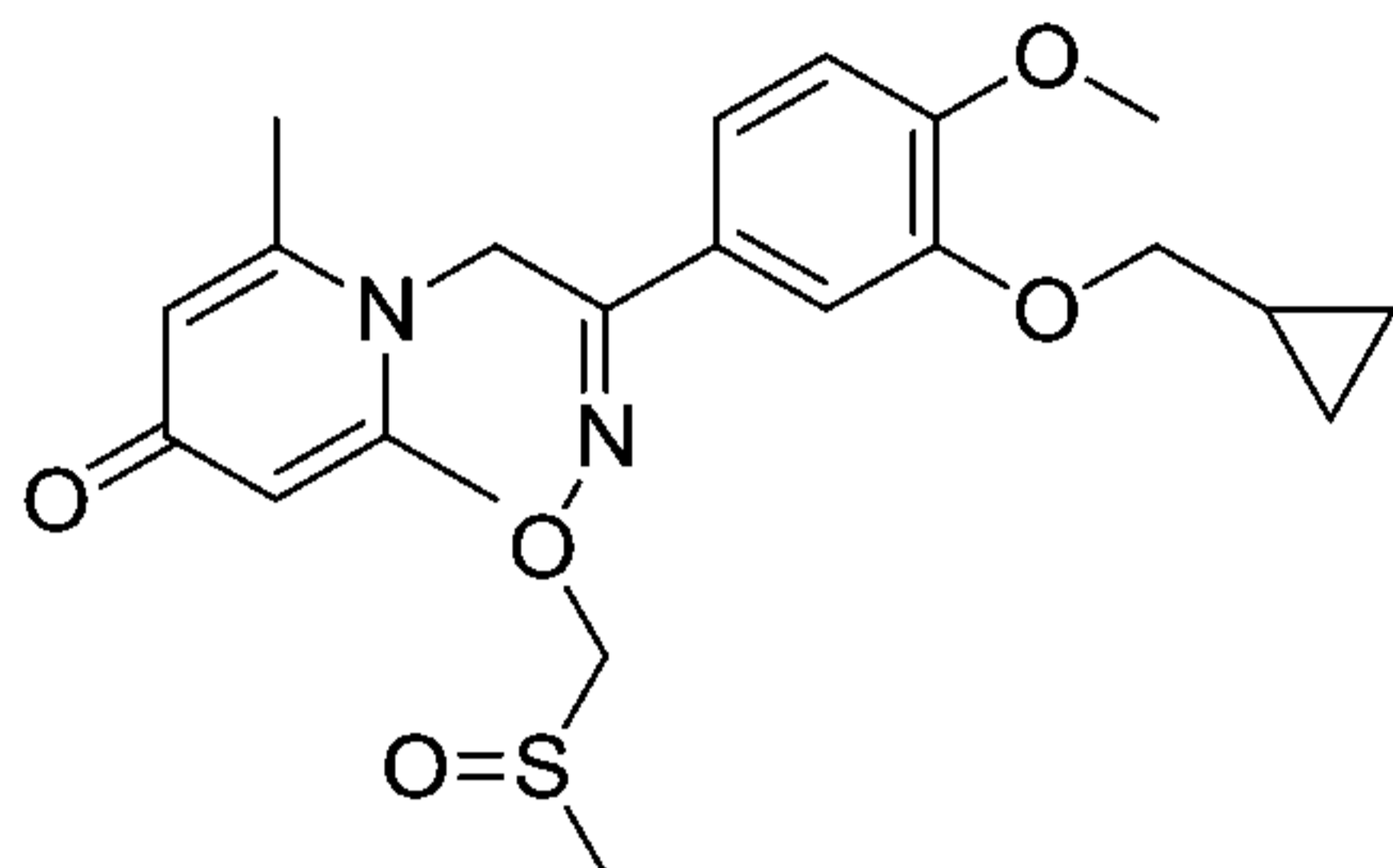
將化合物 (*E*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(羥基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (36 mg, 0.1 mmol) 溶於 2 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入碳酸銨 (65 mg, 0.2 mmol) 和氯甲基甲硫醚 (15 mg, 0.15 mmol)。室溫攪拌過夜。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲硫甲氧基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (20 mg, 產率 48%，白色固體)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H),

2.47 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 1.36-1.28 (m, 1H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.35-0.32 (m, 2H);

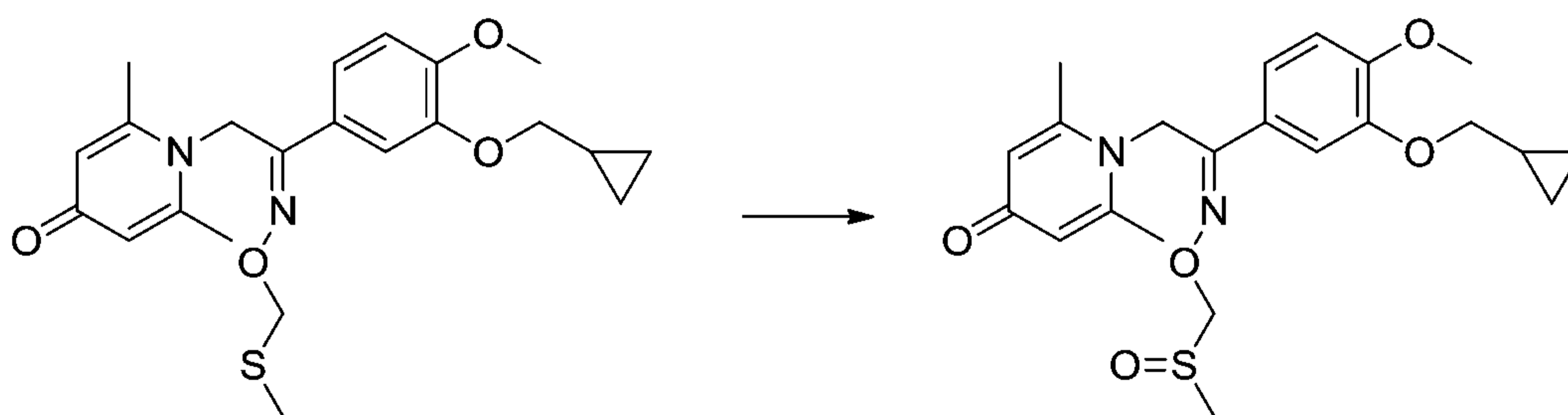
LC-MS:  $m/z$  417.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0063】 實施例 43



(*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基亞磺甲氧基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



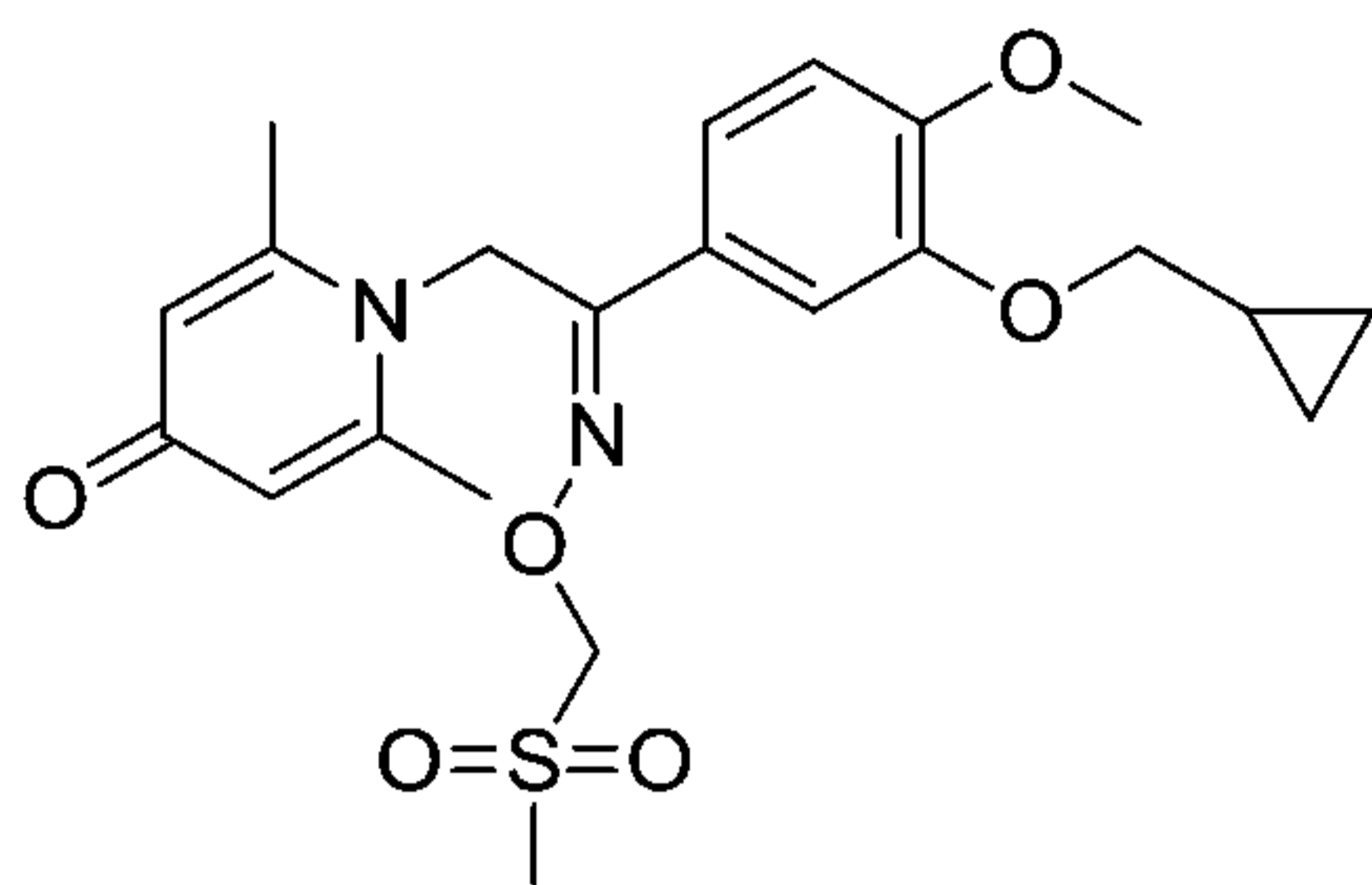
將化合物 (*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲硫甲氧基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (42 mg, 0.1 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (18 mg, 0.09 mmol)，室溫攪拌 2 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取

(3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基亞磺甲氧基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (20 mg，產率 46%，白色固體)。<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.28 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.36 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.88 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 1.38-1.30 (m, 1H), 0.69-0.65 (m, 2H), 0.38-0.33 (m, 2H);

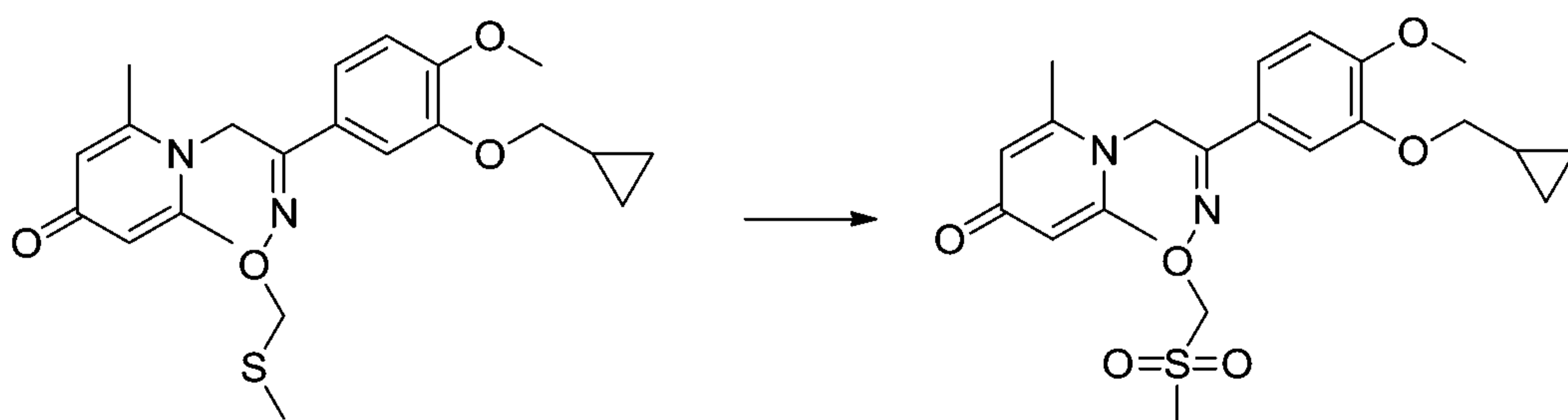
LC-MS:  $m/z$  433.2 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0064】 實施例 44



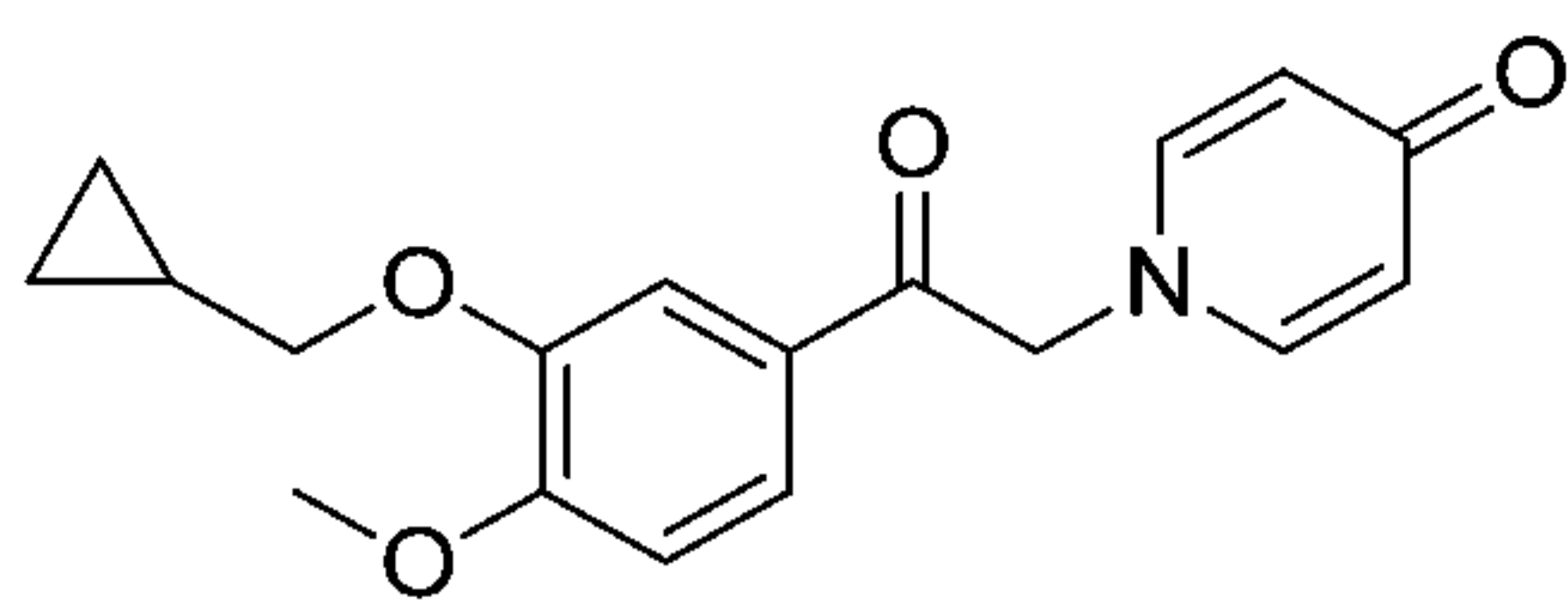
(*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基磺甲氧基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



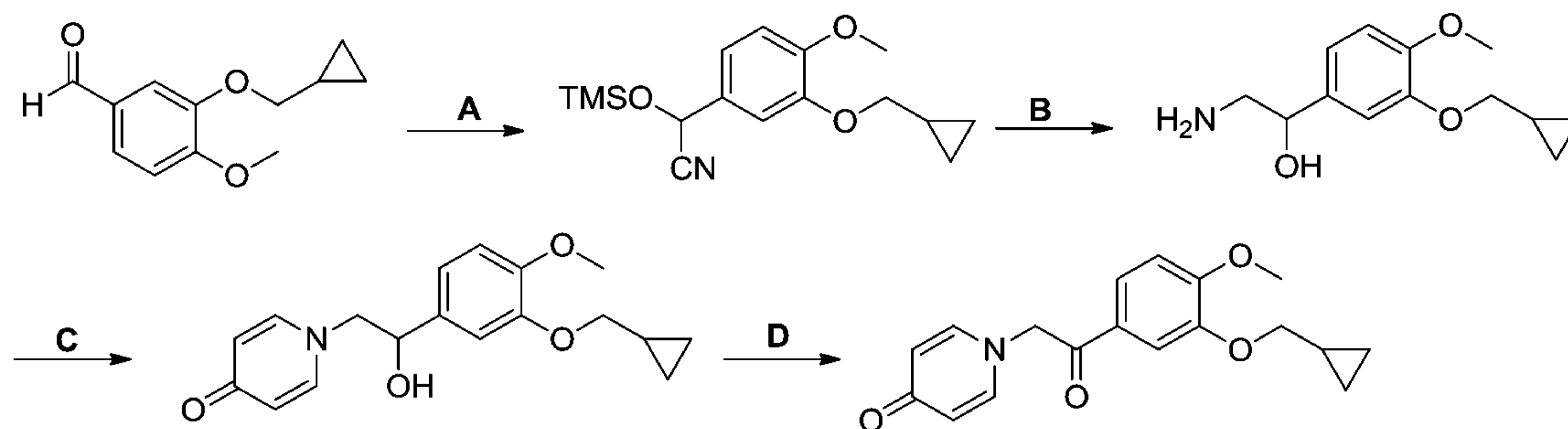
將化合物 (*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲硫甲氧基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (42 mg, 0.1 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (61 mg, 0.3 mmol)，室溫攪拌 2 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基磺甲氧基亞胺基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (26 mg, 產率 58%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 1.36-1.28 (m, 1H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.35-0.32 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 449.2 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0065】 實施例 45



### 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)吡啶-4(1H)-酮

具體反應方程式如下所示：



#### 步驟 A：

將 3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯甲醛（3.09 g, 15 mmol）溶解在 30 mL 二氯甲烷溶液中，氮氣保護下，加入三乙胺（4.16 mL, 30 mmol）和三甲基矽氧基乙腈（3.75 g, 30 mmol），室溫下攪拌 6 小時。將反應液濃縮旋乾後得 2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)-2-三甲基矽氧基乙腈，直接投入下一步反應。

#### 步驟 B：

將化合物 2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)-2-三甲基矽氧基乙腈（4.57 g, 15 mmol）溶解在 50 mL 無水四氫呋喃中，在冰浴下，分批加入四氫鋁鋰（1.14 g, 30 mmol），在室溫下攪拌過夜。反應結束後，依次加入 1.2 mL 水，1.2 mL 15% 的氫氧化鈉水溶液，3.6 mL 水，攪拌半個小時，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾得到 2-氨基-1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)乙醇粗產品。

#### 步驟 C：

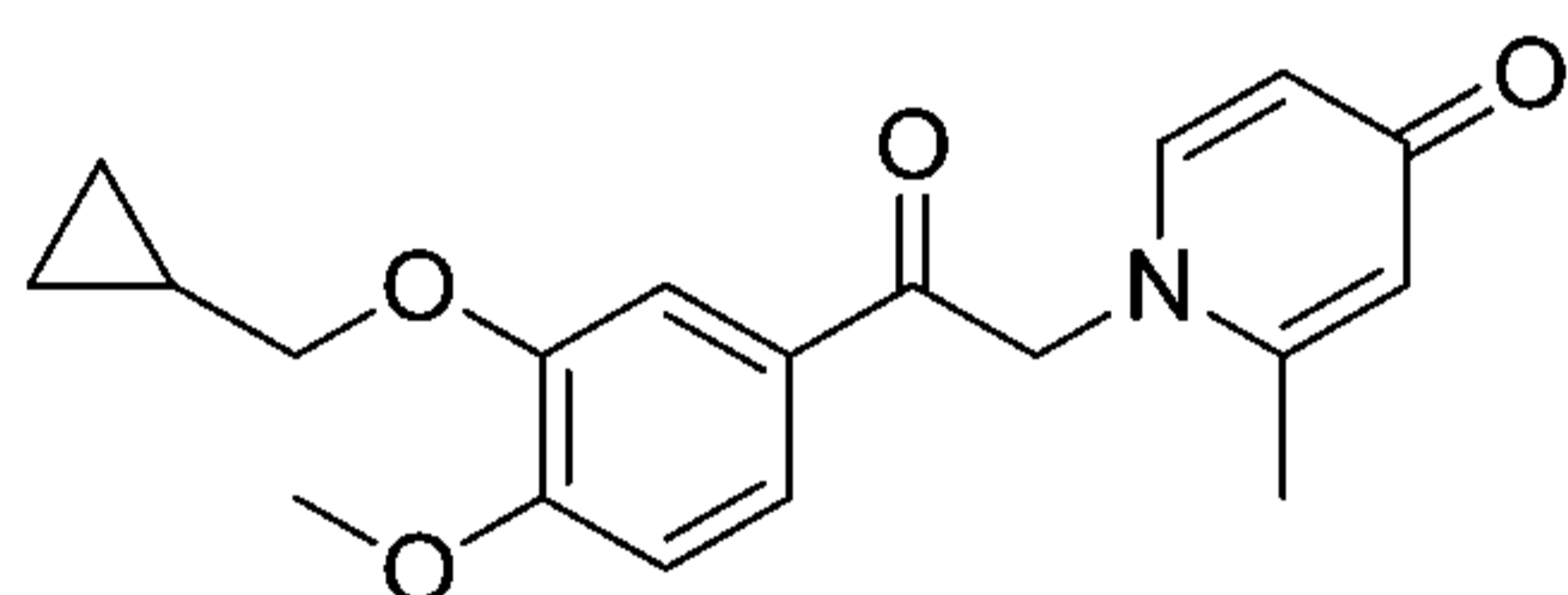
將化合物 2-氨基-1-(3-(環丙甲氧基)-4-甲氧基)乙醇溶解在 20 mL 乙醇溶液中，隨後加入吡喃酮（1 g, 10.41 mmol）和 2M 氫氧化鈉水溶液 20 mL。在 60°C 下攪拌過夜。LCMS 監測到反應完全，將反應液旋乾，經過柱層析純化得

1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)-2-羥基乙基)吡啶-4(1H)-酮 (2 g, 63%)。LC-MS:  $m/z$  316.2  $[M + H]^+$ .

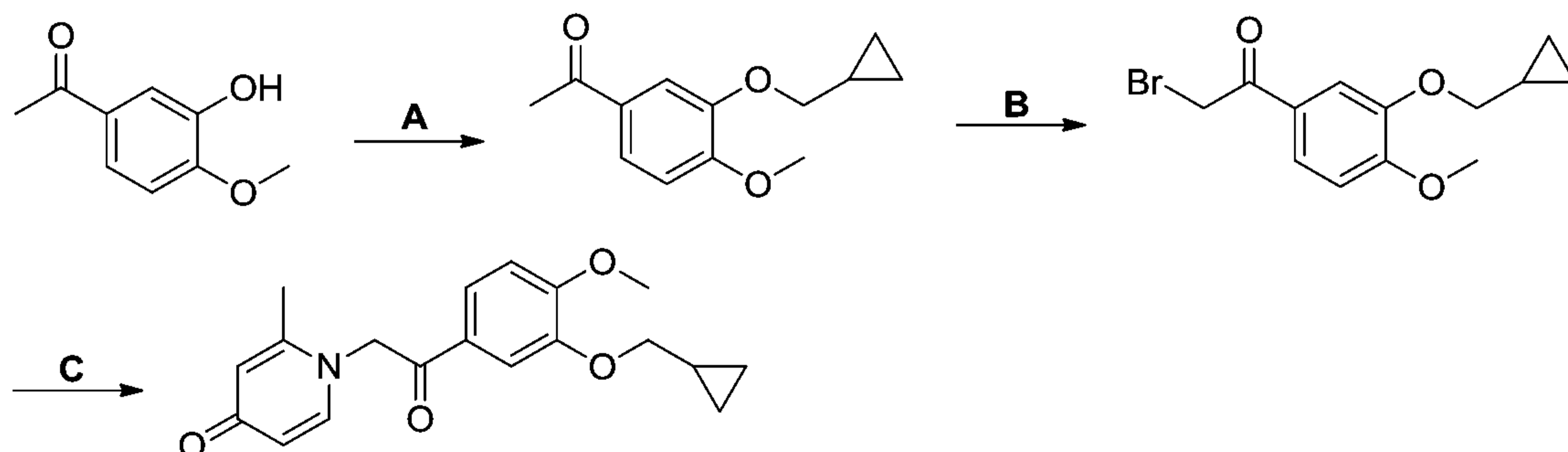
步驟 D:

將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)-2-羥基乙基)吡啶-4(1H)-酮 (280 mg, 0.88 mmol) 溶解在 10 mL 二氯甲烷中，氮氣保護下，加入戴斯-馬丁氧化劑 (746 mg, 1.76 mmol)，室溫下攪拌 3 小時。反應結束後將反應液濃縮旋乾，經過柱層析得 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)-2-氧代乙基)吡啶-4(1H)-酮 (50 mg, 產率 18%，白色固體)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.83 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.68 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.72 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.26-1.21 (m, 1H), 0.62-0.56 (m, 2H), 0.36-0.31 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$  314.1  $[M + H]^+$ .

【0066】 實施例 46



1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)-2-氧代乙基)-2-甲基吡啶-4(1H)-酮具體反應方程式如下所示：



步驟 A:

將 3-羥基-4-甲氧基苯乙酮 (1.66 g, 10 mmol) 溶解在 30 mL 乙腈中，氮氣保護下，加入碳酸鉀 (2.76 g, 20 mmol) 和溴甲基環丙烷 (2.0 g, 15 mmol)，80 °C 下攪拌 6 小時。將反應液過濾，濾液濃縮旋乾後經過柱層析得到 1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)乙酮 (2.1g，產率 95%，白色固體)。

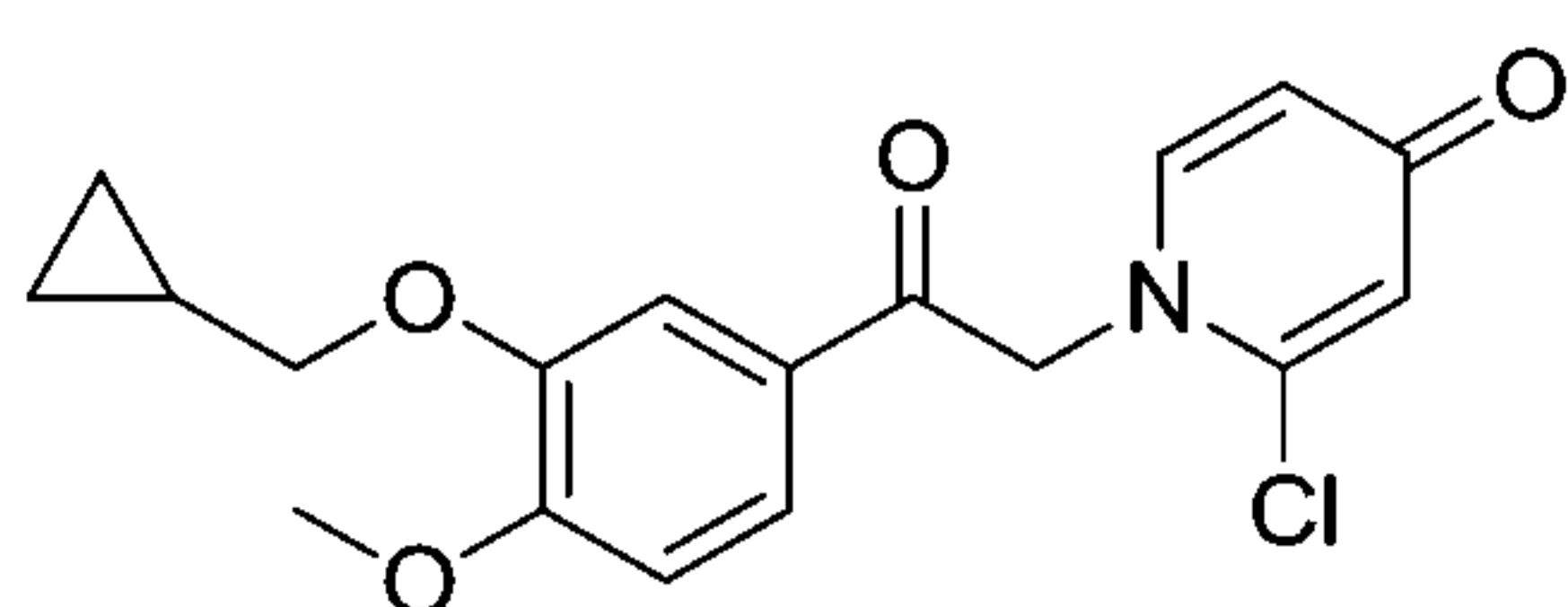
#### 步驟 B：

將化合物 1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)乙酮 (2.2 g, 10 mmol) 溶解在 30 mL 甲醇溶液中，向上述溶液中加入 *N*-溴代丁二醯亞胺 (2.14g, 12 mmol) 和對甲苯磺酸 (1.7 g, 10 mmol)，65 °C 下反應 1 小時。反應結束後，將反應液濃縮旋乾後經柱層析得 2-溴-1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)乙酮 (800 mg，產率 27%，白色固體)。

#### 步驟 C：

將化合物 2-溴-1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)乙酮 (185 mg，1.5 mmol) 與 4-甲氧基-2 甲基吡啶 (500 mg，1.67 mmol) 溶解在 10 mL 乙腈溶液之中，上述反應液在 80 °C 下攪拌 48 h。反應結束後，將反應液濃縮旋乾後經柱層析得 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (300 mg，產率 61%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.76 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.42-6.38 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.34-1.24 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 2H), 0.39-0.34 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 328.1 [M + H]<sup>+</sup>.

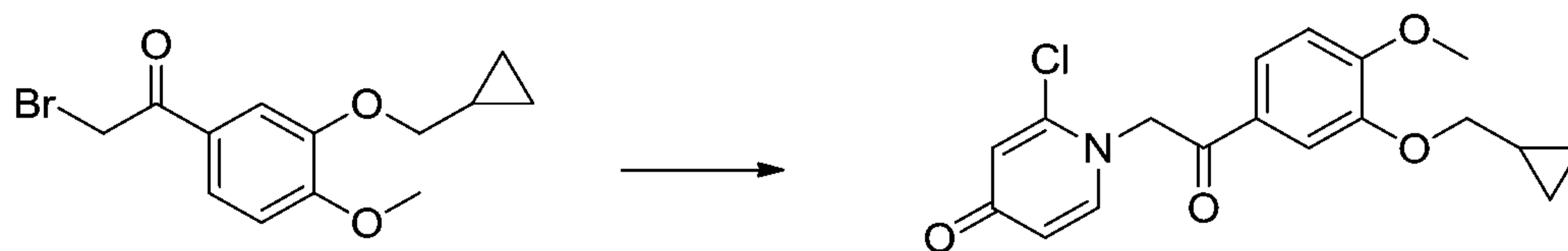
#### 【0067】 實施例 47



1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氯吡啶-4(1*H*)-酮

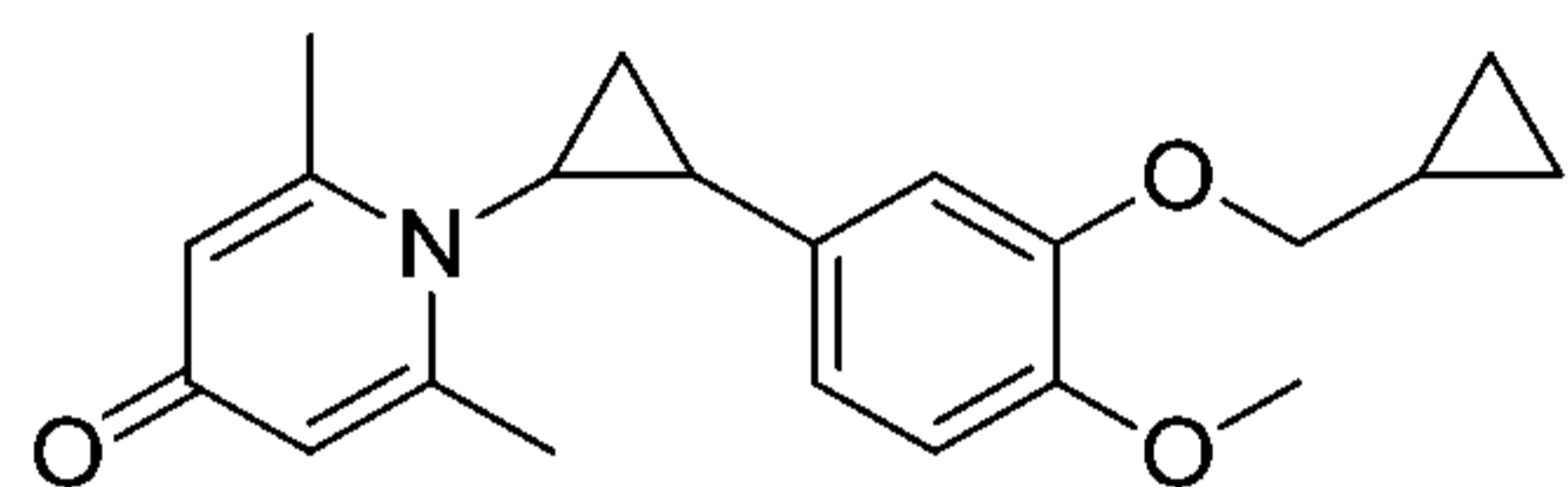
第 60 頁，共 136 頁(發明說明書)

具體反應方程式如下所示：



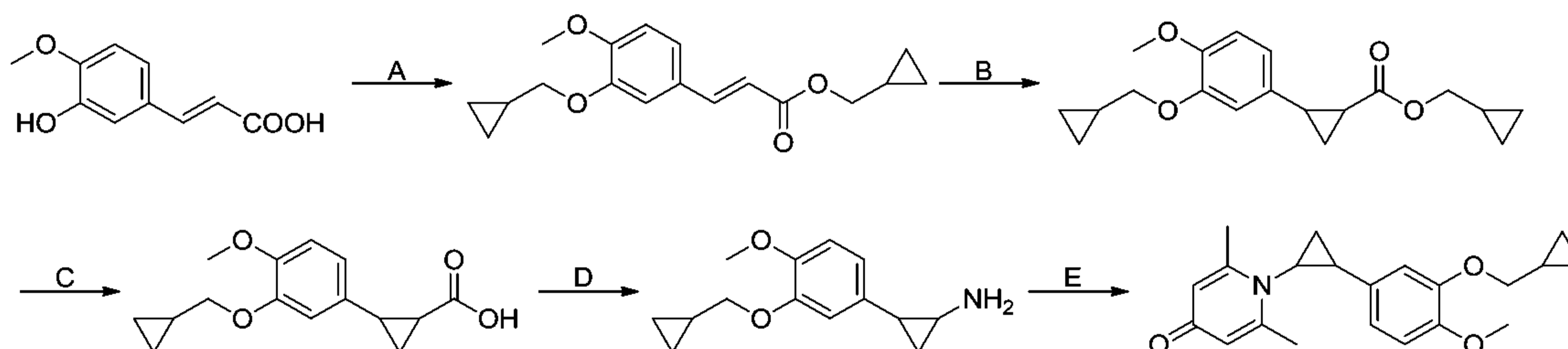
將 2-溴-1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)乙酮 (594 mg, 2 mmol) 與 4-甲氧基-2-氯吡啶 (288 mg, 2 mmol) 溶解在 10 mL 乙腈中，80 °C 下攪拌 48 h，反應結束後，將反應液濃縮旋乾後經柱層析得 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氯吡啶-4(1H)-酮 (117 mg, 產率 17%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.27-1.22 (m, 1H), 0.62-0.56 (m, 2H), 0.36-0.32 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 348.0 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 【0068】 實施例 48



1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)環丙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

具體反應方程式如下所示：



步驟 A：

將 3-羥基-4-甲氧基肉桂酸 (194 mg, 1 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入溴甲基環丙烷(338 mg, 2.5 mmol)和碳酸鉀(414 mg, 3mmol)。反應液在氮氣保護下 80 °C 攪拌過夜。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用乙酸乙酯萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥後過濾、旋乾，柱

層析純化得 3-環丙甲氧基-4-甲氧基肉桂酸環丙甲酯（200 mg，產率 61%，黃色液體）。LC-MS:  $m/z$  303.3  $[M + H]^+$ .

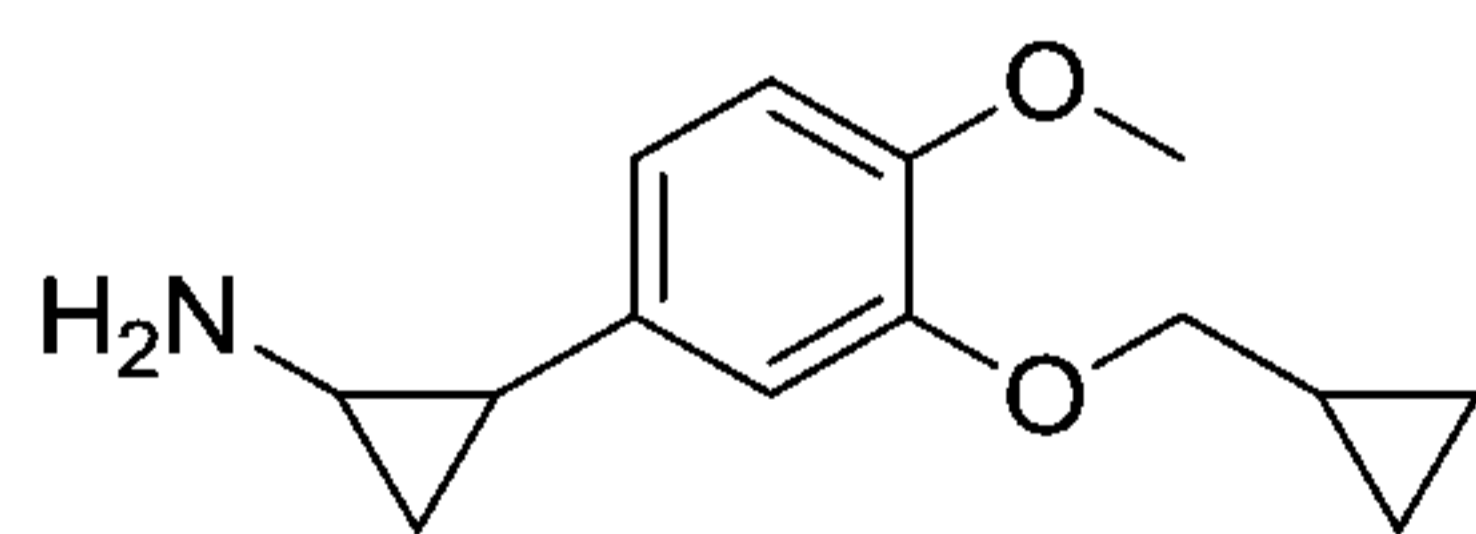
#### 步驟 B：

在氮氣保護下，二甲基亞砜（4 mL），60%氫化鈉（28.8 mg, 0.36 mmol）和三甲基碘化亞砜（160 mg，0.36 mmol）在室溫下攪拌 20 分鐘。然後在 20 分鐘內將 2 mL 3-環丙甲氧基-4-甲氧基肉桂酸環丙甲酯（200 mg，0.66 mmol）的四氫呋喃溶液緩慢加入。滴加完畢後將反應液先在室溫下攪拌 1 小時，然後升溫到 50 °C 繼續攪拌 1 小時。反應結束後將反應液倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取（3×10 mL）。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥後過濾、旋乾，柱層析純化得 2-（3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基）環丙甲酸環丙甲酯（80 mg，產率 56%，白色固體）。LC-MS:  $m/z$  317.3  $[M + H]^+$ .

#### 步驟 C：

將 2-（3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基）環丙甲酸環丙甲酯（80 mg，0.25 mmol）溶解在 2 mL 甲醇中，然後加入氫氧化鈉溶液（2N，1 mL），回流攪拌 2 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾、旋乾、純化得 2-（3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基）環丙甲酸（50 mg，產率 76%，白色固體）。

#### 步驟 D：

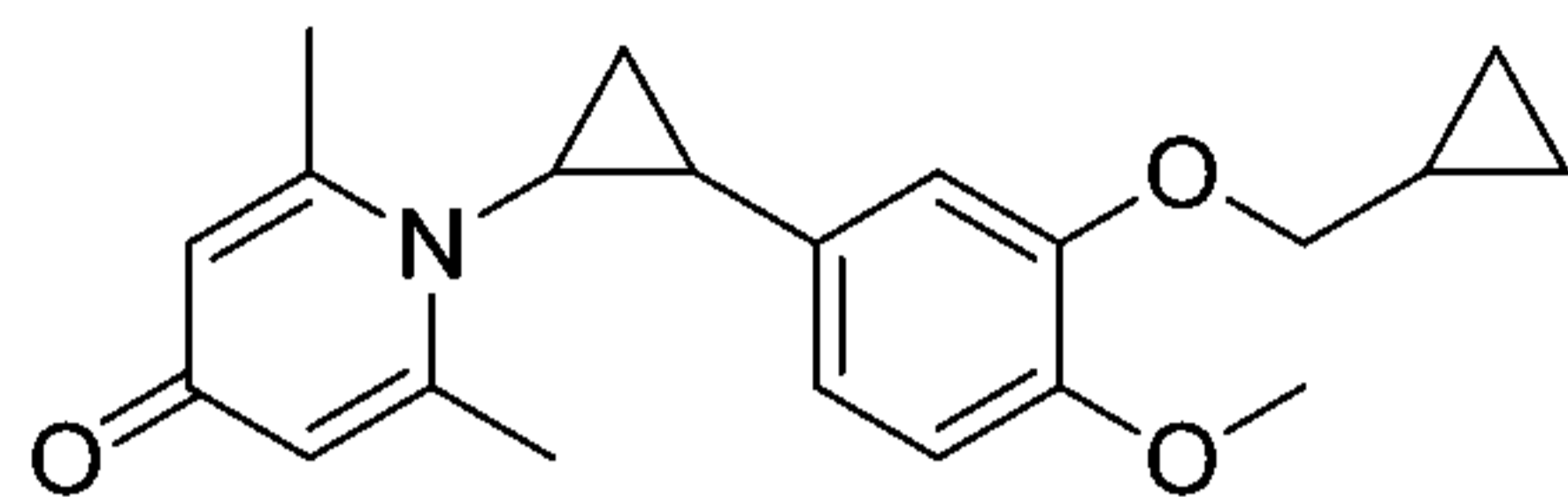


將 2-（3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基）環丙甲酸（50 mg，0.19 mmol）溶於 2 mL 1,4-二氧六環中，然後加入三乙胺（26 mg，0.26 mmol）和疊氮磷酸二苯酯（64 mg，0.26 mmol）將此反應液在室溫下攪拌 16h，然後升溫到 80°C 攪拌 1h。再加入 10% 的鹽酸 1,4-二氧六環的混合溶液繼續常溫攪拌 18h。反應結束



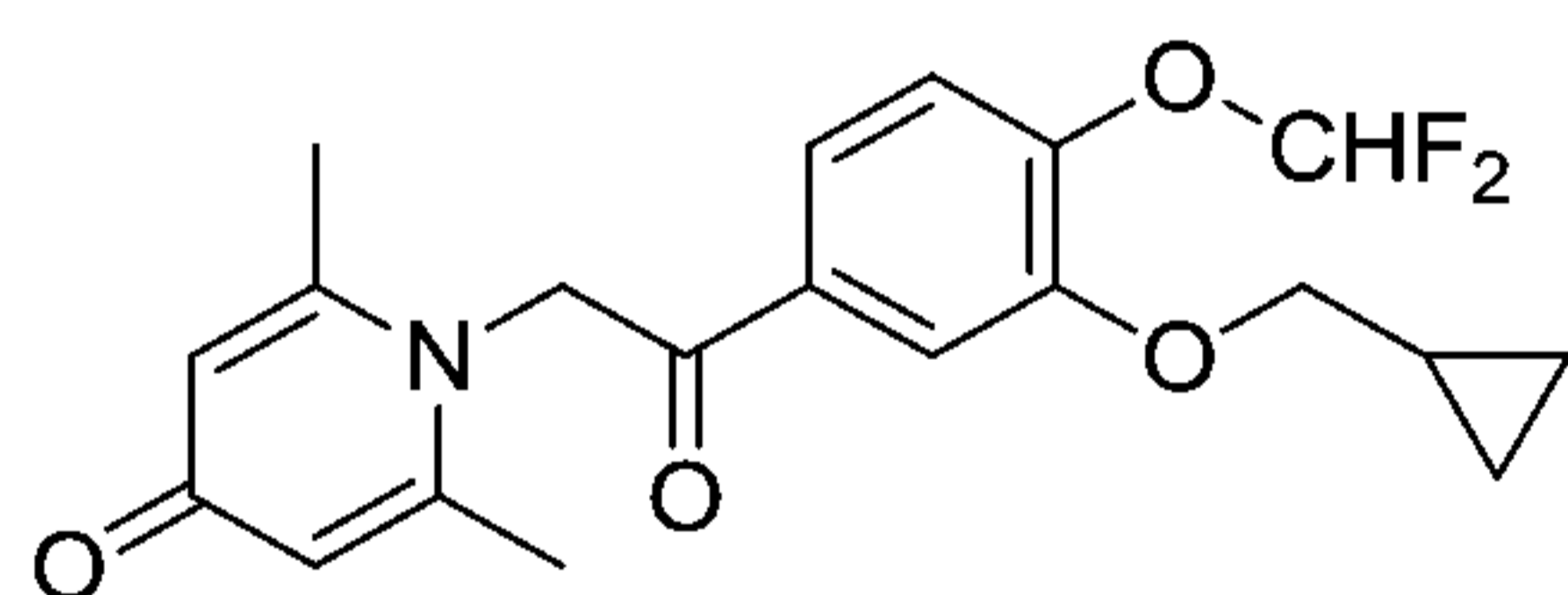
後加入 1 mL 3N 的氫氧化鈉溶液淬滅，二氯甲烷萃取（3×10 mL）。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾、旋乾、純化得 2-（3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基）環丙胺（12 mg，產率：25%，黃色油狀物）

步驟 E：



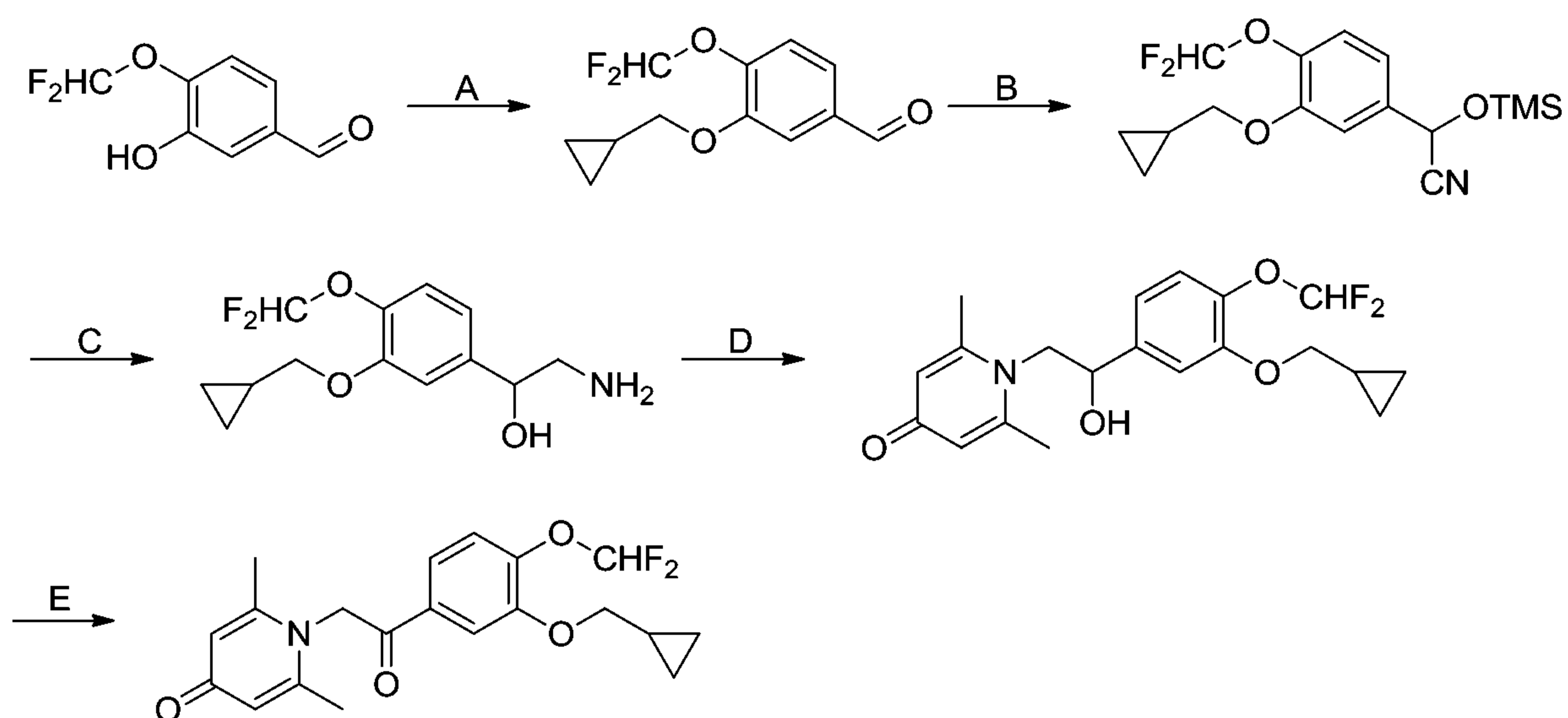
將化合物 2-（3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基）環丙胺（60 mg，0.24 mmol）溶解在 3 mL 乙醇溶液中，隨後加入 2,6-二甲基-4*H*-吡喃-4-酮（45 mg，0.36 mmol）和氫氧化鈉（20 mg，0.48 mmol）。在 60 °C 下攪拌過夜。LCMS 監測到反應完全，將反應液旋乾、純化得 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)環丙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（10 mg，產率 11%，黃色油狀物）。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.75–6.58 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 3.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.29-1.12 (m, 2H), 0.54-0.48 (m, 2H), 0.26-0.22 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 340.0 [M + H]<sup>+</sup>.

【0069】 實施例 49



1-（2-（3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具體反應方程式如下所示：



### 步驟 A：

在室溫下，將 3-羥基-4-二氟甲氧基苯甲醛（1.88 g，10.0 mmol）溶解在 10 mL 乙腈中，依次加入碳酸鉀（2.07 g, 15.0 mmol）和溴甲基環丙烷（1.76 g，13.0 mmol），然後在氮氣保護下，升溫到 80 °C 攪拌 3 小時。反應結束後，加入 30 mL 飽和食鹽水，用乙酸乙酯分萃取（3×60 mL），合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛（2.20 g，91%）。LC-MS:  $m/z$  243.2  $[M + H]^+$ .

### 步驟 B：

將化合物 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛（2.20 g，9.1 mmol）溶解在 30 mL 二氯甲烷中，在冰浴下，依次加入三乙胺（1.84 g，18.2 mmol）和三甲基矽烷（2.7 g，27.3 mmol），氮氣保護下室溫攪拌 16 小時。反應結束後直接旋乾得到產物 2-（3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-三甲基矽氧基乙腈（3.1 g，100%），直接用於下一步反應。

### 步驟 C：

將化合物 2-（3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-三甲基矽氧基乙腈（3.1 g，9.1 mmol）溶解在 50 mL 無水四氫呋喃中，在冰浴下，分批加入四氫鋁鋰（1.04 g，27.3 mmol），在室溫下攪拌過夜。反應結束後，加入 200 mL

無水四氫呋喃稀釋，用 1 mL 水淬滅，加入 3 mL 1M 的氫氧化鈉水溶液，再加入 3 mL 水，攪拌半個小時，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾得到 2-氨基-1-

(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基) 乙醇粗產品 (2.70 g, 100%)。LC-MS:  $m/z$  258.1 [M-18+1]<sup>+</sup>.

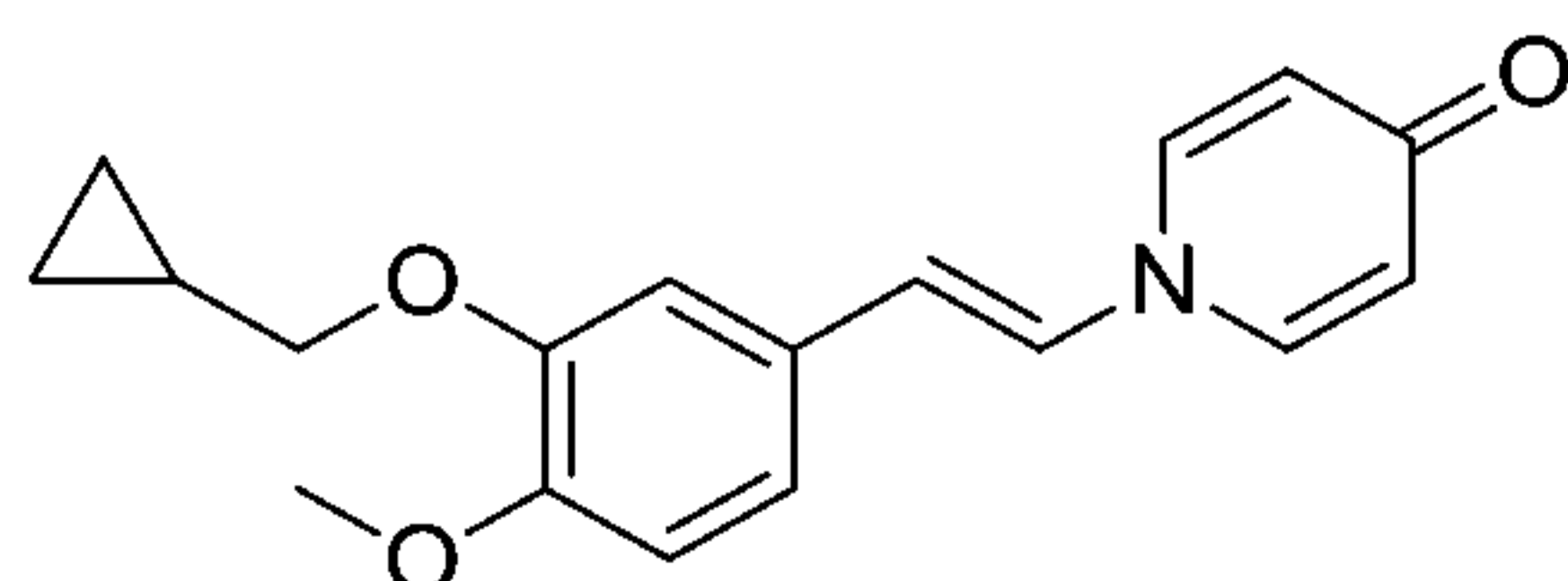
步驟 D：

將化合物 2-氨基-1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基) 乙醇 (2.70 g, 9.1 mmol) 溶解在 30 mL 乙醇溶液中，依次加入 2,6-二甲基-4*H*-吡喃-4-酮 (1.86 g, 15.0 mmol)，氫氧化鈉 (0.60 g, 15.0 mmol) 和水 (10 mL)，在氮氣保護下，升溫到 60 °C 下攪拌 16 小時。反應結束後，旋乾、純化得 1-(2-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-羥乙基)-2,6-二甲基吡啶-4 (1*H*)-酮 (2.4 g, 69%)。LC-MS:  $m/z$  380.2 [M + H]<sup>+</sup>.

步驟 E：

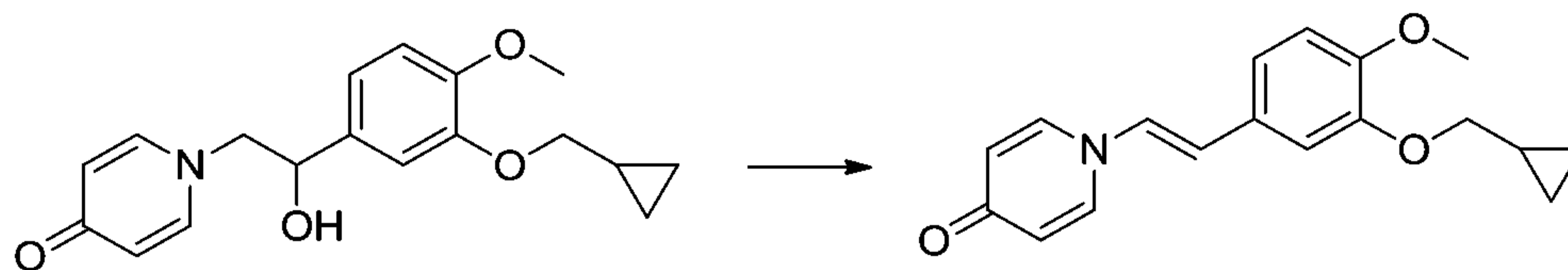
將化合物 1-(2-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-羥乙基)-2,6-二甲基吡啶-4 (1*H*)-酮 (50 mg, 0.13 mmol) 溶於 10 mL 二氯甲烷中，再加入戴斯馬丁氧化劑 (110 mg, 0.26 mmol)，室溫下攪拌 2 小時，反應液過濾，飽和食鹽水洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥後過濾，旋乾，反相 HPLC 純化得 1-(2-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4 (1*H*)-酮 (35 mg, 產率 72%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.66 (s, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.79 (t,  $J_{H-F} = 74.4$  Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.99 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.26 (s, 6H) 1.37-1.28 (m, 1H), 0.72-0.66 (m, 2H), 0.43-0.37 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$  378.3 [M + H]<sup>+</sup>.

【0070】 實施例 50



(*E*)-1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)吡啶-4(1*H*)-酮

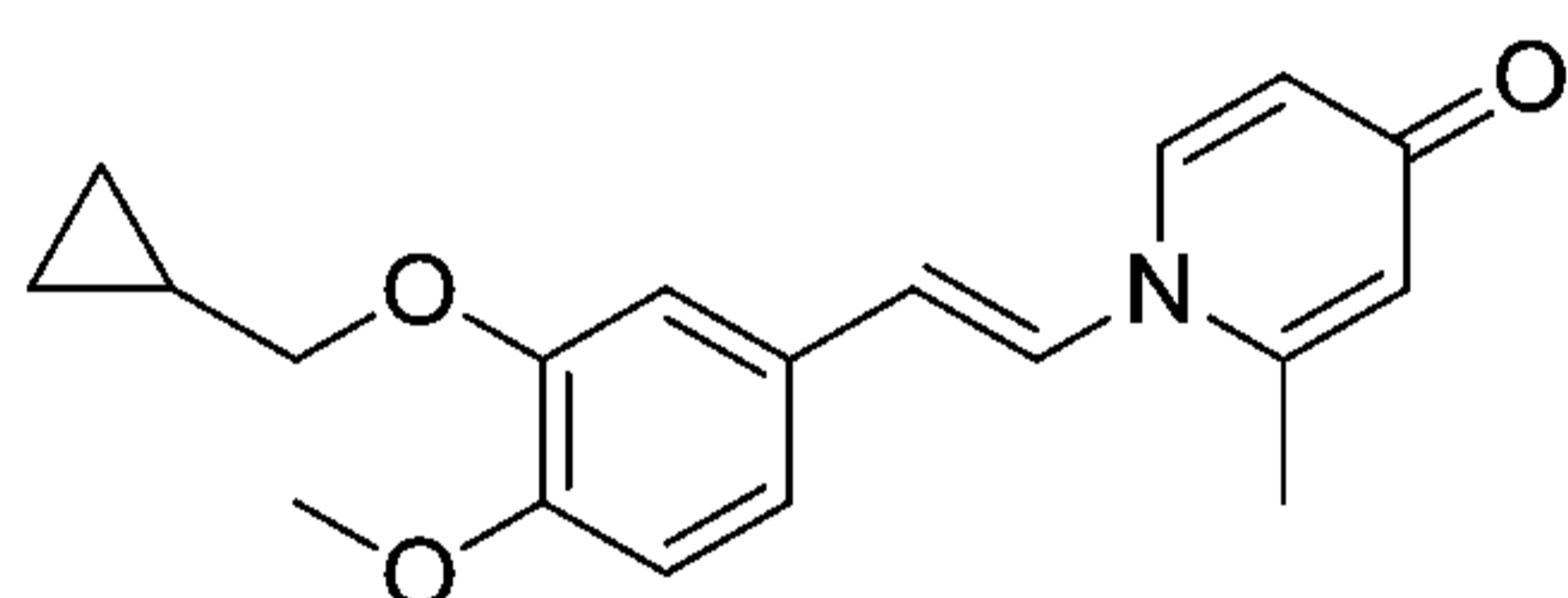
具體反應方程式如下所示：



將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羥基乙基)吡啶-4(1*H*)-酮

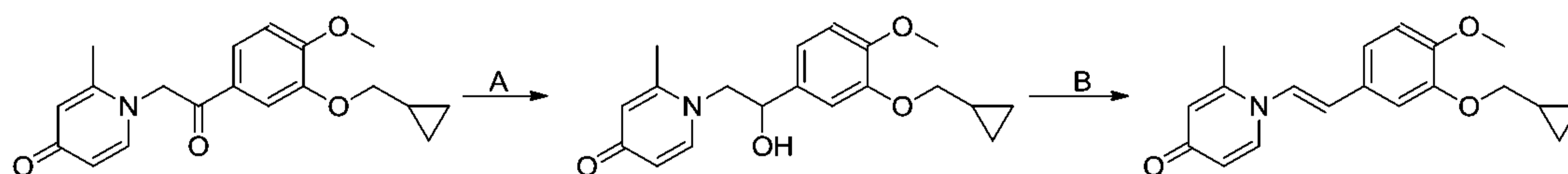
(270 mg, 0.86 mmol) 與對甲苯磺酸 (443 mg, 2.58 mmol) 溶解在 5 mL 甲苯中，回流攪拌過夜。反應結束後，將反應液過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 產率 20%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.26-1.21 (m, 1H), 0.62-0.56 (m, 2H), 0.36-0.31 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 298.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0071】 實施例 51



(*E*)-1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



步驟 A:

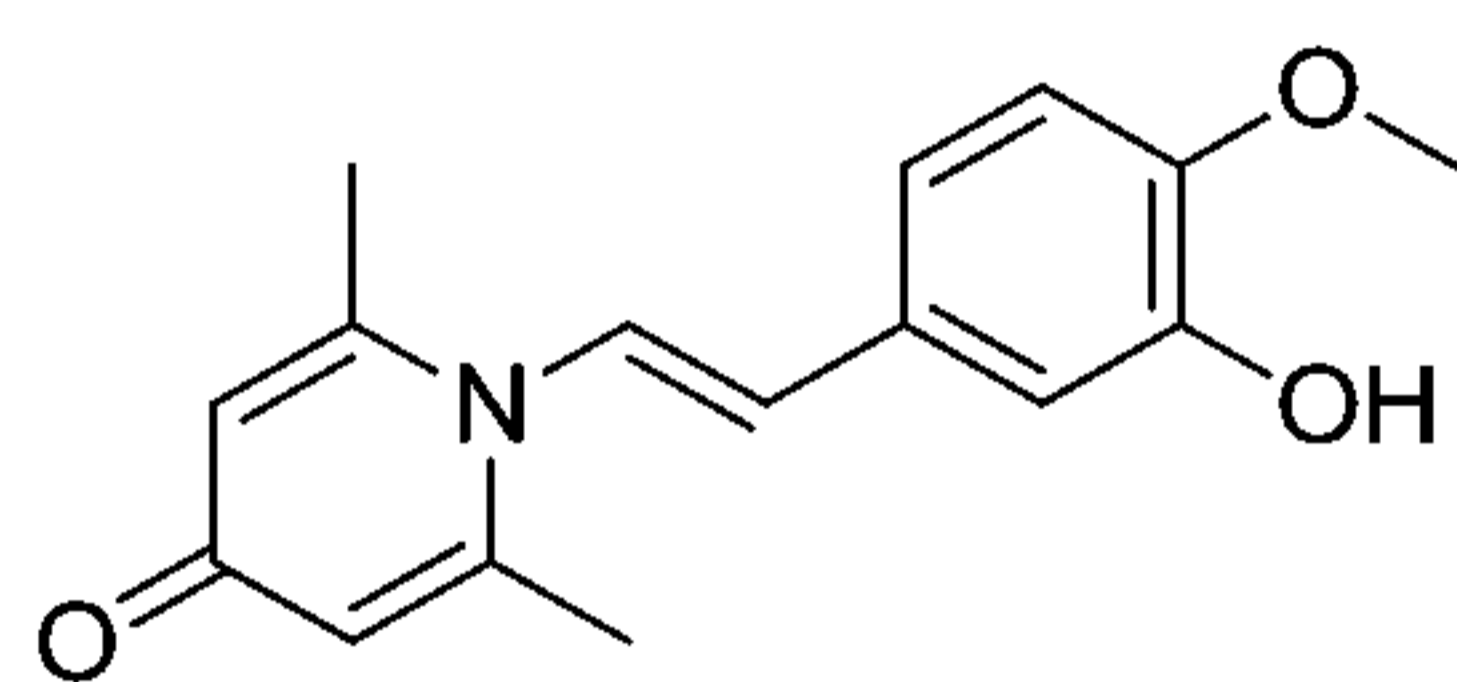
將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (654 mg, 2 mmol) 溶解在 10 mL 甲醇中，分批加入硼氫化鈉 (114 mg, 3 mmol)，室溫攪拌 3 小時。反應結束後，加入 20 mL 飽和氯化銨溶液，將反應液過濾、濃縮後柱層析純化得 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羥基

乙基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (620 mg, 產率 95%, 白色固體)。LC-MS:  $m/z$  330.4 [M + H]<sup>+</sup>

步驟 B:

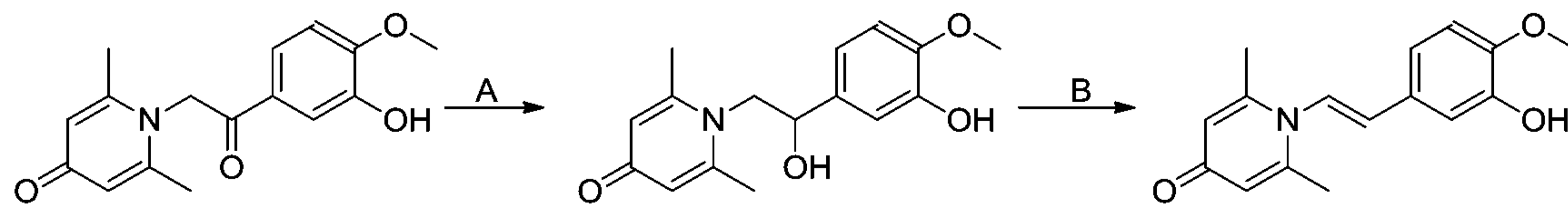
將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羥基乙基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (620 mg, 1.88 mmol) 與對甲苯磺酸 (970 mg, 5.64 mmol) 溶解在 15 mL 甲苯中, 回流攪拌過夜。反應結束後, 將反應液過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (520 mg, 產率 84%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.32 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 6.66-6.62 (m, 2H), 3.86 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.28-1.22 (m, 1H), 0.62-0.57 (m, 2H), 0.36-0.31 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$  312.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0072】 實施例 52



(*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙炔基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示:



步驟 A:

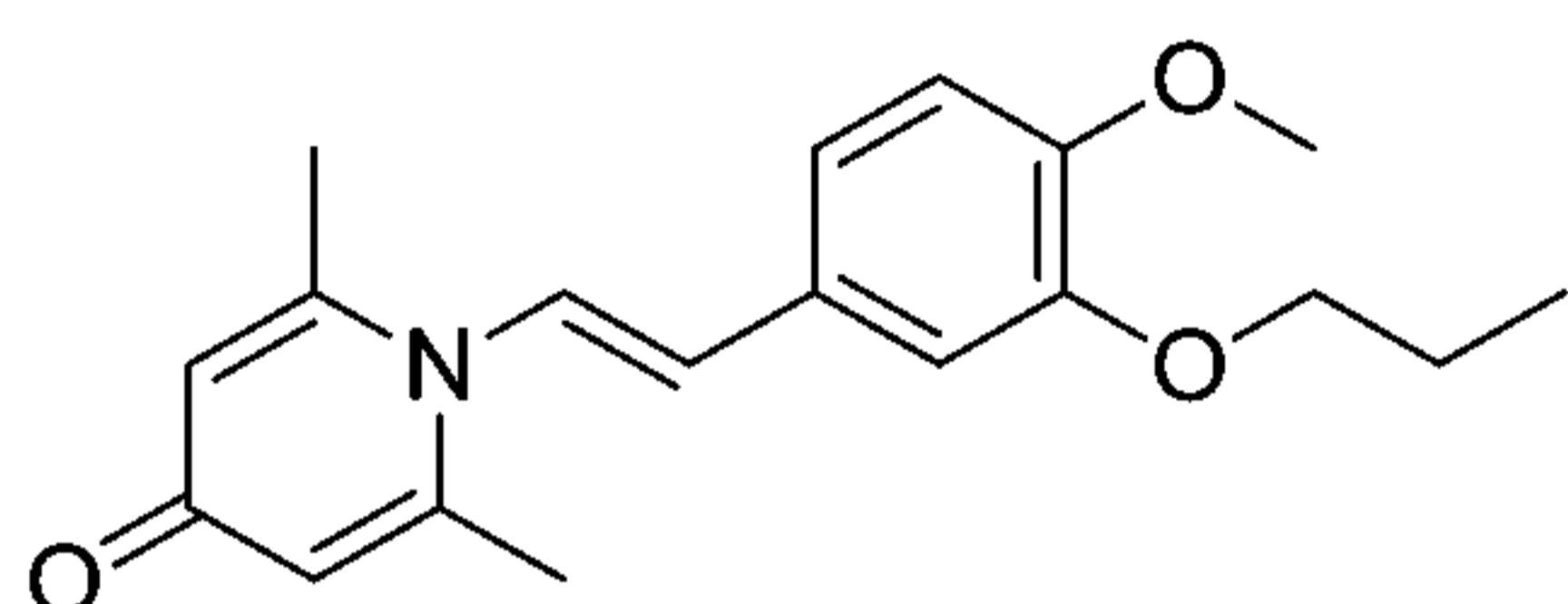
將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (5.74 g, 20 mmol) 溶解在 100 mL 甲醇中, 分批加入硼氫化鈉 (1.14 g, 30 mmol), 室溫攪拌 3 小時。反應結束後, 加入 20 mL 飽和氯化銨溶液, 將反應液過濾、濃縮後柱層析純化得 1-(2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-2-羥基乙基)-

2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (5.09 g, 產率 88%, 無色油狀物)。LC-MS:  $m/z$  290.4 [M + H]<sup>+</sup>.

步驟 B:

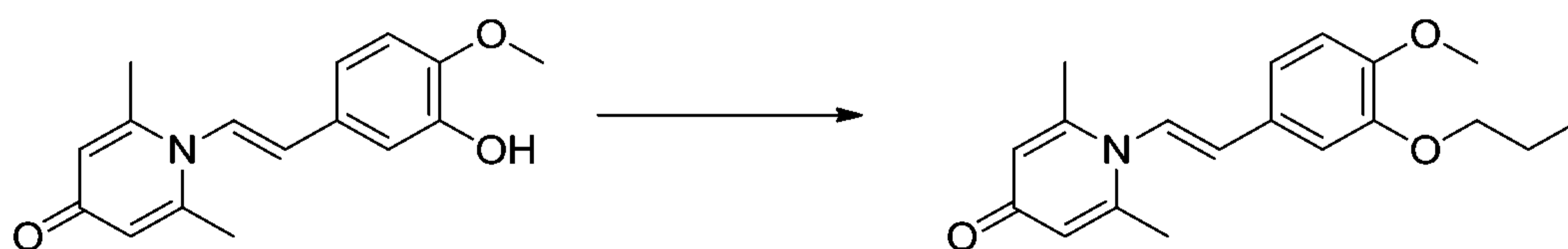
將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羥基乙基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (5.09 g, 17.6 mmol) 與對甲苯磺酸 (9.08 g, 52.8 mmol) 溶解在 100 mL 甲苯中, 回流攪拌過夜。反應結束後, 將反應液過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯乙基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (3.05 g, 產率 64%, 灰色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.34 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.05 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.48 (s, 6H); LC-MS:  $m/z$  272.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0073】 實施例 53



(*E*)-1-(3-丙氧基-4-甲氧基苯乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

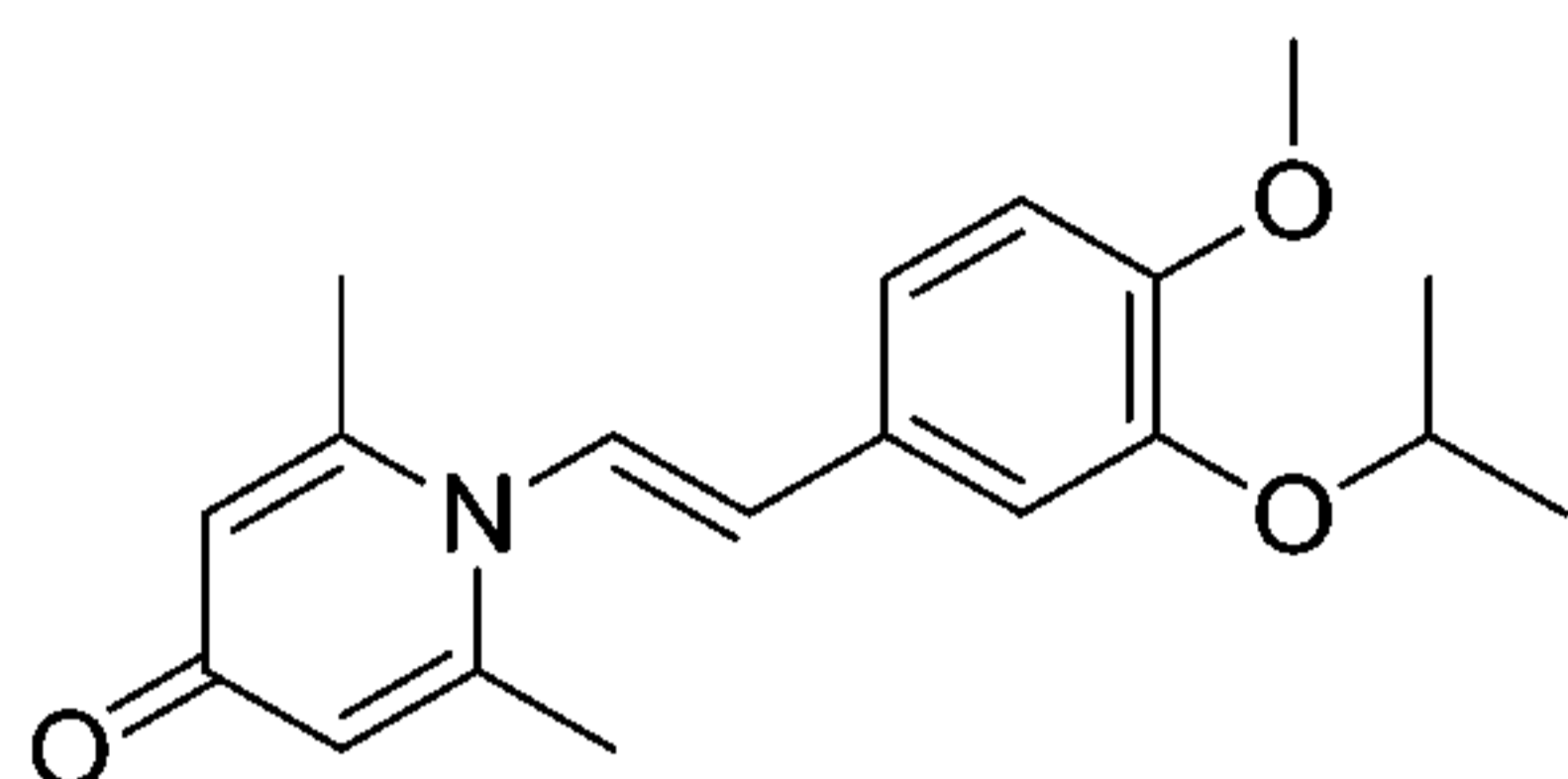
具體反應方程式如下所示:



將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中, 再加入溴代丙烷 (34.5 mg, 0.28 mmol) 和碳酸鈣 (117 mg, 0.36 mmol), 室溫下攪拌 2 小時。反應結束後, 加入 10 mL 飽和食鹽水, 用二氯甲烷萃取 (3×10 mL), 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥。過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-丙氧基-4-甲氧基苯乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (25 mg, 產率 44%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.22 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.4$ ,

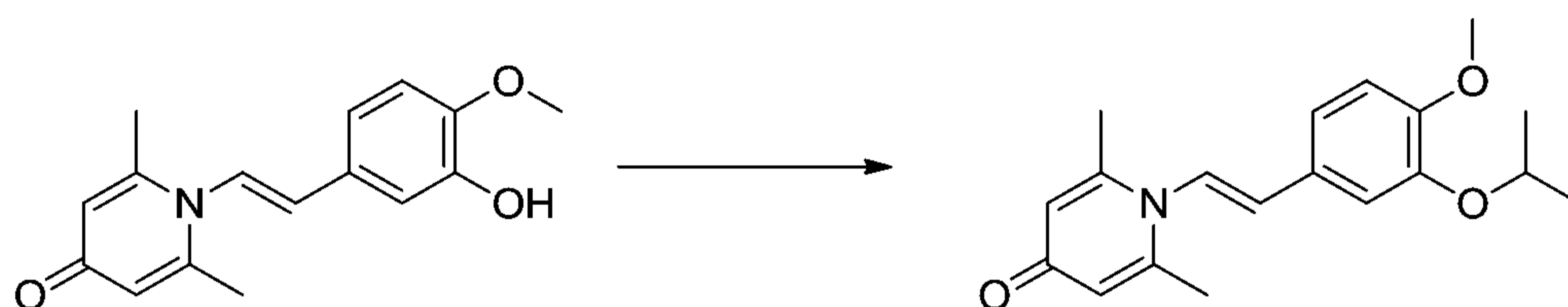
2.0 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.03 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  314.2  $[M+H]^+$ .

【0074】 實施例 54



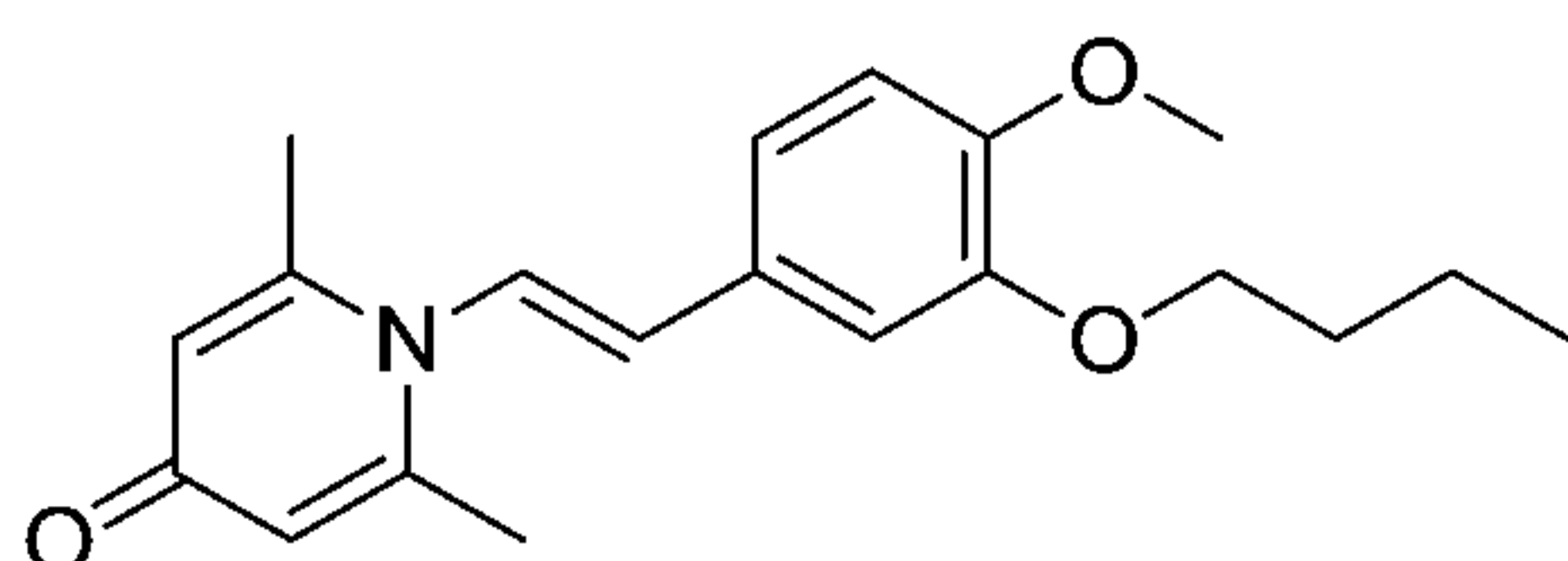
(*E*)-1-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：

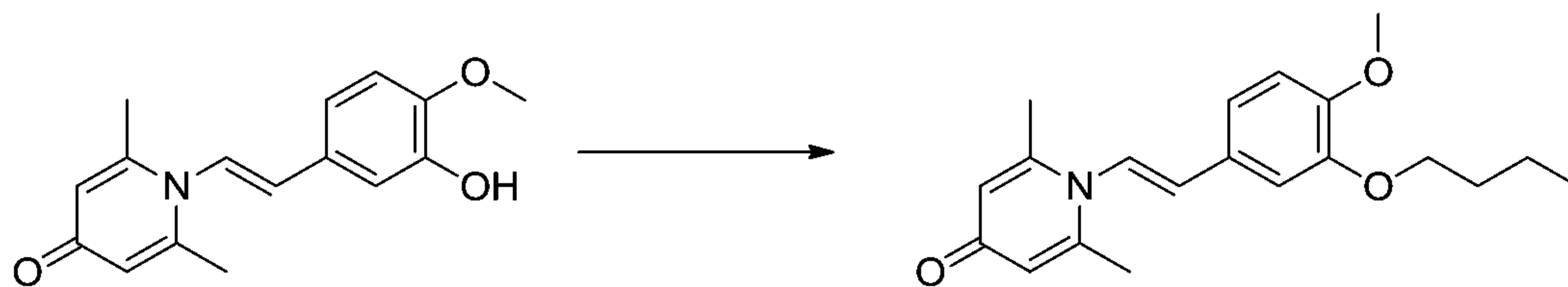


將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入溴代異丙烷 (34.5 mg, 0.28 mmol) 和碳酸鈉 (117 mg, 0.36 mmol)，室溫下攪拌 2 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (8 mg, 產率 14%，無色油狀物)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.26 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.89 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.57 (s, 6H), 1.35 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  314.2  $[M+H]^+$ .

【0075】 實施例 55

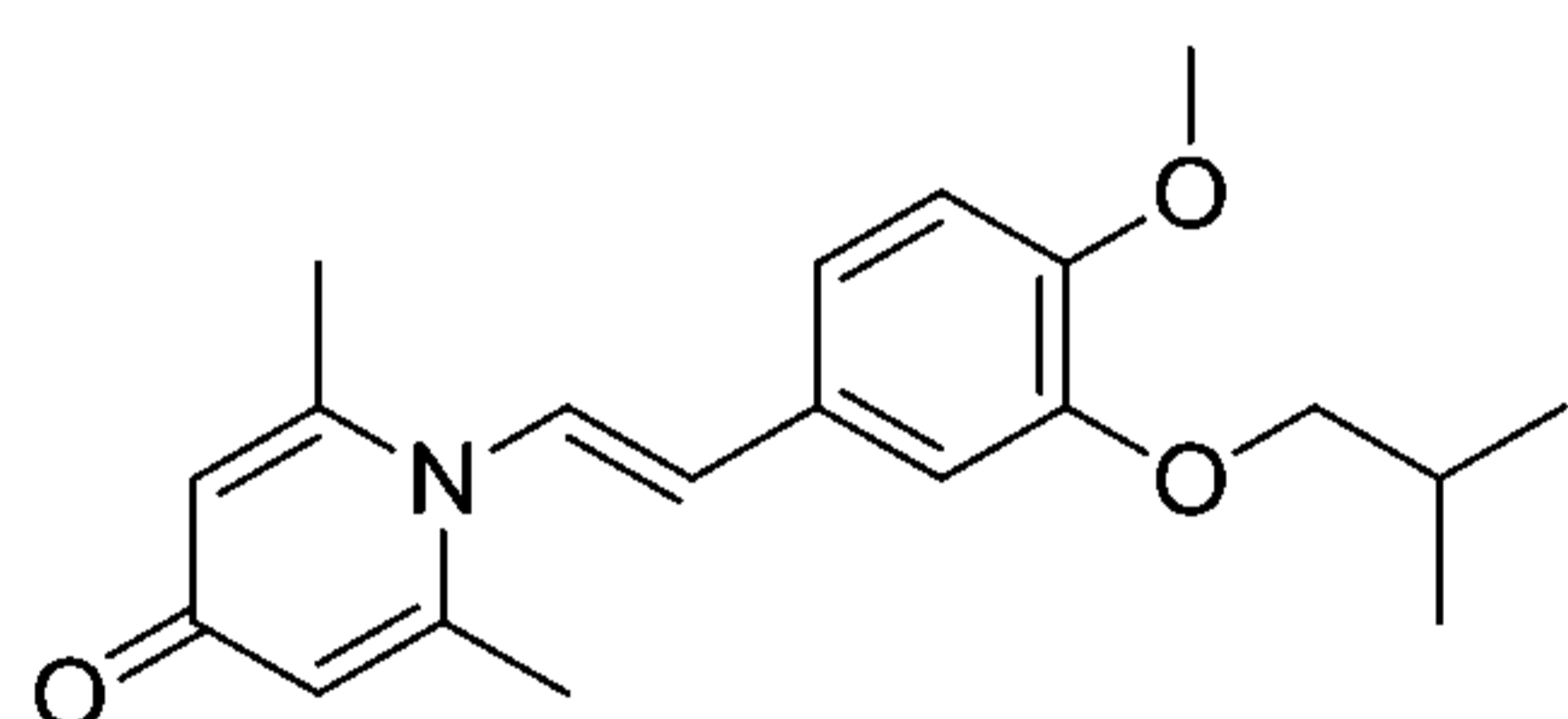


(*E*)-1-((3-正丁氧基-4-甲氧基)-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮  
 具體反應方程式如下所示：

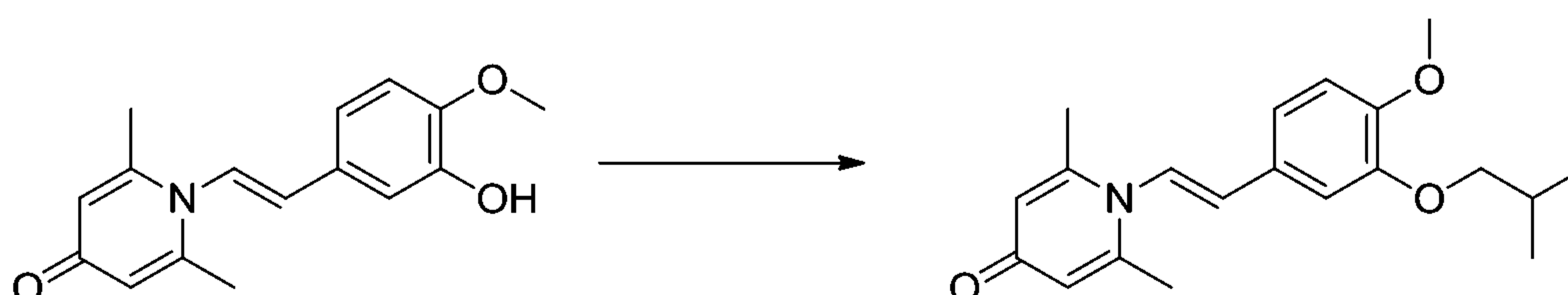


將化合物 (*E*)-1-((3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入溴代正烷 (38 mg, 0.28 mmol) 和碳酸銫 (117 mg, 0.36 mmol)，室溫下攪拌 2 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-((3-正丁氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (20 mg, 產率 34%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.57 (s, 2H), 7.27 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H); LC-MS: *m/z* 328.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0076】 實施例 56



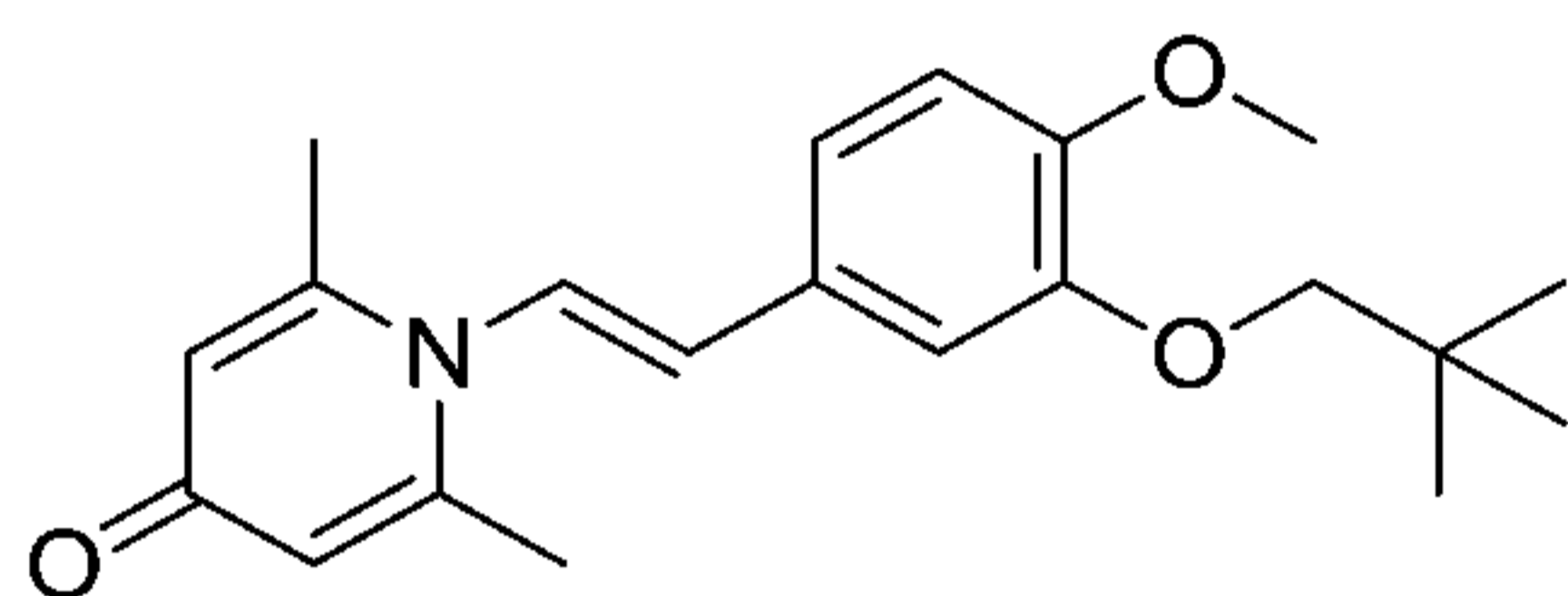
(*E*)-1-((3-異丁氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮  
 具體反應方程式如下所示：



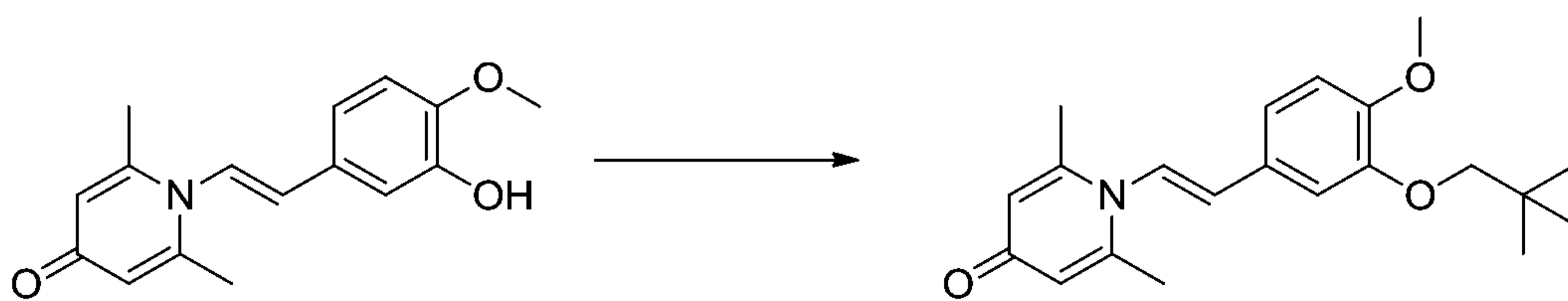


將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入溴代異丁烷 (38 mg, 0.28 mmol) 和碳酸銨 (117 mg, 0.36 mmol)，室溫下攪拌 2 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (25 mg, 產率 42%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.02 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); LC-MS: *m/z* 328.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0077】 實施例 57



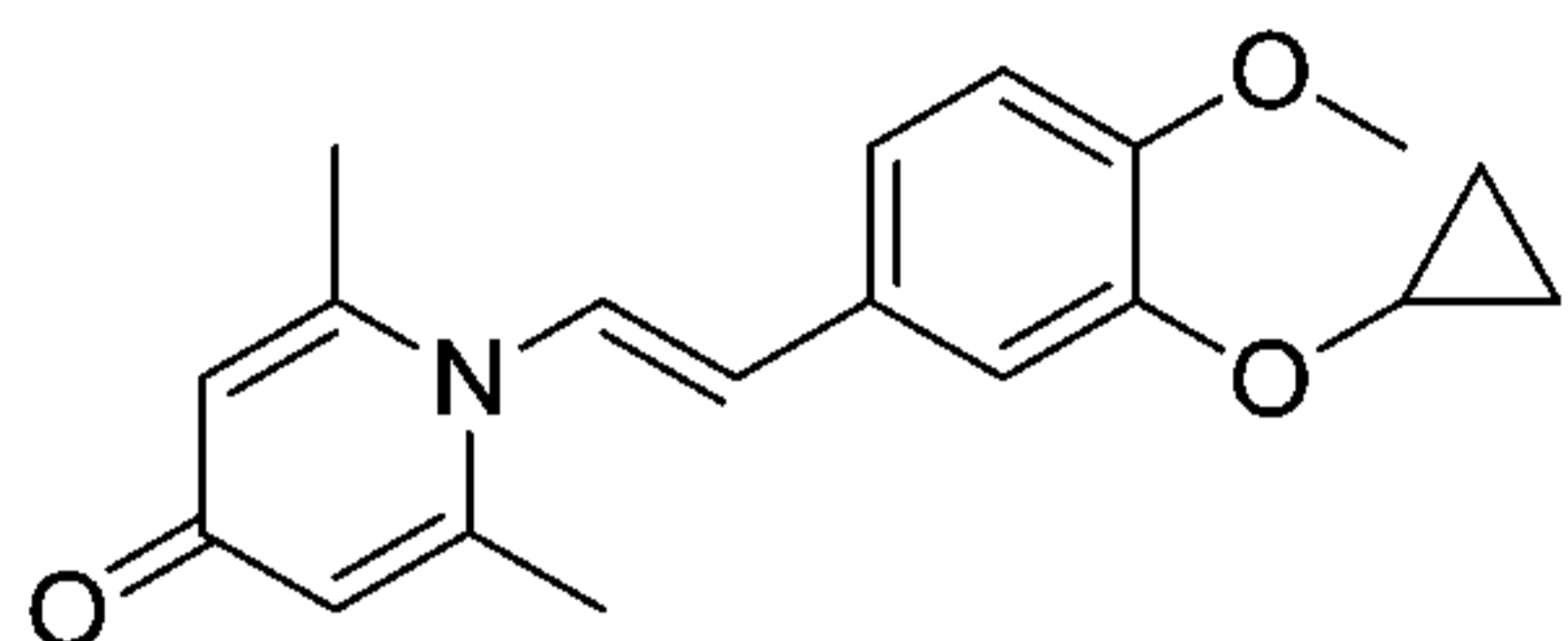
(*E*)-1-(3-新戊氧基-4-甲氧基)-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮  
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (200 mg, 0.74 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入溴代新戊烷 (224 mg, 1.48 mmol) 和碳酸銨 (117 mg, 0.36 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 24 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-新戊氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (20 mg, 產

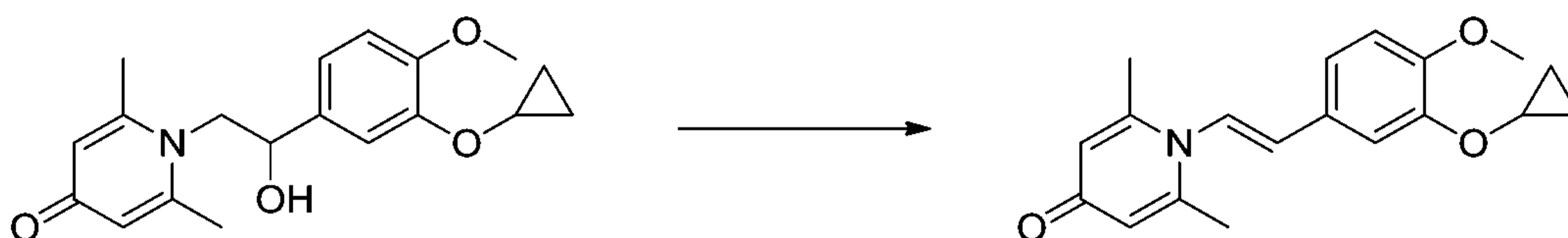
率 8%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (s, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.54 (s, 6H), 1.08 (s, 9H); LC-MS *m/z* 342.3 [M + H]<sup>+</sup>.

【0078】 實施例 58



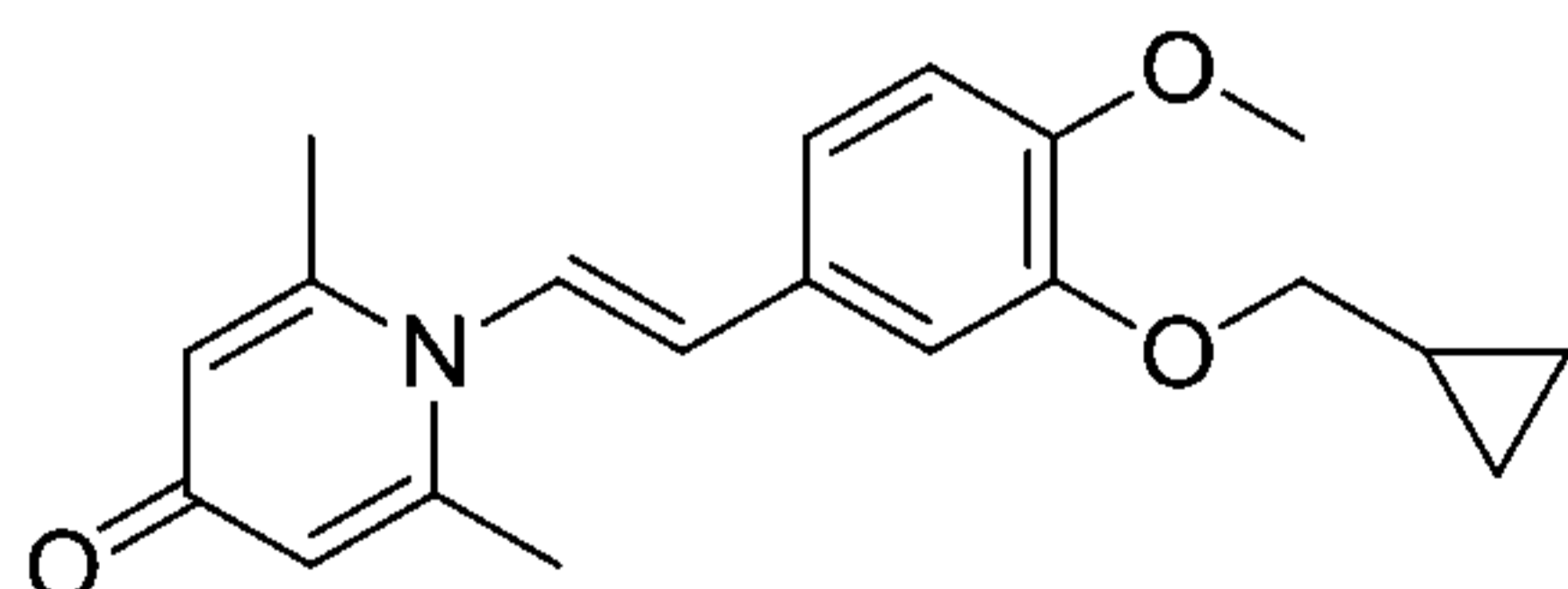
(*E*)-1-(3-環丙氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



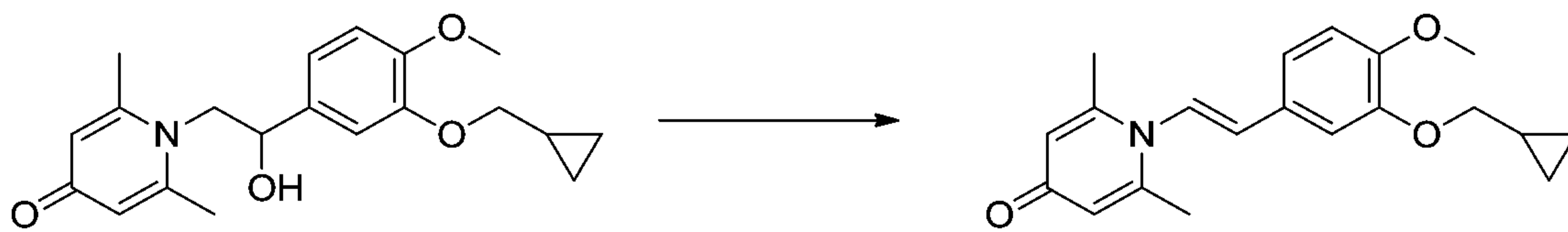
將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (100 mg, 0.3 mmol) 與對甲苯磺酸 (68.4 mg, 0.6 mmol) 溶解在 5 mL 甲苯中，加入 1 mL *N,N*-二甲基甲醯胺，回流攪拌過夜。反應結束後，將反應液過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得(*E*)-1-(3-環丙氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 產率 53%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.15 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.23-2.19 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 4H); LC-MS *m/z* 312.3 [M + H]<sup>+</sup>.

【0079】 實施例 59



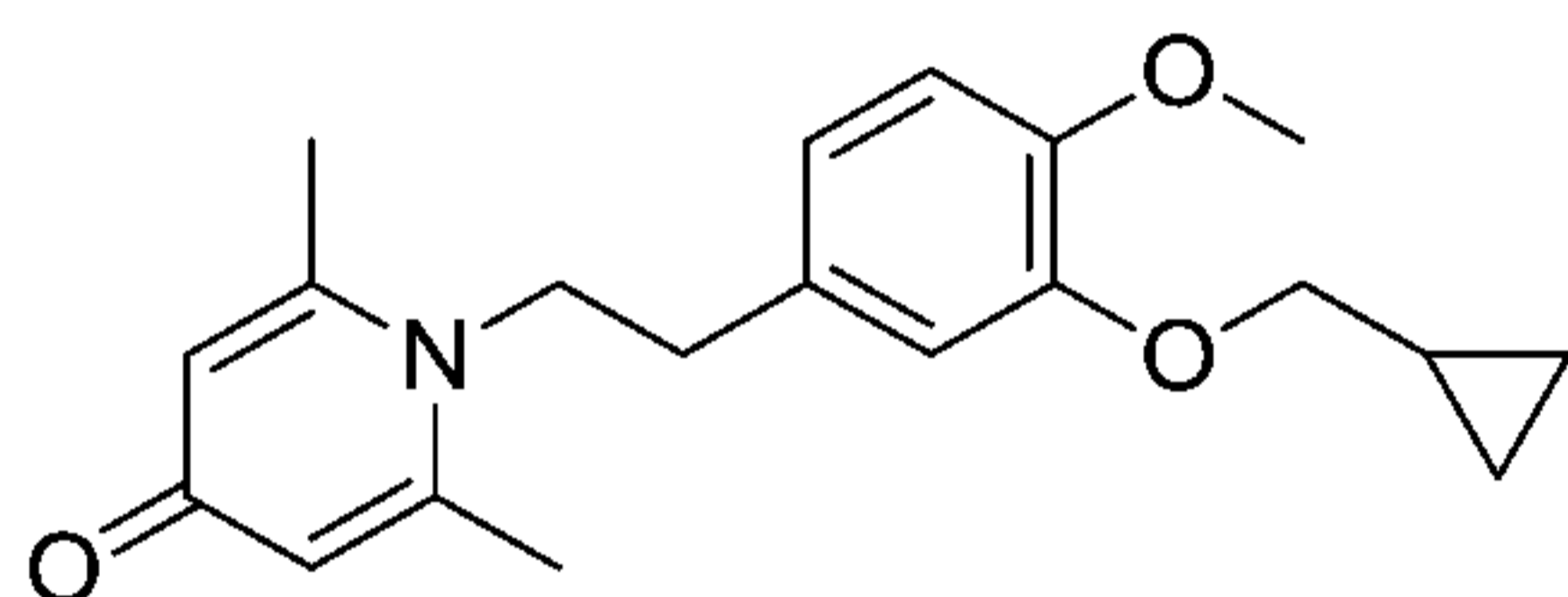
(*E*)-1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



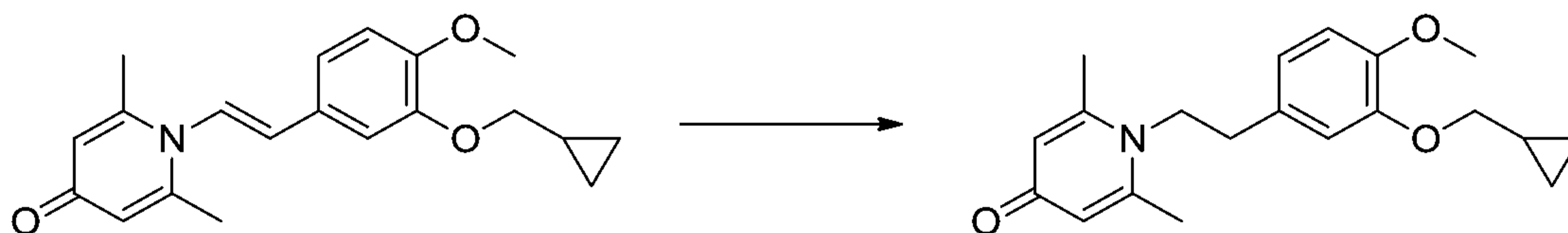
將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (186 mg, 0.54 mmol) 與對甲苯磺酸 (140 mg, 0.81 mmol) 溶解在 5 mL 甲苯中，加入 1 mL *N,N*-二甲基甲醯胺，回流攪拌過夜。反應結束後，將反應液過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得(*E*)-1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (80 mg, 產率 45%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.13 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.89 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 1.33-1.24 (m, 1H), 0.65-0.60 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$  326.1 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 【0080】 實施例 60



(*E*)-1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

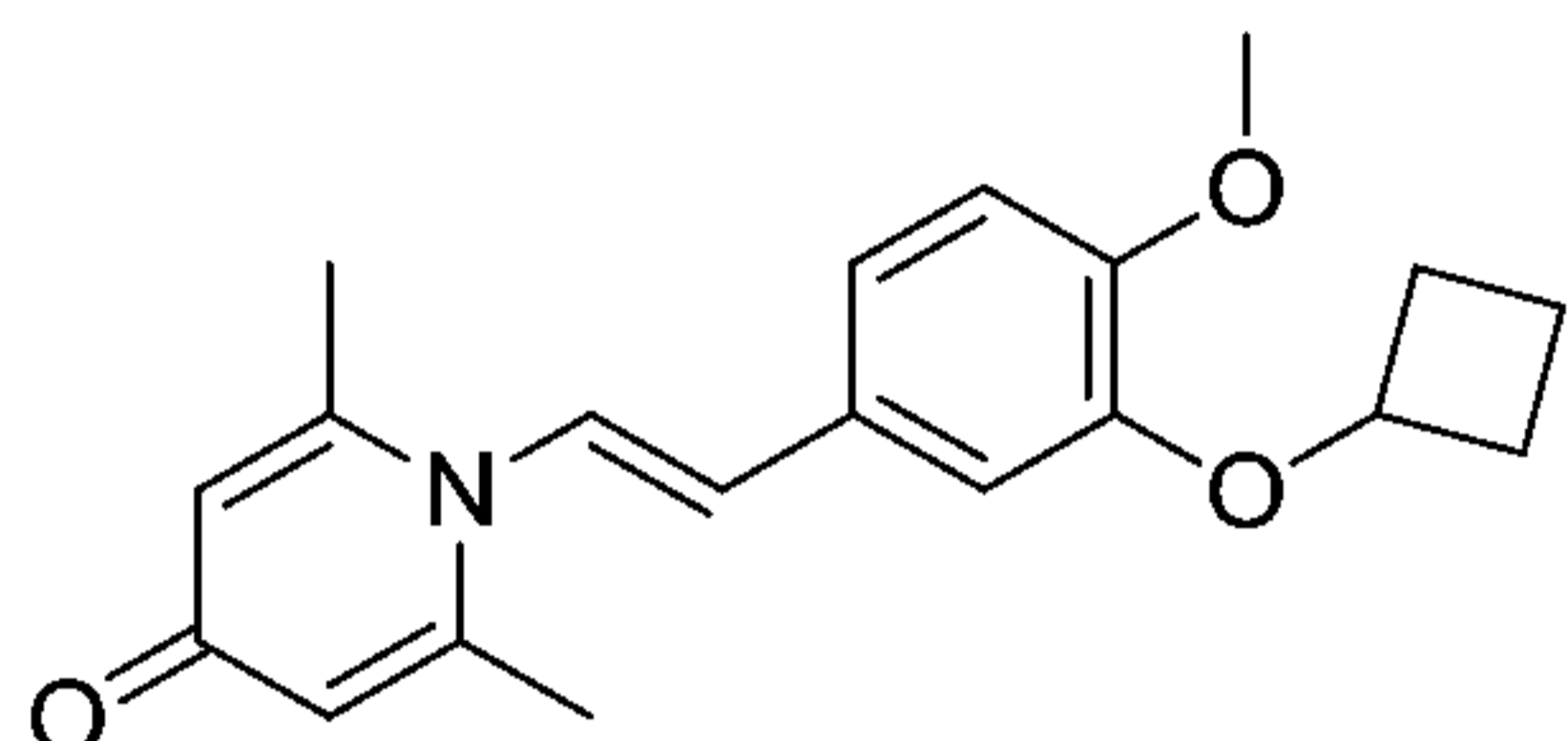
具體反應方程式如下所示：



將化合物(*E*)-1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (10 mg, 0.03 mmol) 溶於 3 mL 乙醇中，加入 Pd/C (50 mg)，在氫氣下於室溫攪拌 2 小時。反應結束後，將反應液過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得(*E*)-1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (2.9 mg, 產率 30%, 無色油狀物)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.13 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz,

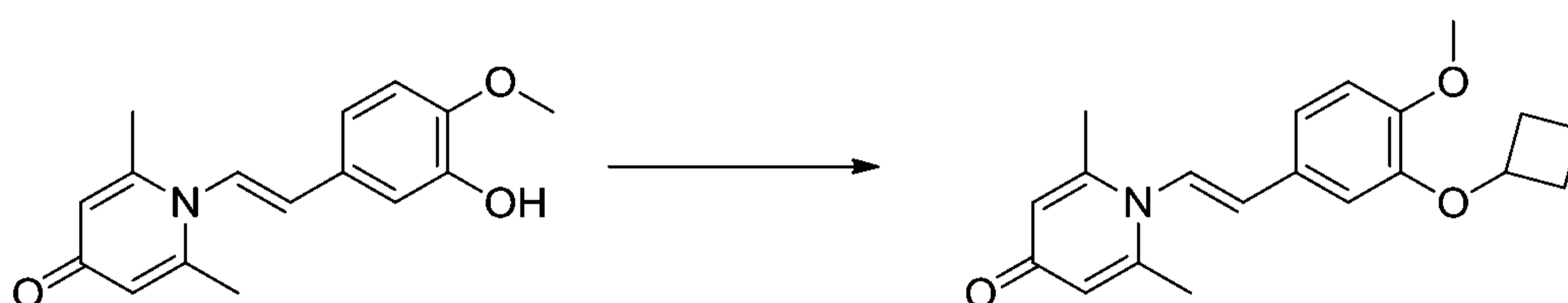
1H), 7.19 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.89 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.33-1.24 (m, 1H), 0.65-0.60 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$  328.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0081】 實施例 61



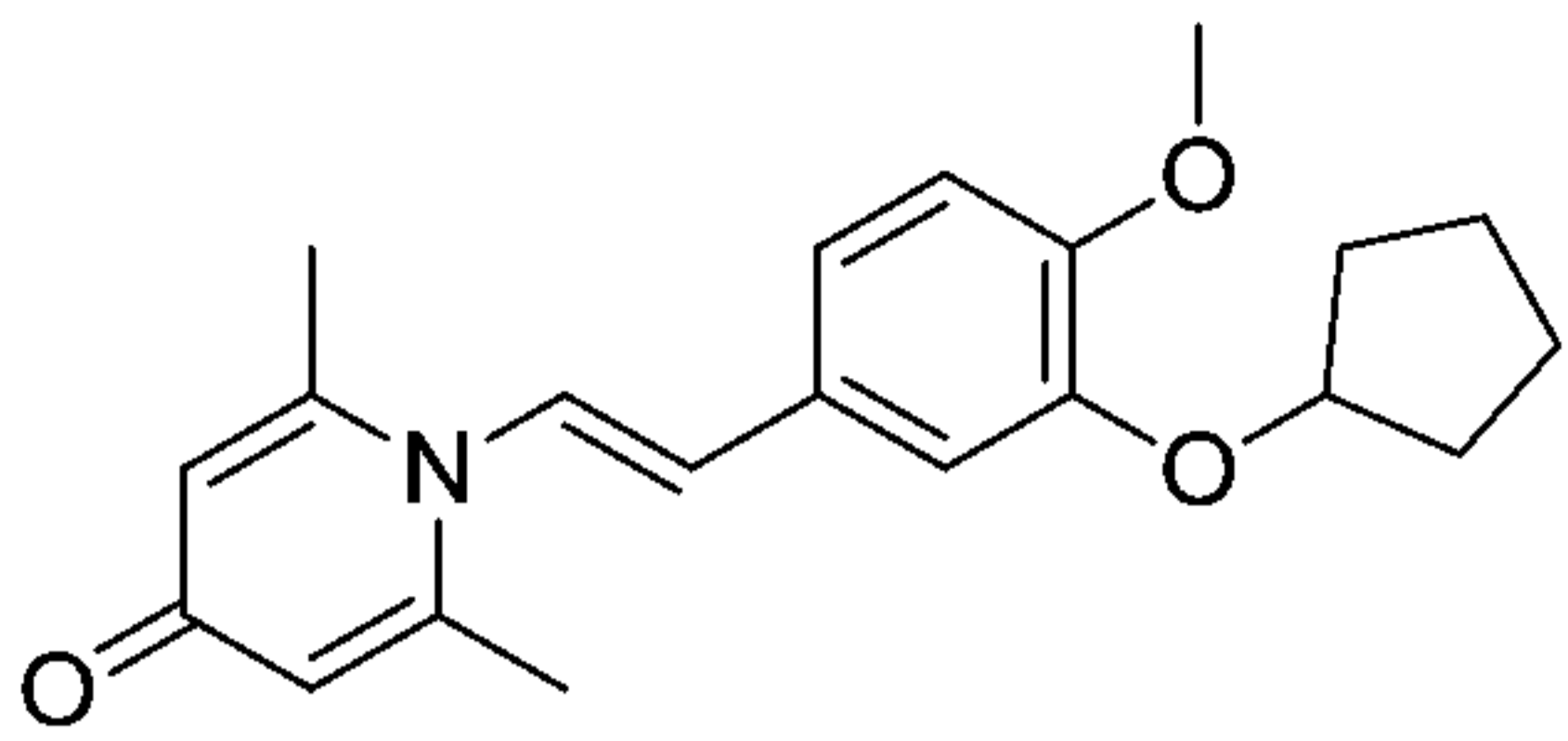
(*E*)-1-(3-環丁氧基-4-甲氧基-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



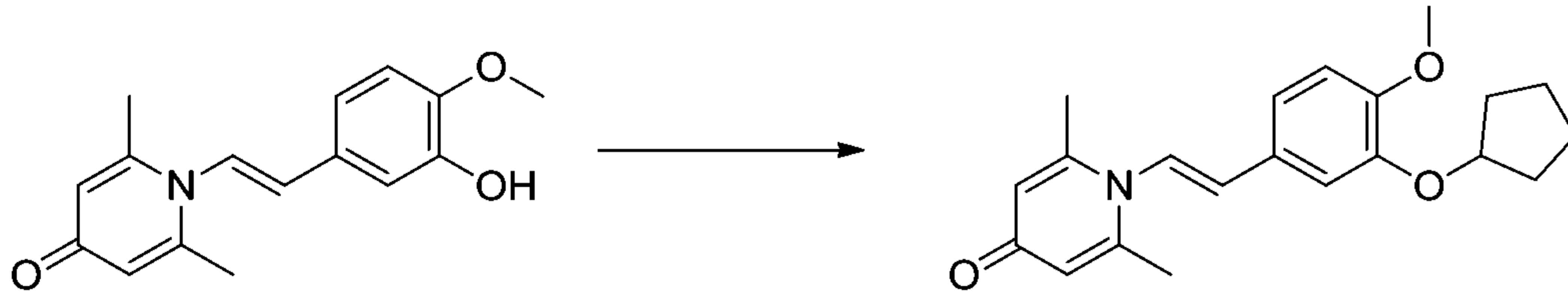
將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (100 mg, 0.37 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入溴代環丁烷 (100 mg, 0.74 mmol) 和碳酸銫 (241 mg, 0.74 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 4 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-環丁氧基-4-甲氧基-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (18 mg, 產率 15%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.13 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.78-4.71 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.52-2.44 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H); LC-MS  $m/z$  326.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0082】 實施例 62



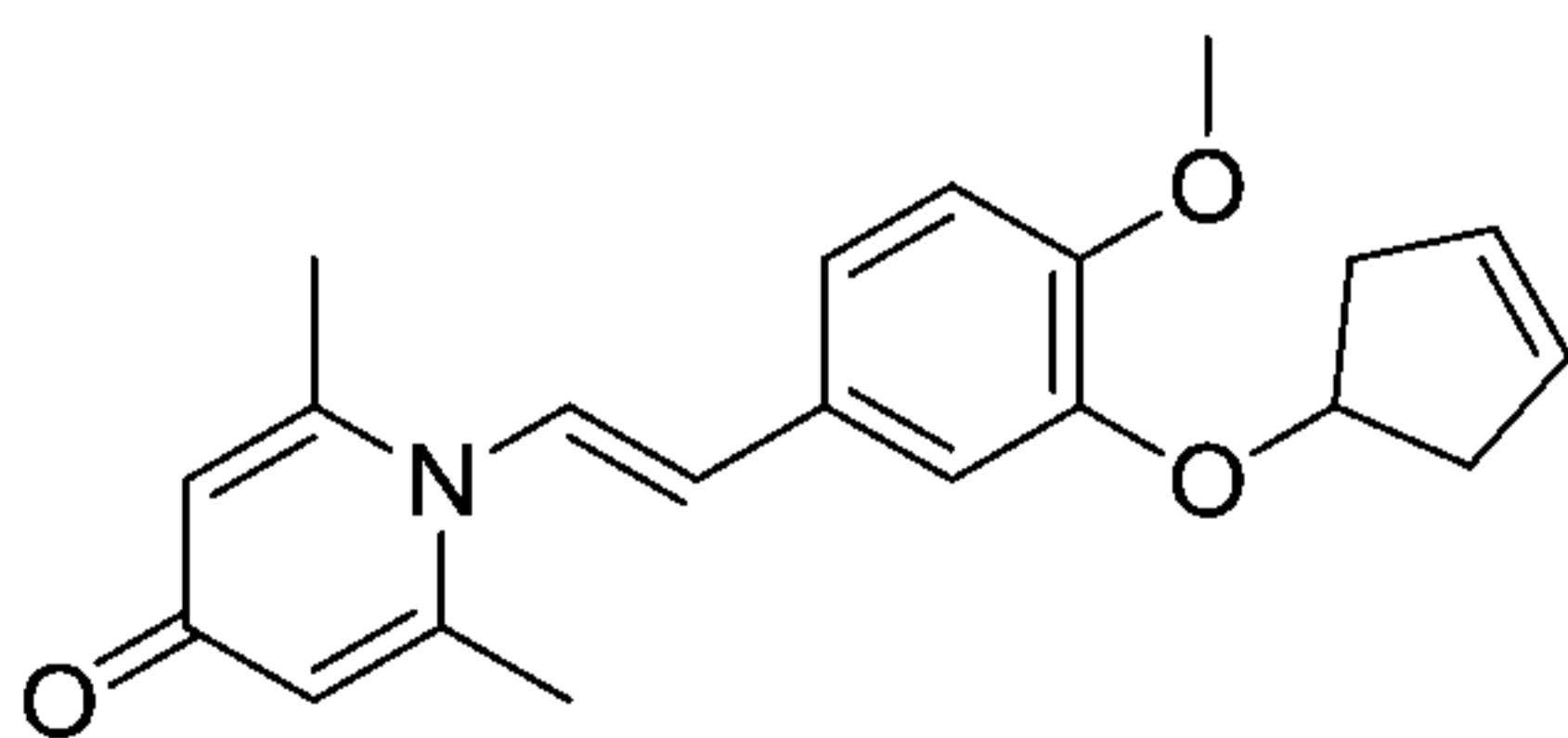
(*E*)-1-((3-環戊氧基-4-甲氧基)-苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



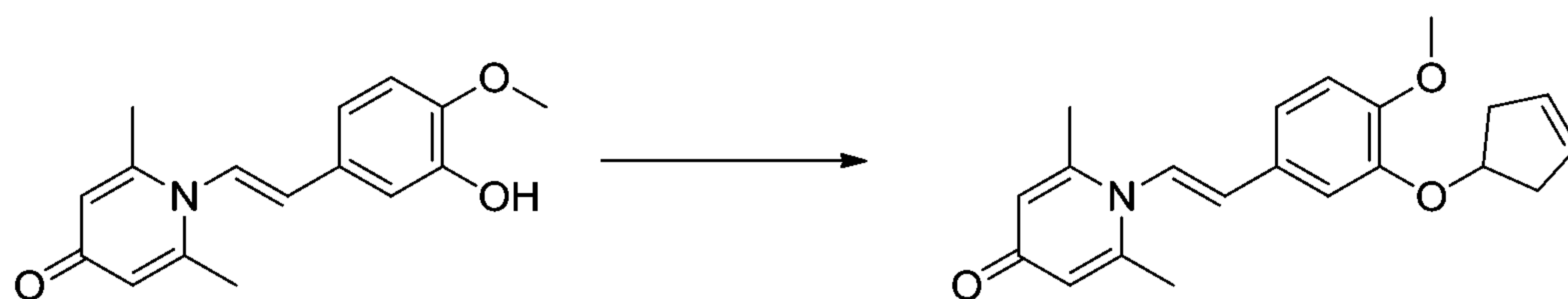
將化合物 (*E*)-1-((3-羥基-4-甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (100 mg, 0.37 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入溴代環戊烷 (110 mg, 0.74 mmol) 和碳酸銨 (241 mg, 0.74 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 4 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-((3-環戊氧基-4-甲氧基-苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (25 mg，產率 20%，淡黃色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.16 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.35-3.83 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.52-2.44 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.93-1.79 (m, 6H), 1.69-1.58 (m, 2H); LC-MS *m/z* 340.2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 【0083】 實施例 63



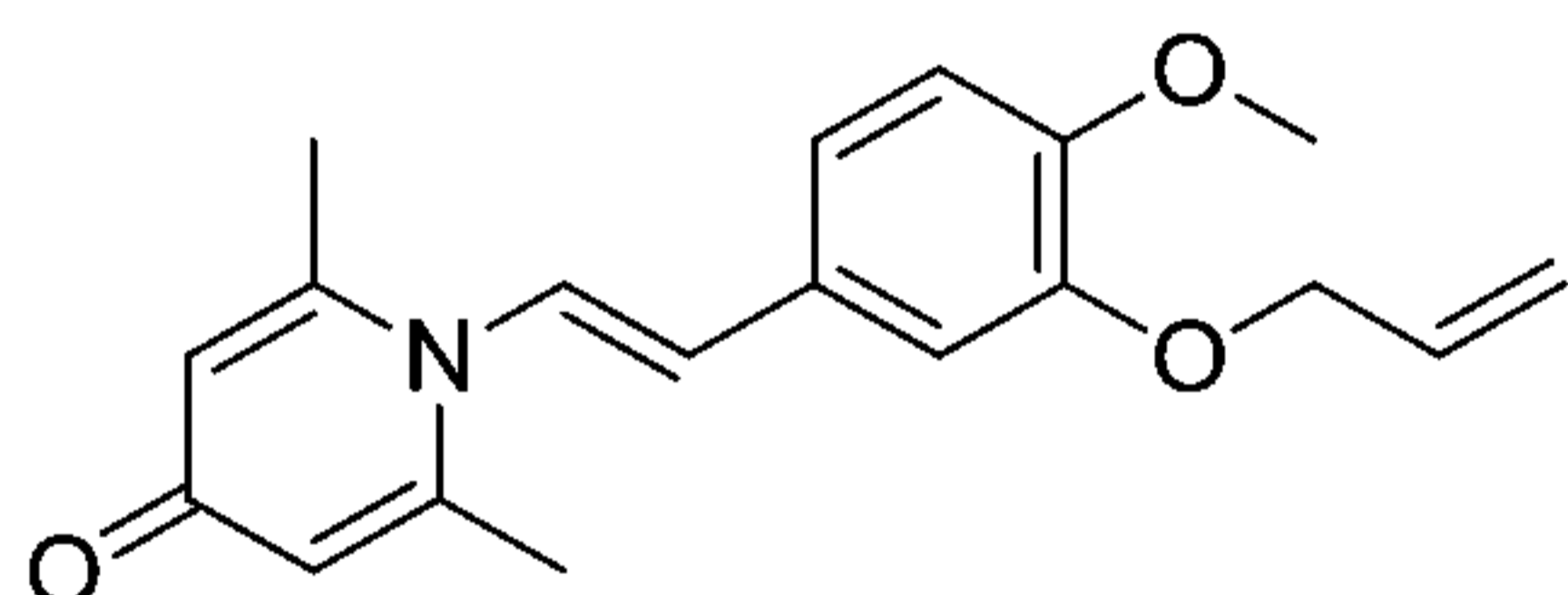
(*E*)-1-((3-(環戊-3-烯-1-基氧基)-4-甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：

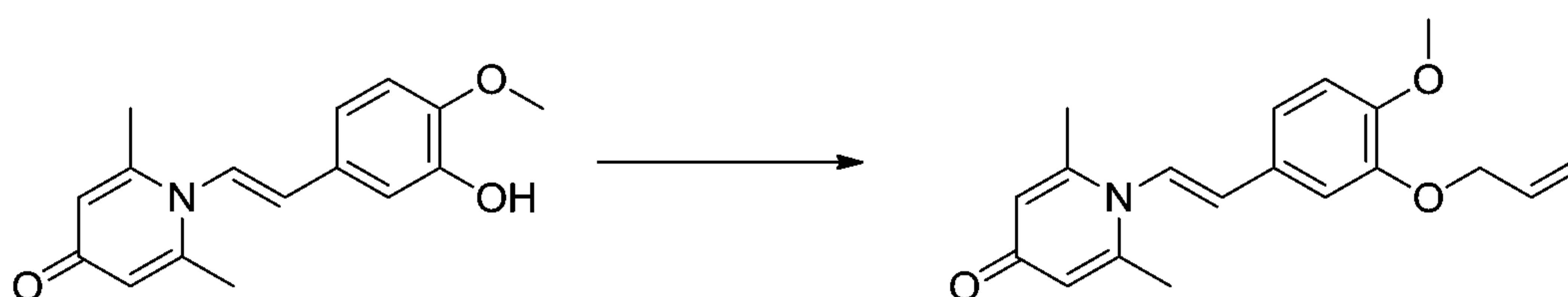


將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (100 mg, 0.37 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入環戊-3-烯-1-基甲基磺酸酯 (110 mg, 0.74 mmol) 和碳酸銨 (241 mg, 0.74 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌過夜。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-(環戊-3-烯-1-基氧基)-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (22 mg, 產率 15%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (s, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.12-5.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.58 (s, 6H); LC-MS *m/z* 338.1 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 【0084】 實施例 64



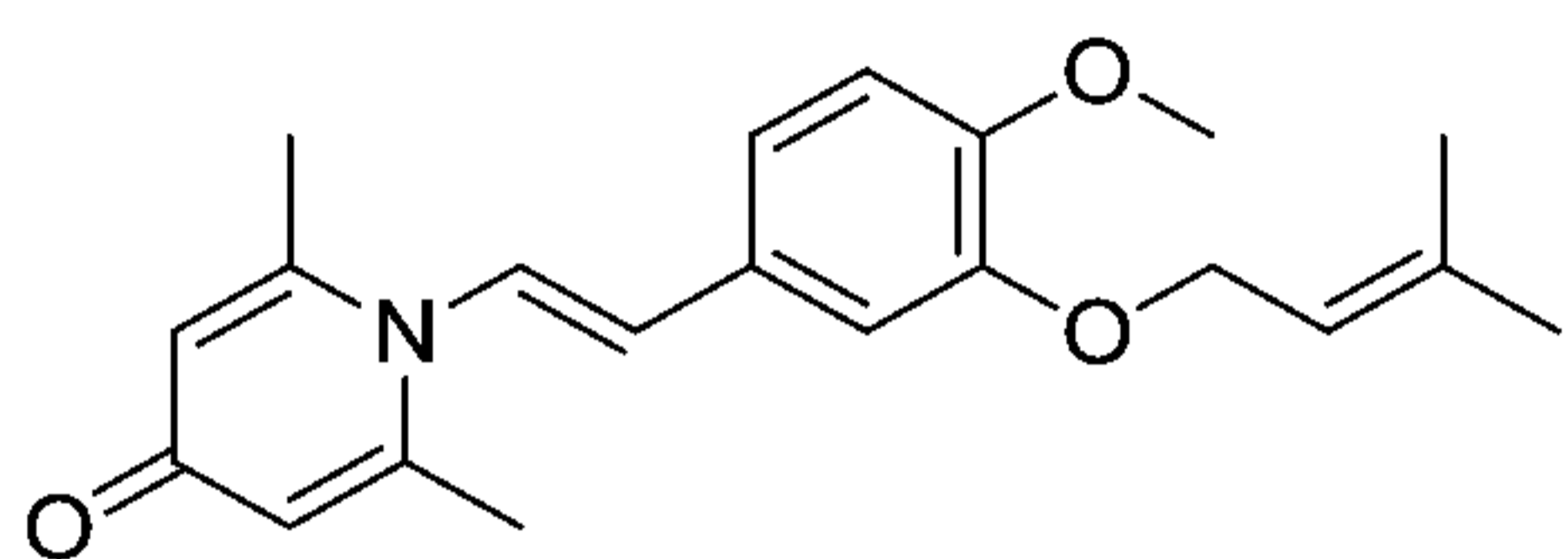
(*E*)-1-(3-烯丙氧基-4-甲氧基-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮  
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.18 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入 3-溴丙烯 (44 mg, 0.36 mmol) 和碳酸銨 (117 mg, 0.36 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 2 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10

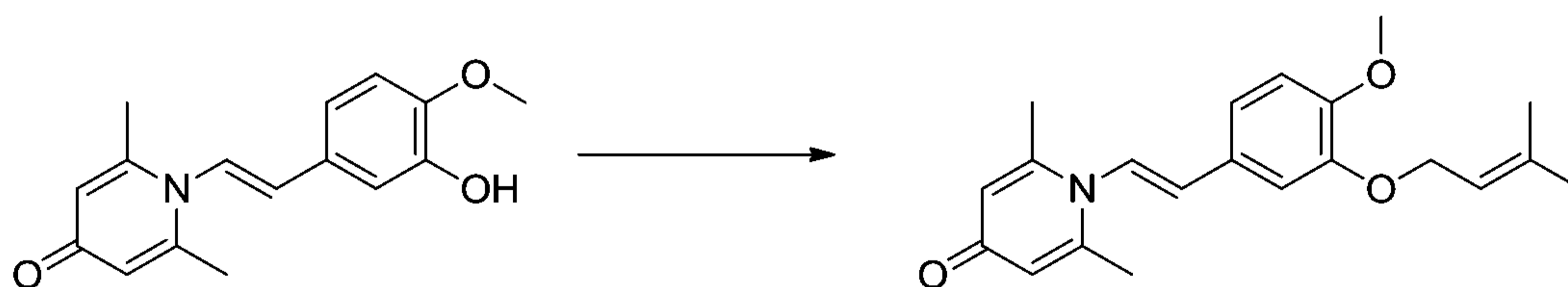
mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-烯丙氧基-4-甲氧基-苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (12 mg，產率 20%，淡黃色油狀物)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (s, 2H), 7.09-6.92 (m, 4H), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.16-6.05 (m, 1H), 5.45 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.54 (s, 6H); LC-MS *m/z* 312.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0085】 實施例 65



(*E*)-1-((3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)氧基-4-甲氧基)-苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

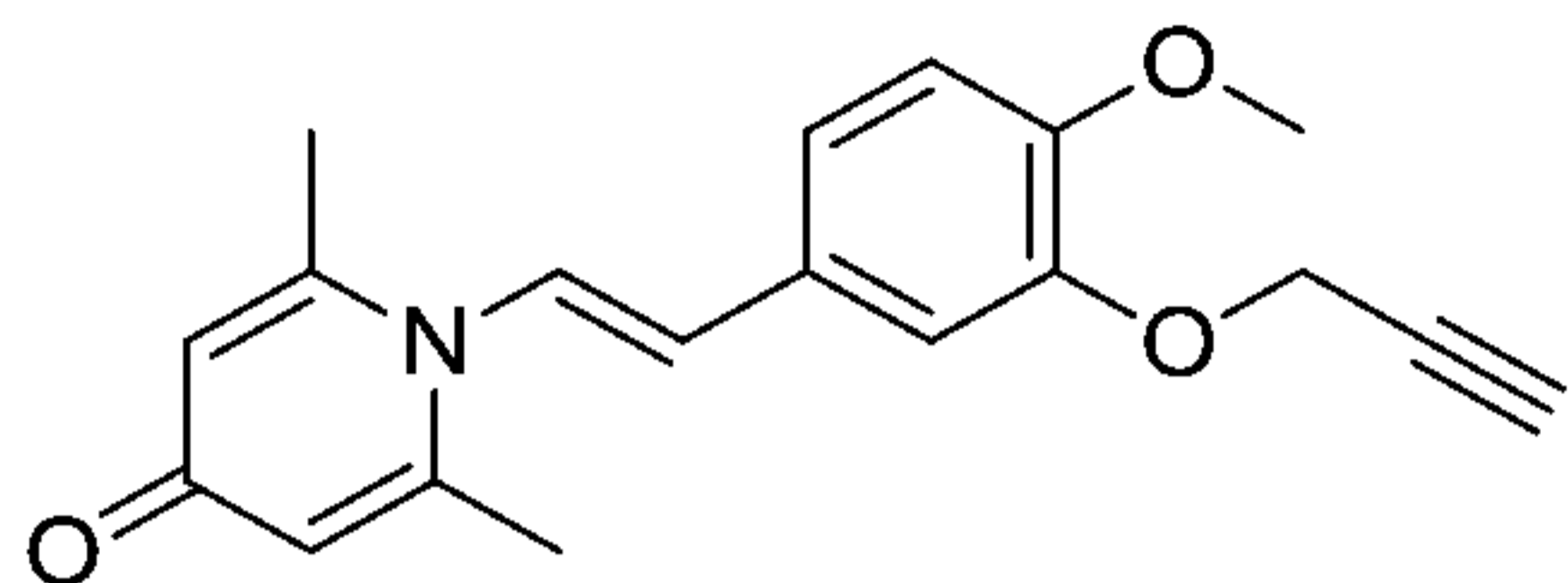
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.18 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入 1-溴-3-甲基-2-丁烯 (55 mg, 0.36 mmol) 和碳酸銫 (117 mg, 0.36 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 1 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-((3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)氧基-4-甲氧基)-苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (15 mg，產率 18%，黃色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.08 (s, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 14.4 Hz,

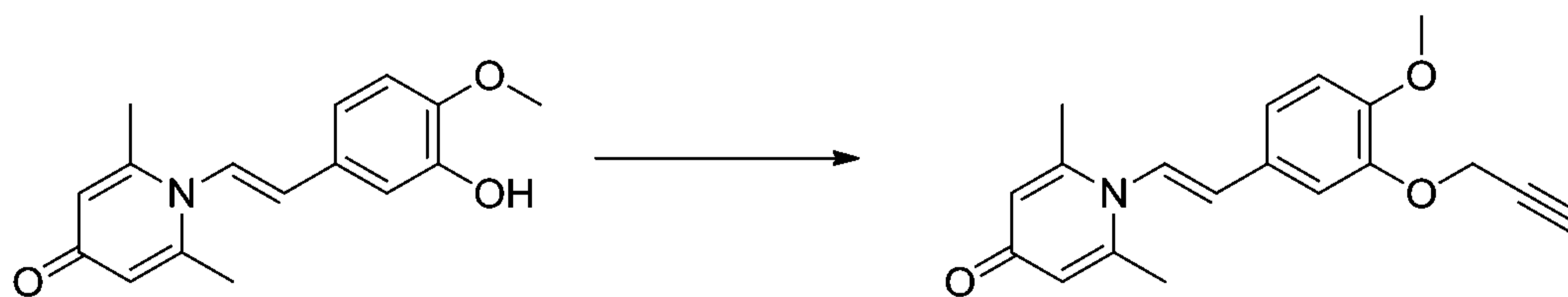
1H), 6.69 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 5.54 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.51 (s, 6H), 1.80 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); LC-MS  $m/z$  340.0  $[M + H]^+$ .

【0086】 實施例 66



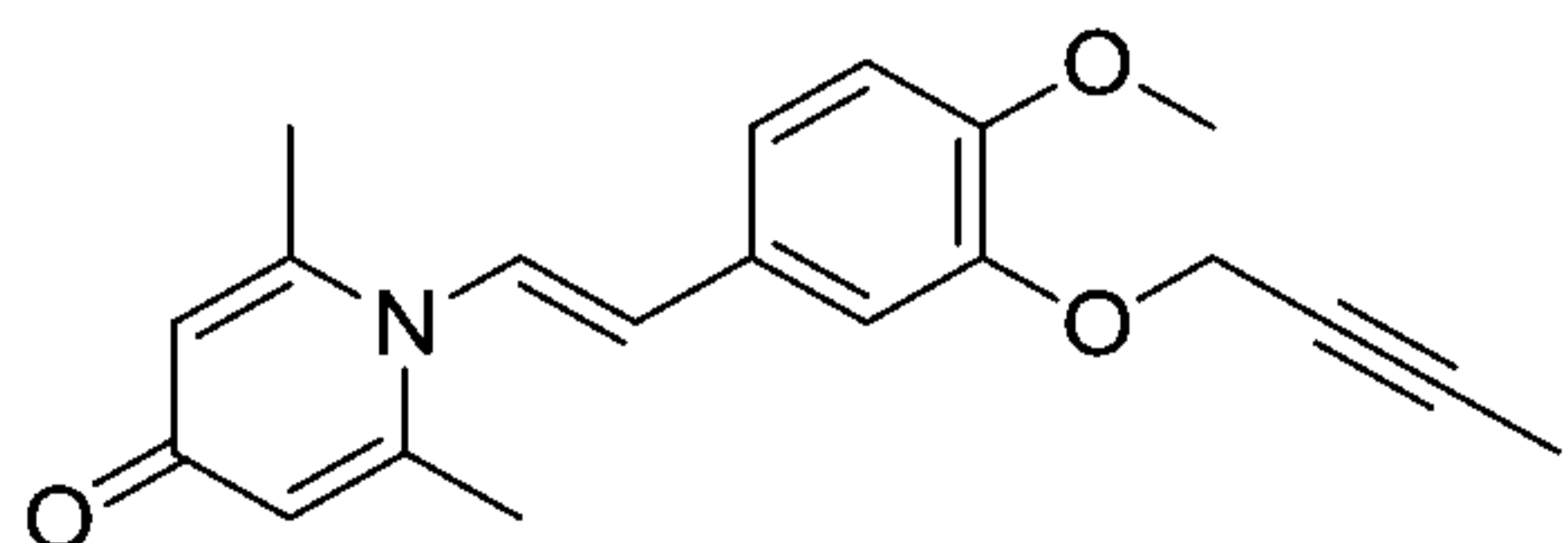
(*E*)-1-(3-(丙-2-炔-1-基氧基)-4-甲氧基)苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (50 mg, 0.18 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入 3-溴-丙炔 (44 mg, 0.36 mmol) 和碳酸鉀 (117 mg, 0.36 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 3 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-(丙-2-炔-1-基氧基)-4-甲氧基)苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (10 mg, 產率 15%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.26-7.14 (m, 3H), 7.13 (s, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.56 (s, 1H), 2.52 (s, 6H); LC-MS  $m/z$  310.1  $[M + H]^+$ .

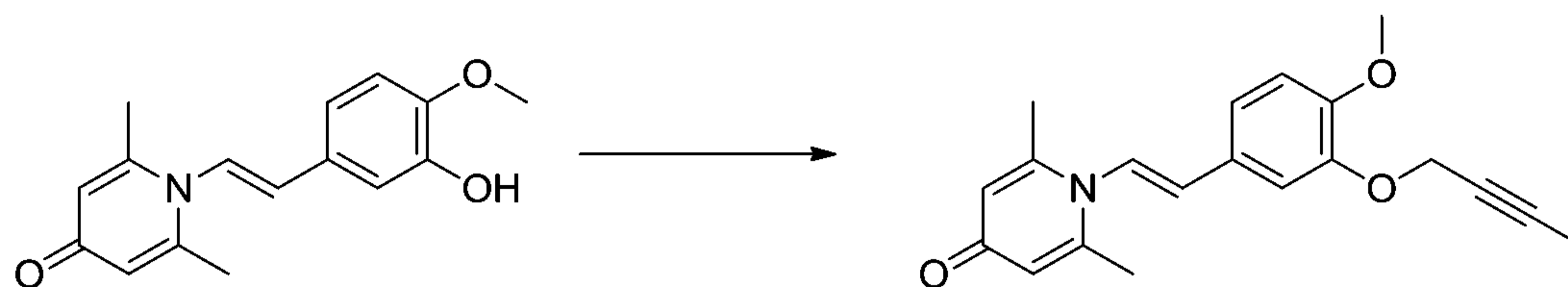
【0087】 實施例 67





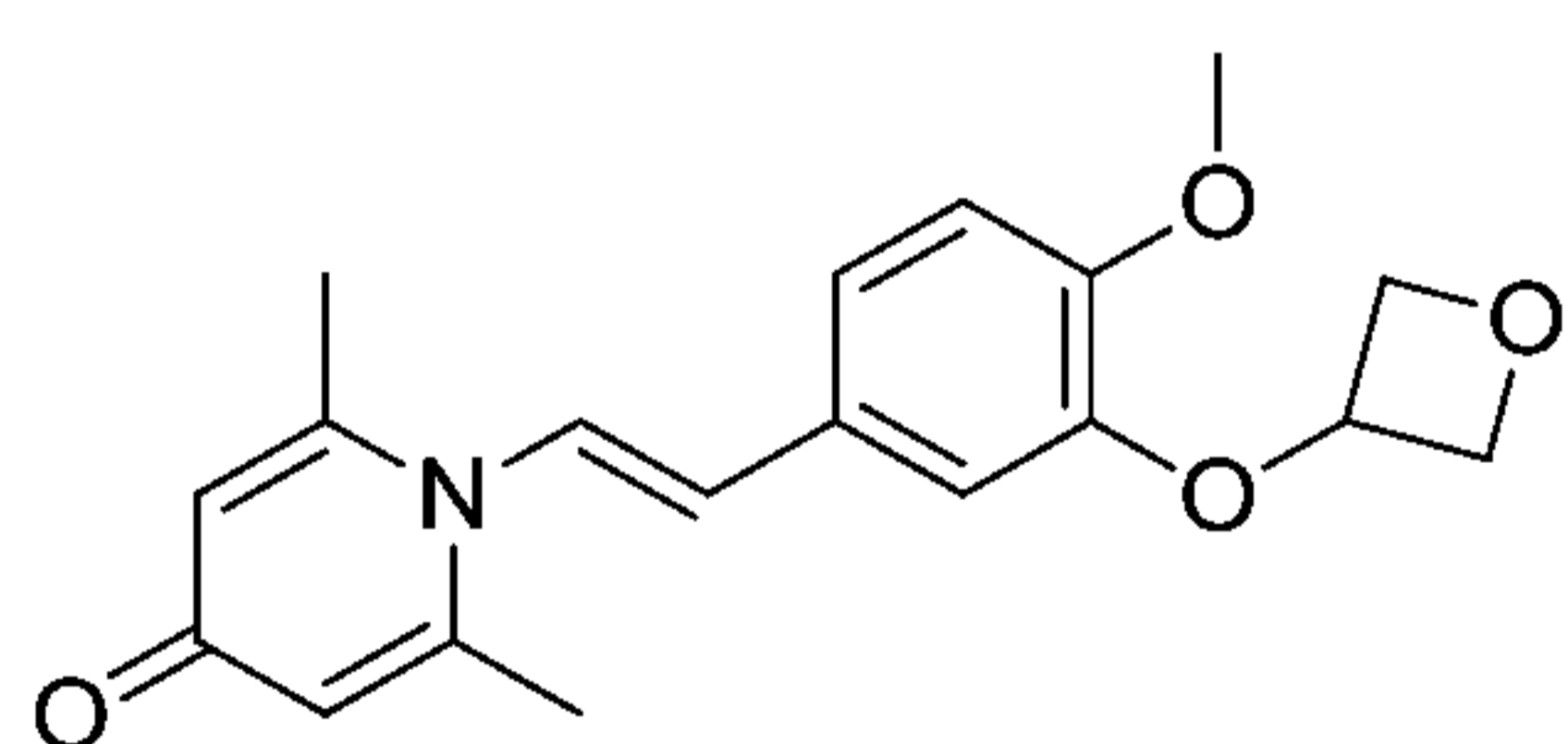
(*E*)-1-(3-(丁-2-炔-1-基氧基)-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-  
-酮

具體反應方程式如下所示：



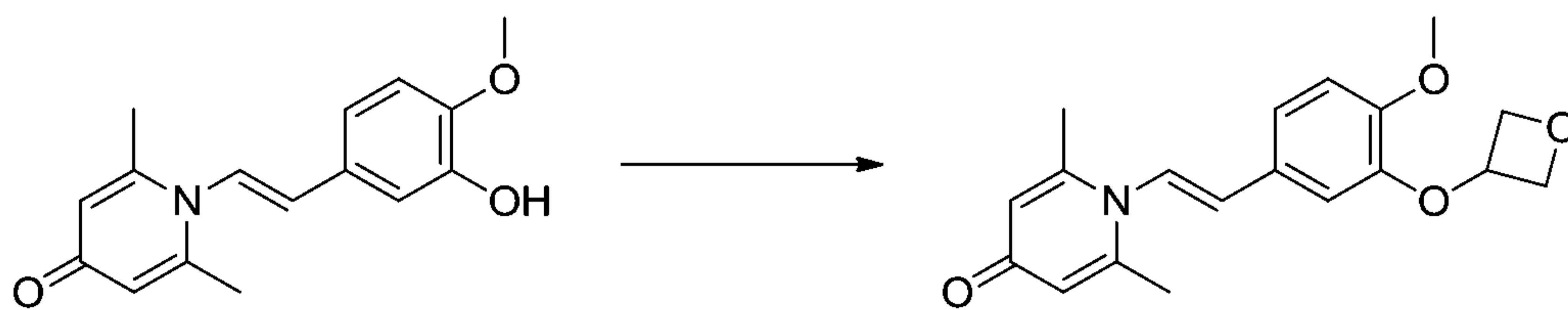
將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-  
-酮 (50 mg, 0.18 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入 1-溴-2-丁炔  
(49 mg, 0.36 mmol) 和碳酸銫 (117 mg, 0.36 mmol)，氮氣保護下於 80 °C  
攪拌 1 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10  
mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)  
-1-(3-(丁-2-炔-1-基氧基)-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-  
-酮 (15 mg, 產率 25%，黃色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17 (s, 1H),  
7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.98 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz,  
1H), 6.74 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.52 (s, 6H), 1.86 (s, 3H);  
LC-MS *m/z* 324.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0088】 實施例 68



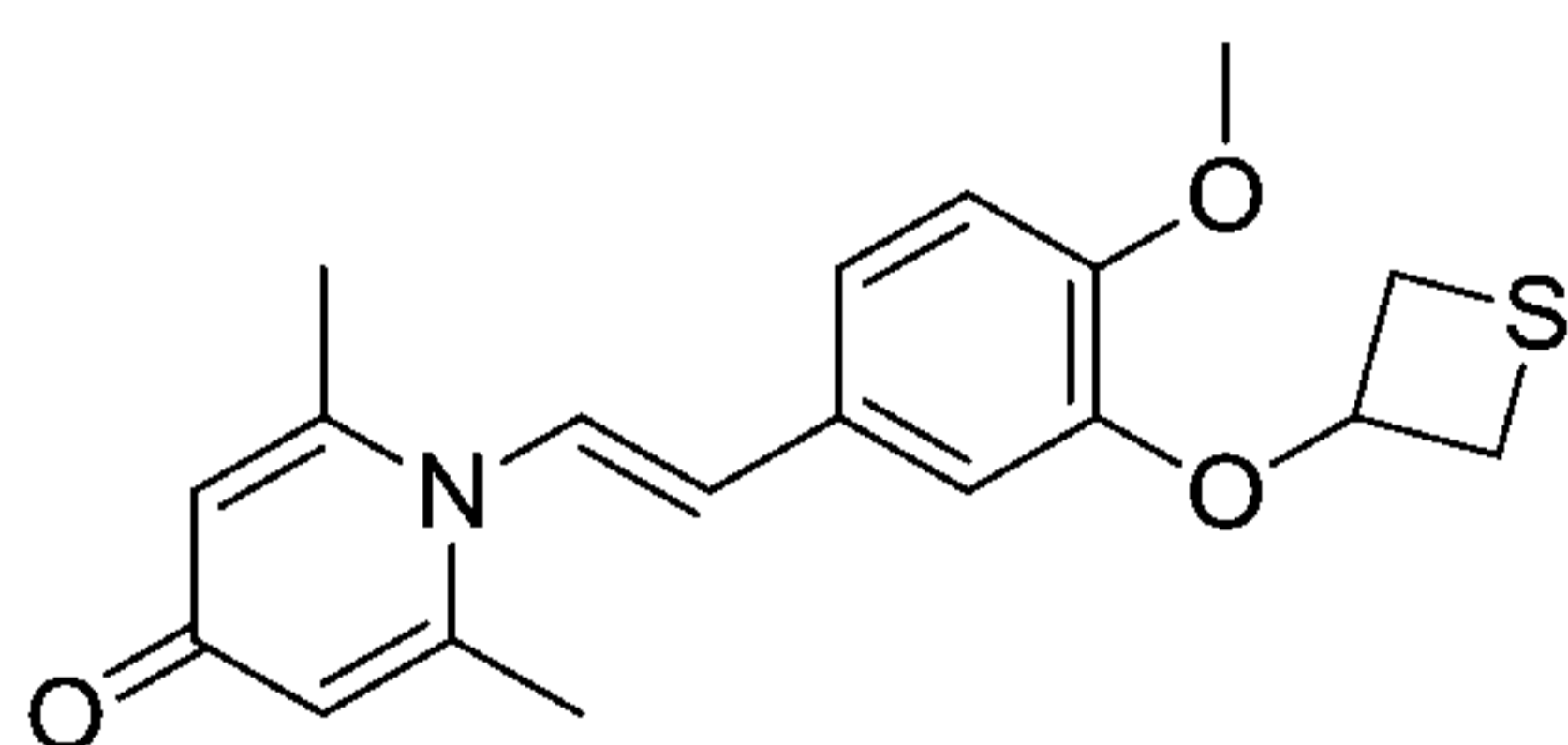
(*E*)-1-(3-(氧雜環丁-3-基-氧基)-4-甲氧基)-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡  
啶-4(1*H*)-  
-酮

具體反應方程式如下所示：



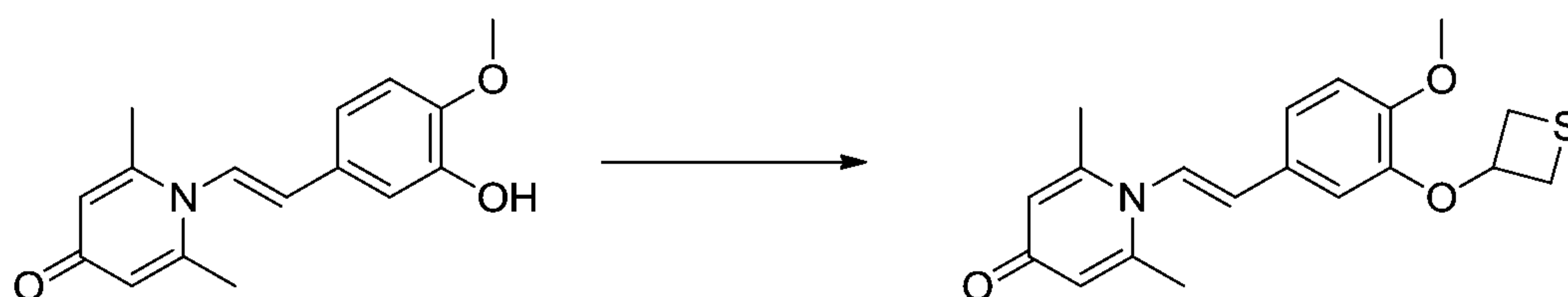
將 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (150 mg, 0.55 mmol), 氧雜環丁-3-醇 (81.4 mg, 1.1 mmol) 和三苯基膦 (288 mg, 1.1 mmol) 溶於 10 mL 無水四氫呋喃中, 將反應液冷卻至冰浴, 在氮氣保護下滴加偶氮二甲酸二異丙酯 (222 mg, 1.1 mmol), 5 分鐘加完, 室溫下反應 24 小時。反應結束後, 加入 20 mL 飽和食鹽水, 用二氯甲烷萃取 (3×10 mL), 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥。過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-((3-(氧雜環丁-3-基-氧基)-4-甲氧基)-苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (40 mg, 產率 22%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.53 (s, 6H); LC-MS: *m/z* 328.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0089】 實施例 69



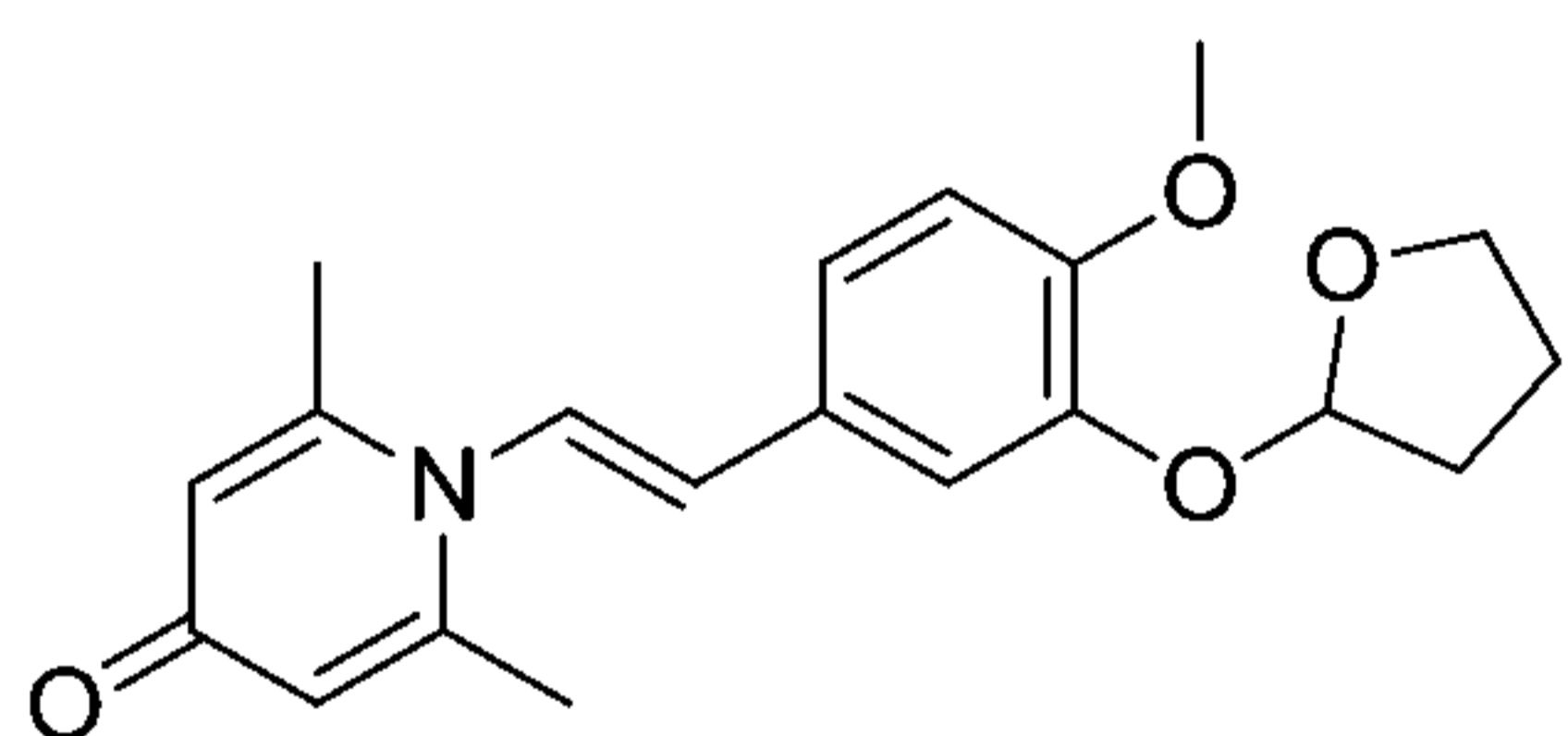
(*E*)-1-((3-(硫雜環丁-3-基-氧基)-4-甲氧基)-苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



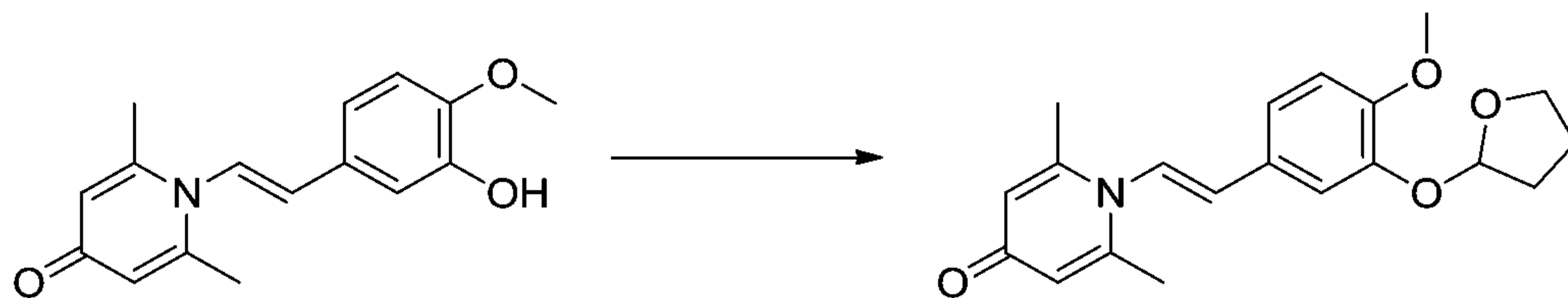
將 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (150 mg, 0.55 mmol), 硫雜環丁-3-醇 (99 mg, 1.1 mmol) 和三苯基膦 (288 mg, 1.1 mmol) 溶於 10 mL 無水四氫呋喃中, 將反應液冷卻至冰浴, 在氮氣保護下滴加偶氮二甲酸二異丙酯 (222 mg, 1.1 mmol), 5 分鐘加完, 室溫下反應 24 小時。反應結束後, 加入 20 mL 飽和食鹽水, 用二氯甲烷萃取 (3×10 mL), 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥。過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-(硫雜環丁-3-基-氧基)-4-甲氧基)-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (30 mg, 產率 16%, 淡黃色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.37 (s, 2H), 7.19 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.77-5.69 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 2.66 (s, 6H); LC-MS: *m/z* 344.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0090】 實施例 70



(*E*)-1-(3-(四氫呋喃-2-基)氧基-4-甲氧基)-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

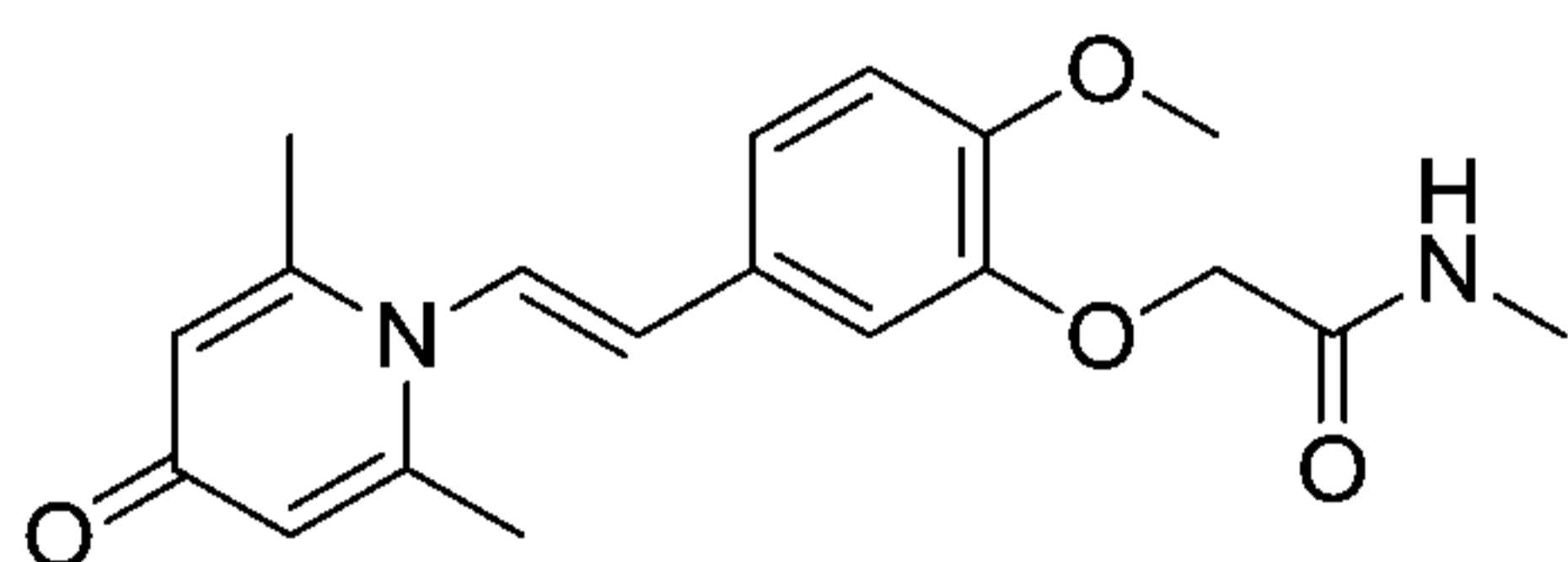
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.15 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中, 再加入 2,3-二氫呋喃 (68 mg, 0.42 mmol) 和 4-甲基苯磺酸吡啶 (4.6 mg, 0.018 mmol), (4.6 mg, 0.018

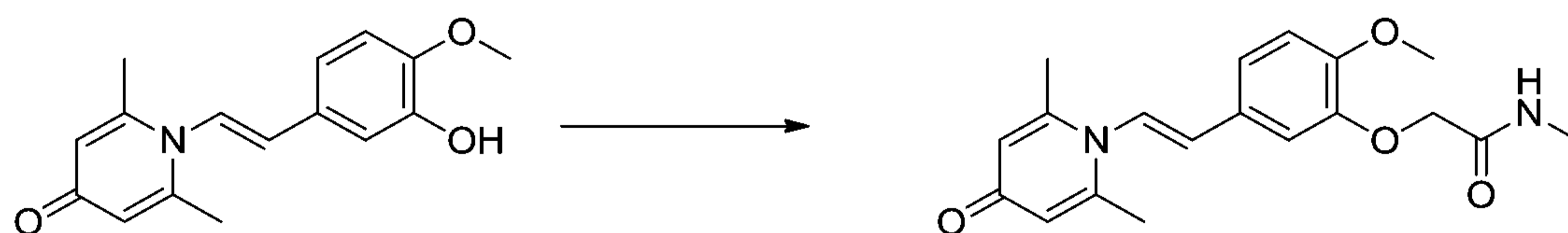
mmol)，室溫下攪拌 3 小時。反應結束後，將反應液過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-((3-(四氫呋喃-2-基)氧基-4-甲氧基)-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (16 mg, 產率 24%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.09 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H); LC-MS *m/z* 342.3 [M + H]<sup>+</sup>.

【0091】 實施例 71



(*E*)-2-(5-(2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基)乙基)-2-甲氧基苯氧基)-*N*-甲基乙醯胺

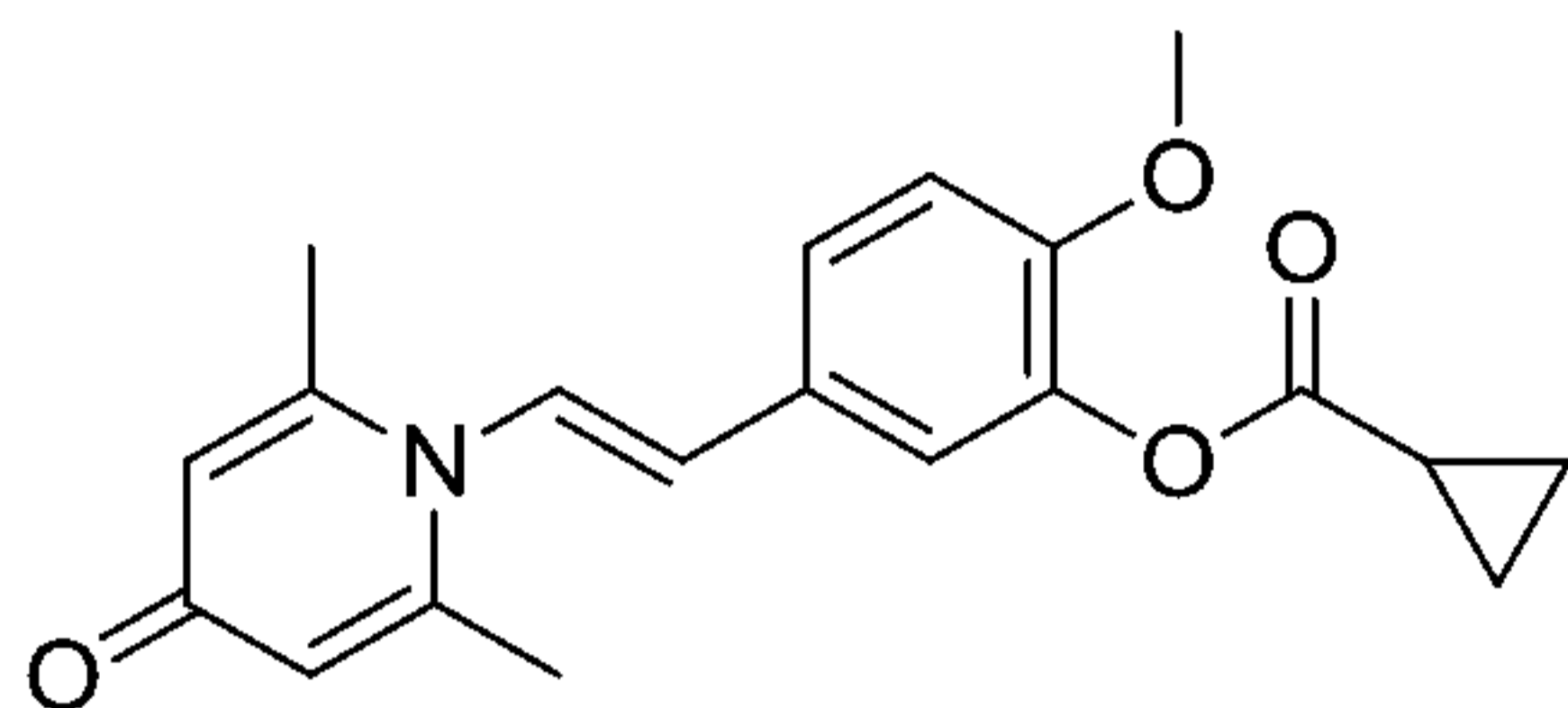
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (200 mg, 0.74 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入 2-氯-*N*-甲基乙醯胺 (119 mg, 1.11 mmol) 和碳酸鉀 (153 mg, 1.11 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌過夜，反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-2-(5-(2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基)乙基)-2-甲氧基苯氧基)-*N*-甲基乙醯胺 (100 mg, 產率 40%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 14.2

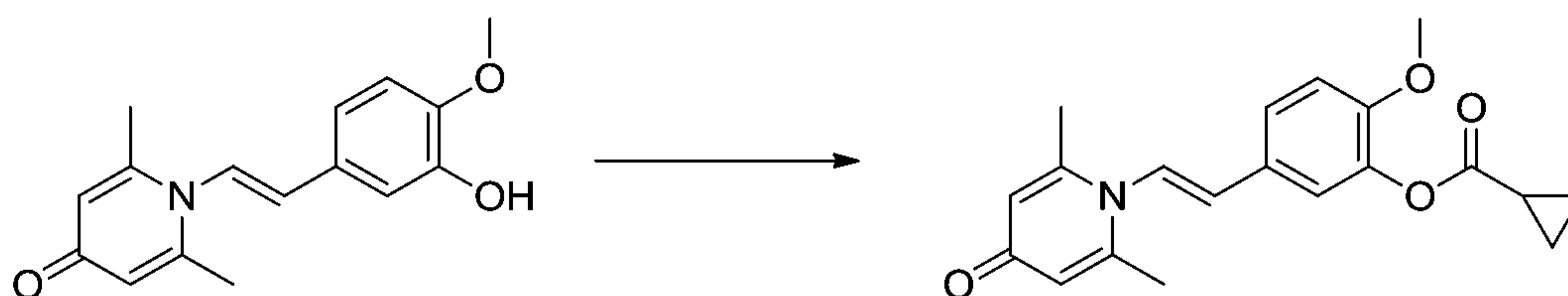
Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.34 (s, 6H); LC-MS  $m/z$  343.1  $[M + H]^+$ .

【0092】 實施例 72



(*E*)-1-((3-環丙甲醯氧基-4-甲氧基)-苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

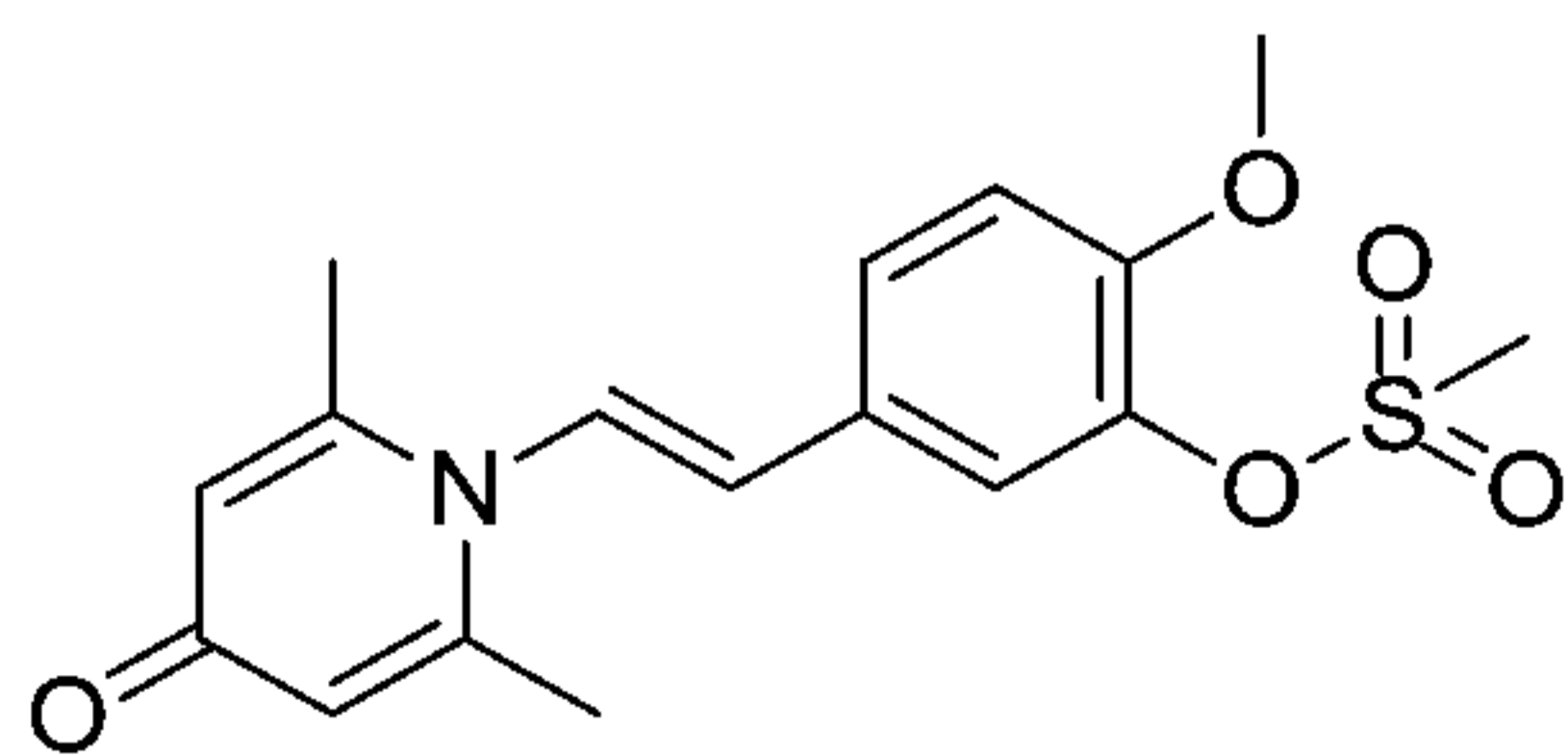
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-((3-羥基-4-甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入環丙甲醯氯 (27 mg, 0.26 mmol) 和碳酸鉀 (36 mg, 0.26 mmol)，室溫下攪拌 2 小時，反應結束後，將反應液過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-((3-環丙甲醯氧基-4-甲氧基)-苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (20 mg, 產率 35%，白色固體)。

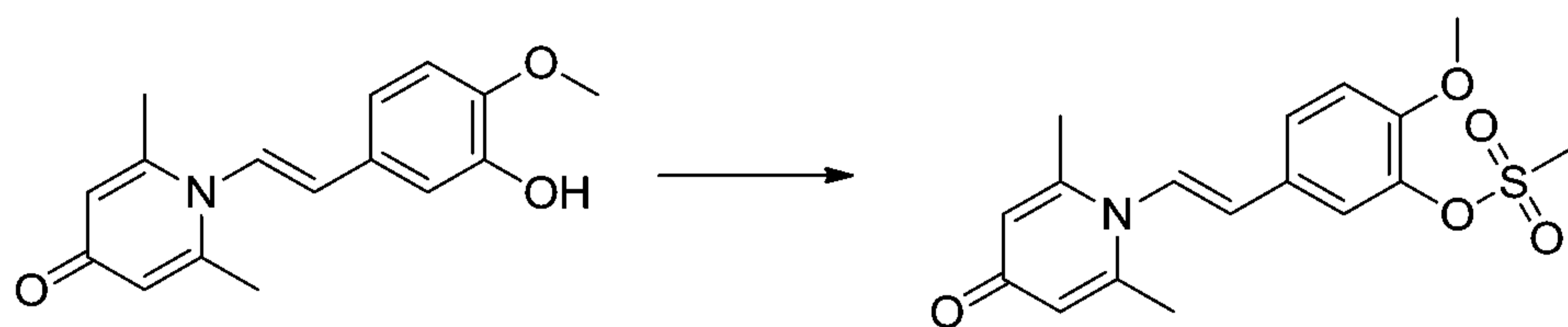
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.52 (s, 6H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.25-1.21 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$  340.2  $[M+H]^+$ .

【0093】 實施例 73



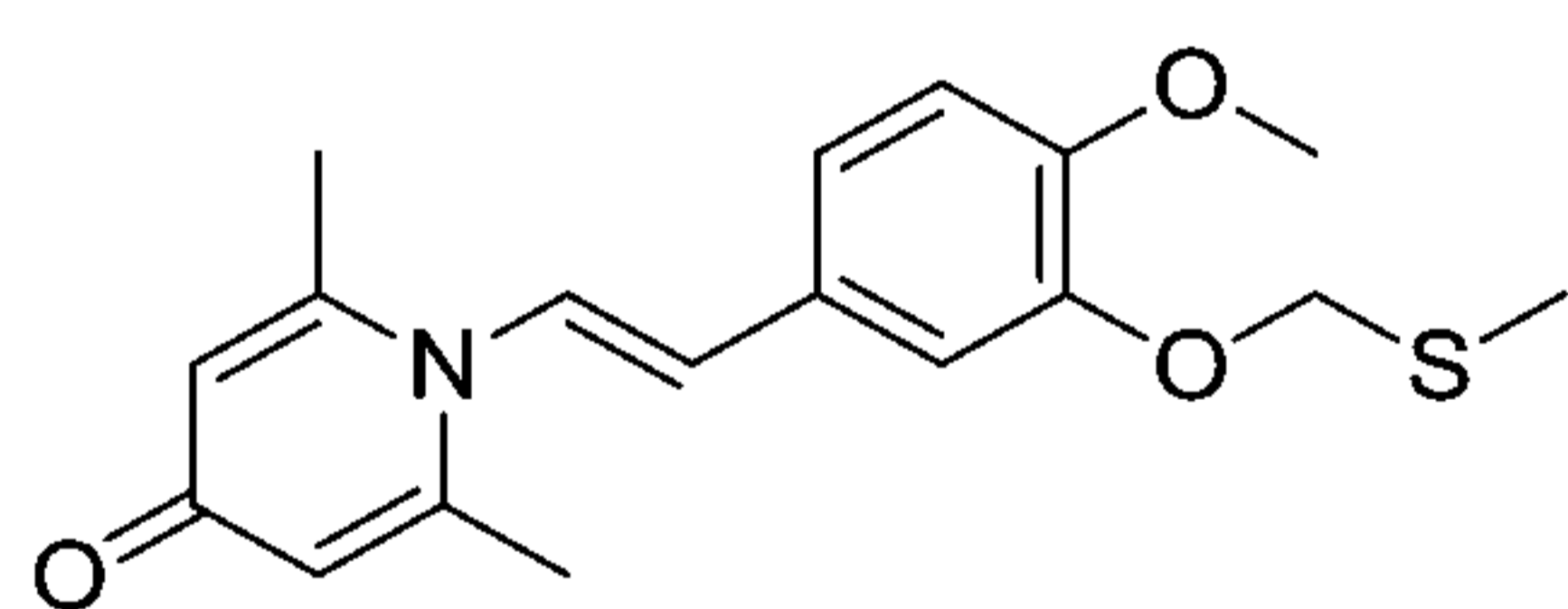
(*E*)-5-(2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基)乙烯基)-2-甲氧基苯基甲基磺酸酯

具體反應方程式如下所示：

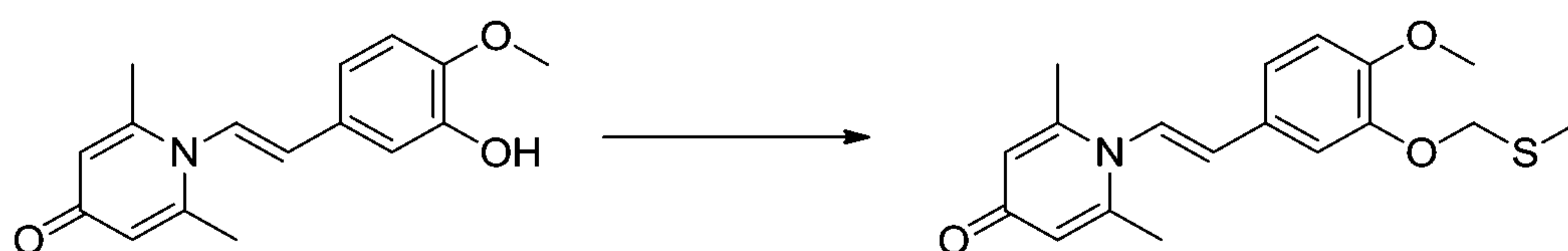


將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (271 mg, 1.0 mmol) 溶於 10 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入三乙胺 (202 mg, 2.0 mmol)，甲基磺醯氯 (172 mg, 1.5 mmol)，室溫下攪拌過夜。反應結束後，加入 20 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×20 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-5-(2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基)乙烯基)-2-甲氧基苯基甲基磺酸酯 (130 mg，產率 40%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.96 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.58 (s, 6H). LC-MS: *m/z* 350.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0094】 實施例 74

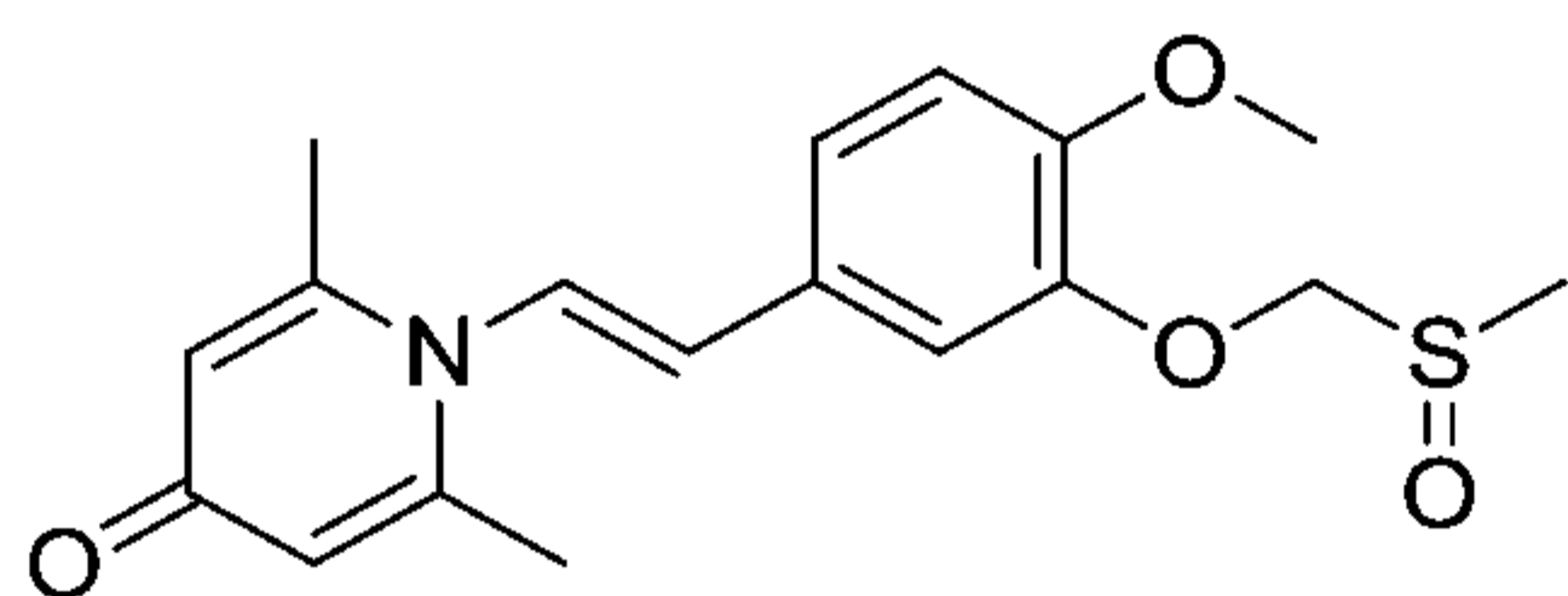


(*E*)-1-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮  
具體反應方程式如下所示：

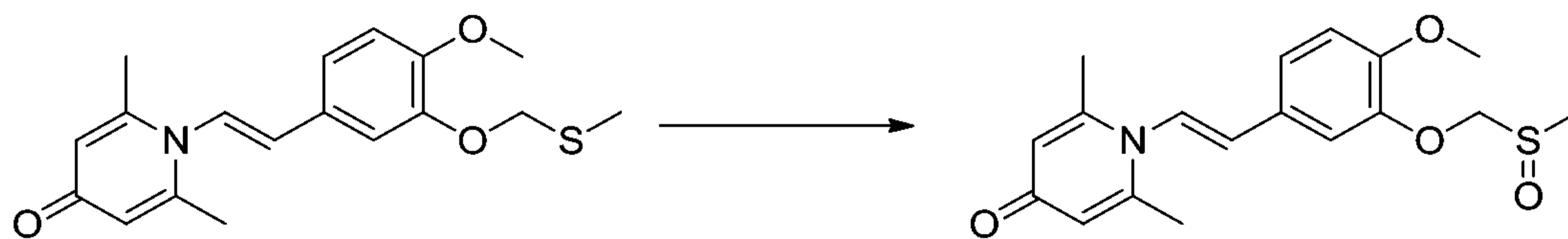


將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (70 mg, 0.26 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入氯甲基甲硫醚 (50 mg, 0.52 mmol) 和碳酸銨 (170 mg, 0.52 mmol)，室溫下攪拌過夜。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 產率 58%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.26 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 332.5 [M + H]<sup>+</sup>.

【0095】 實施例 75



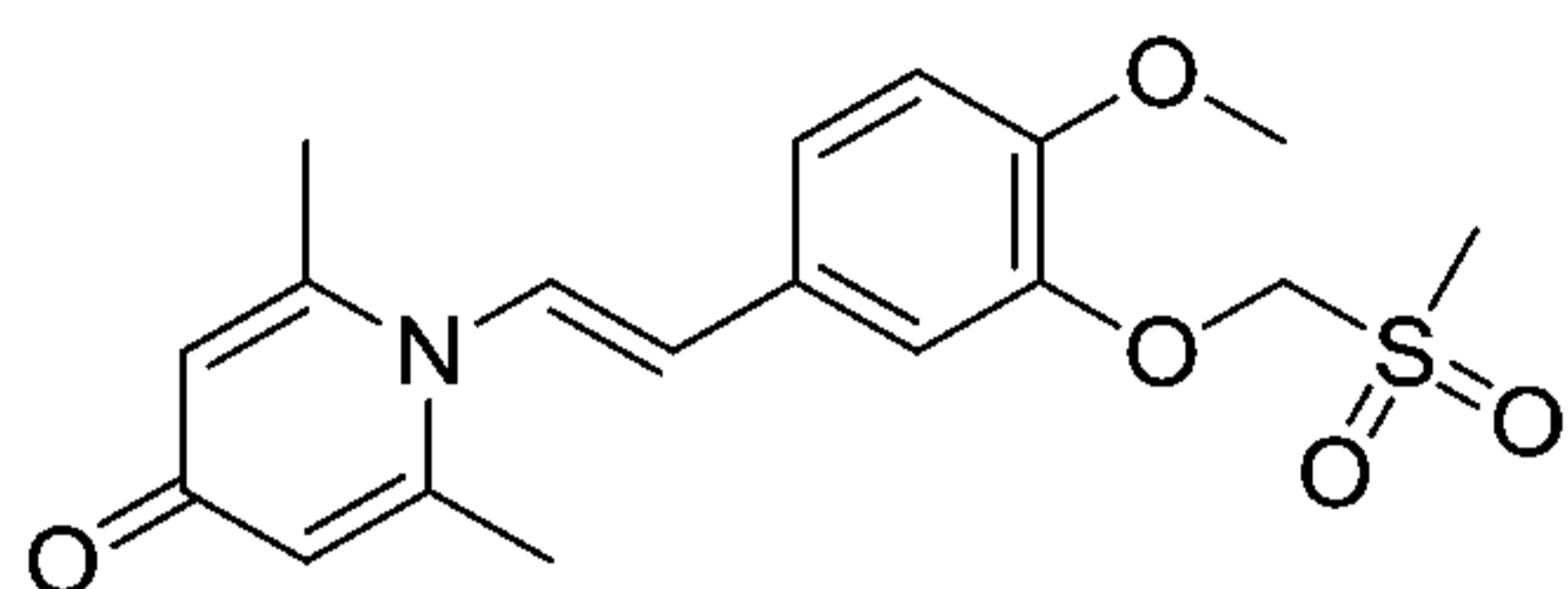
(*E*)-1-(3-甲基亞磺甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮  
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.15 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (28 mg, 0.14 mmol)，室溫攪拌 2 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-甲基亞磺甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (36 mg, 產率 69%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 2.0

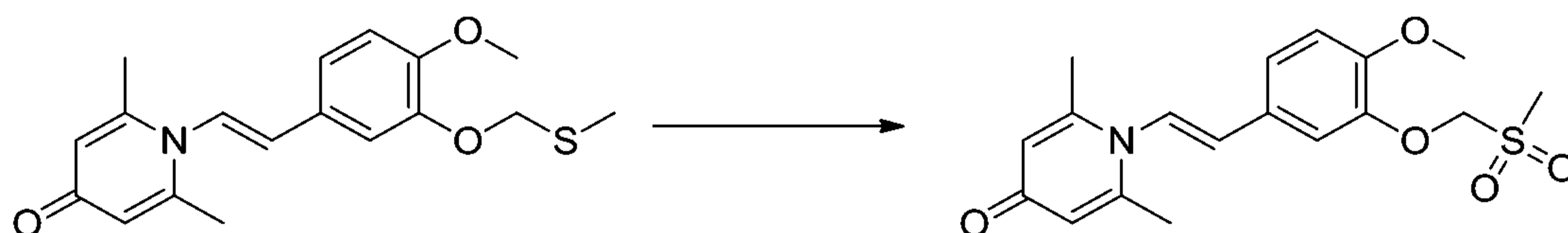
Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.68 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.26 (s, 3H); LC-MS:  $m/z$  348.2  $[M + H]^+$ .

【0096】 實施例 76



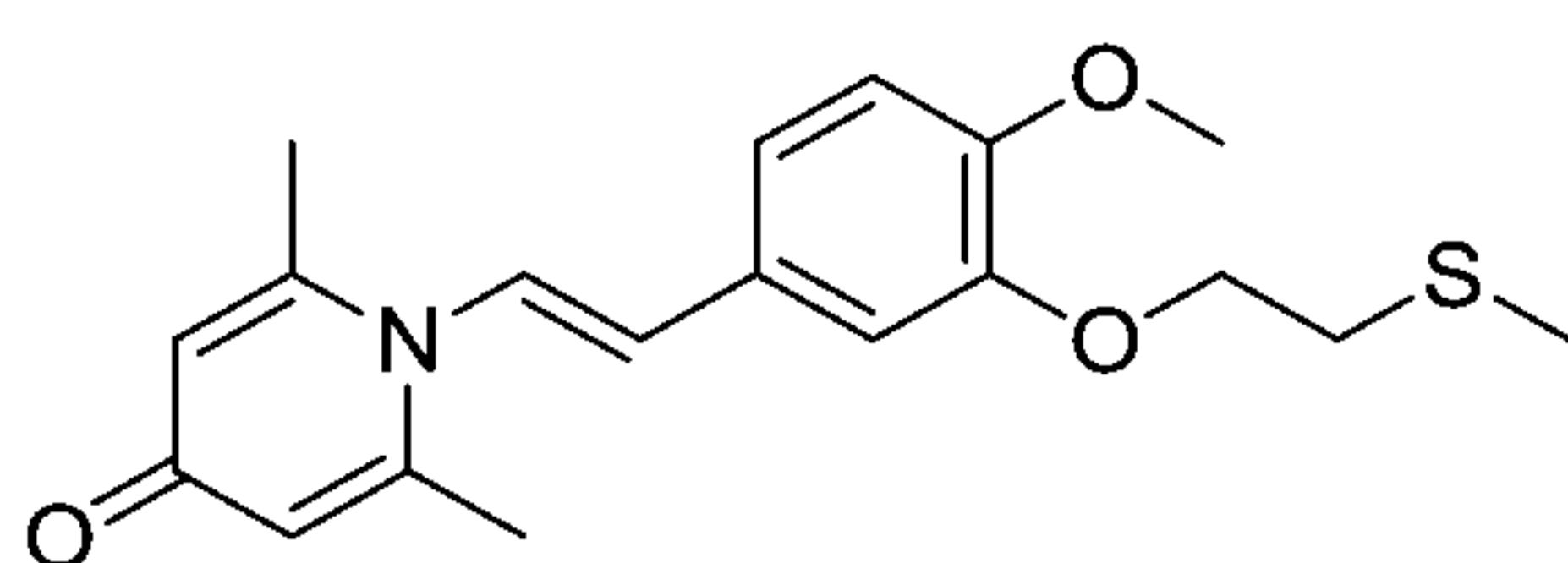
(*E*)-1-(3-甲基磺甲氧基-4-甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(3-甲基硫甲氧基-4-甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (30 mg, 0.09 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (54 mg, 0.27 mmol)，室溫攪拌 2 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-甲基磺甲氧基-4-甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (26 mg, 產率 79%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.50 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 7.10 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); LC-MS  $m/z$  364.1  $[M + H]^+$ .

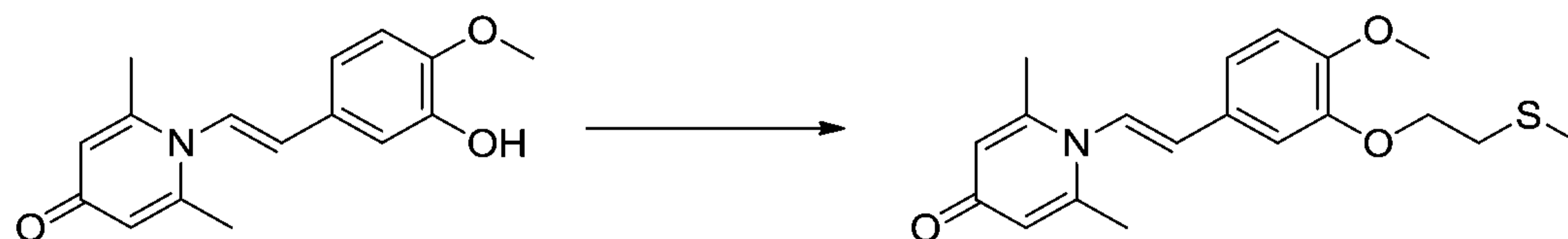
【0097】 實施例 77





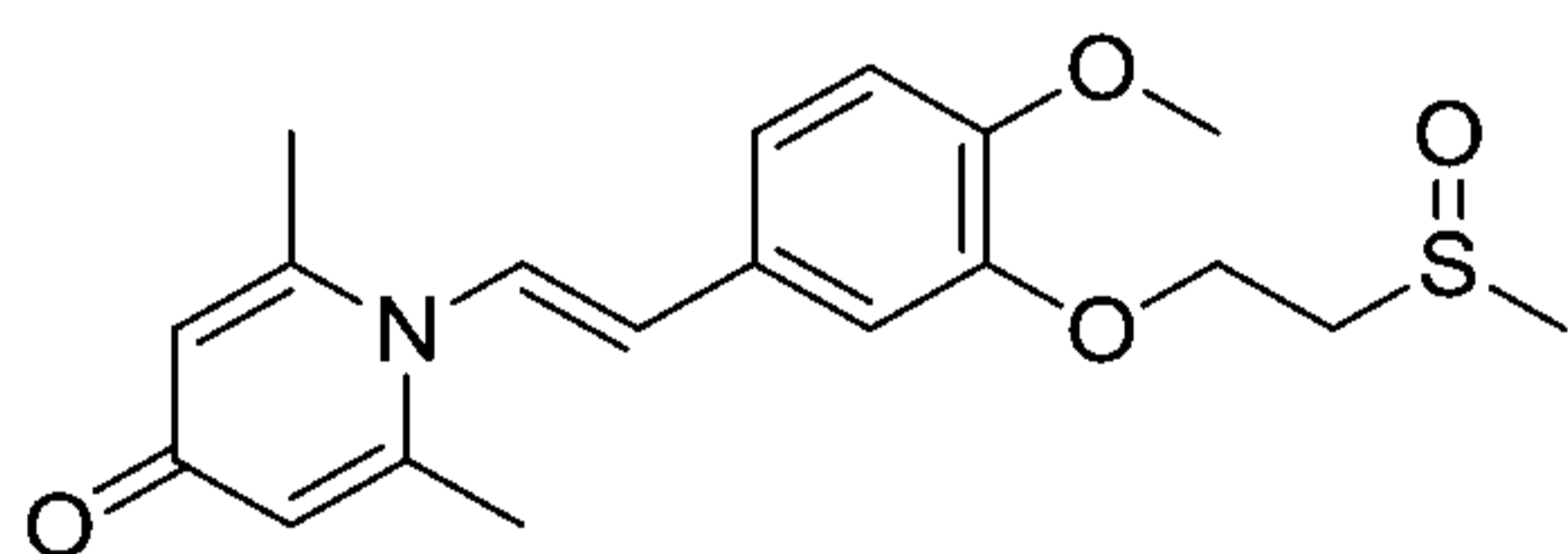
(*E*)-1-(3-甲硫乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：

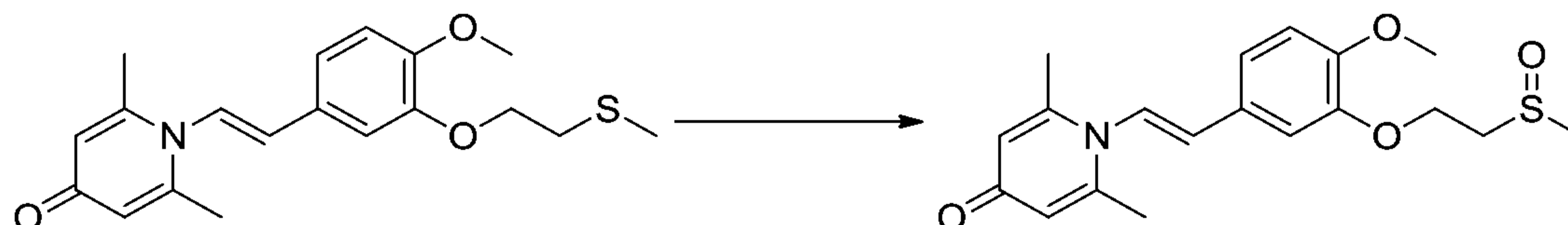


將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (200 mg, 0.73 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入氯乙基甲硫醚 (165 mg, 1.5 mmol) 和碳酸銨 (489 mg, 1.5 mmol)，室溫下攪拌過夜。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-甲硫乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (220 mg, 產率 87%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.24 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 346.5 [M + H]<sup>+</sup>.

【0098】 實施例 78



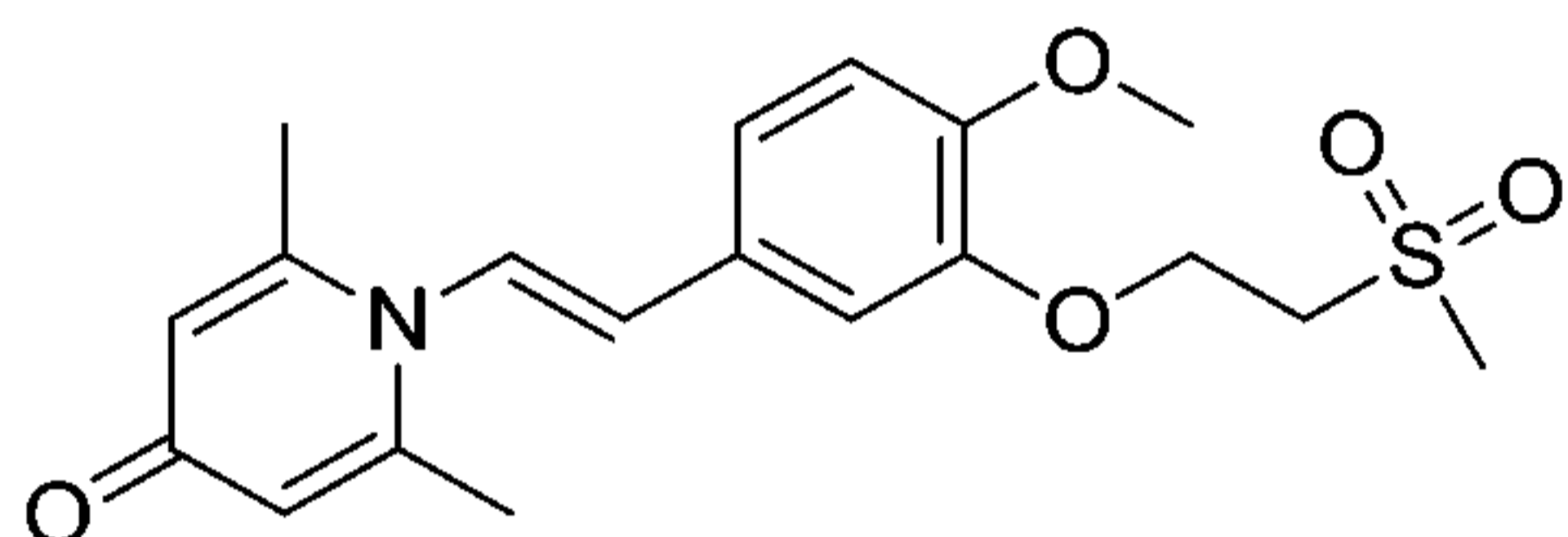
(*E*)-1-(3-甲基亞磺乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮  
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(3-甲硫乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.15 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85% 的間氯過

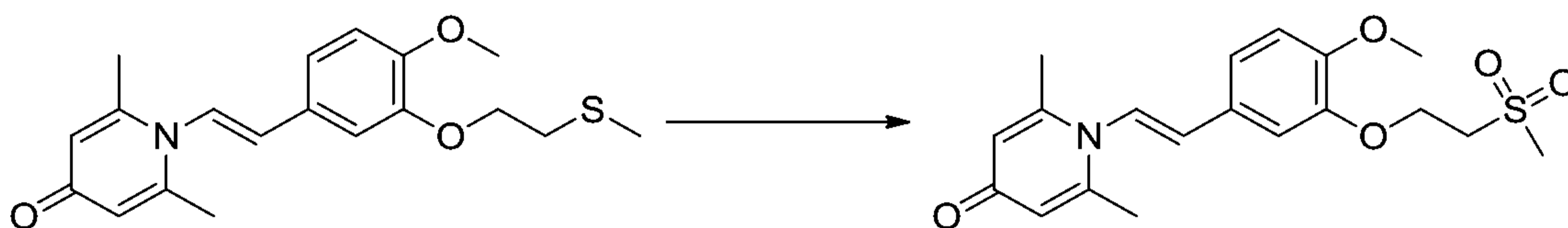
氧苯甲酸 (28 mg, 0.14 mmol), 室溫攪拌 2 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘, 用二氯甲烷萃取 (3×10 mL), 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥。過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-甲基亞磺乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (30 mg, 產率 53%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.50-4.41 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.17 (s, 6H); LC-MS: *m/z* 362.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0099】 實施例 79



(*E*)-1-(3-甲基磺乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

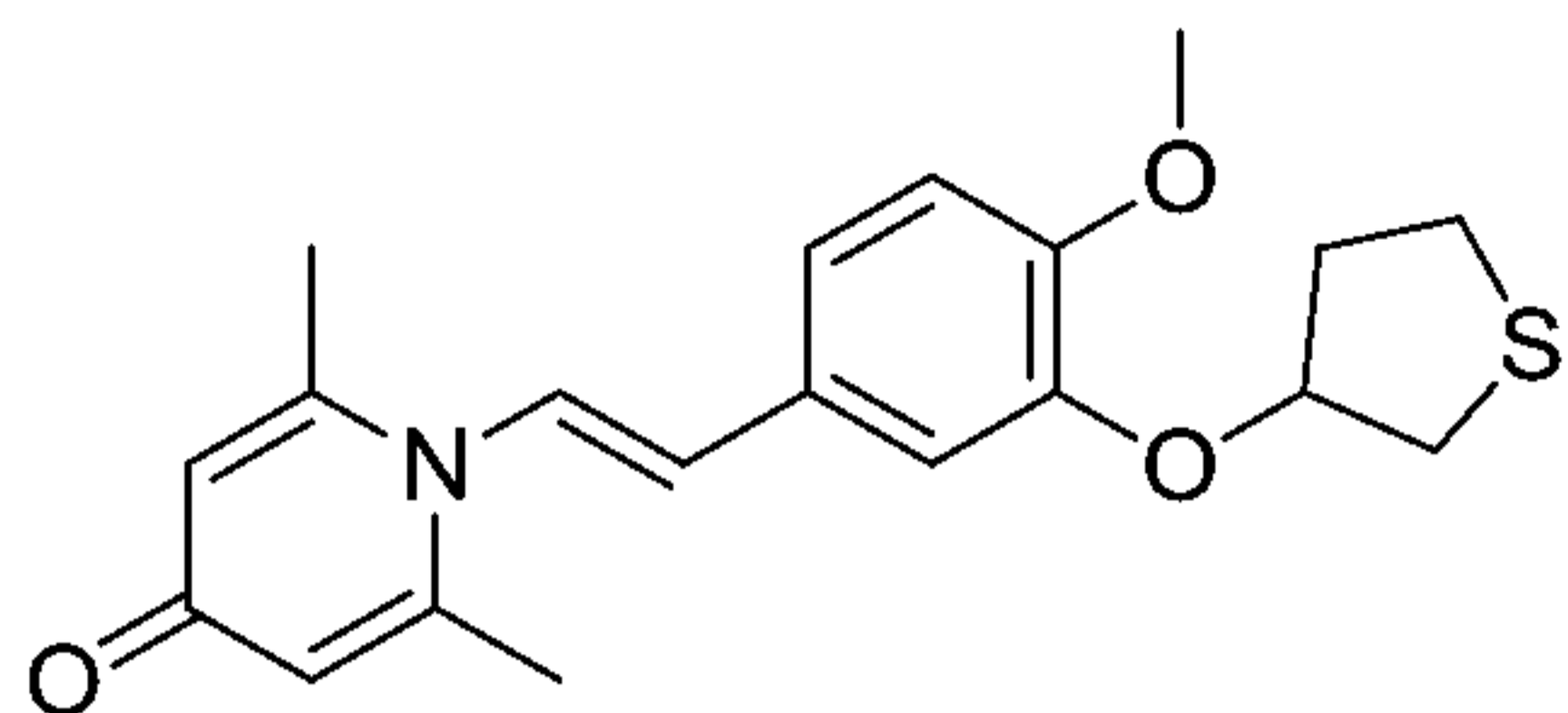
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(3-甲硫乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (30 mg, 0.09 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中, 再加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (54 mg, 0.54 mmol), 室溫攪拌 2 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘, 用二氯甲烷萃取 (3×10 mL), 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥。過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-甲基磺乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (35 mg, 產率 61%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.08 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.31 (s,

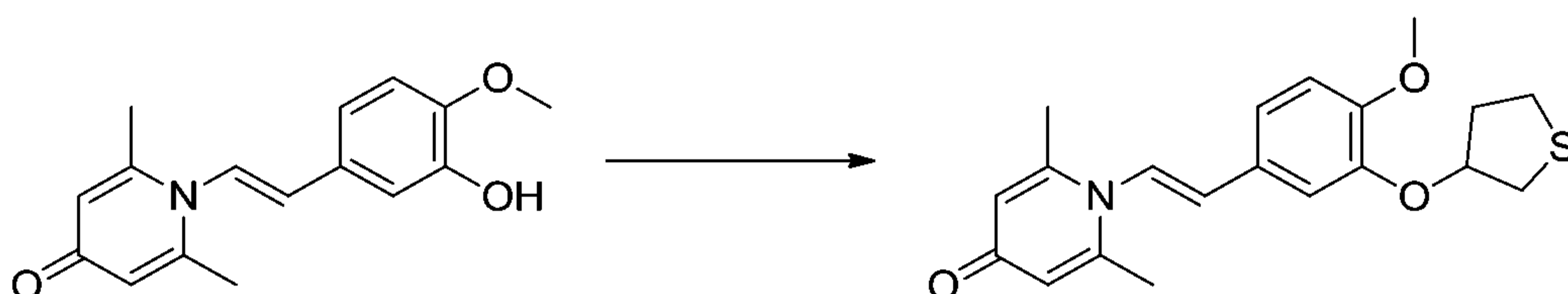
2H), 4.50 (t,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (t,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.26 (s, 6H); LC-MS:  $m/z$  378.1  $[M + H]^+$ .

【0100】 實施例 80



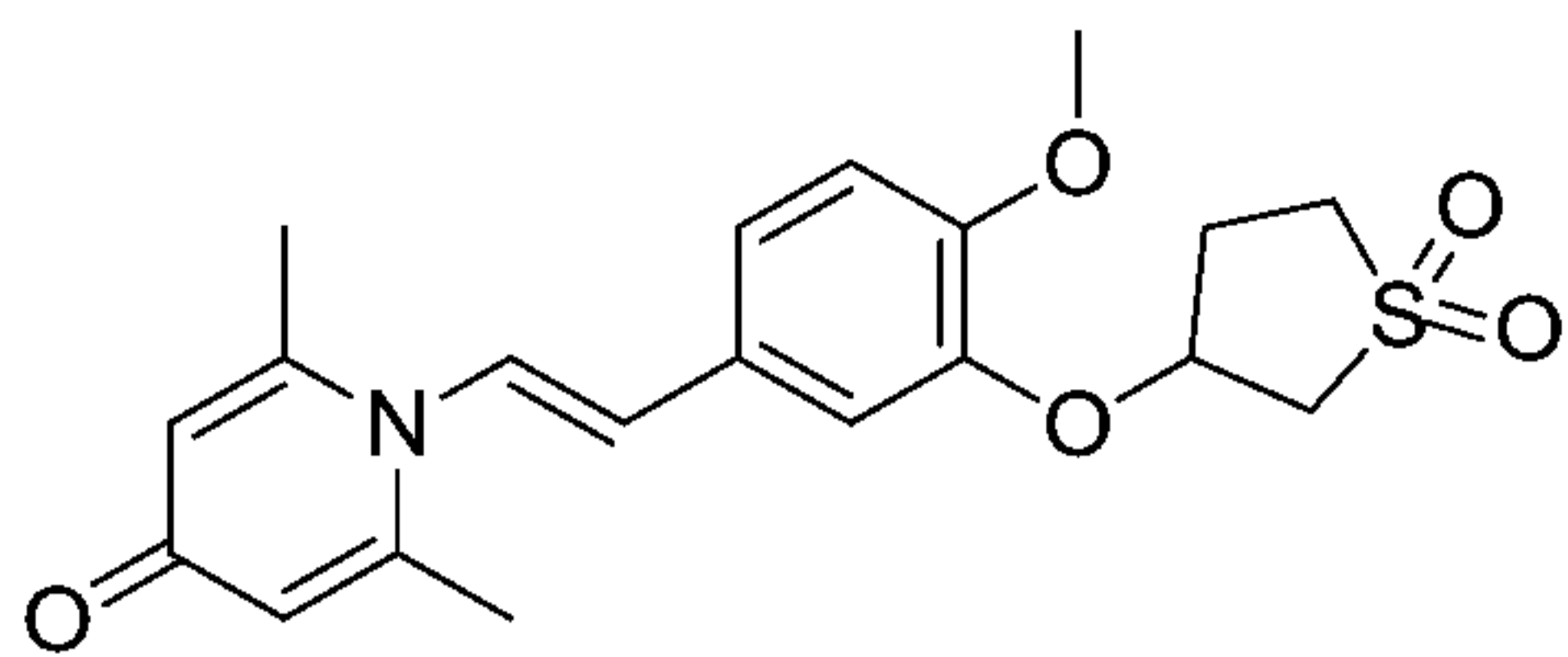
(*E*)-1-(3-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-甲氧基)-苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



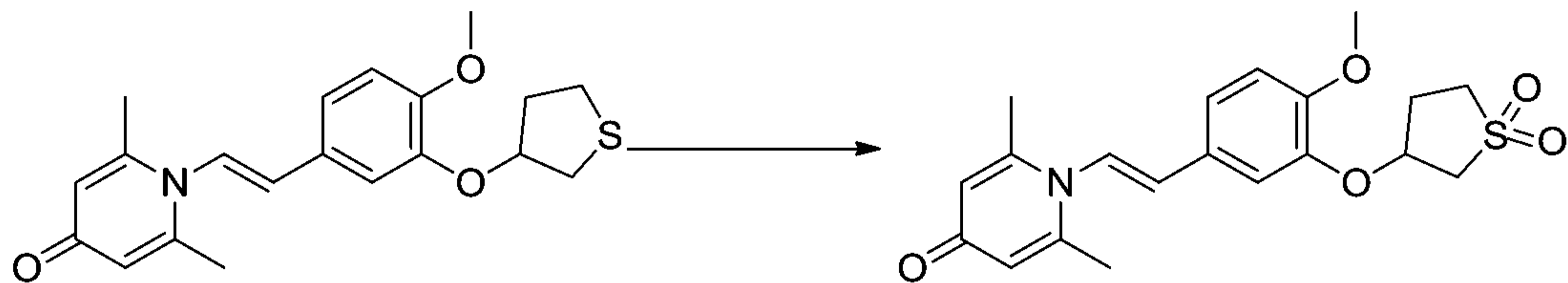
將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (45 mg, 0.15 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入四氫噻吩-3-基甲磺酸酯 (53 mg, 0.29 mmol) 和碳酸銨 (95 mg, 0.29 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌過夜。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (35 mg, 產率 65%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.10 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.16-5.13 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.09 (d,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.08-1.99 (m, 1H); LC-MS:  $m/z$  358.2  $[M + H]^+$ .

【0101】 實施例 81



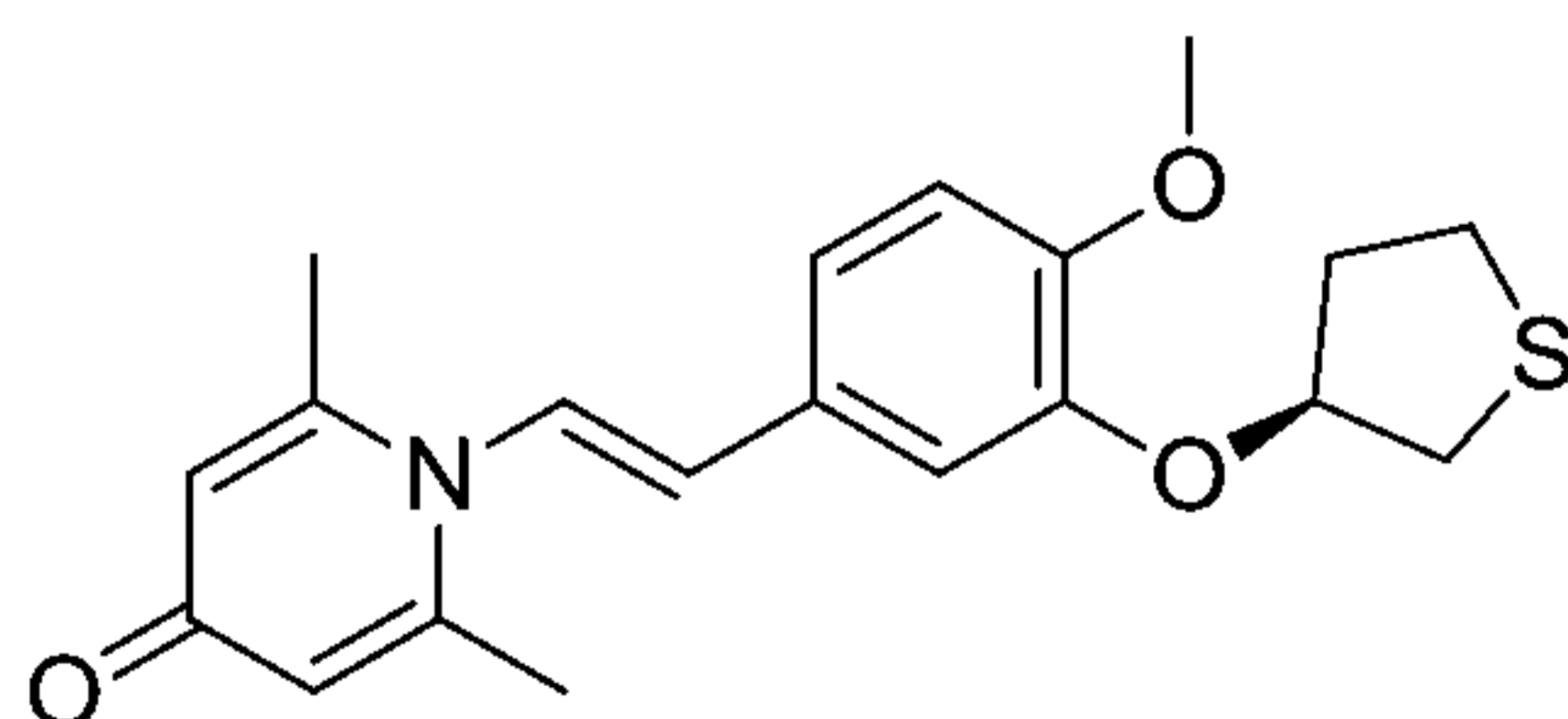
(*E*)-1-(3-((1,1, -二硫化四氫噻吩-3-基) 氧基) -4-甲氧基苯乙炔基) -  
2,6-二甲基吡啶-4 (1*H*) -酮

具體反應方程式如下所示：



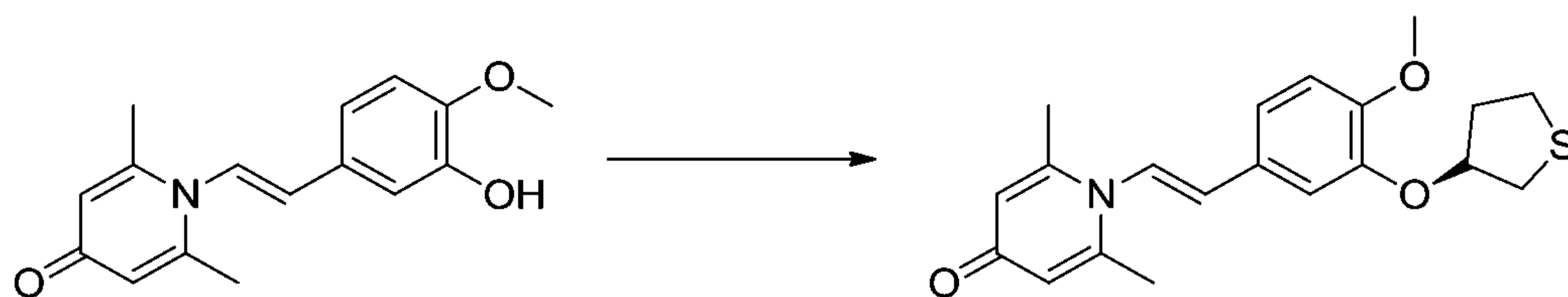
將化合物 (*E*)-1-((3-((四氫噻吩-3-基) 氧基)-4-甲氧基) -苯乙炔基) -  
2,6-二甲基吡啶-4 (1*H*) -酮 (68 mg, 0.19 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再  
加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (116 mg, 0.57 mmol)，室溫攪拌 3 小時。然後加  
入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合  
併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-((3-  
(1,1, -二硫化四氫噻吩-3-基) 氧基) -4-甲氧基苯乙炔基) -2,6-二甲基吡啶-  
4 (1*H*) -酮 (62 mg, 產率 86%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
7.28 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.97 (d,  
*J* = 14.4 Hz, 1H), 5.34-5.27 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.41-3.32 (m,  
2H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.54 (s, 6H); LC-MS:  
m/z 390.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0102】 實施例 82



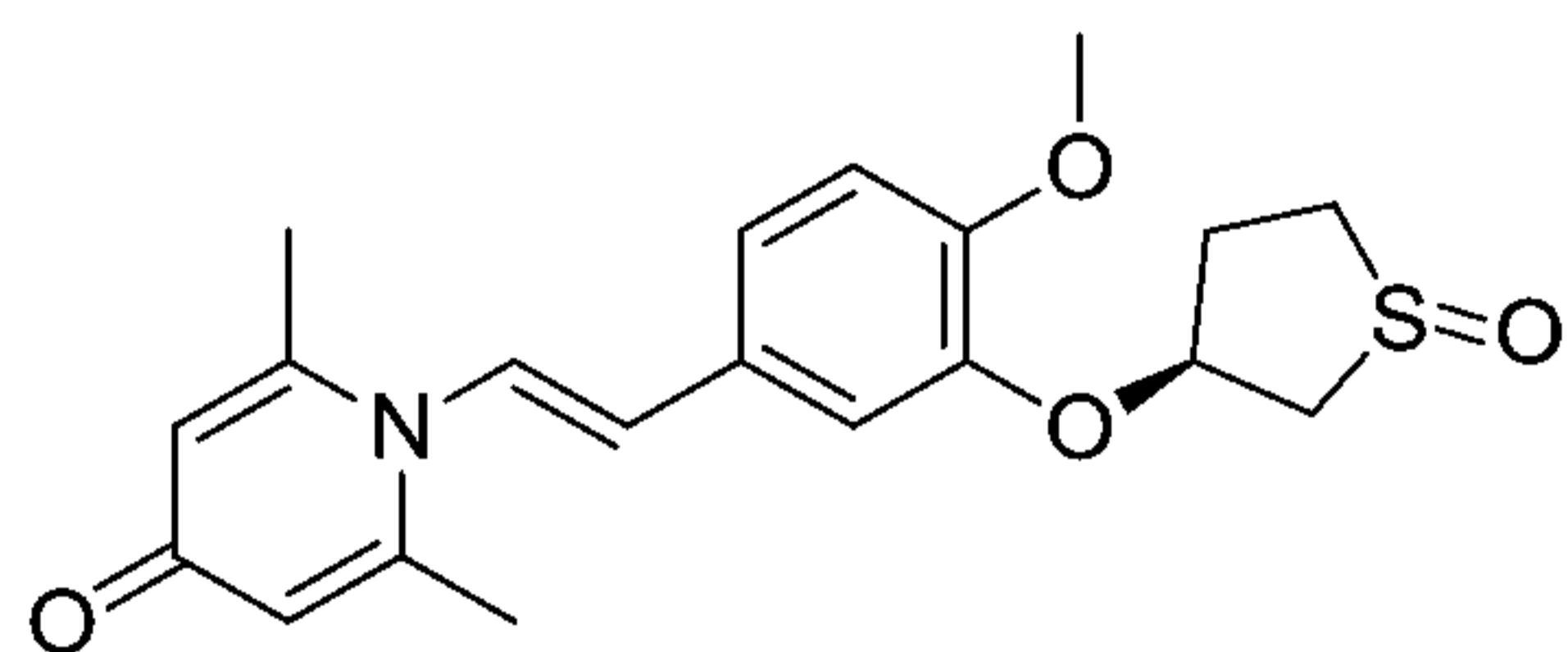
(*S,E*)-1-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4-(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



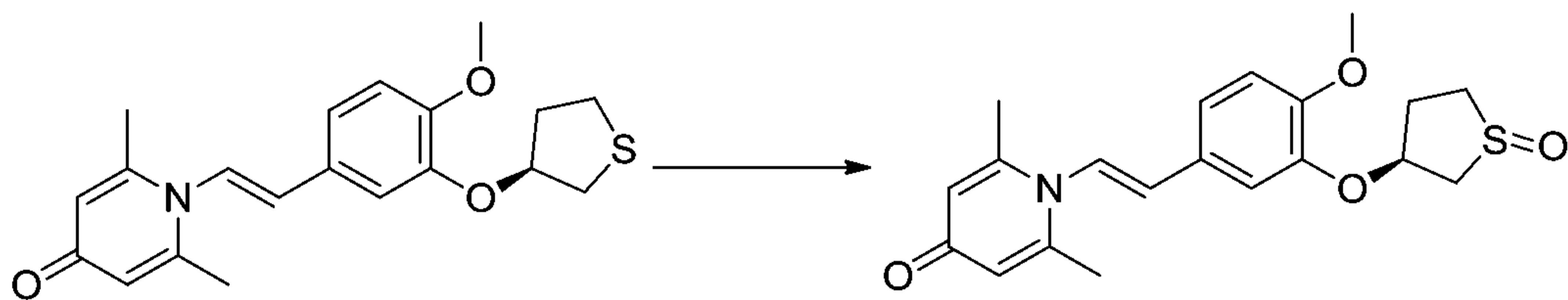
將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (45 mg, 0.15 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入 (*R*)-四氫噻吩-3-基甲磺酸酯 (53 mg, 0.29 mmol) 和碳酸銨 (95 mg, 0.29 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌過夜。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*S,E*)-1-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (30 mg, 產率 56%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.16-5.13 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.08-1.99 (m, 1H); LC-MS: *m/z* 358.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0103】 實施例 83

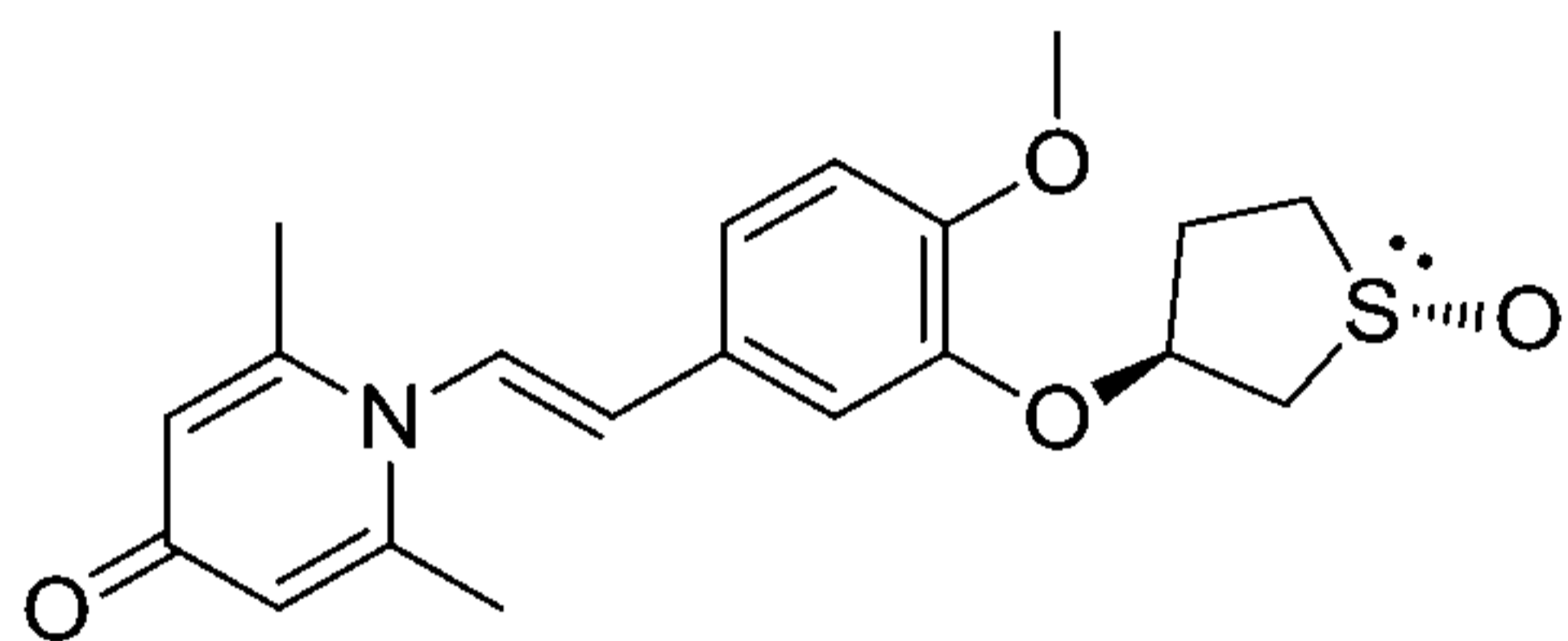


1-((*E*)-4-甲氧基-3-(((3*S*)-1-氧化四氫噻吩-3-基)氧基)苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

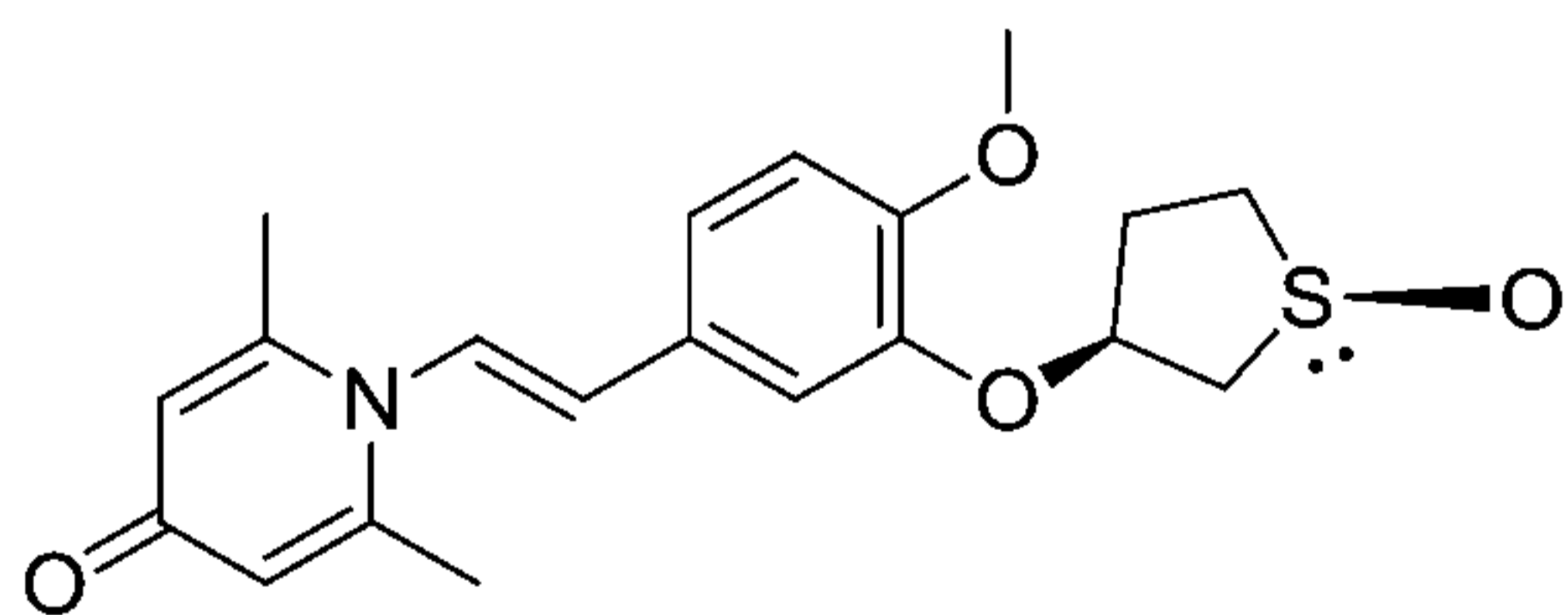
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*S,E*)-1-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (81 mg, 0.23 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (41 mg, 0.20 mmol)，0 °C 攪拌 3 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-((*E*)-4-甲氧基-3-((3*S*)-1-氧化四氫噻吩-3-基)氧基)苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮的一對非對映異構體，如下所示：



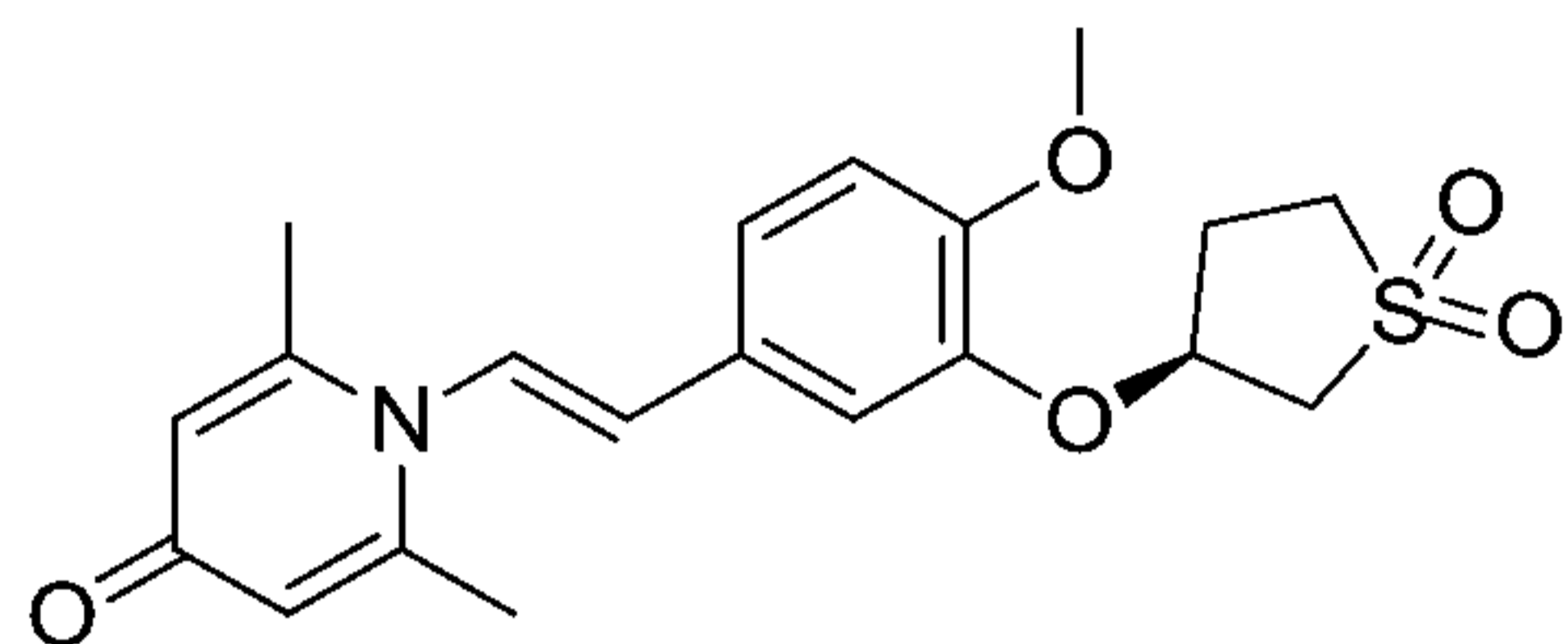
(25 mg, 產率 29%, 淡黃色油狀物)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.34-3.14 (m, 4H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.51 (s, 6H), 2.34-2.25 (m, 1H); LC-MS:  $m/z$  374.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .



(20 mg, 產率 23%, 淡黃色油狀物)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 5.48-5.43 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (d,  $J = 15.2$

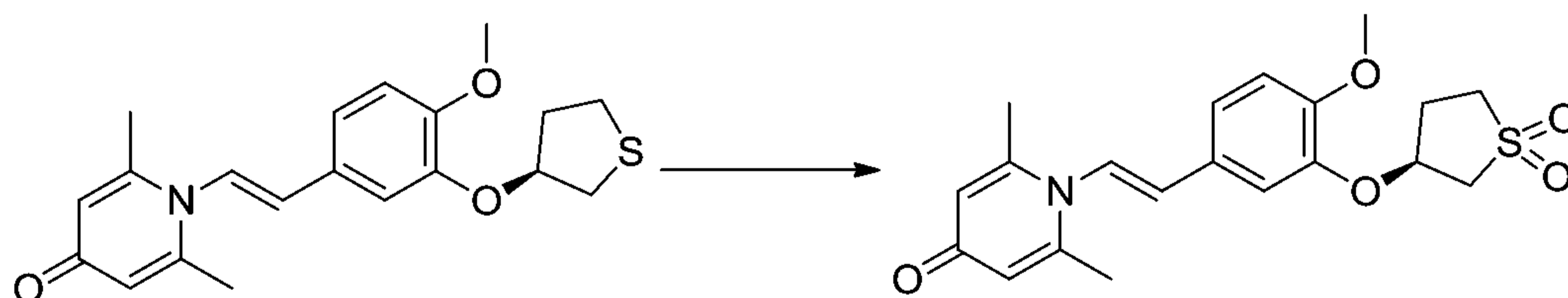
Hz, 1H), 3.21-3.07 (m, 3H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.51 (s, 6H); LC-MS: m/z 374.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0104】 實施例 84



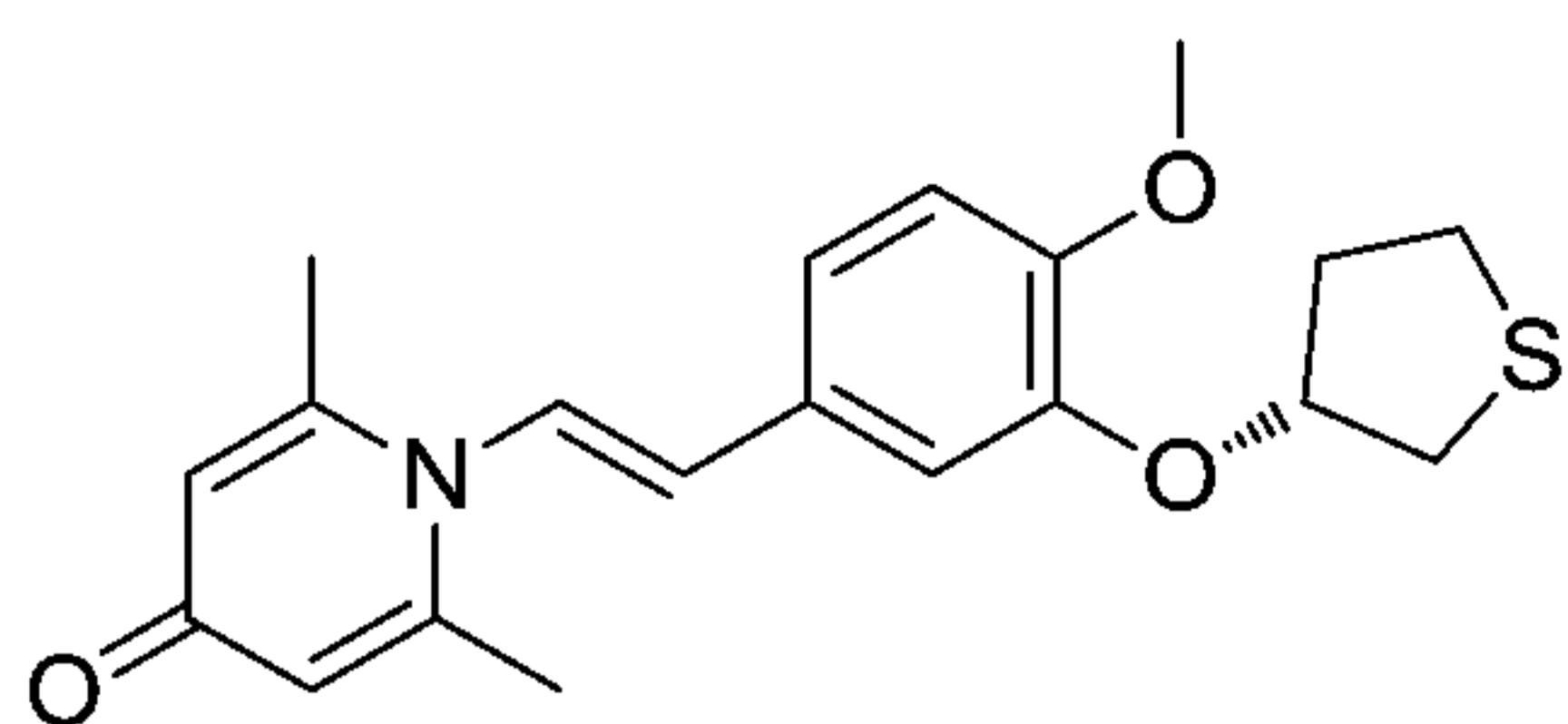
(*S,E*)-1-(3-((1,1-二氧化四氫噻吩-3-基)氧基)-4-甲氧基-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



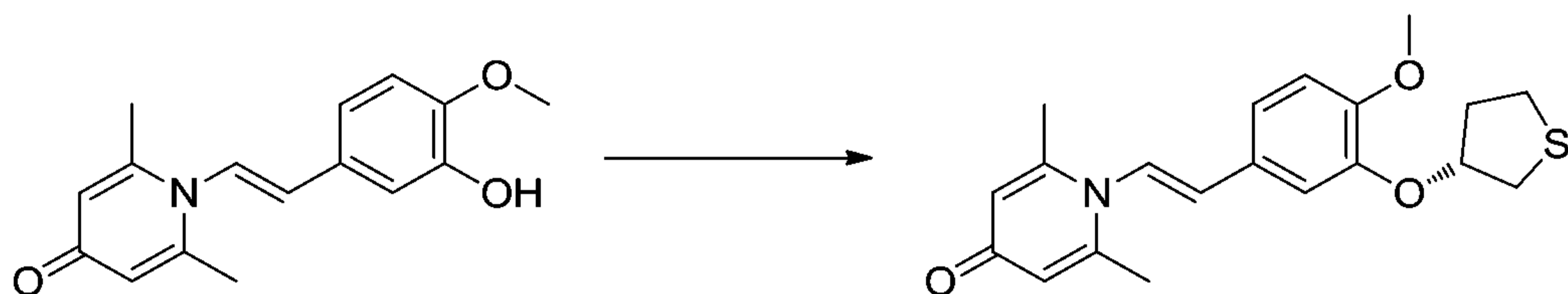
將化合物 (*E*)-1-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-甲氧基)-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (81 mg, 0.23 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (140 mg, 0.69 mmol)，室溫攪拌 2 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-((1,1, -二氧化四氫噻吩-3-基)氧基)-4-甲氧基-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (58 mg, 產率 66%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.52 (s, 6H); LC-MS m/z 390.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0105】 實施例 85



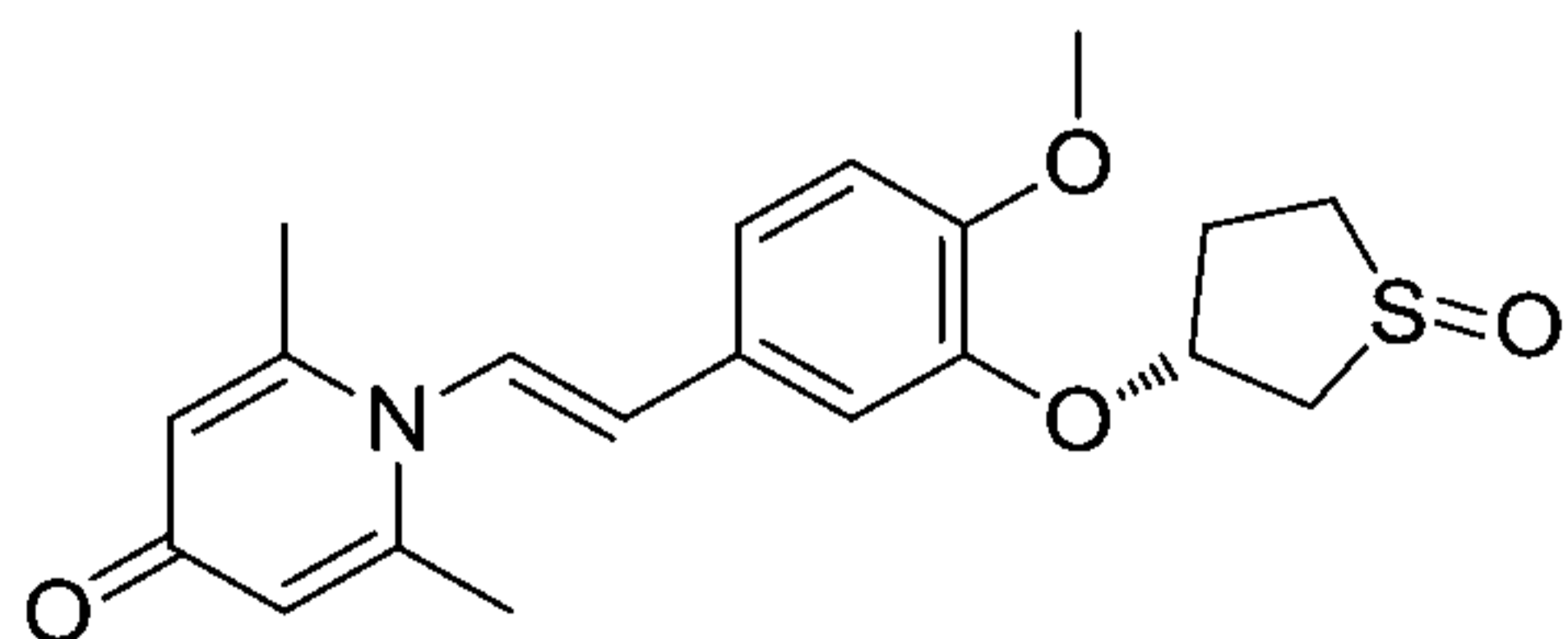
(*R,E*)-1-(3-(3,4-二氫噻吩-3-基)氧基-4-甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4  
(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4 (1*H*)-  
酮 (45 mg, 0.15 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入 (*S*)-四氫  
噻吩-3-基甲磺酸酯 (53 mg, 0.29 mmol) 和碳酸銨 (95 mg, 0.29 mmol)，氮  
氣保護下於 80 °C 攪拌過夜。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲  
烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相  
HPLC 製備得 (*S,E*)-1-(3-(3,4-二氫噻吩-3-基)氧基-4-甲氧基苯乙炔基)-2,6-二  
甲基吡啶-4 (1*H*)-酮 (30 mg, 產率 56%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  
CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz,  
1H), 6.77 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.16-5.13 (m,  
1H), 3.90 (s, 3H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H),  
2.49-2.42 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.08-1.99 (m, 1H); LC-MS: *m/z* 358.1 [M + H]<sup>+</sup>.

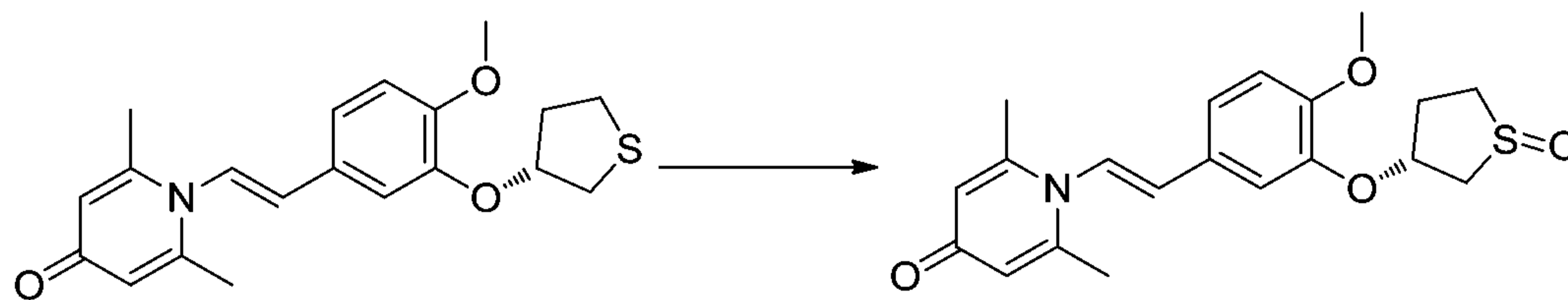
【0106】 實施例 86



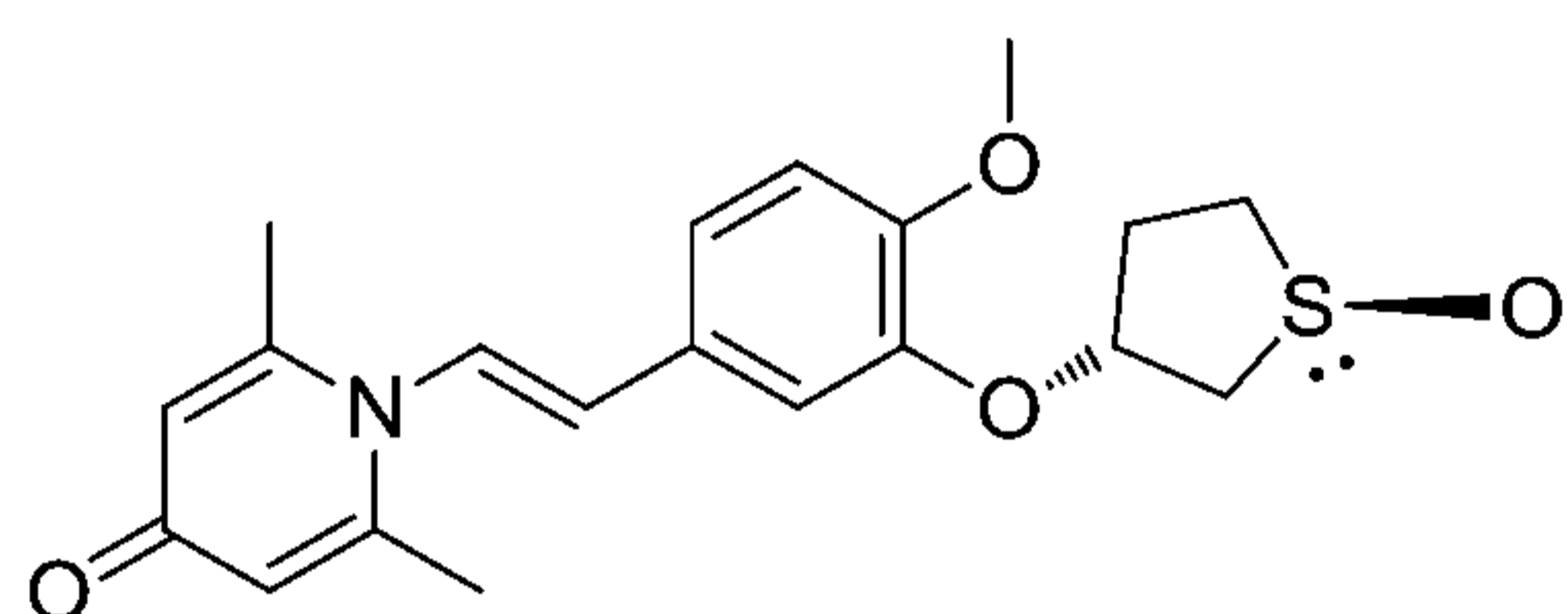


1-((*E*)-4-甲氧基-3-(((3*R*)-1-氧化四氫噻吩-3-基)氧基)苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

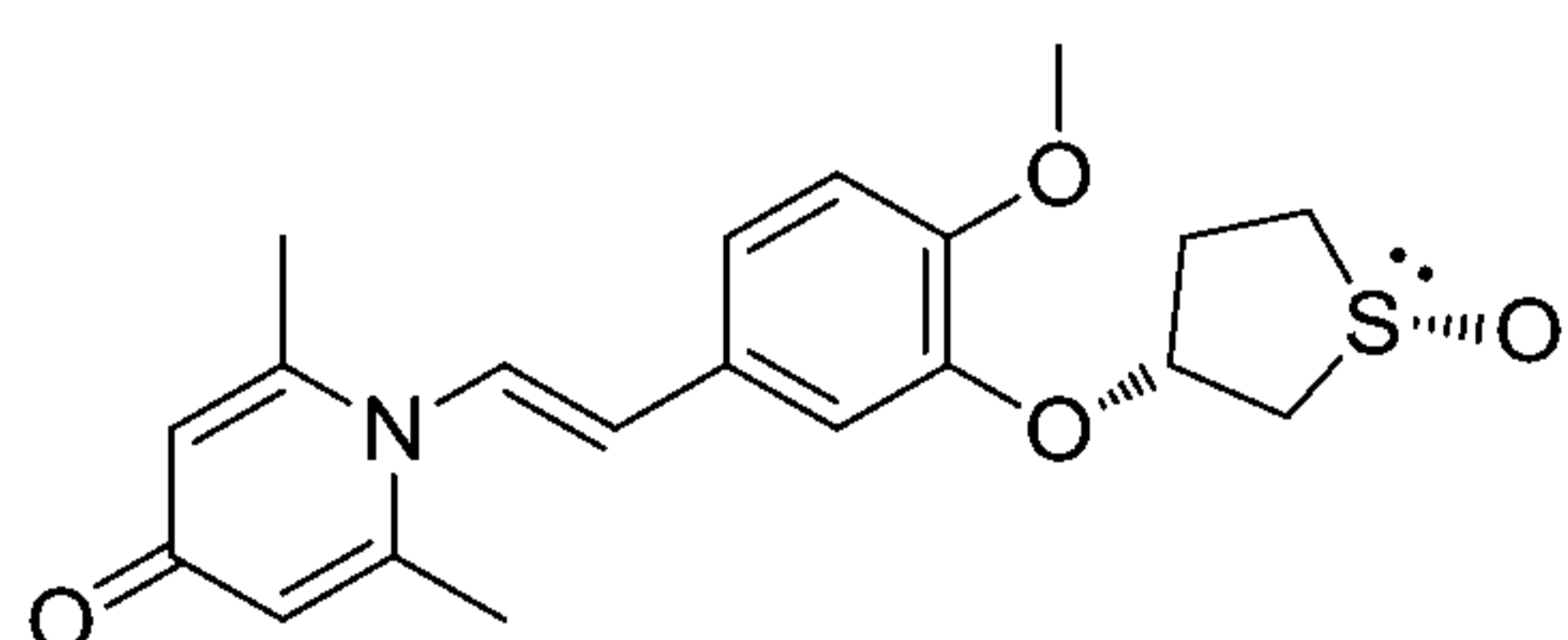
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*R,E*)-1-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (57 mg, 0.16 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (29 mg, 0.15 mmol)，0 °C 攪拌 3 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-((*E*)-4-甲氧基-3-(((3*R*)-1-氧化四氫噻吩-3-基)氧基)苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮的一對非對映異構體，如下所示：

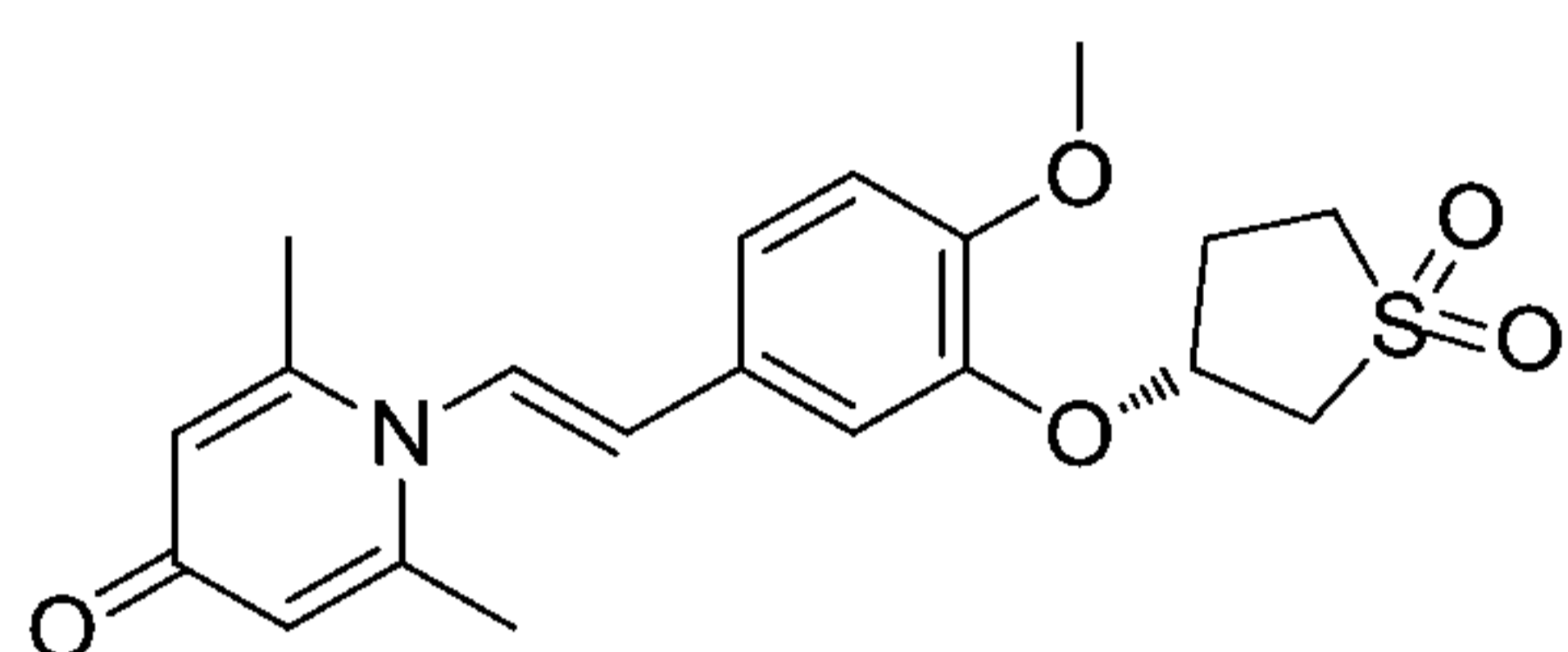


(15 mg, 產率 25%, 淡黃色油狀物) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.80 (d, *J* = 14.4, 1H), 5.18-5.13 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.36-3.25 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.27-2.19 (m, 1H); LC-MS: *m/z* 374.1 [M + H]<sup>+</sup>.



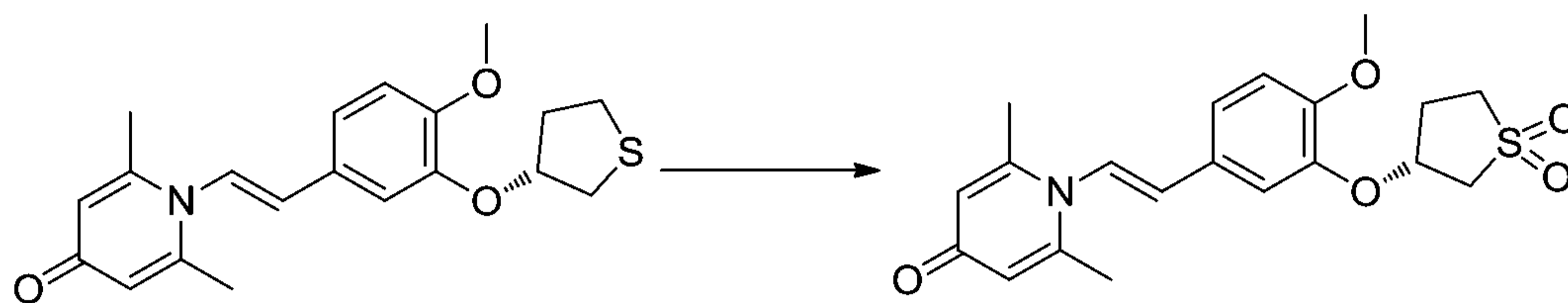
(10 mg, 產率 17%, 淡黃色油狀物)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.33 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 7.09 (s, 2H), 6.93 (d,  $J = 14.4$ , 1H), 5.52-5.49 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.61 (s, 6H); LC-MS:  $m/z$  374.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

【0107】 實施例 87



(*R,E*)-1-(3-((1,1-二氧化四氫噻吩-3-基)氧基)-4-甲氧基-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

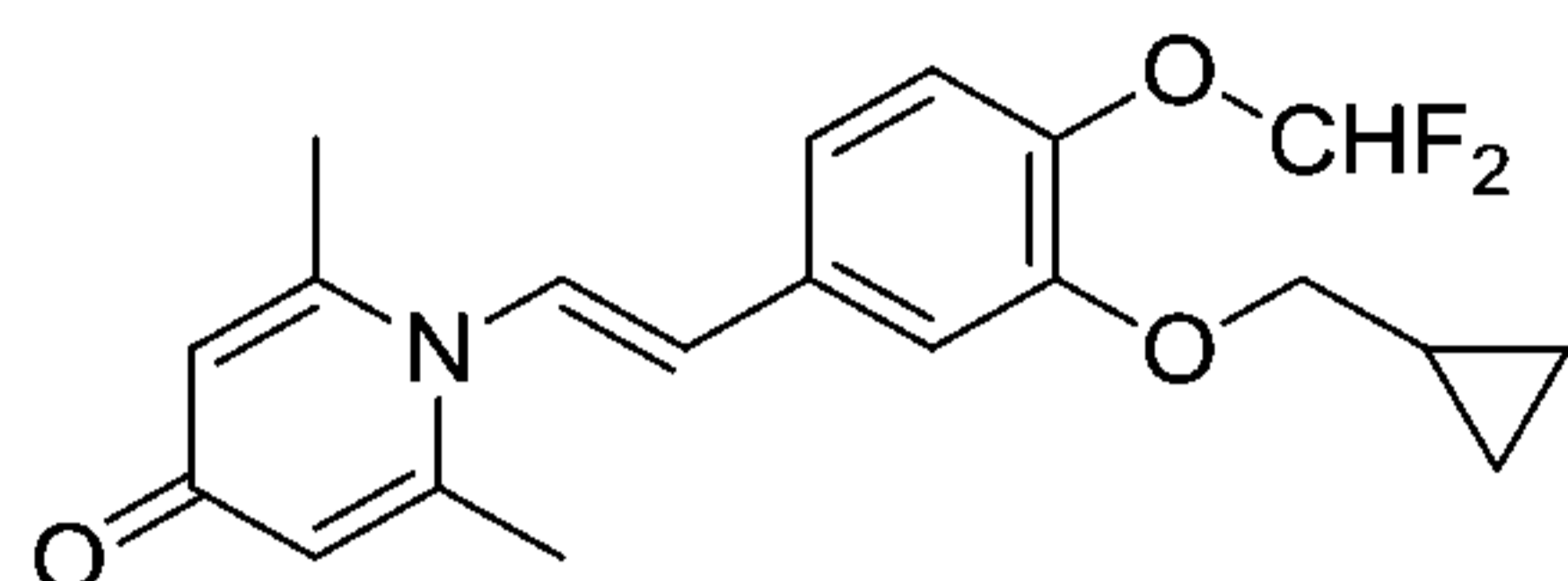
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-甲氧基)-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (30 mg, 0.08 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (49 mg, 0.24 mmol)，室溫攪拌 2 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-((1,1, -二氧化四氫噻吩-3-基)氧基)-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (12 mg, 產率 40%, 白色固體)。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.23 (s, 1H), 7.22 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.81 (d,  $J = 14.4$ , 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 3.80 (s, 3H),

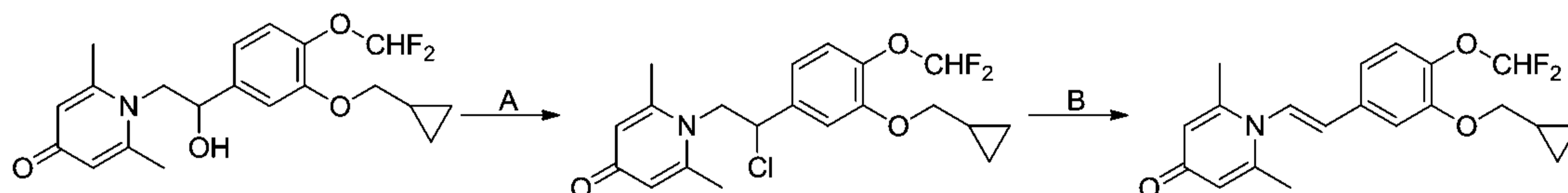
3.38-3.28 (m, 2H), 3.25-3.24 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.47-2.34 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$  390.0  $[M + H]^+$ .

【0108】 實施例 88



(*E*)-1-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



步驟 A：

將化合物 1-(2-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-羥乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (80 mg, 0.21 mmol) 溶解在 10 mL 三氯甲烷中，加熱到 80 °C，隨後加入氯化亞砷 (0.5 mL)，在 80 °C 攪拌 15 分鐘。反應結束後，直接旋乾得 1-(2-氯-2-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮粗產品 (85 mg, 100%)。LC-MS:  $m/z$  398.2  $[M + H]^+$ 。

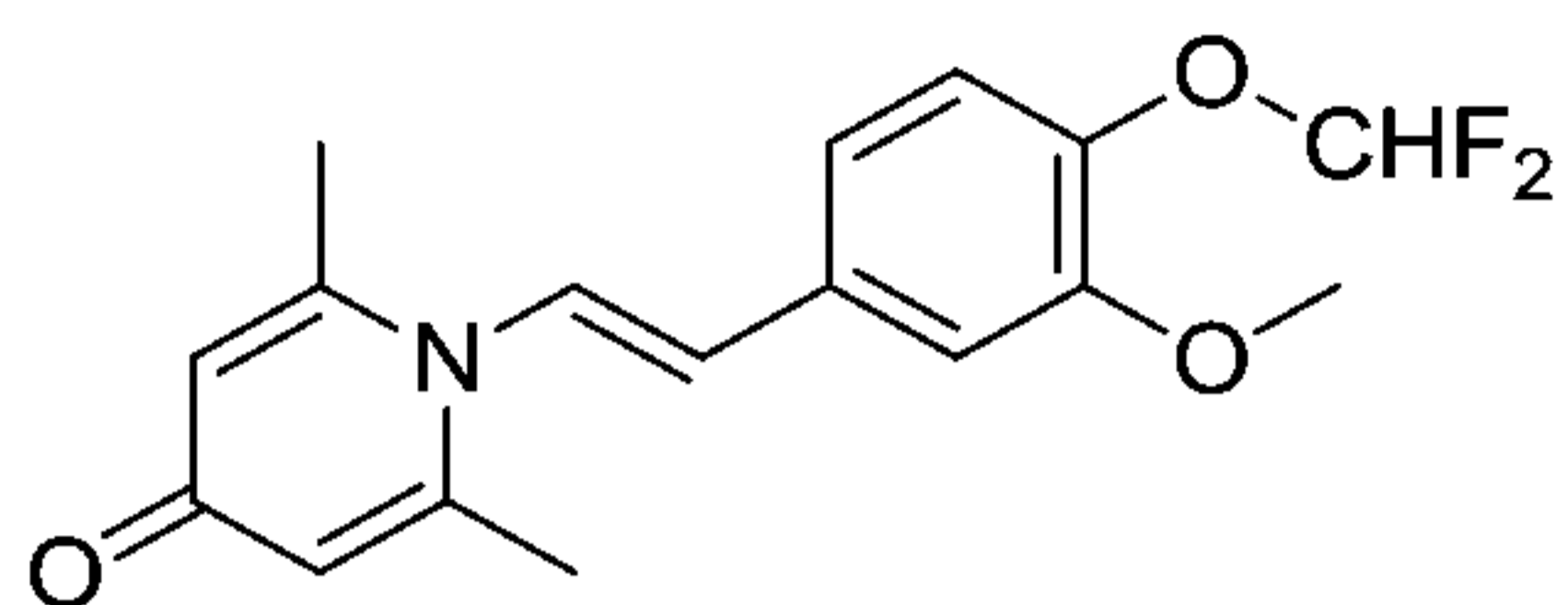
步驟 B：

將化合物 1-(2-氯-2-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (85 mg, 0.21 mmol) 溶解在 10 mL 乙醇中，依次加入氫氧化鈉 (64 mg, 1.60 mmol) 和水 (2 mL)，在氮氣保護下，升溫到 100 °C 下攪拌 16 小時。反應結束後，旋乾，純化得 (*E*)-1-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (20 mg, 26%，白色固體)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.12 (t,  $J_{H-F} = 74.4$  Hz, 1H),

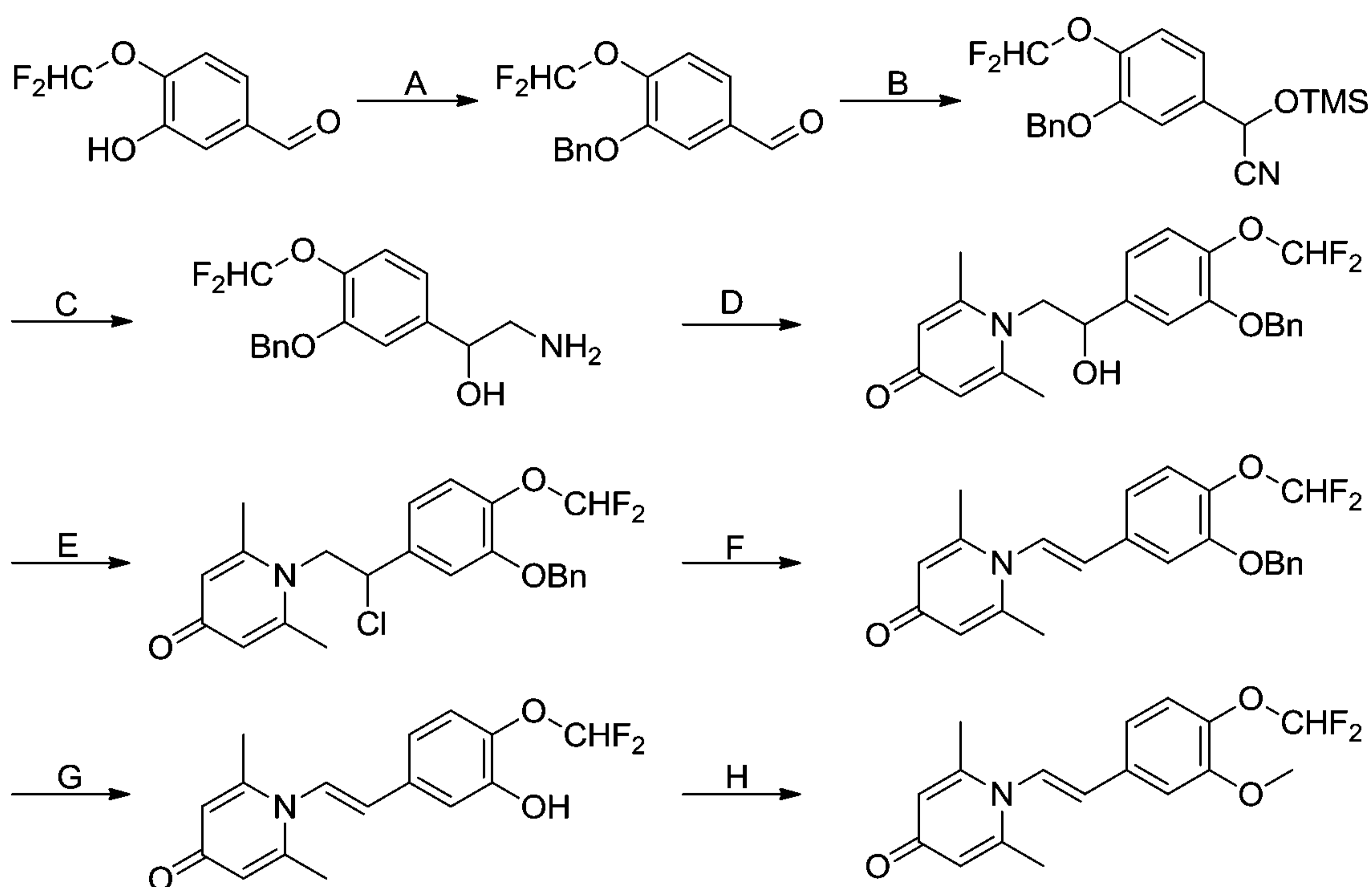
6.91 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.95 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.31-1.21 (m, 1H), 0.62-0.57 (m, 2H), 0.37-0.33 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$  362.2  $[M + H]^+$ .

【0109】 實施例 89



(*E*)-1-(3-甲氧基-4-二氟甲氧基-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



步驟 A：

在室溫下，將 3-羥基-4-二氟甲氧基苯甲醛（2.36 g，12.5 mmol）溶解在 40 mL 乙腈中，依次加入碳酸鉀（3.46 g，25.1 mmol）和溴苄（2.79 g，16.3 mmol），然後在氮氣保護下，升溫到 80 °C 攪拌 3 小時。反應結束後，加入 30 mL 飽和氯化鈉水溶液，用二氯甲烷萃取（3×120 mL），合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾，柱層析純化得 3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛（3.30 g，95%）。

步驟 B：

將 3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛 (3.30 g, 11.9 mmol) 溶解在 30 mL 二氯甲烷中，在冰浴下，依次加入三乙胺 (2.40 g, 23.7 mmol) 和三甲基矽氧基乙腈 (3.53 g, 35.6 mmol)，氮氣保護下室溫攪拌 16 小時。反應結束後直接旋乾得 2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-三甲基矽氧基乙腈，直接用於下一步反應。

#### 步驟 C：

將化合物 2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-三甲基矽氧基乙腈 (4.47 g, 11.9 mmol) 溶解在 40 mL 無水四氫呋喃中，在冰浴下，分批加入四氫鋁鋰 (1.35 g, 35.6 mmol)，在室溫下攪拌過夜。反應結束後，加入 200 mL 無水四氫呋喃稀釋，依次加入 1.35 mL 水，1.35 mL 15% 的氫氧化鈉水溶液，4.05 mL 水，攪拌半個小時，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾得 2-氨基-1-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基) 乙醇粗產物，直接用於下一步反應。

#### 步驟 D：

將化合物 2-氨基-1-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基) 乙醇 (3.67 g, 11.9 mmol) 溶解在 60 mL 乙醇中，依次加入 2,6-二甲基-4*H*-吡喃-4-酮 (2.19 g, 17.7 mmol)，氫氧化鈉 (708 mg, 17.7 mmol) 和水 (10 mL)，在氮氣保護下，升溫到 60°C 下攪拌 16 小時。反應結束後，將反應液旋乾，柱層析純化得 1-(2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-羥乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (2.3 g, 47%)。LC-MS  $m/z$  416.2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 步驟 E：

將化合物 1-(2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-羥乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (2.3 g, 5.3 mmol) 溶解在 80 mL 三氯甲烷中，加熱到 90 °C，隨後加入氯化亞砷 (3 mL)，在 90 °C 攪拌 15 分鐘。反應結束後，直接旋乾得 1-(2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-氯乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮粗產物 (2.15 g, 93%)。LC-MS  $m/z$  434.2 [M + H]<sup>+</sup>.

## 步驟 F：

將化合物 1-(2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-氯乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (2.15 g, 5.0 mmol) 溶解在 40 mL 乙醇中，依次加入氫氧化鈉 (1.2 g, 30 mmol) 和水 (15 mL)，在氮氣保護下，升溫到 90 °C 下攪拌 16 小時。反應結束後，旋乾，純化得 (E)-1-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (1.5 g, 75%)。LC-MS: m/z 398.2 [M + H]<sup>+</sup>。

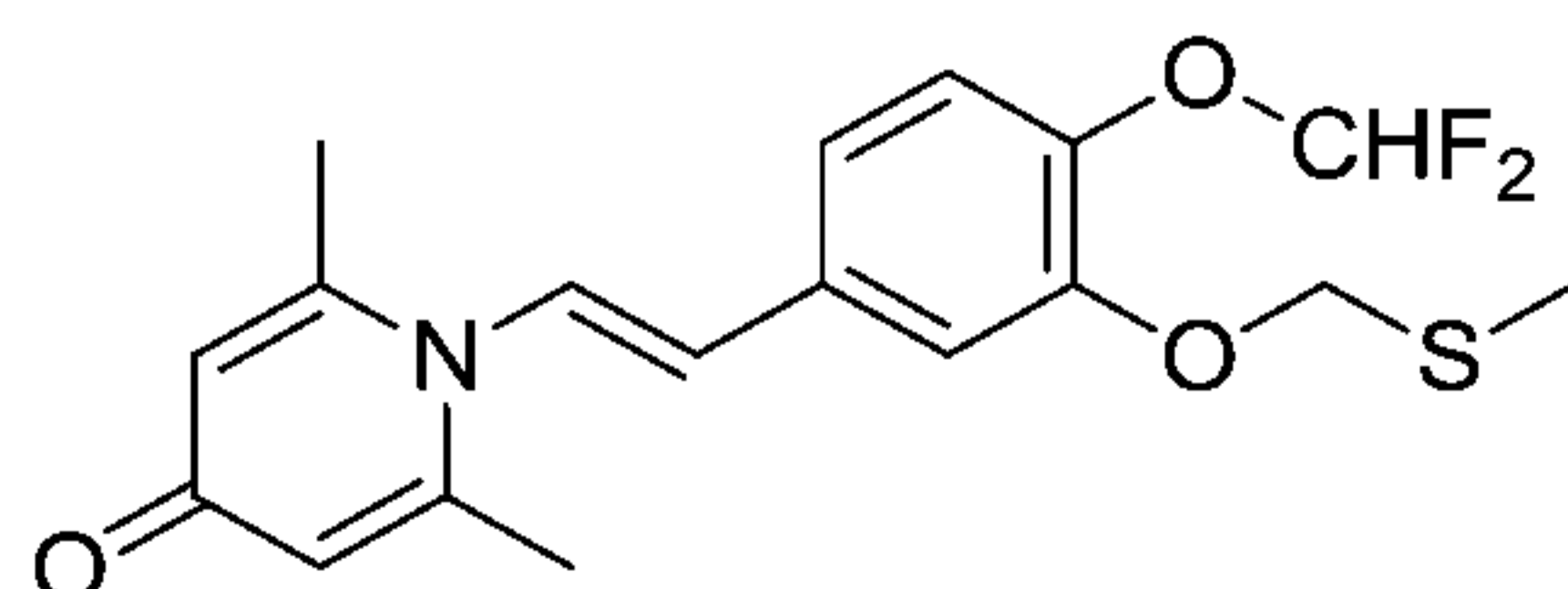
## 步驟 G：

將化合物 (E)-1-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (400 mg, 1.0 mmol) 溶解在 100 mL 無水二氯甲烷中，在冰浴下，緩慢滴加四氯化鈦 (1 M, 2 mL, 2.0 mmol)，在室溫下攪拌過夜。反應結束後，旋乾，純化得 (E)-1-(3-羥基-4-二氟甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (50 mg, 16%)。LC-MS: m/z 308.2 [M + H]<sup>+</sup>。

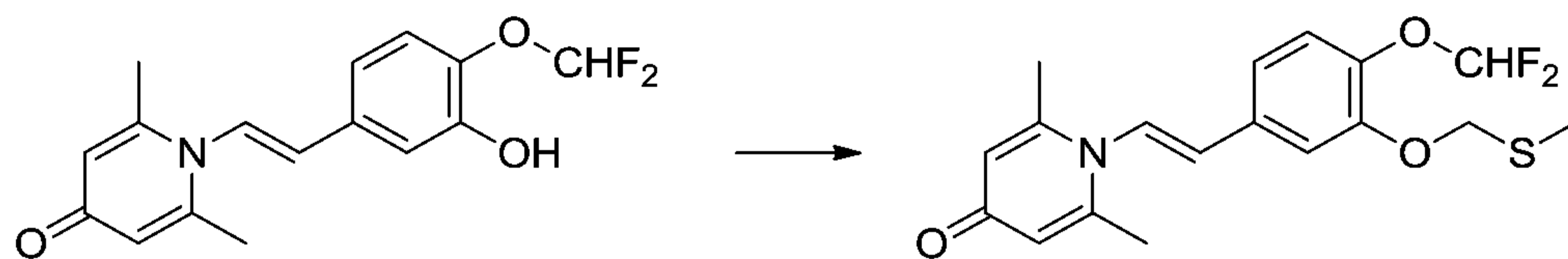
## 步驟 H：

將化合物 (E)-1-(3-羥基-4-二氟甲氧基-苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (50 mg, 0.16 mmol) 溶於 5 mL 乙腈中，再加入碘甲烷 (30 mg, 0.21 mmol) 和碳酸鉀 (90 mg, 0.65 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 2 小時。反應結束後，將反應液過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (E)-1-(3-甲氧基-4-二氟甲氧基-苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (38 mg, 產率 71%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.59 (t, *J*<sub>H-F</sub> = 74.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), , 2.31 (s, 6H); LC-MS: m/z 322.2 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0110】 實施例 90

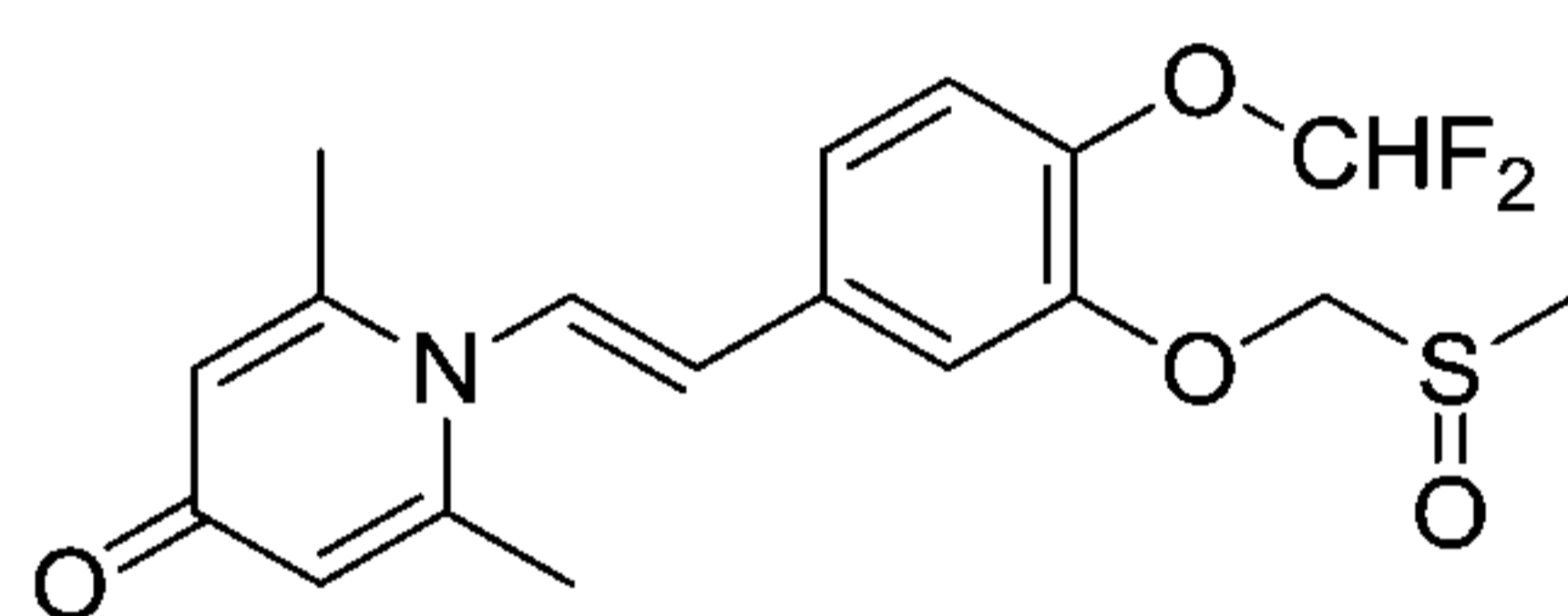


(*E*)-1-(3-甲硫甲氧基-4-二氟甲氧基-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮  
 具體反應方程式如下所示：



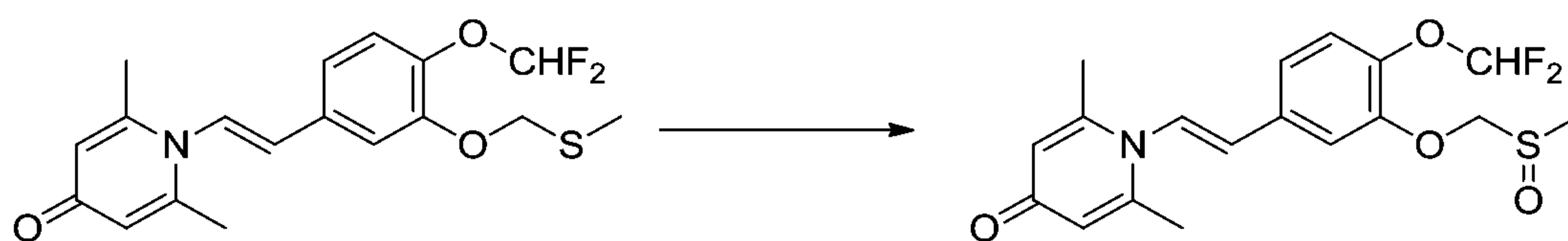
將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-二氟甲氧基-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (35 mg, 0.11 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入氯甲基甲硫醚 (22 mg, 0.23 mmol) 和碳酸銨 (150 mg, 0.46 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌 1 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-甲硫甲氧基-4-二氟甲氧基-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (30 mg, 產率 71%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24-7.22 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.76 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.59 (t, *J*<sub>H-F</sub> = 74.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.29 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 368.4 [M + H]<sup>+</sup>.

【0111】 實施例 91



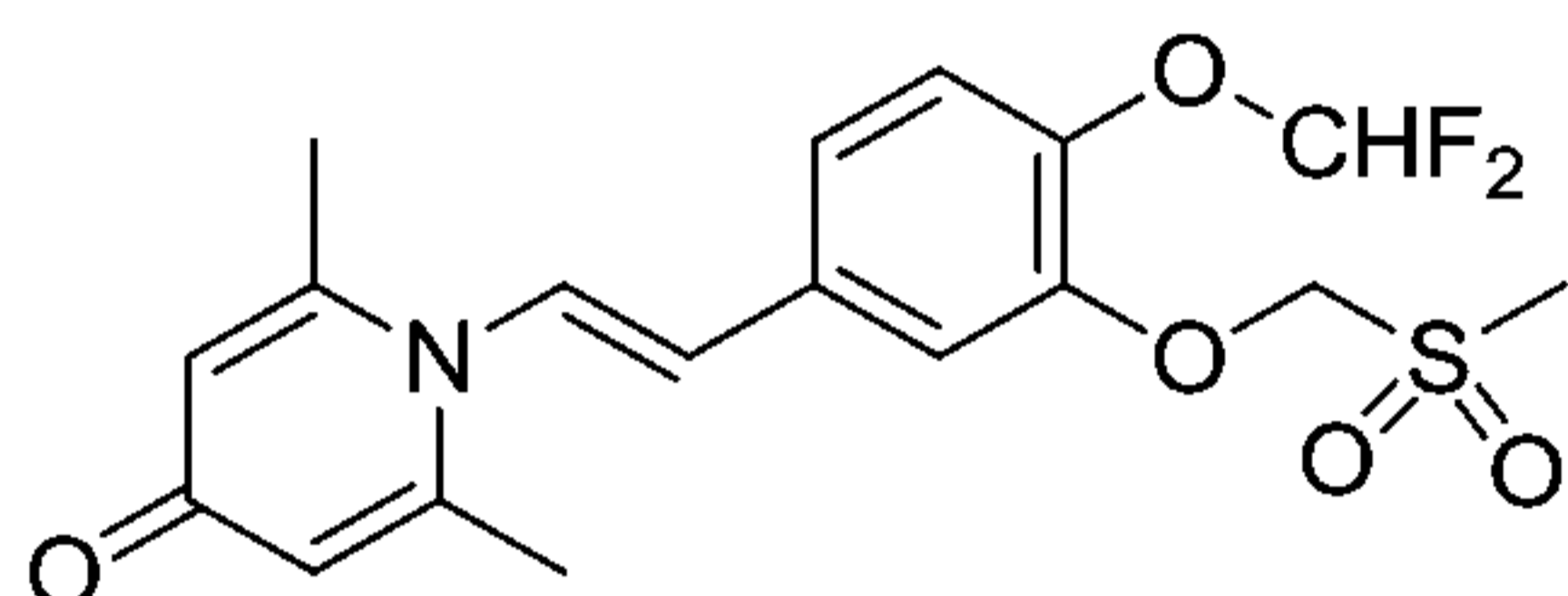
(*E*)-1-(3-甲基亞磺甲氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



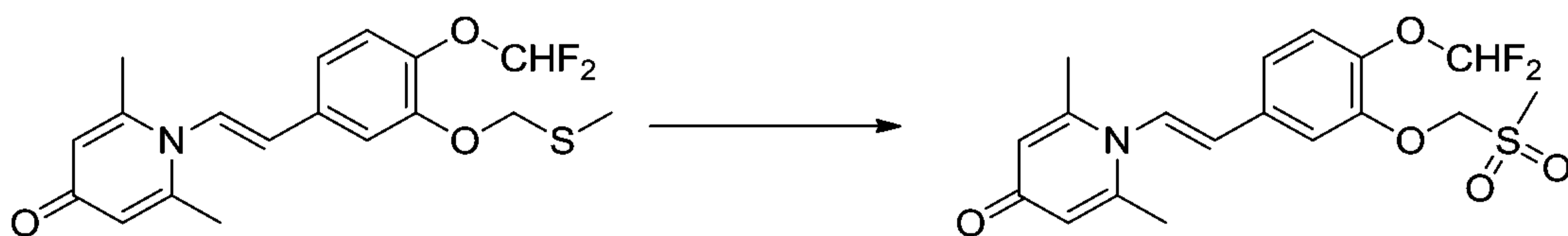
將化合物 (*E*)-1-(3-甲硫甲氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (78 mg, 0.21 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (39 mg, 0.19 mmol)，室溫攪拌 2 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-甲基亞砷甲氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (64 mg, 產率 78%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.80 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 6.64 (t, *J*<sub>H-F</sub> = 73.6 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.52 (s, 6H); LC-MS: *m/z* 384.0 [M + H]<sup>+</sup>.

【0112】 實施例 92



(*E*)-1-(3-甲基砷甲氧基-4-二氟甲氧基-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：

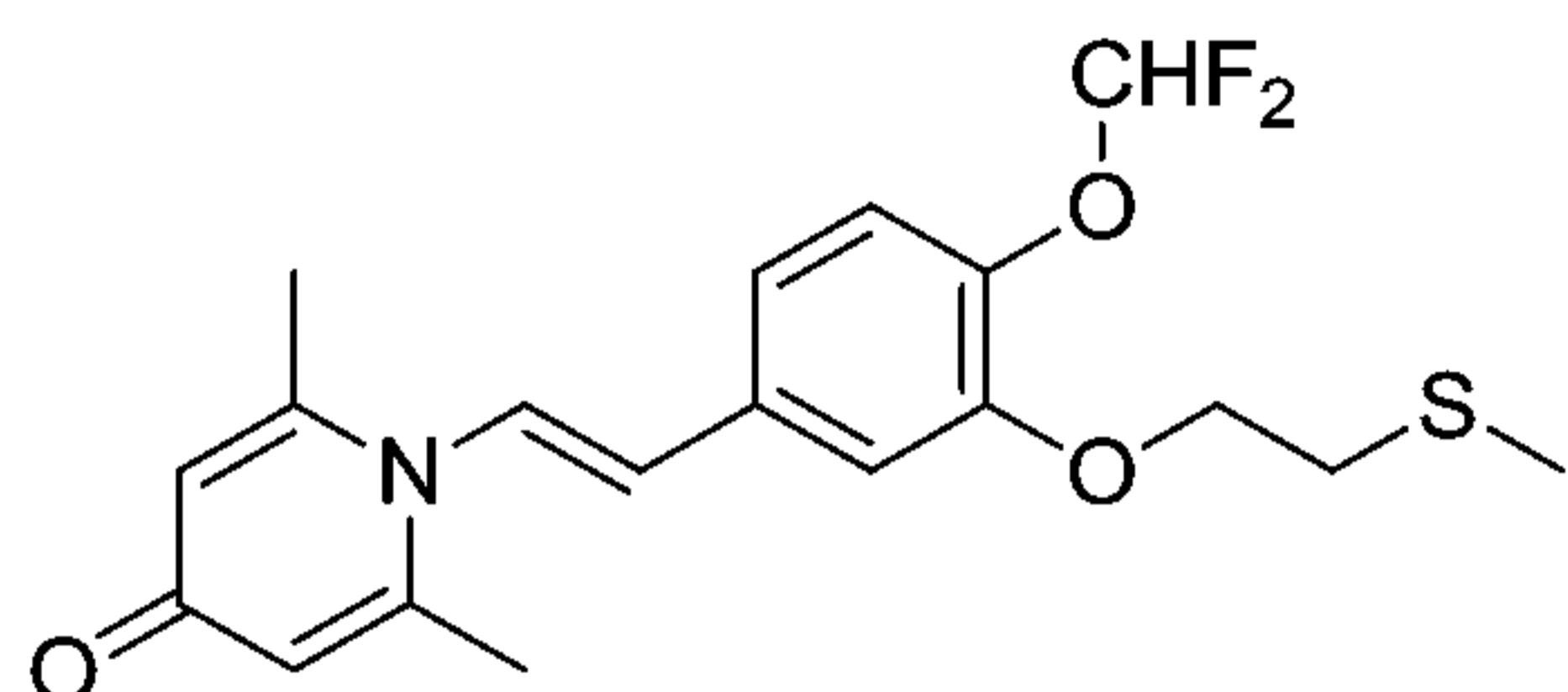


將化合物 (*E*)-1-(3-甲硫基甲氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (78 mg, 0.21 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (128 mg, 0.63 mmol)，室溫攪拌 2 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-甲基砷甲氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (35 mg, 產率 41%，

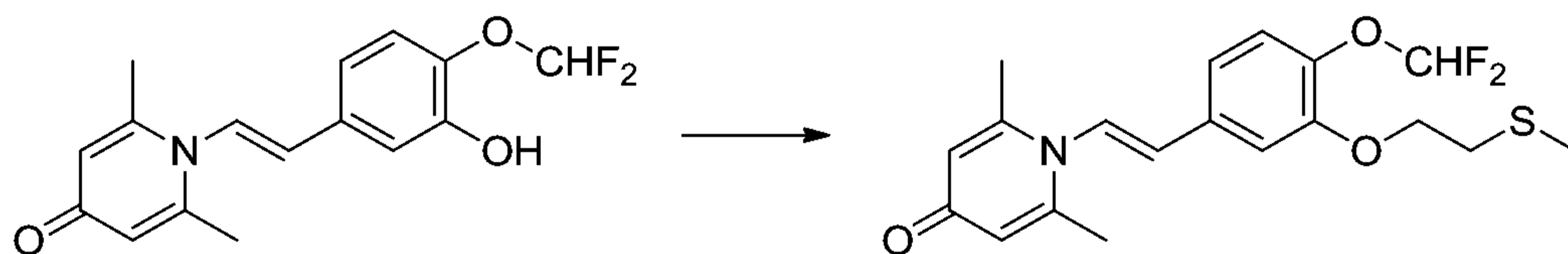


白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.56 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.4$ , 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.91 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 6.79 (t,  $J_{H-F} = 73.6$  Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.49 (s, 6H); LC-MS:  $m/z$  399.9 [M + H]<sup>+</sup>.

【0113】 實施例 93

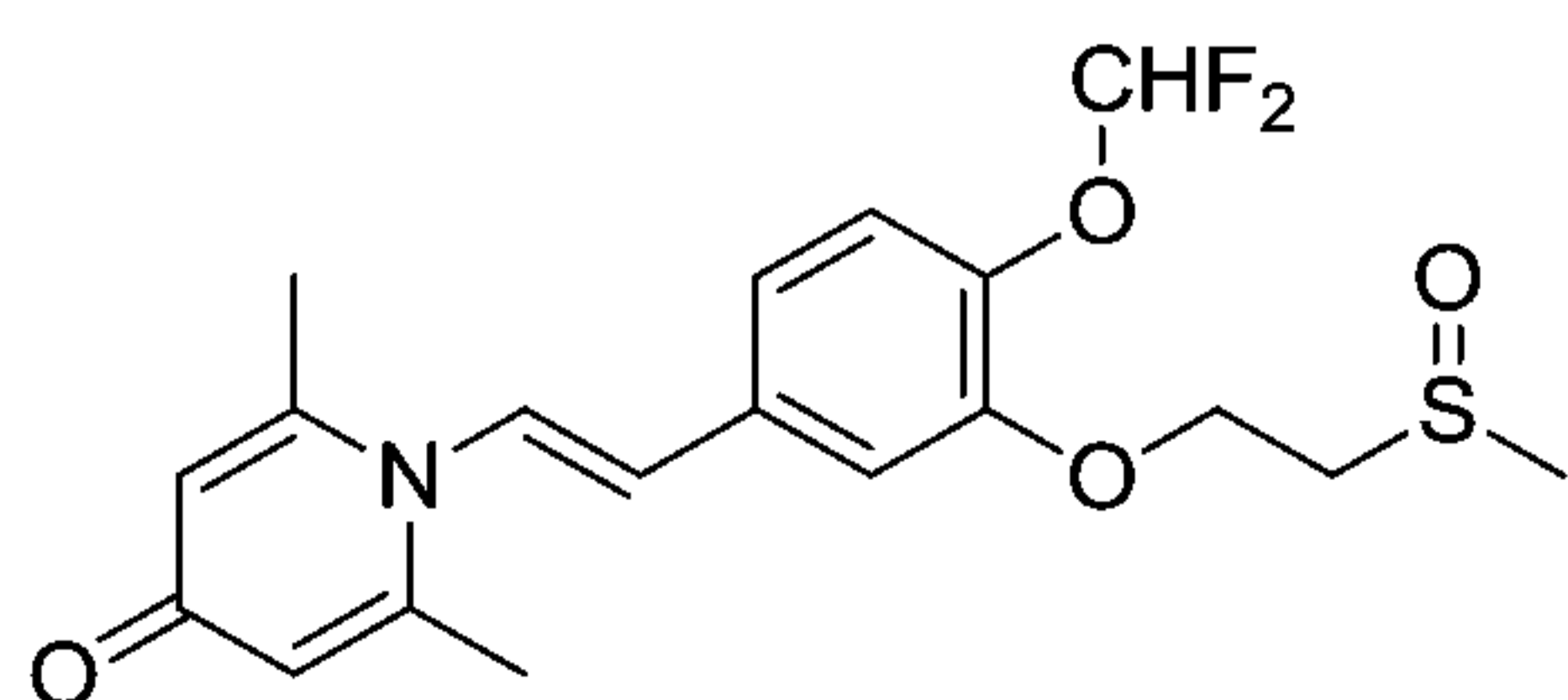


(*E*)-1-(3-甲硫乙氧基-4-二氟甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮  
具體反應方程式如下所示：



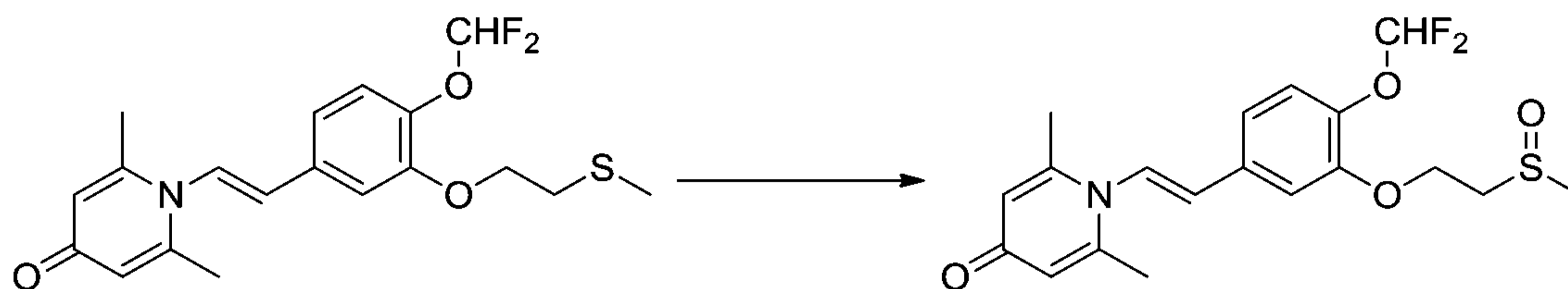
在室溫下，將 (*E*)-1-(4-(二氟甲氧基)-3-羥基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.16 mmol) 溶解在 2 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，依次加入碳酸鉀 (34 mg, 0.24 mmol) 和氯乙基甲硫醚 (36 mg, 0.33 mmol)，然後在氮氣保護下，升溫到 80 °C 攪拌 16 小時。反應結束後，過濾，旋乾，反相 HPLC 純化得 (*E*)-1-(3-甲硫基乙氧基-4-二氟甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (8 mg, 14%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.84 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 6.59 (t,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J_{H-F} = 75.2$  Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.20 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.87 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.16 (s, 3H); LC-MS:  $m/z$  382.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0114】 實施例 94



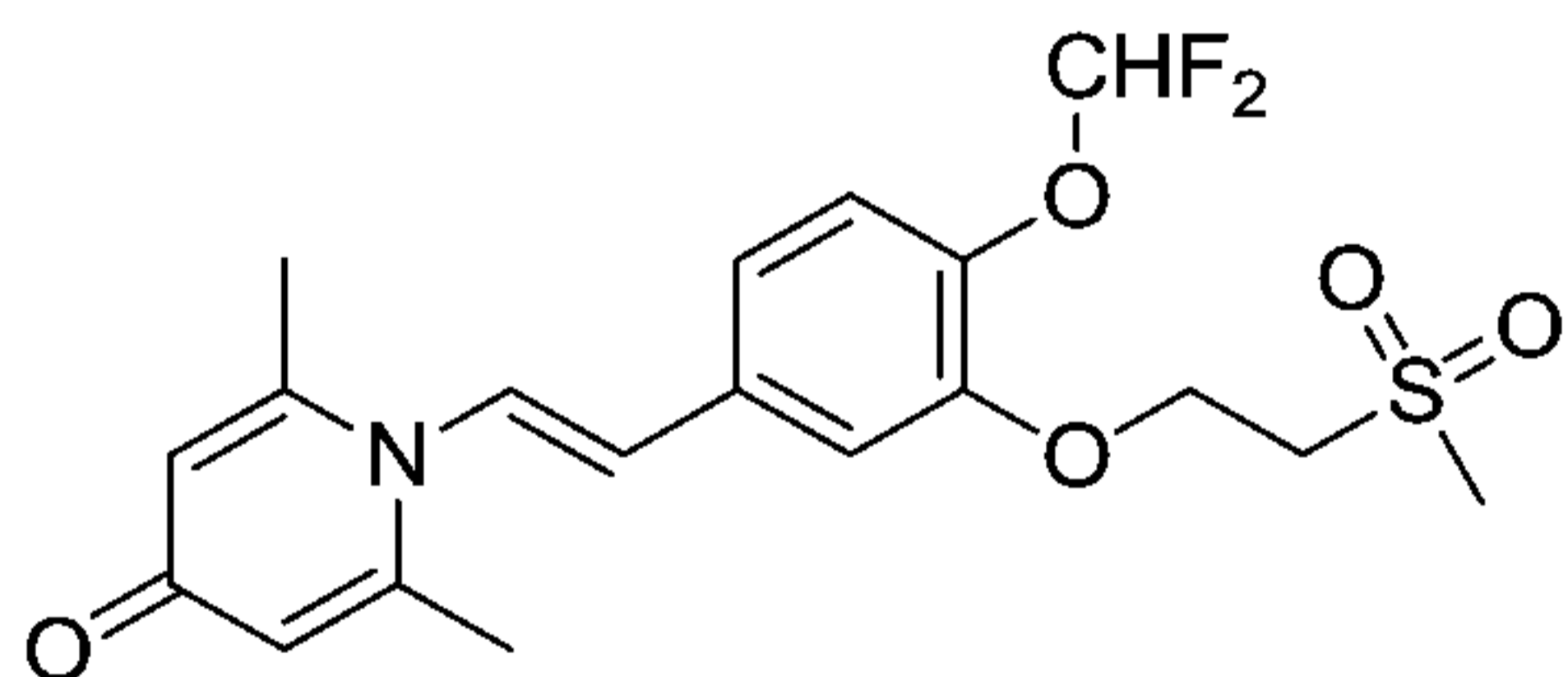
(*E*)-1-(3-甲基亞磺乙氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-  
-酮

具體反應方程式如下所示：



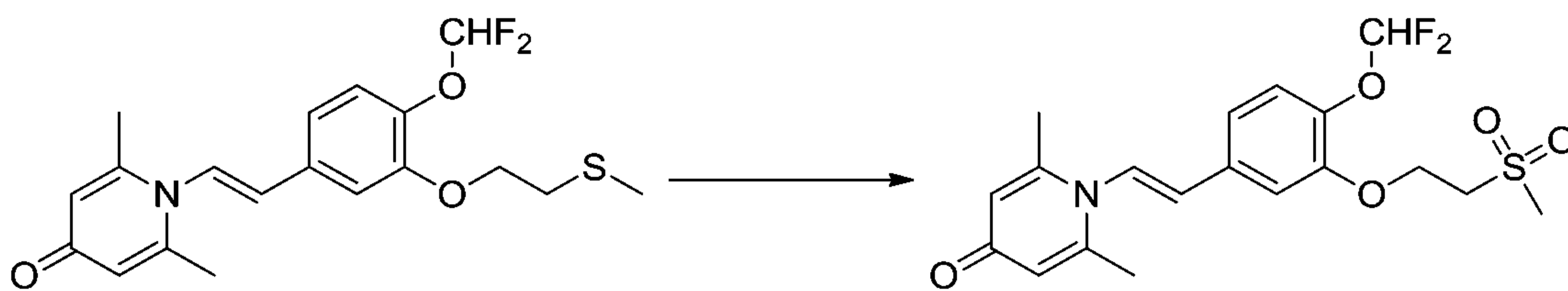
將化合物 (*E*)-1-(3-甲硫乙氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-  
-酮 (55 mg, 0.14 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85% 的間  
氯過氧苯甲酸 (27 mg, 0.13 mmol)，室溫攪拌 2 小時。然後加入 10 mL 飽和  
亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用  
無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-甲基亞磺乙氧  
基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-  
-酮 (16 mg, 產率 28%，  
白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H),  
7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.79 (d, *J* = 14.4 Hz,  
1H), 6.58 (t, *J*<sub>H-F</sub> = 74.0 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.16-  
3.10 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.51 (s, 6H); LC-MS: *m/z* 398.0 [M + H]<sup>+</sup>.

【0115】 實施例 95



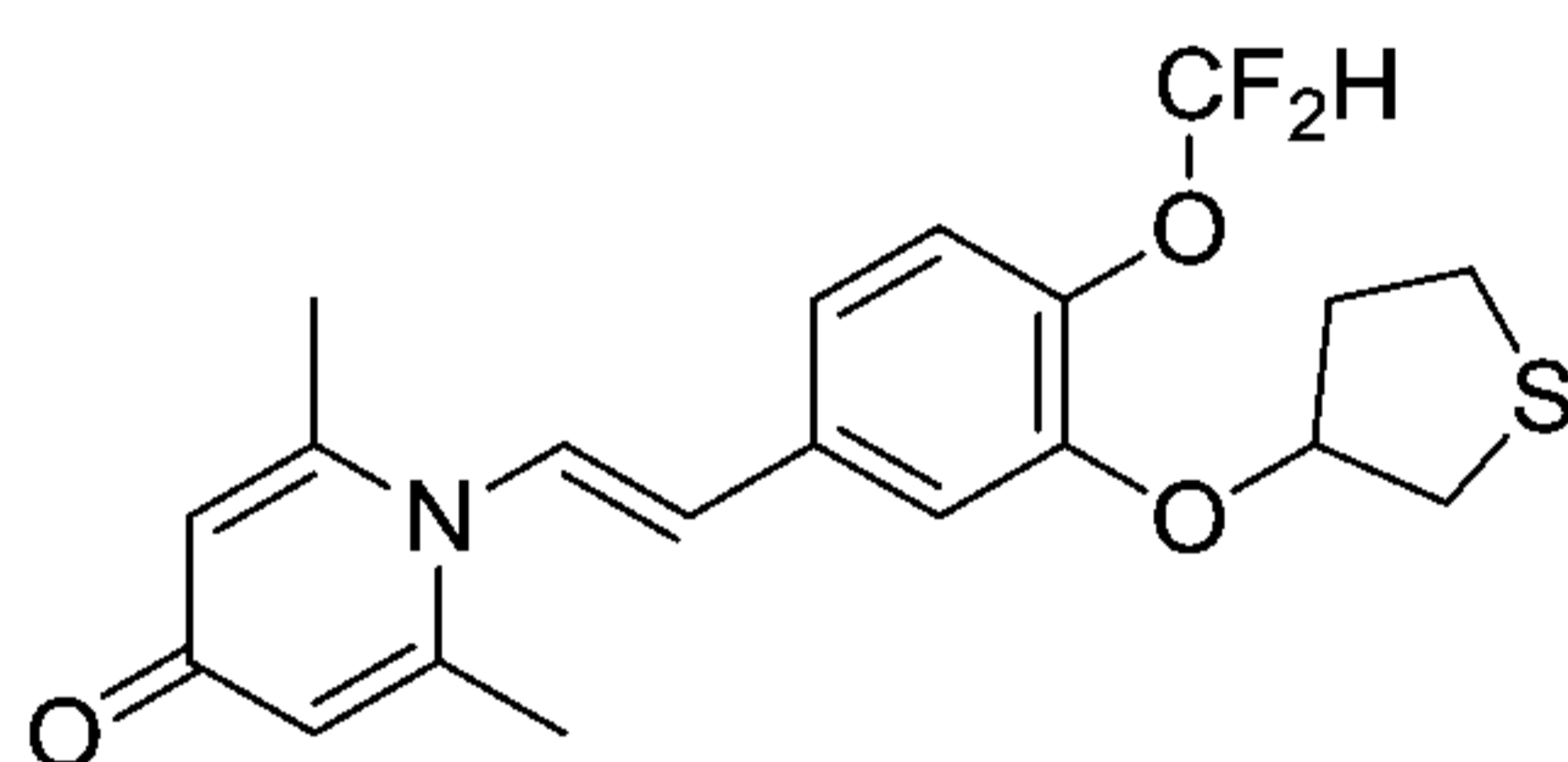
(*E*)-1-(3-甲基磺乙氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-  
-酮

具體反應方程式如下所示：



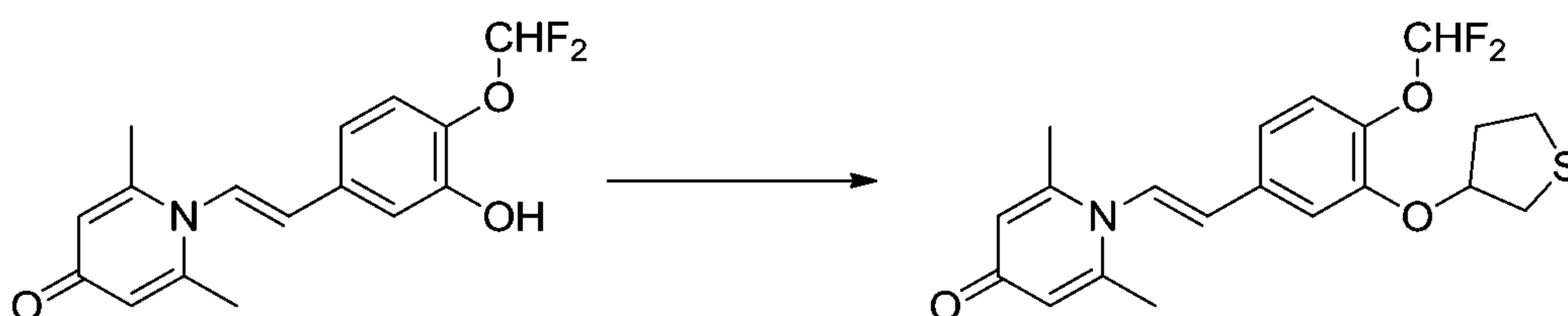
將化合物 (*E*)-1-(3-甲硫乙氧基-4-二氟甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (55 mg, 0.14 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入間氯過氧苯甲酸 (85 mg, 0.42 mmol)，室溫攪拌 2 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-甲基磺乙氧基-4-二氟甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (33 mg, 產率 75%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.04 (s, 2H), 7.00 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.58 (t, *J*<sub>H-F</sub> = 74.4 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.66 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.59 (s, 6H); LC-MS: *m/z* 414.0 [M + H]<sup>+</sup>.

【0116】 實施例 96



(*E*)-1-(3-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-二氟甲氧基)-苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

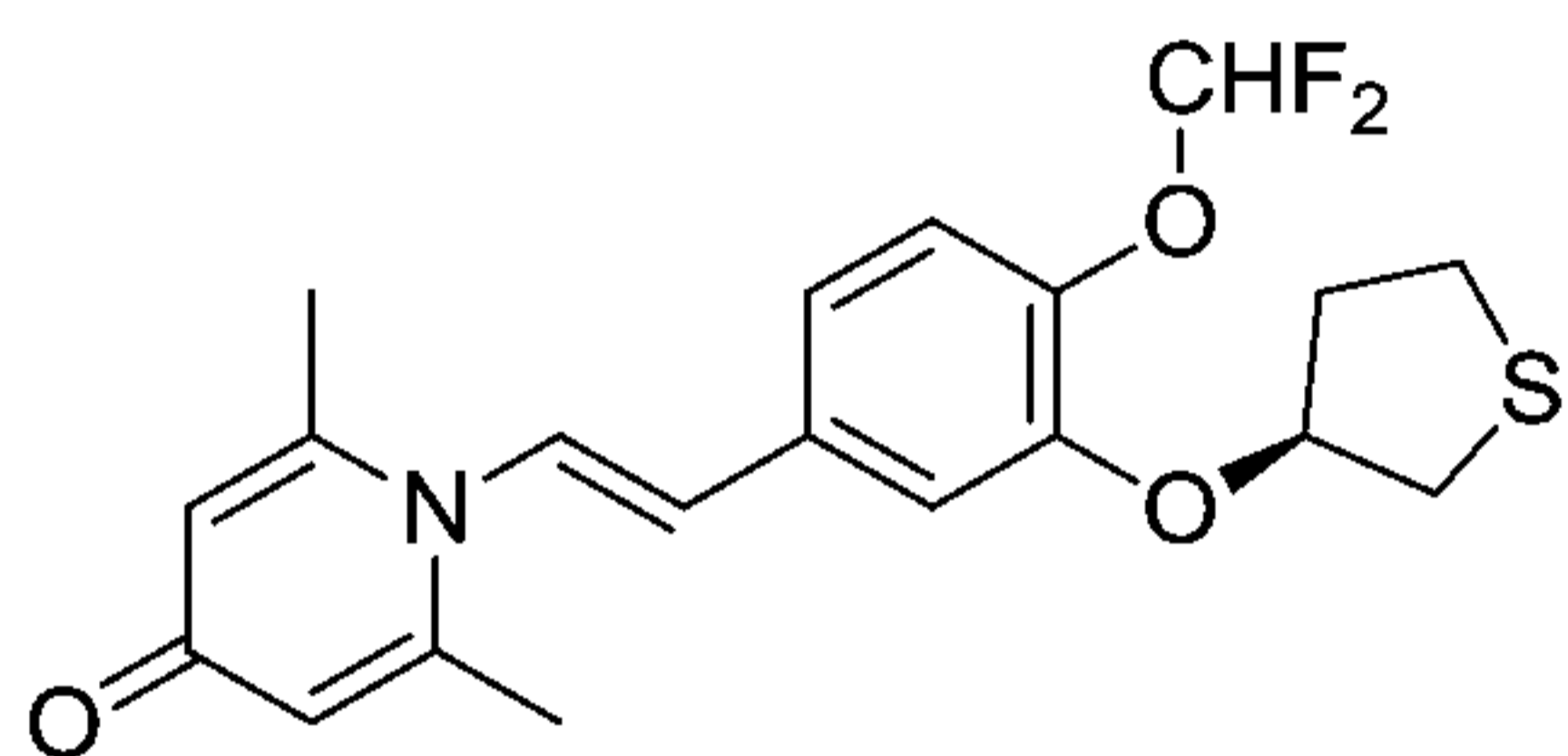
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(3-羟基-4-甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (42 mg, 0.14 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入四氫噻吩-

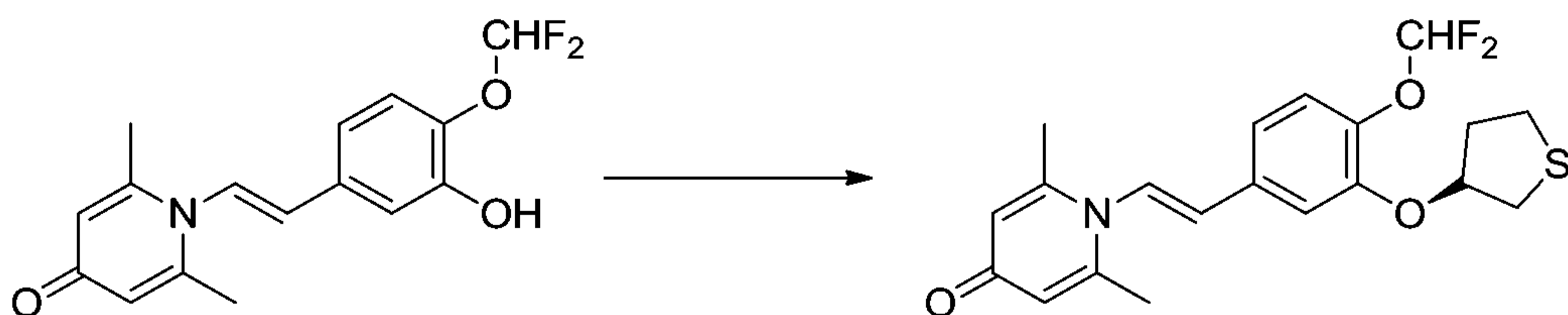
3-基甲磺酸酯 (53 mg, 0.29 mmol) 和碳酸銨 (95 mg, 0.29 mmol), 氮氣保護下於 80 °C 攪拌 1 小時。反應結束後, 加入 10 mL 飽和食鹽水, 用二氯甲烷萃取 (3×10 mL), 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥。過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 (*E*)-1-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (30 mg, 產率 54%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.79 (t, *J*<sub>H-F</sub> = 75.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.36-5.32 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 2.10-2.01 (m, 1H); LC-MS: *m/z* 394.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0117】 實施例 97



(*S,E*)-1-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

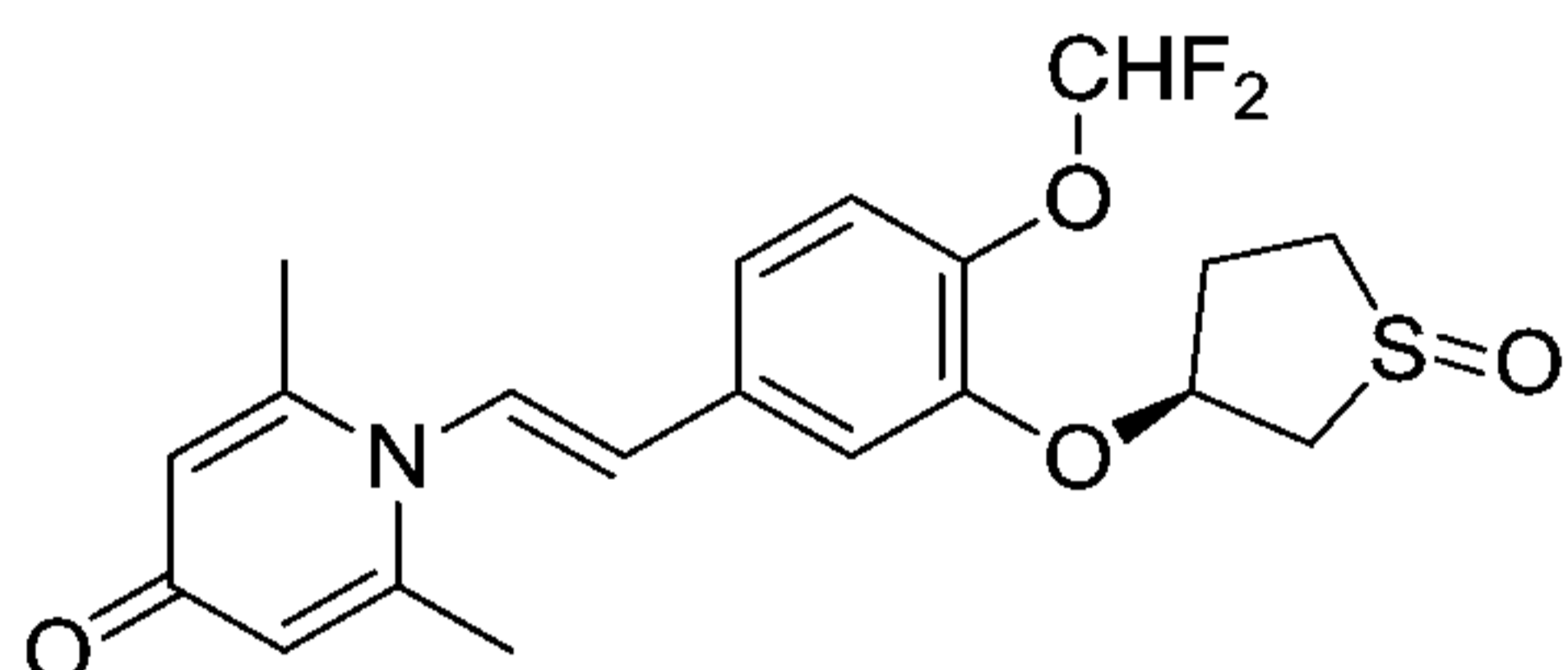
具體反應方程式如下所示：



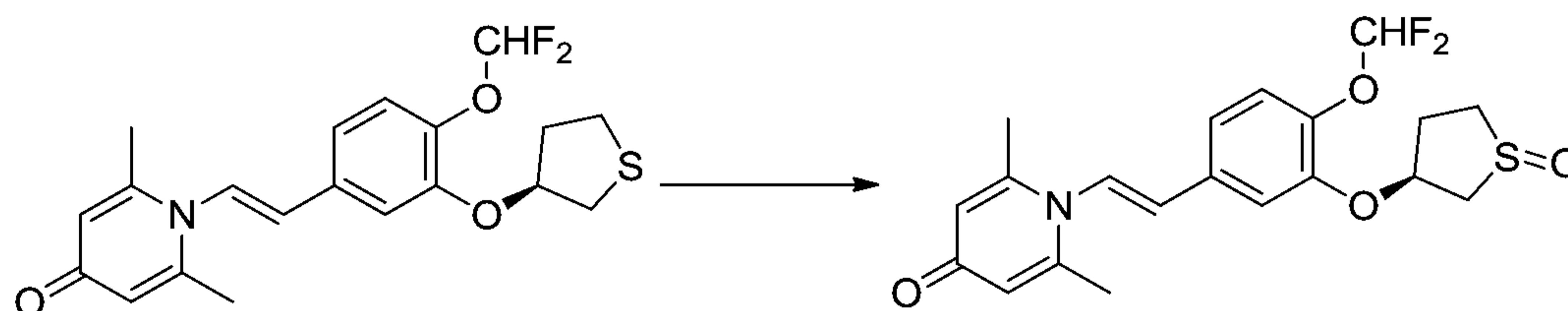
將化合物 (*E*)-1-(3-羥基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (50 mg, 0.15 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中, 再加入 (*R*)-四氫噻吩-3-基甲磺酸酯 (53 mg, 0.29 mmol) 和碳酸銨 (95 mg, 0.29 mmol), 氮氣保護下於 80 °C 攪拌過夜。反應結束後, 加入 10 mL 飽和食鹽水, 用二氯甲烷萃取 (3×10 mL), 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥。過濾, 旋乾,

反相 HPLC 製備得 (*S,E*)-1-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-二氟甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (10 mg, 產率 17%, 淡黃色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.61 (t, *J*<sub>H-F</sub> = 74.8 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.21-5.16 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.11-2.02 (m, 1H); LC-MS: *m/z* 394.2 [M + H]<sup>+</sup>.

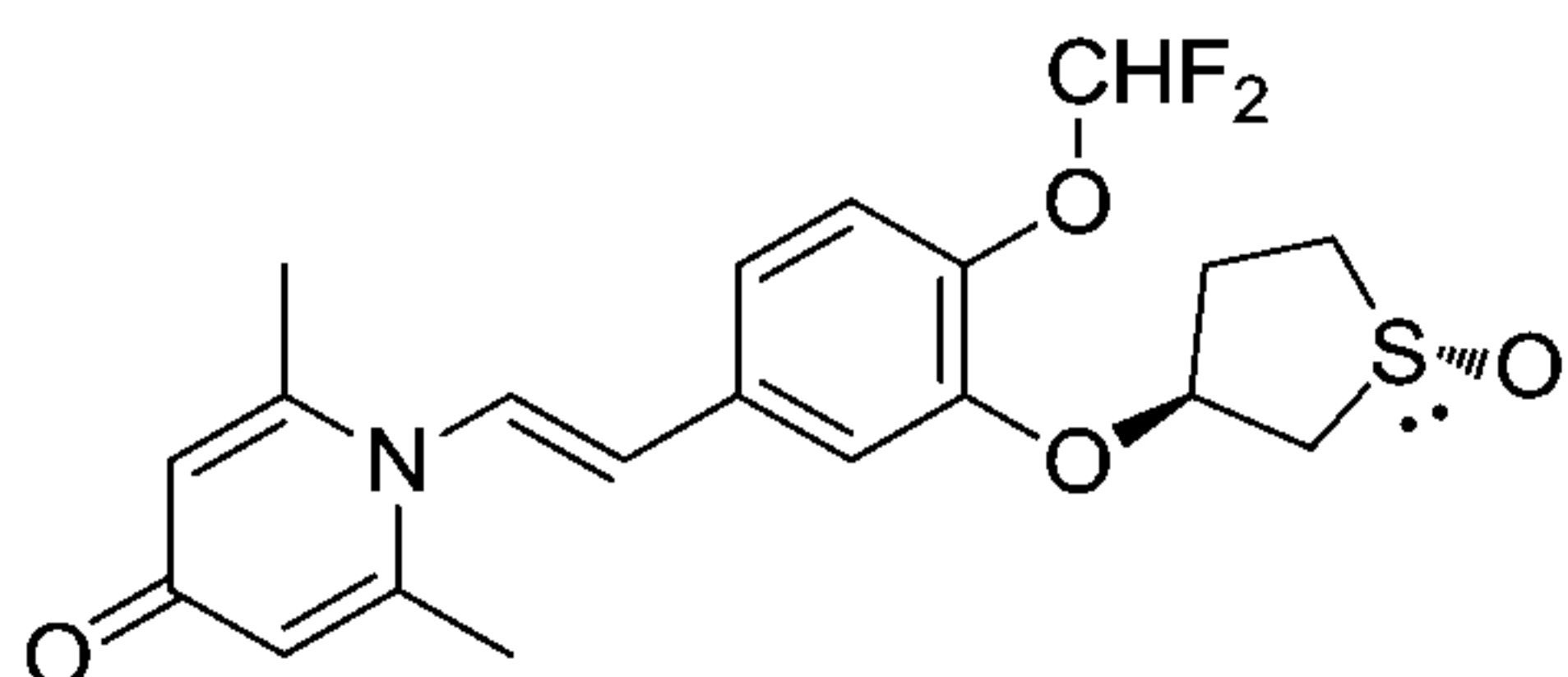
【0118】 實施例 98



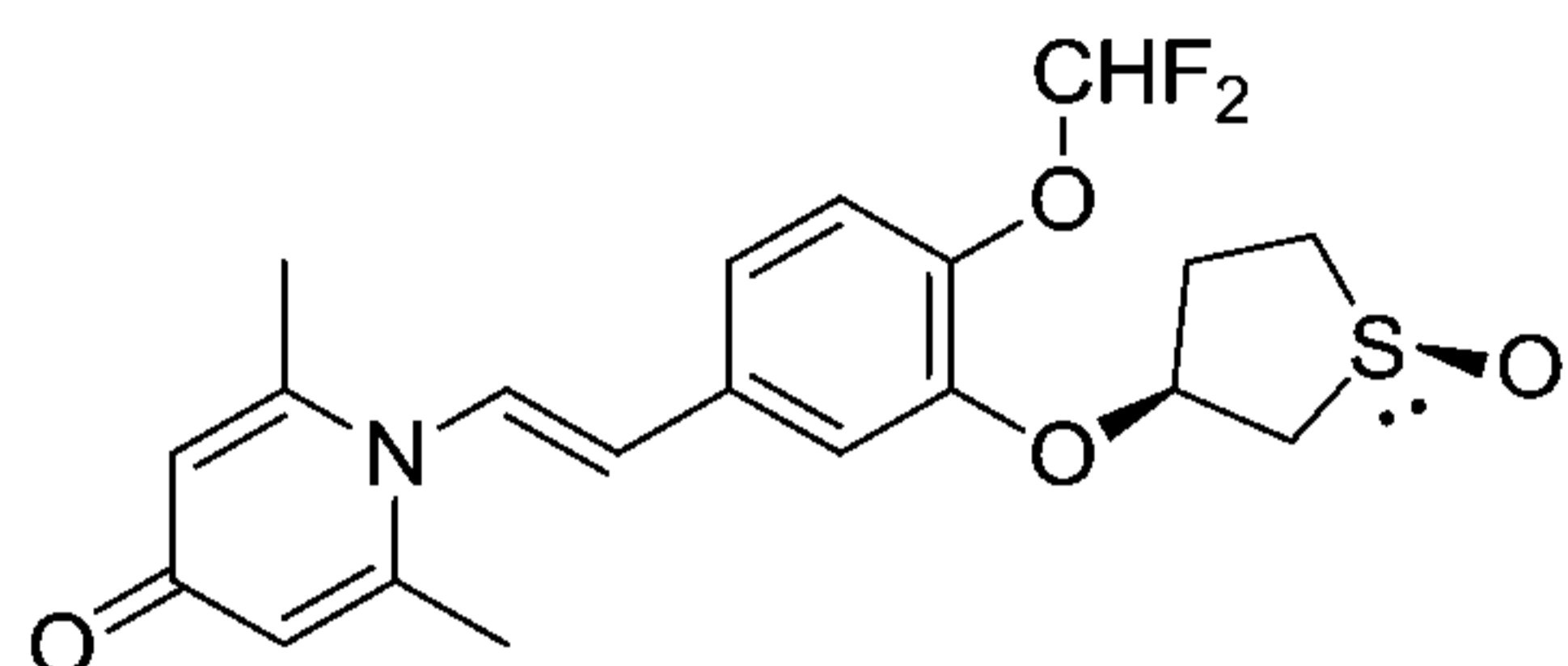
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(3-(3-(4-(2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮)-2-(二氟甲氧基)苯乙炔基)-2-(二氟甲氧基)苯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (103 mg, 0.26 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (48 mg, 0.24 mmol)，0 °C 攪拌 2 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 1-(*E*)-4-二氟甲氧基-3-((*S*)-1-氧化四氫噻吩-3-基)氧基)苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮的一對非對映異構體，如下所示：

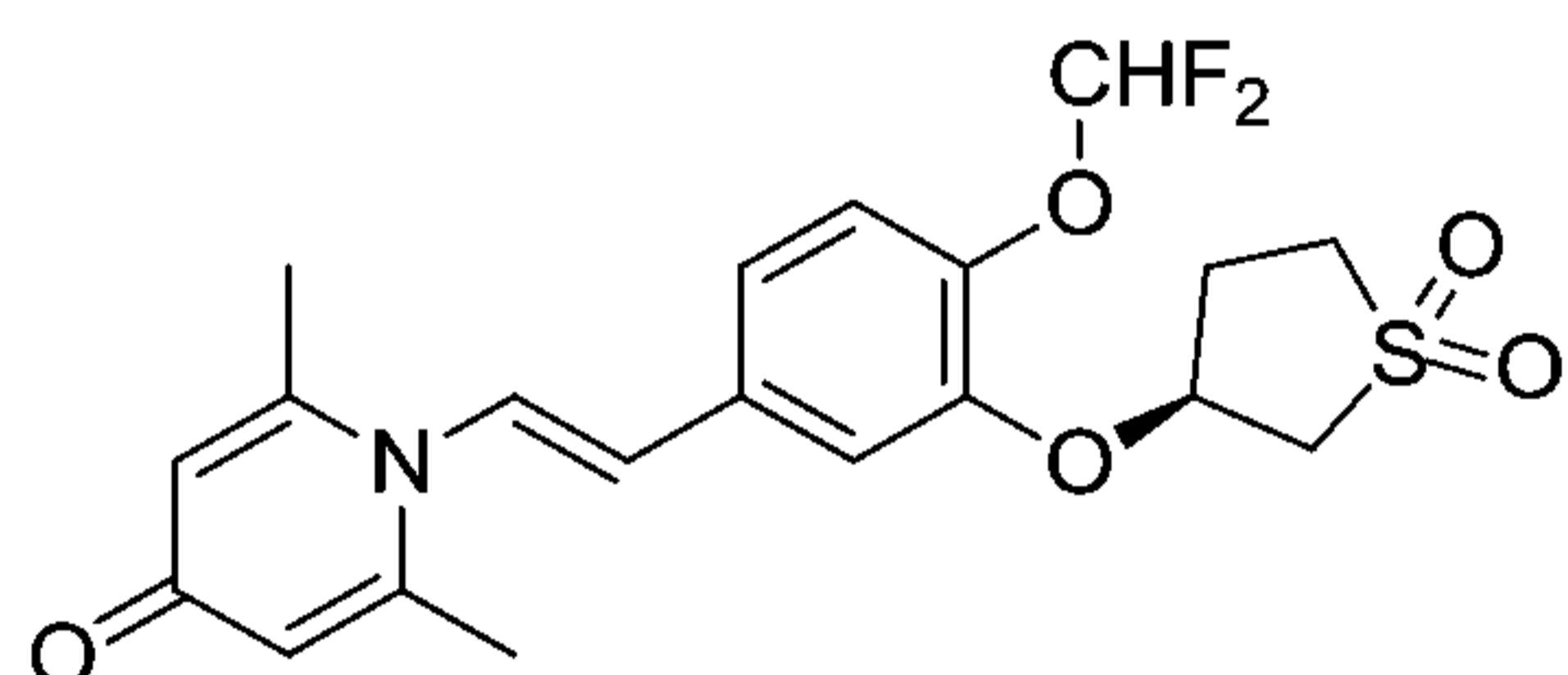


(42 mg, 產率 39%, 淡黃色油狀物)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.81 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 6.80 (t,  $J_{\text{H-F}} = 72.4$  Hz, 1H), 5.46-5.38 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.33-3.17 (m, 3H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.54 (s, 6H), 2.41-2.32 (m, 1H); LC-MS:  $m/z$  410.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .



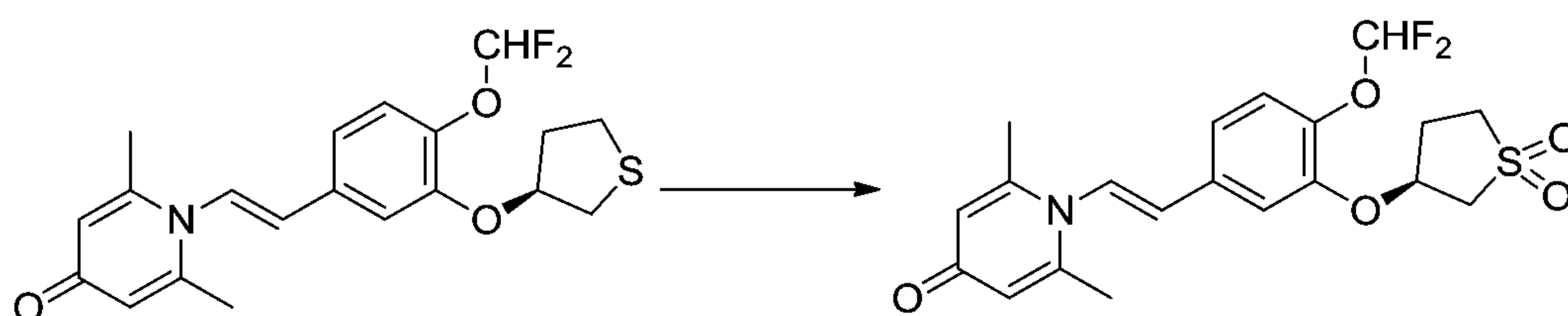
(30 mg, 產率 28%, 淡黃色油狀物)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.82 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 6.48 (t,  $J_{\text{H-F}} = 73.6$  Hz, 1H), 5.58-5.53 (m, 1H), 3.60 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 15.2, 4.8$  Hz, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.51 (s, 6H); LC-MS:  $m/z$  410.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### 【0119】 實施例 99



(*S,E*)-1-(3-(1,1-二氧化四氫噻吩-3-基)氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

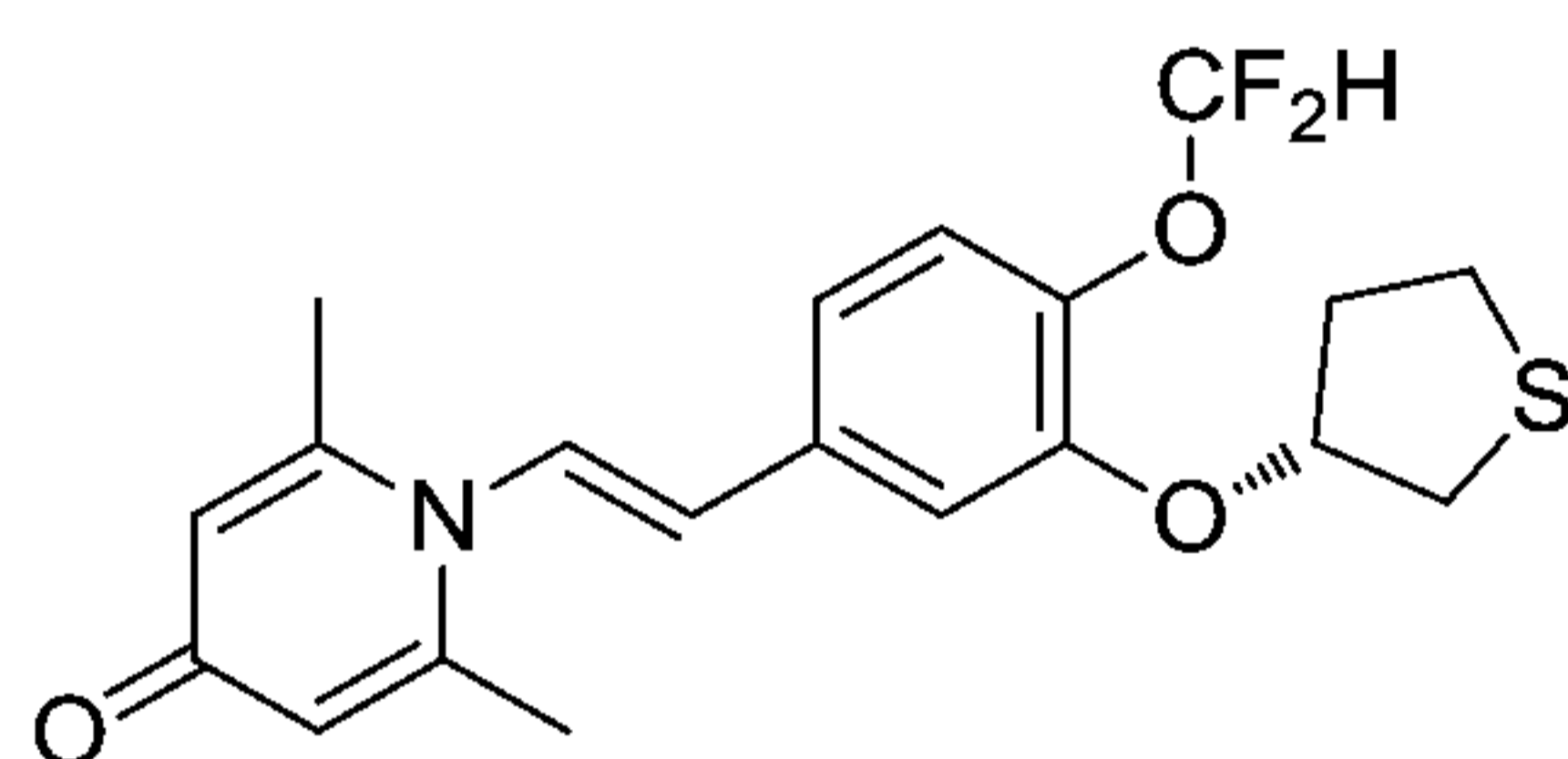
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-1-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-甲氧基)-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (55 mg, 0.14 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再

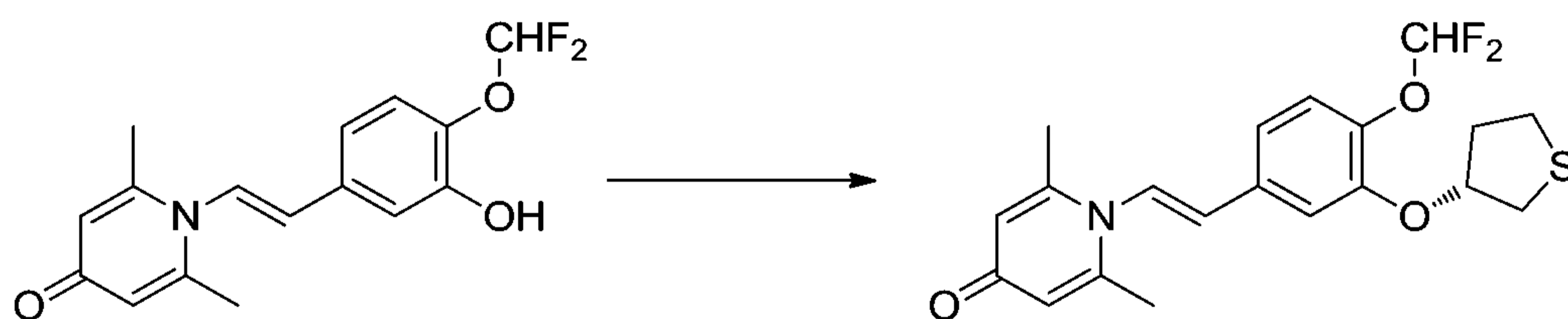
加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (85 mg, 0.42 mmol)，室溫攪拌 3 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (S,E)-1-(3-(1,1-二氧化四氫噻吩-3-基)氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (52 mg, 產率 86%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 14.0, Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.81 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.60 (t, *J*<sub>H-F</sub> = 73.6 Hz, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 3H), 3.27-2.21 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.53 (s, 6H); LC-MS *m/z* 426.0 [M + H]<sup>+</sup>.

【0120】 實施例 100



(R,E)-1-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

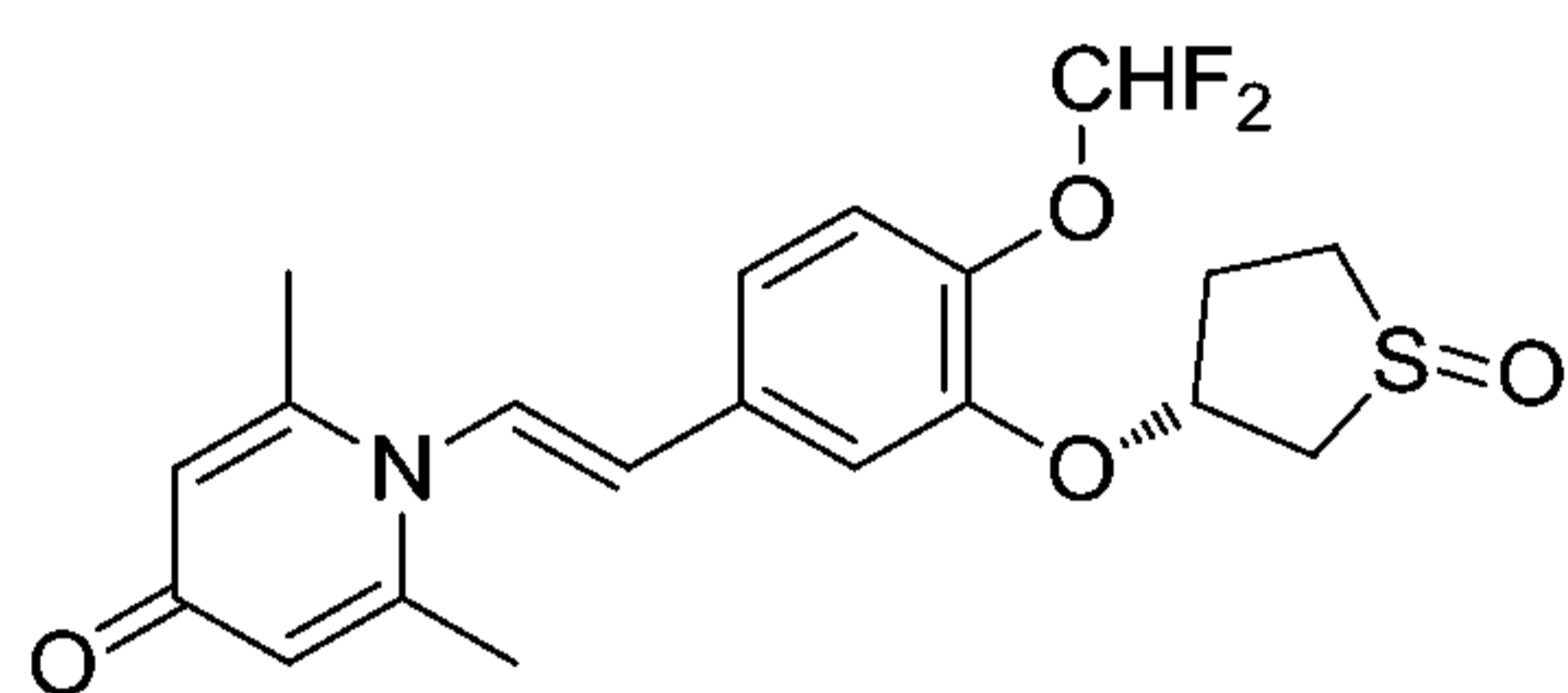
具體反應方程式如下所示：



將化合物 (E)-1-(3-羥基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (200 mg, 0.58 mmol) 溶於 10 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入 (S)-四氫噻吩-3-基甲磺酸酯 (212 mg, 1.16 mmol) 和碳酸銻 (758 mg, 2.3 mmol)，氮氣保護下於 80 °C 攪拌過夜。反應結束後，加入 20 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×20 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (R,E)-1-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯

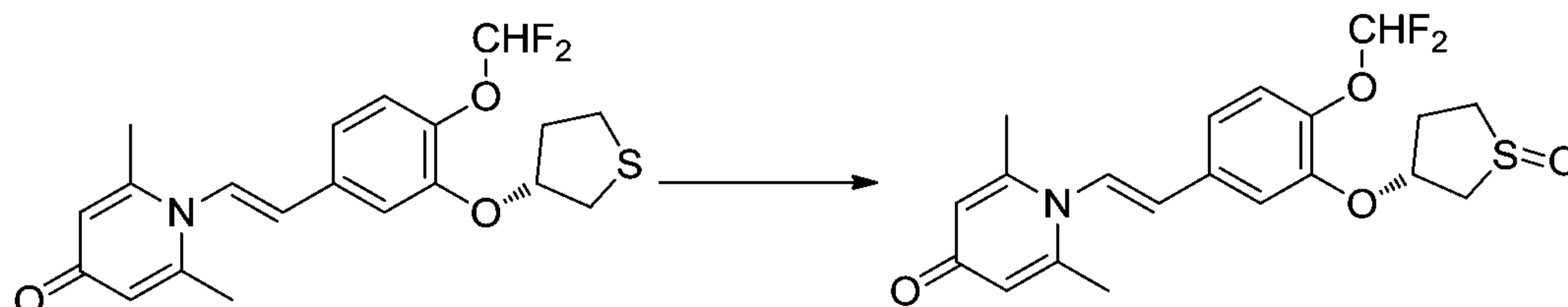
基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮(30 mg, 產率 13%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.4 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6.60 (m, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.63 (t, *J* = 74.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.21-5.16 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.11-2.02 (m, 1H); LC-MS *m/z* 394.0 [M + H]<sup>+</sup>.

【0121】 實施例 101



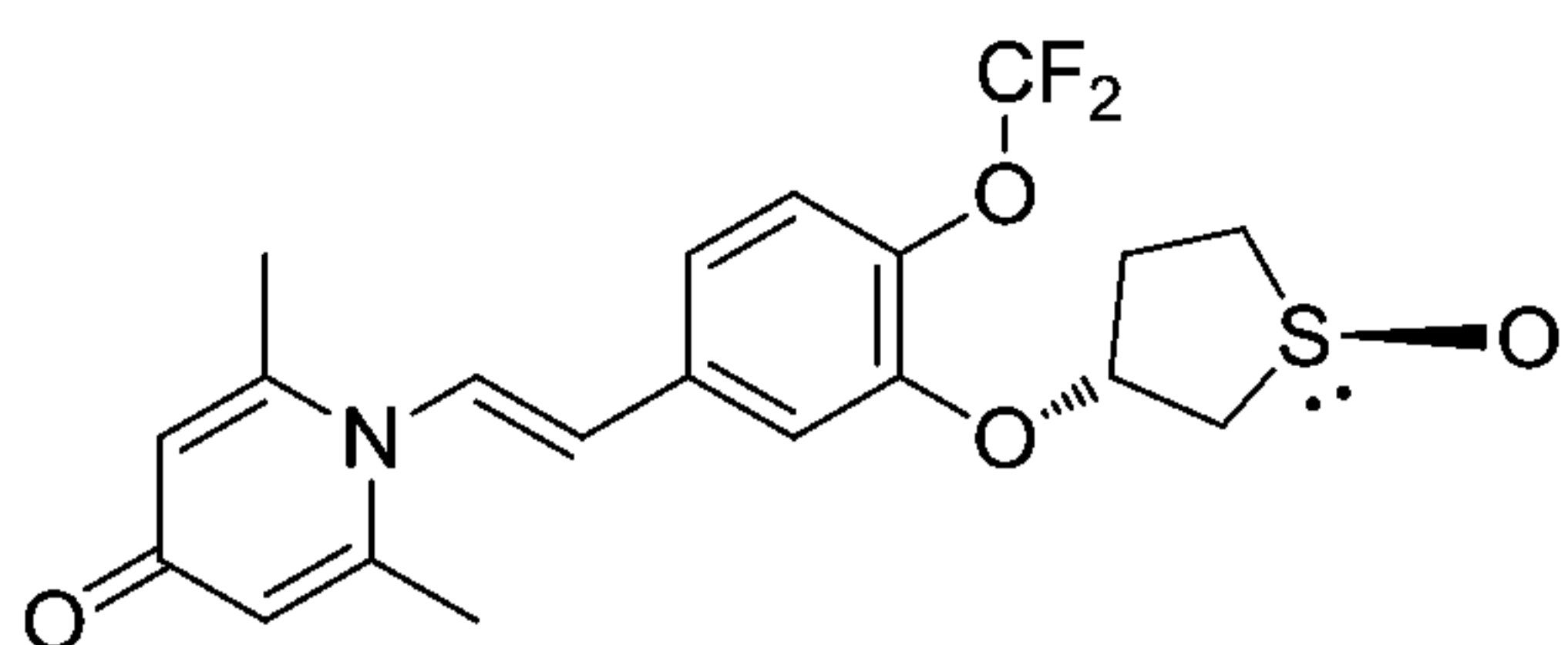
1-((*E*)-4-二氟甲氧基-3-(((3*R*)-1-氧化四氫噻吩-3-基)氧基)苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：

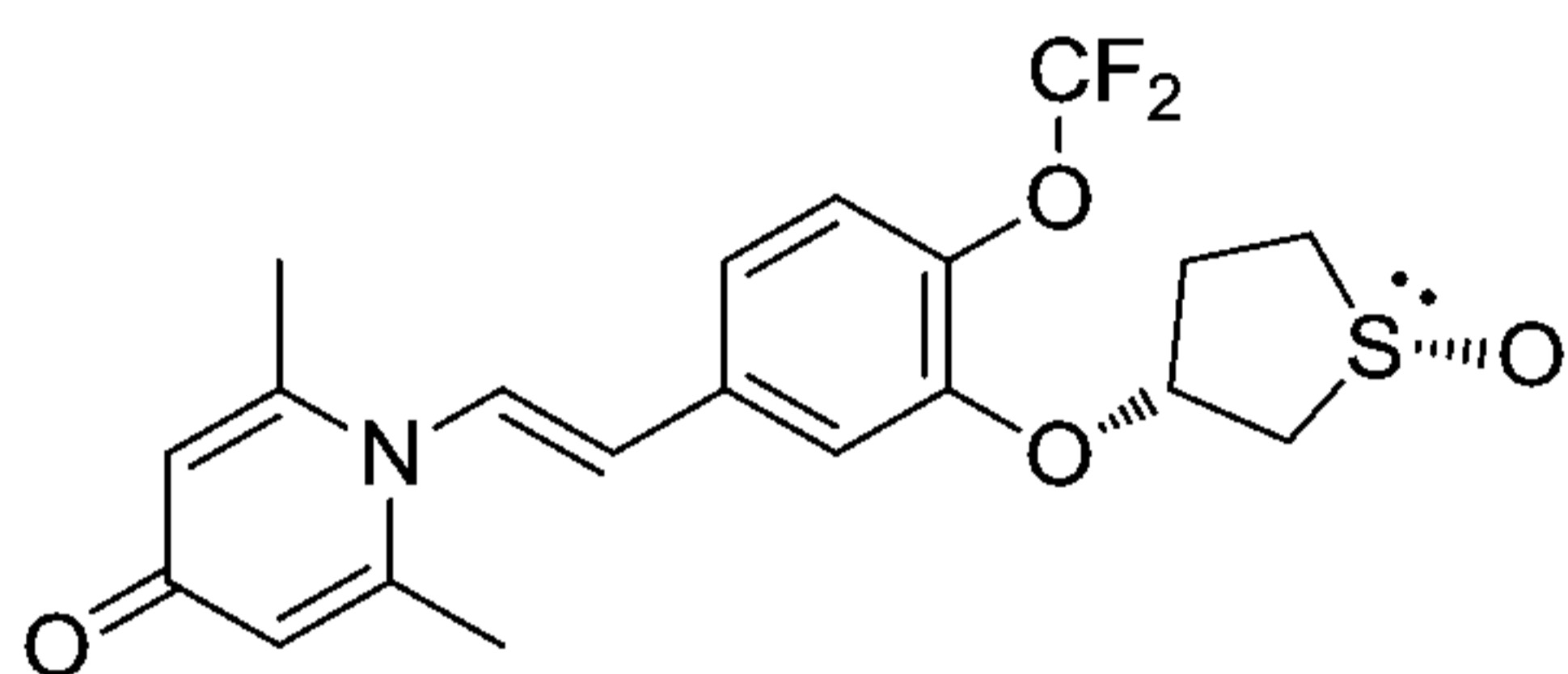


將化合物 (*R,E*)-1-(3-((3*R*)-1-氧化四氫噻吩-3-基)氧基-4-二氟甲氧基苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(55 mg, 0.14 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中, 再加入 85% 的間氯過氧苯甲酸(26 mg, 0.13 mmol), 0 °C 攪拌 3 小時。然後加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘, 用二氯甲烷萃取(3×10 mL), 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥。過濾, 旋乾, 反相 HPLC 製備得 1-((*E*)-4-二氟甲氧基-3-(((3*R*)-1-氧化四氫噻吩-3-基)氧基)苯乙炔基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮的一對非對映異構體, 如下所示：



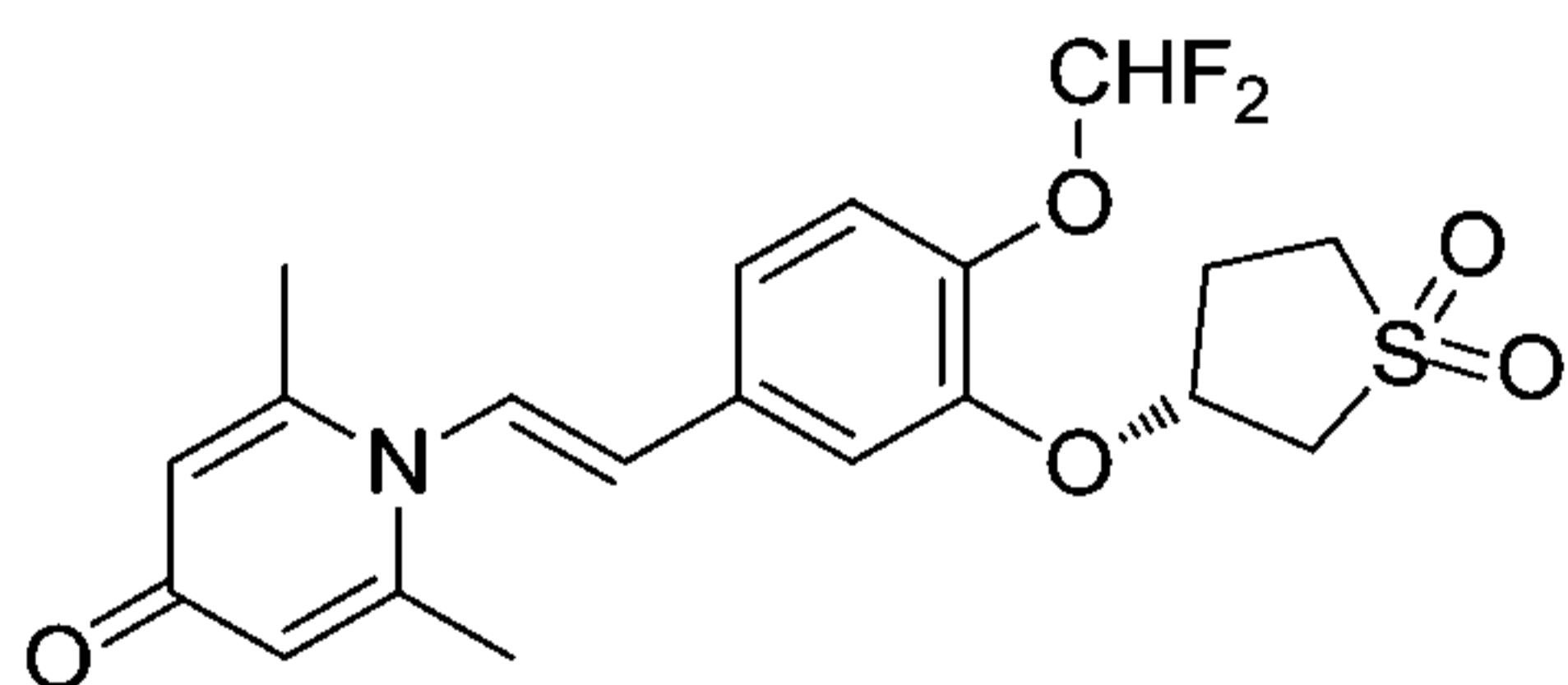


(20 mg, 產率 35%, 淡黃色油狀物)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  7.50 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (m,  $J = 76.4$  Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.29-3.16 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.54 (s, 6H), 2.41-2.33 (m, 1H); LC-MS:  $m/z$  410.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

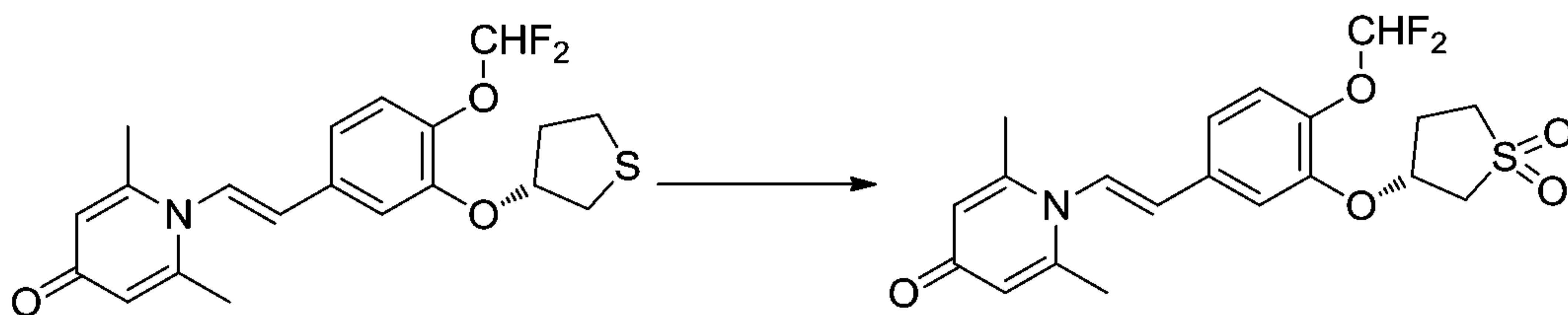


(10 mg, 產率 17%, 淡黃色油狀物)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  7.34 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.82 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 6.48 (t,  $J = 73.6$  Hz, 1H), 5.55 (m, 1H), 3.59 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.54 (s, 6H); LC-MS:  $m/z$  410.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### 【0122】 實施例 102

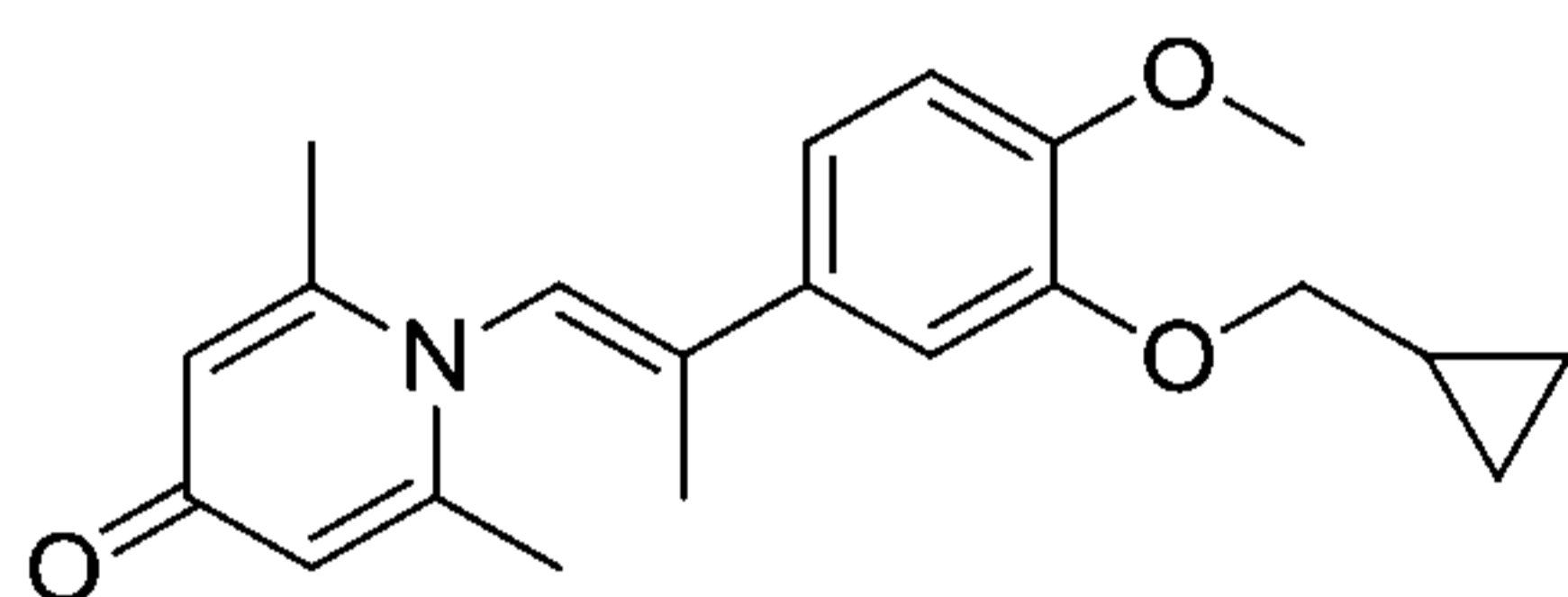


(*R,E*)-1-(3-(1,1-二氧化四氫噻吩-3-基)氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮  
 具體反應方程式如下所示：

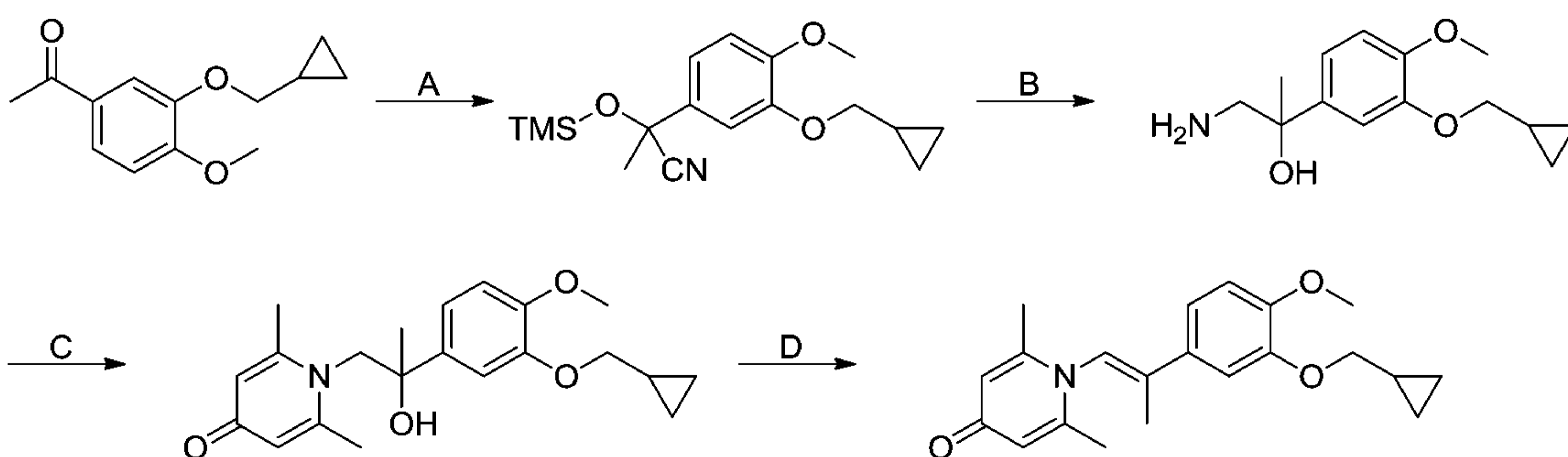


將化合物 (*R,E*)-1-(3-(四氫噻吩-3-基)氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (40 mg, 0.1 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85% 的間氯過氧苯甲酸 (61 mg, 0.3 mmol)，室溫攪拌 2 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和亞硫酸鈉水溶液攪拌 10 分鐘，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*R,E*)-1-(3-(1,1-二氧化四氫噻吩-3-基)氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (33 mg, 產率 75%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.01 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 75.2 Hz, 1H), 5.43-5.39 (m, 1H), 3.56-8.51 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 2H), 2.61 (s, 6H); LC-MS: *m/z* 426.0 [M + H]<sup>+</sup>.

### 【0123】 實施例 103



(*E*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮  
具體反應方程式如下所示



步驟 A：

將 3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基苯乙酮 (220 mg, 1.0 mmol) 溶解在 2 mL 乙腈中，氮氣保護下，加入氟化銻 (76 mg, 0.50 mmol)，在 0 °C 下緩慢滴加三甲基矽烷 (149 mg, 1.50 mmol)，攪拌 5 小時。過濾、旋乾得到 2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-三甲基矽氧基-丙腈粗產品。LC-MS: m/z 320.2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 步驟 B：

將化合物 2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-三甲基矽氧基-丙腈 (319 mg, 1.0 mmol) 溶解在 3 mL 無水四氫呋喃中，氮氣保護下，在 0 °C 下緩慢加入四氫鋁鋰 (96 mg, 2.0 mmol)，溶液在室溫下攪拌 1 小時。反應結束後，加入十水硫酸鈉將反應淬滅。然後將反應液過濾，濾液旋乾得到 1-氨基-2-(3-(環丙甲氧基)-4-甲氧苯基)-2-丙醇粗產物。LC-MS: m/z 252.2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 步驟 C：

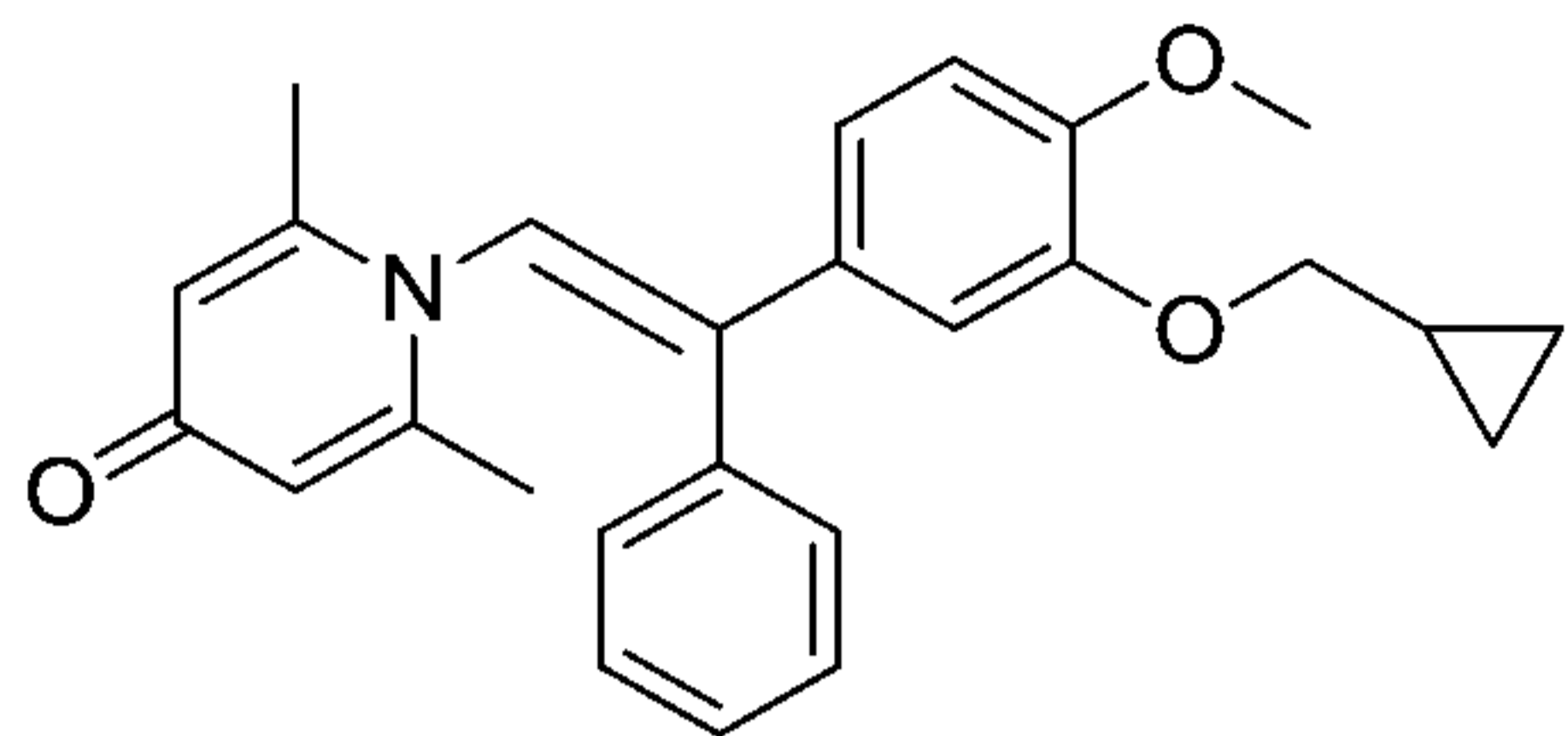
將化合物 1-氨基-2-(3-(環丙甲氧基)-4-甲氧苯基)-2-丙醇 (251 mg, 1.0 mmol) 溶解在 3 mL 乙醇溶液中，隨後加入 2,6-二甲基-4*H*-吡喃-4-酮 (186 mg, 1.5 mmol) 和氫氧化鈉 (80 mg, 2.0 mmol)。在 60 °C 下攪拌過夜。LCMS 監測到反應完全，將反應液旋乾、純化得 1-(2-(3-(環丙甲氧基)-4-甲氧苯基)-2-羥基丙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (40 mg, 產率 11%)。LC-MS: m/z 358.0 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 步驟 D：

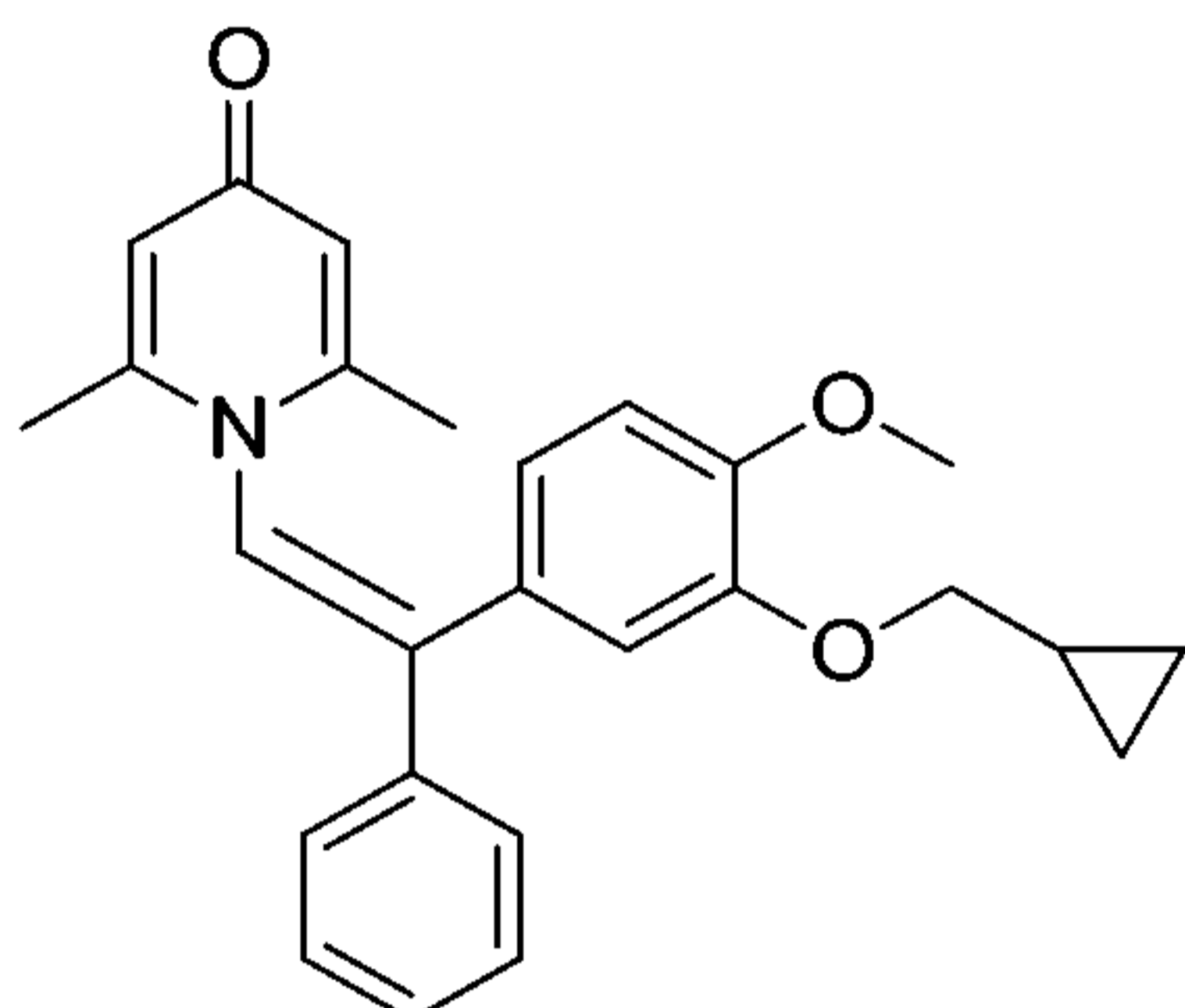
將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羥基丙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (36 mg, 0.1 mmol) 溶解在 3 mL 甲苯中，加入對甲苯磺酸 (29 mg, 0.15 mmol)，在 110 °C 下攪拌過夜。TLC 監測到反應完全後，將反應液旋乾，方向 HPLC 純化得 (*E*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (27 mg, 產率 80%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05-7.03 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.92 (s,

3H), 3.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.52 (s, 6H), 1.12-1.06 (m, 1H), 0.72-0.68 (m, 2H), 0.40-0.36 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$  340.2  $[M + H]^+$ .

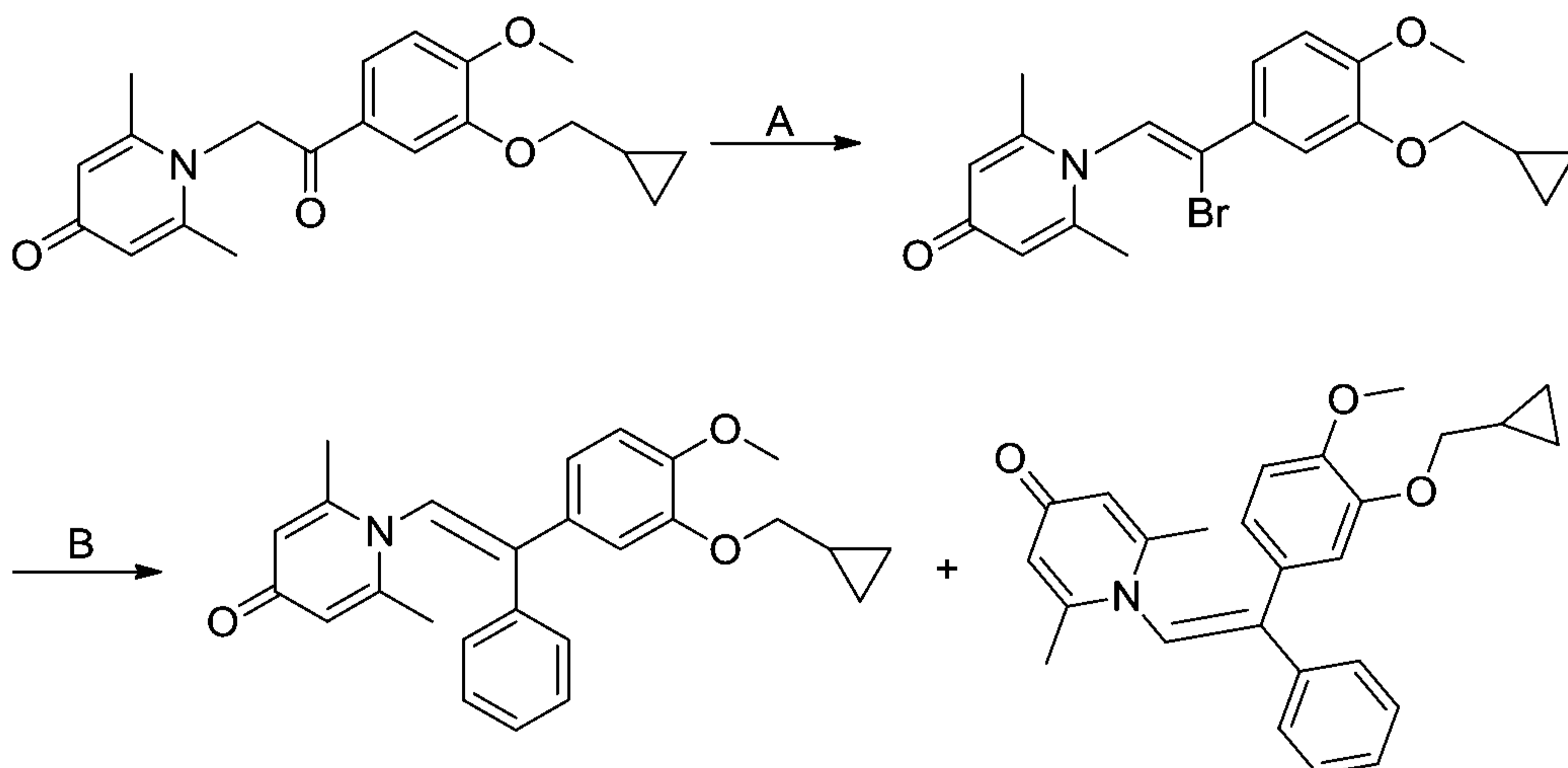
【0124】 實施例 104



(*E*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯基乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮



(*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯基乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮



步驟 A:

將三苯基亞磷酸酯 (1.49 g, 4.80 mmol) 溶解在 15 mL 無水四氫呋喃中， $60^{\circ}\text{C}$  下將三乙胺 (0.53 mg, 5.20 mmol) 和化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)吡啶-2,6-二甲基-4(1*H*)-酮 (1.36 mg, 4.00 mmol) 緩慢加入到反應液中攪拌 15 分鐘，將溴素 (0.77 mg, 4.80 mmol) 緩慢加入反應液中。反應結束後，用飽和氯化銨水溶液淬滅反應，把反應液直接旋乾，柱層析純化得

1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-溴乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (708 mg, 產率 44%)。LC-MS:  $m/z$  403.9 [M + H]<sup>+</sup>。

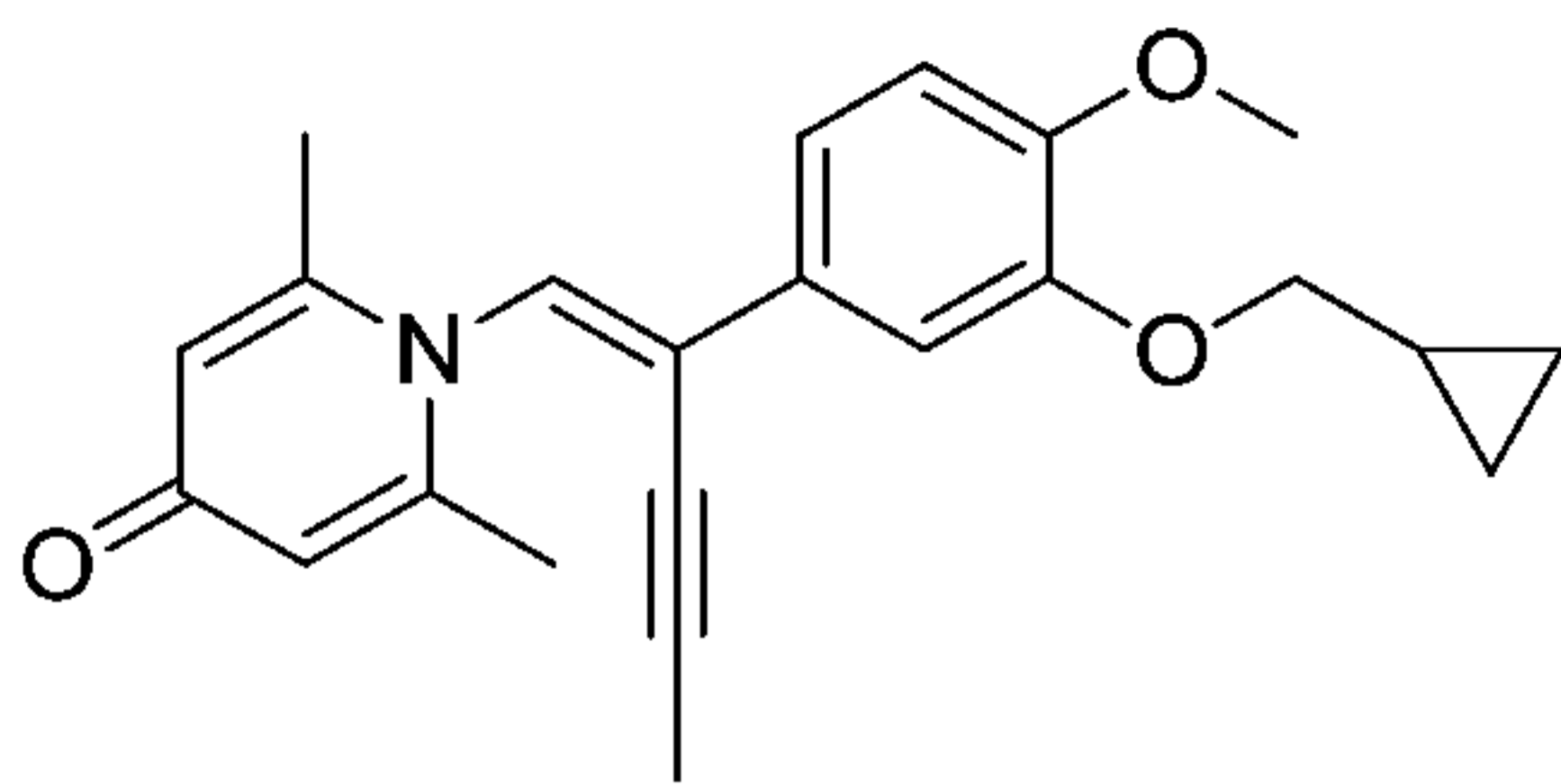
#### 步驟 B:

化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-溴乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (200 mg, 0.50 mmol) 溶解在 2 mL 四氫呋喃和 1 mL 水溶液中，氮氣保護下將醋酸鈣 (5.5 mg, 5 mol%)、碳酸鈉 (5 mg, 0.50 mmol) 和苯硼酸 (73.0 mg, 0.60 mmol) 加入到反應液中，80 °C 攪拌 1 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和氯化銨水溶液，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 純化得(*E*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯基乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (69 mg, 產率 34%, 白色固體) 和(*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯基乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (30.4 mg, 產率 15%, 白色固體)。

(*E*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯基乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.83 (s, 6H), 0.89-0.82 (m, 1H), 0.62-0.58 (m, 2H), 0.34-0.30 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$  401.9 [M + H]<sup>+</sup>。

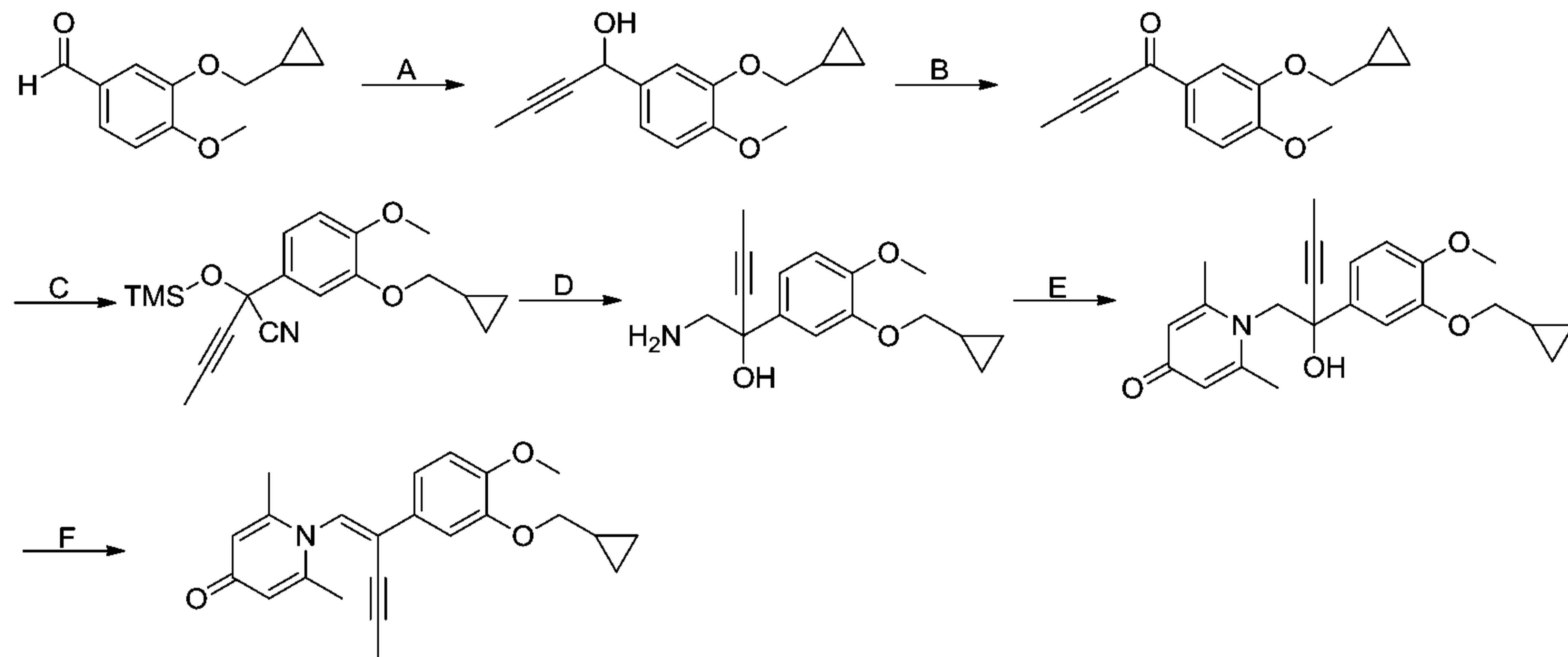
(*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯基乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 3.86(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.83 (s, 6H), 0.89-0.82 (m, 1H), 0.62-0.58 (m, 2H), 0.34-0.30 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$  401.9 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0125】 實施例 105



(Z)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)戊-1-烯-3-炔-1-基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

具體反應方程式如下所示：



步驟 A：

將 3-(環丙甲氧基)-4-甲氧基苯甲醛 (1.03 g, 5 mmol) 溶解在 5 mL 無水四氫呋喃中，氮氣保護下，在 0 °C 下滴加 1-乙炔基溴化鎂 (0.5 M, 12 mL, 6 mmol)，將溫度升到室溫，保持室溫攪拌 3 小時。用飽和氯化銨水溶液淬滅反應，用二氯甲烷萃取 (3×30 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾得 1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-炔基-1-丁醇粗產物 (1.50 g)。LC-MS: m/z 228.9 [M - 17]<sup>+</sup>.

步驟 B：

將化合物 1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-炔基-1-丁醇 (1.50 g, 5 mmol) 溶解在 20 mL 二氯甲烷中，在 35 °C 下加入戴斯-馬丁氧化劑 (3.18g, 7.5 mmol) 和固體碳酸氫鈉 (6.30 g, 75 mmol)，攪拌 1 小時。反應結束後，加入飽和碳酸氫鈉溶液，用二氯甲烷萃取 (3×30 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。

過濾、旋乾、純化得 1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-炔基-1-丁酮粗產品，直接投入下一步反應。LC-MS:  $m/z$  249.9  $[M + H]^+$ .

#### 步驟 C：

將化合物 1-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-炔基-1-丁酮 (336 mg, 1.5 mmol) 溶解在 5 mL 乙腈中，氮氣保護下，加入氟化銫 (114 mg, 0.75 mmol)，在 0 °C 下緩慢滴加三甲基矽烷 (225 mg, 2.25 mmol)，攪拌 1.5 小時。反應結束後，將反應液過濾、旋乾得到 2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-(三甲基矽氧基) 戊-3-炔腈粗產品。LC-MS:  $m/z$  344.2  $[M + H]^+$ .

#### 步驟 D：

將化合物 2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-(三甲基矽氧基)-3-炔基戊腈 (413 mg, 1.5 mmol) 溶解在 4 mL 無水四氫呋喃中，氮氣保護下，在 0 °C 下緩慢加入四氫鋁鋰 (114 mg, 3.0 mmol)，溶液在室溫下攪拌 1 小時。反應結束後，加入十水硫酸鈉將反應淬滅。將反應液過濾，濾液旋乾得到 1-氨基-2-(3-環丙甲氧基)-4-甲氧苯基)-3-炔基-2-戊醇粗產物。LC-MS:  $m/z$  276.2  $[M + H]^+$ .

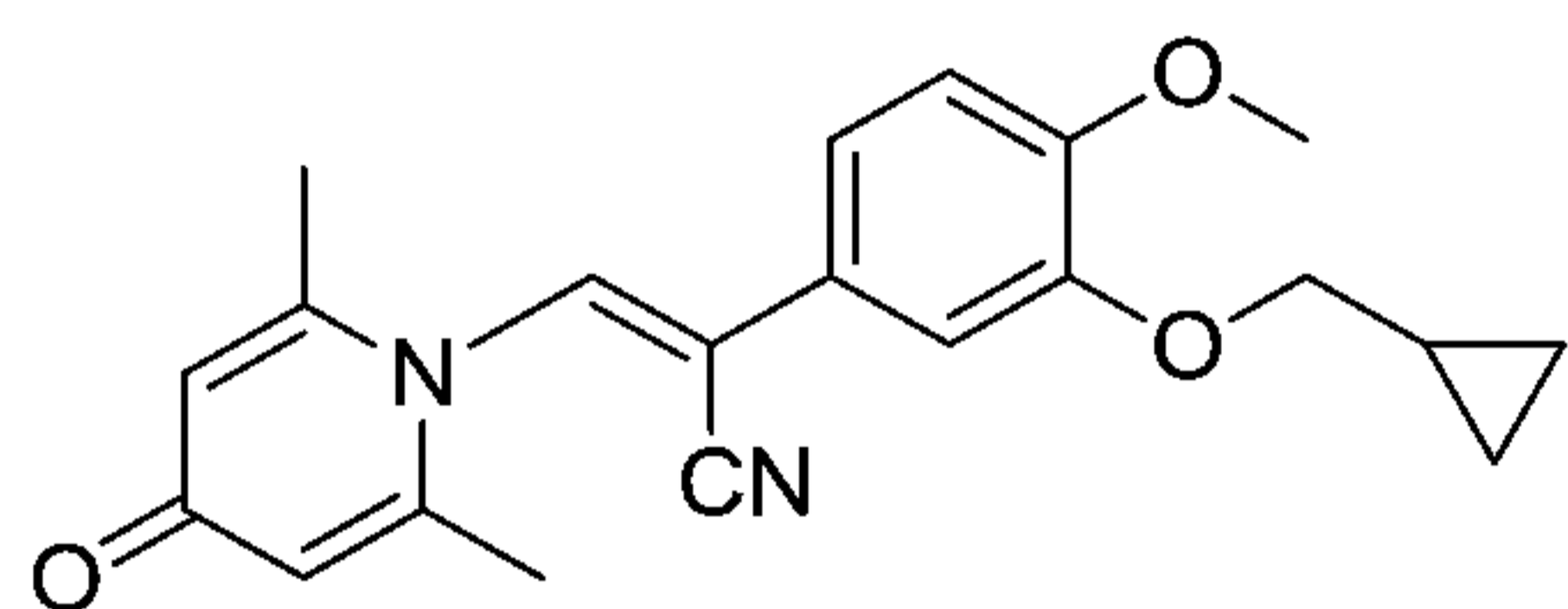
#### 步驟 E：

將化合物 1-氨基-2-(3-(環丙甲氧基)-4-甲氧苯基)-3-炔基-2-戊醇 (413 mg, 1.5 mmol) 溶解在 5 mL 乙醇溶液中，隨後加入 2,6-二甲基吡喃-4-酮 (279 mg, 2.25 mmol) 和氫氧化鈉 (120 mg, 3.0 mmol)。在 60 °C 下攪拌過夜。LCMS 監測到反應完全，將反應液旋乾、純化得到 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羥基戊-3-炔-1-基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (20 mg, 產率 3%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.12-7.07 (m, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.34-1.28 (m, 1H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$  381.9  $[M + H]^+$ .

## 步驟 F：

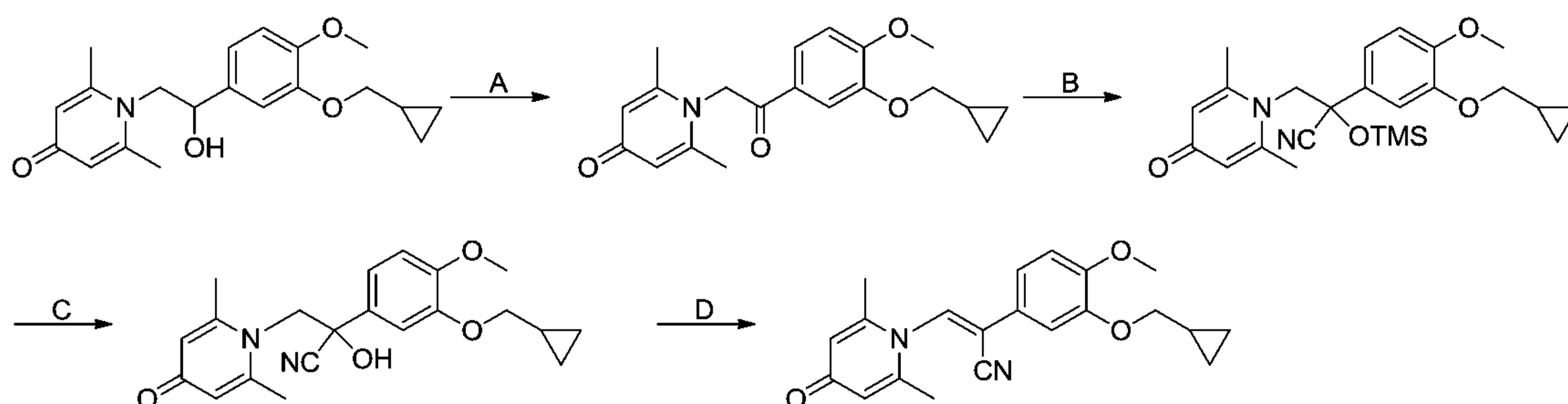
將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)-2-羥基戊-3-炔-1-基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (20 mg, 0.05 mmol) 溶解在 3 mL 甲苯中，加入對甲苯磺酸 (15 mg, 0.08 mmol)，在 60 °C 下攪拌過夜。TLC 監測到反應完全後，將反應液旋乾、純化得 (*Z*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)-2-炔-1-基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (18 mg, 產率 90%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (*J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.31 (s, 2H), 3.92-3.90 (m, 5H), 2.25 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.40-1.31 (m, 1H), 0.70-0.65 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 363.9 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0126】 實施例 106



(*E*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)-2-氰基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具體反應方程式如下所示：



## 步驟 A：

將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基)-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 (2.50 g, 7.3 mmol) 溶解在 50 mL 二氯甲烷中，在 35 °C 下緩慢加入戴斯馬丁氧化劑 (4.80 g, 11.0 mmol) 和碳酸氫鈉 (9.00 g, 110 mmol)，攪拌 1 小時。反應結束後，加入 50 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，用二氯乙烷萃取 (3×30 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾、旋乾、純化得 1-(2-(3-環丙甲



氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (1.98 g, 產率 80%, 白色固體)。LC-MS:  $m/z$  342.4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 步驟 B:

將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (500 mg, 1.5 mmol) 溶解在 25 mL 乙腈中, 氮氣保護下, 加入三乙胺 (456 mg, 4.5 mmol), 在 0 °C 下緩慢滴加三甲基矽烷 (600 mg, 6.0 mmol) 攪拌 4 小時。將反應液旋乾得 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氰基-2-(三甲基矽基氧基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮粗產品。LC-MS:  $m/z$  441.4 [M + H]<sup>+</sup>.

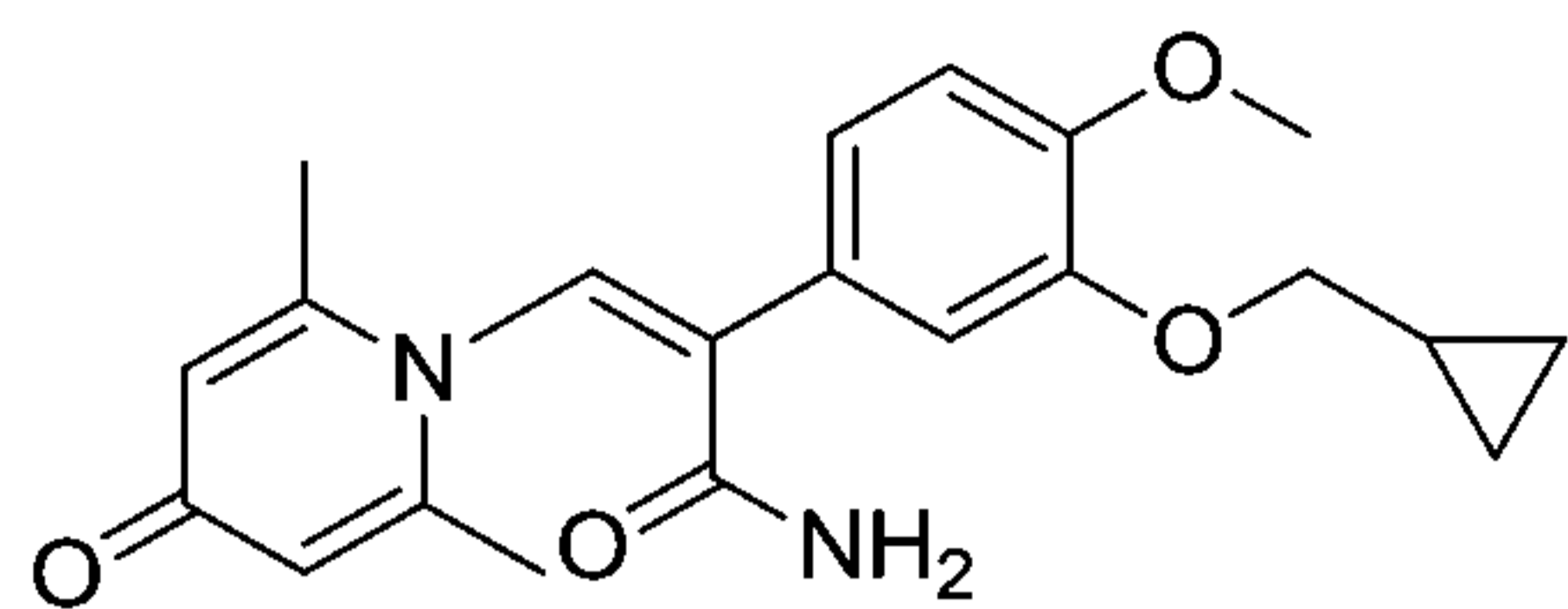
#### 步驟 C:

將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氰基-2-(三甲基矽基氧基)乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (660 mg, 1.5 mmol) 溶解在 25 mL 乙腈溶液中, 加入鹽酸水溶液 (3M, 1.5 mL), 在 80 °C 下攪拌 0.5 小時。TLC 監測到反應完全後, 將反應液旋乾得 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氰基-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮粗產品。LC-MS:  $m/z$  369.4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 步驟 D:

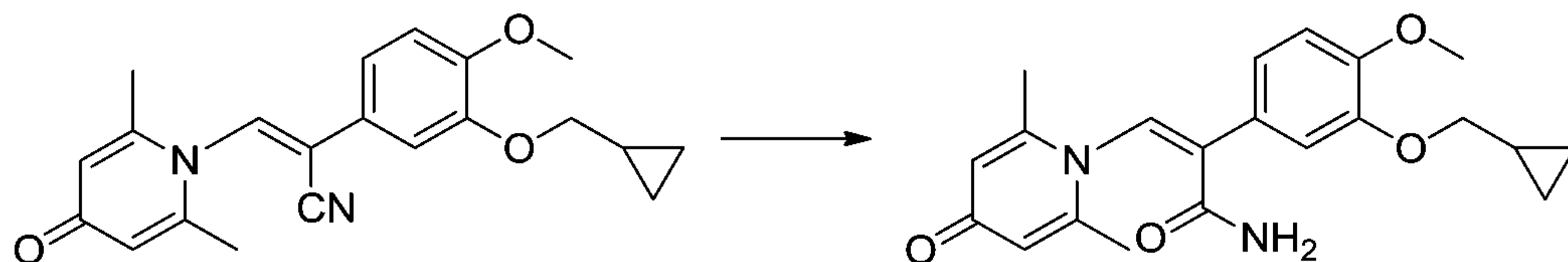
將化合物 1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氰基-2-羥基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (552 mg, 1.5 mmol) 溶解在 25 mL 氯仿中, 加入二氯亞砷 (1.0 mL), 在 80 °C 下攪拌 0.5 小時。TLC 監測到反應完全後, 將反應液旋乾、純化得到(*E*)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氰基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (283 mg, 54%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.44 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.95-3.92 (m, 5H), 2.30 (s, 6H), 1.38-1.30 (m, 1H), 0.71-0.67 (m, 2H), 0.42-0.38 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  351.4 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0127】 實施例 107



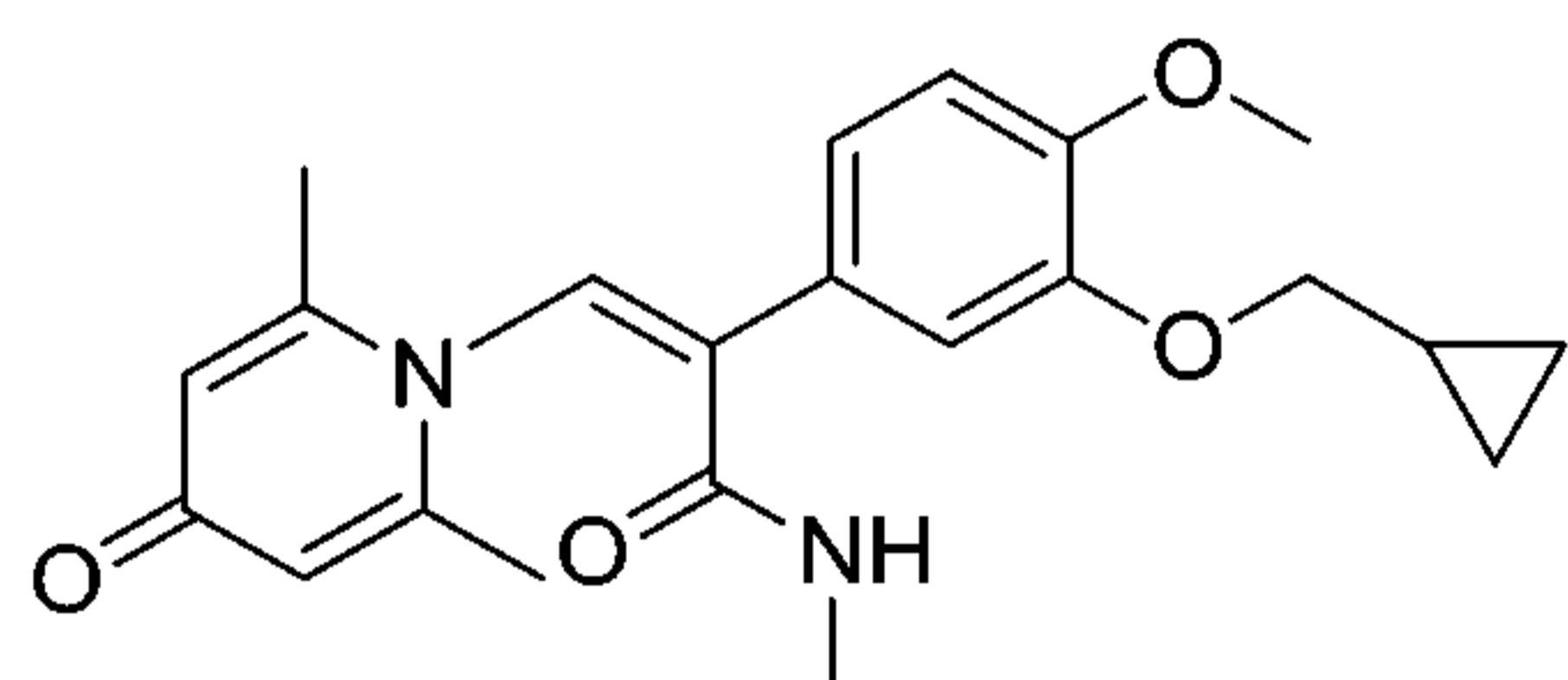
(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1 (4H) -基)-丙烯醯胺

具體反應方程式如下所示：



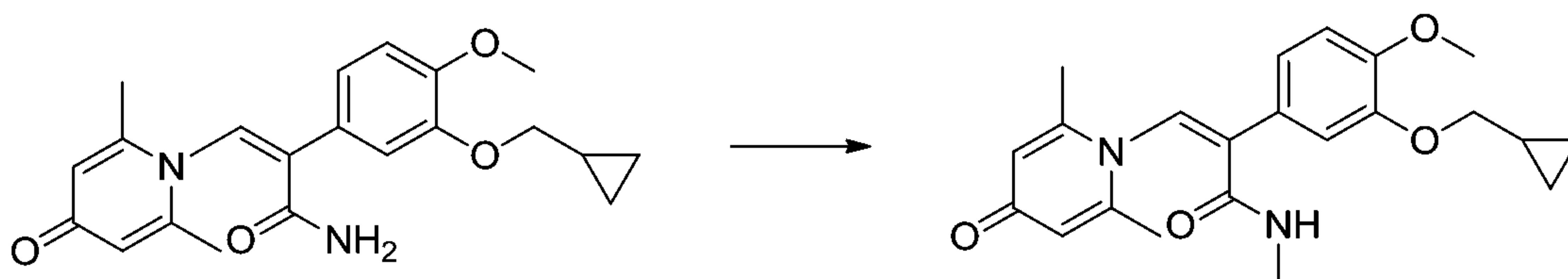
將(E)-1-(2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氰基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (500 mg, 1.4 mmol) 溶於 10 mL 乙腈中，在室溫下加入的氫氧化鉀 (10 wt%, 10 mL)，在 80 °C 下攪拌 2 小時。TLC 監測到反應完全後，把反應液直接旋乾，柱層析純化得(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1 (4H) -基)-丙烯醯胺 (140 mg, 27%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.27 (m, 6H), 0.87-0.84 (m, 1H), 0.61-0.56 (m, 2H), 0.35-0.31 (m, 2H)；LC-MS: *m/z* 369.1 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0128】 實施例 108



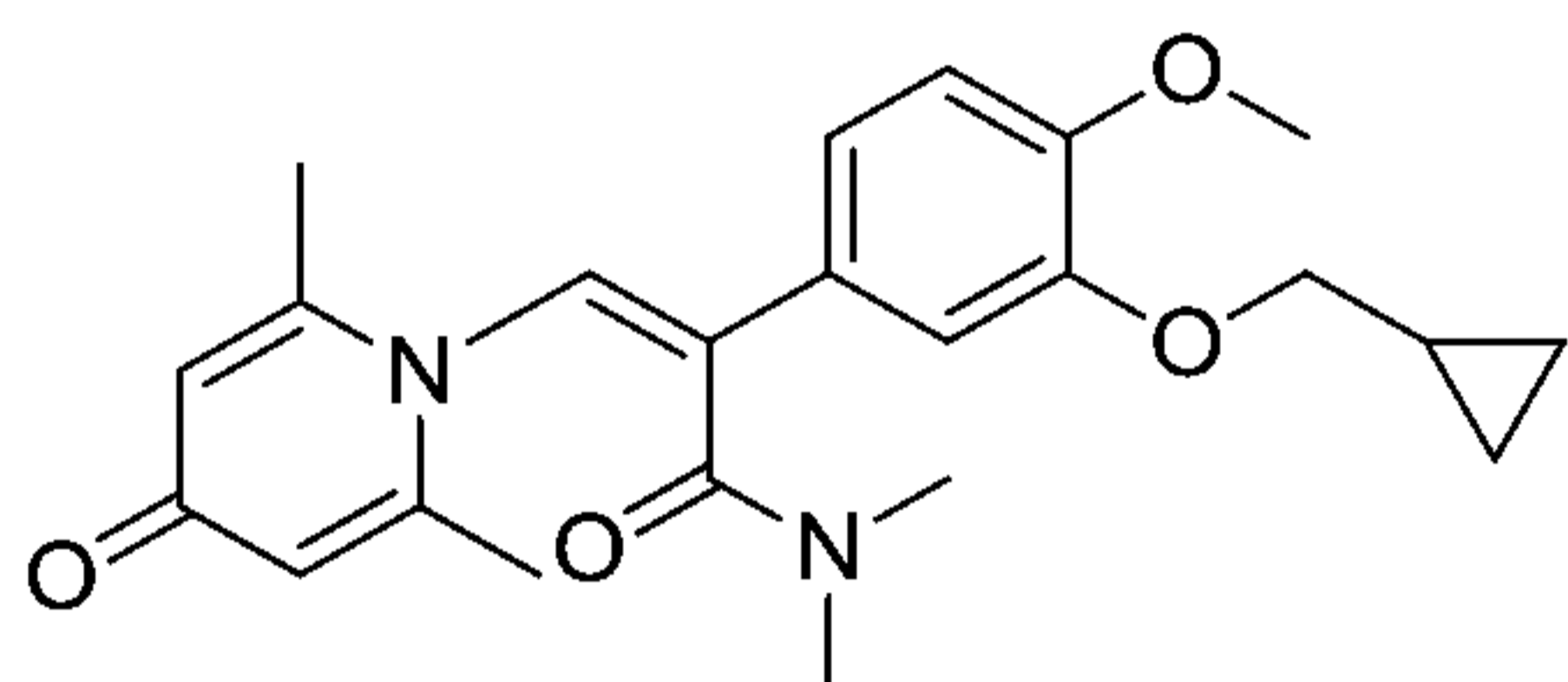
(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1 (4H) -基)-N-甲基丙烯醯胺

具體反應方程式如下所示：



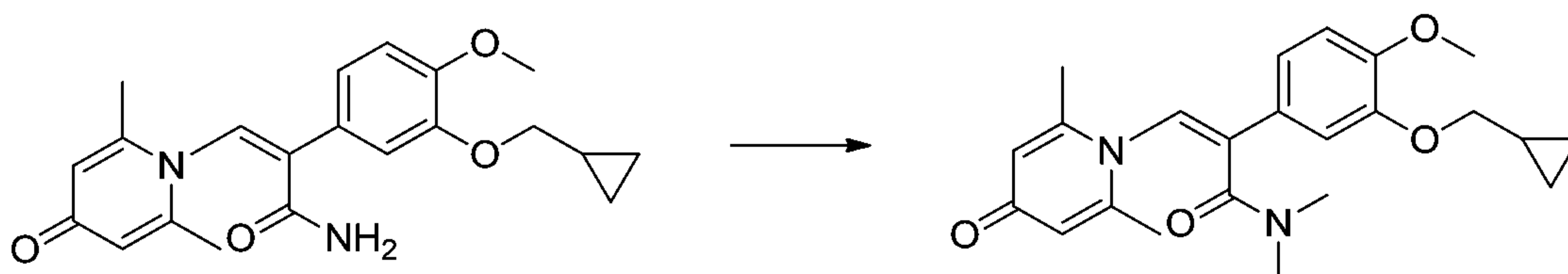
將化合物(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1 (4*H*)-基)-丙烯醯胺(30 mg,0.08 mmol)溶入 0.5 mL 的 *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入 60%的氫化鈉 (16 mg,0.4 mmol)，在 70 °C 下攪拌 0.5 小時。將碘甲烷 (12 mg, 0.08 mmol) 加入到反應液中，繼續在 70 °C 下攪拌 1 小時。用飽和氯化銨水溶液淬滅反應，把反應液直接旋乾，柱層析純化得到(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1 (4*H*)-基)-*N*-甲基丙烯醯胺 (5 mg, 17%，白色固體) <sup>1</sup>H NMR(400 MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04-7.02 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.63(s, 1H), 6.28 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H),2.81 (t, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.34 (s, 6H), 0.97-0.83 (m, 1H), 0.76-0.62 (m, 2H), 0.40-0.36 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 383.1 [M + H]<sup>+</sup>.

### 【0129】 實施例 109



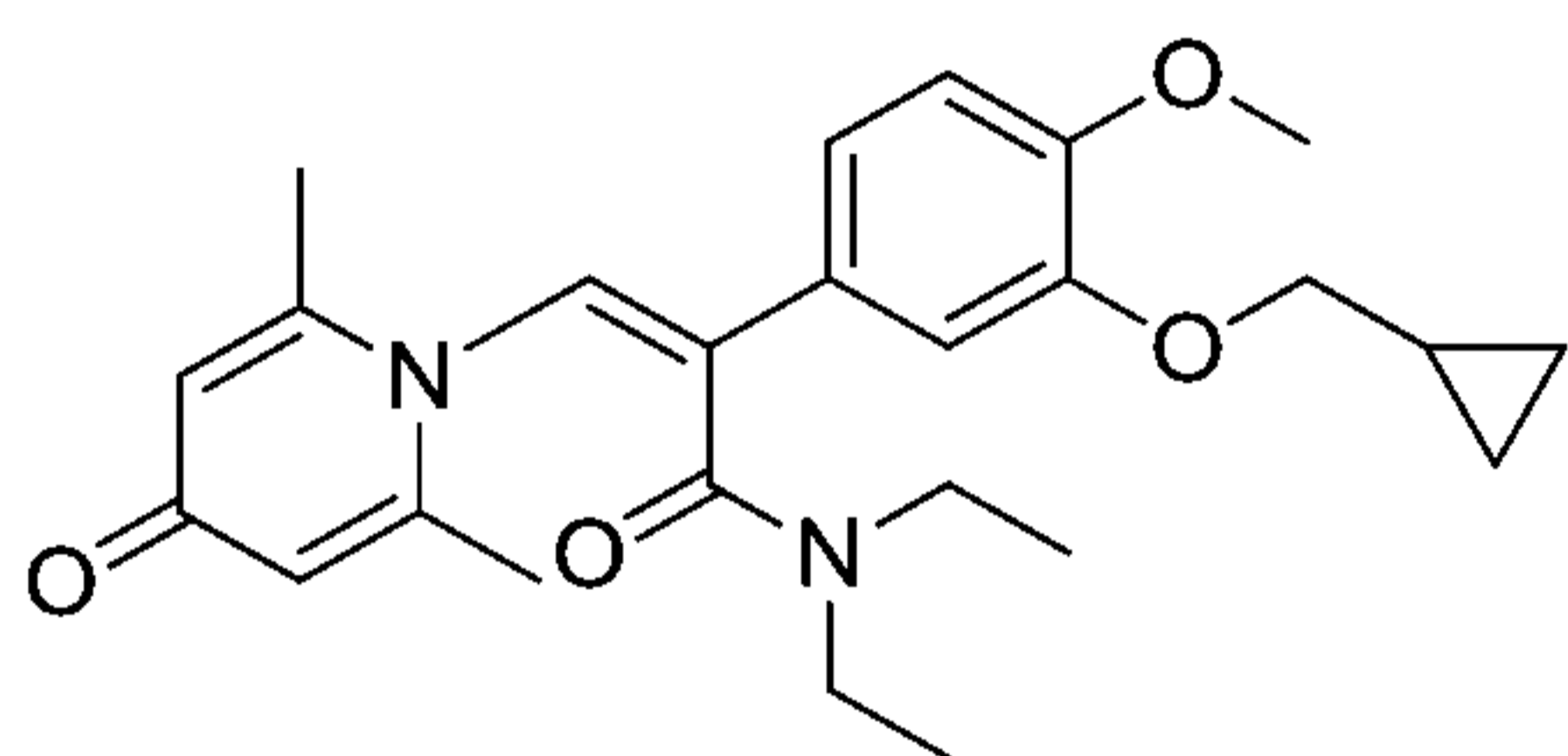
(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1 (4*H*)-基)-*N,N*-二甲基丙烯醯胺

具體反應方程式如下所示：



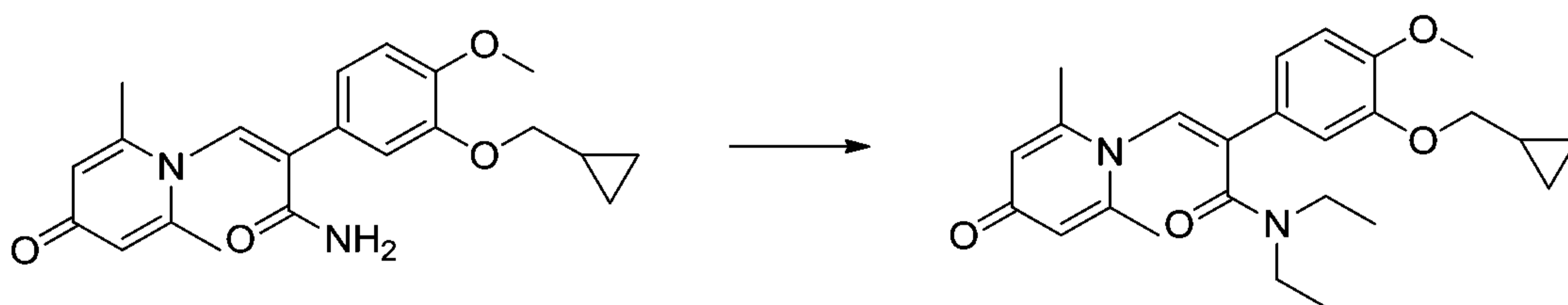
將化合物(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)-丙烯醯胺(30 mg, 0.08 mmol)溶入 0.5 mL 的 *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入 60% 的氫化鈉 (16 mg, 0.4 mmol)，在 70°C 下攪拌 0.5 小時。將碘甲烷 (24 mg, 0.16 mmol) 加入到反應液中，繼續在 70°C 下攪拌 1 小時。用飽和氯化銨水溶液淬滅反應，把反應液直接旋乾，柱層析純化得(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)-*N,N*-二甲基丙烯醯胺 (10 mg, 50%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.70-6.97 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.70(s, 1H), 6.27 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 1.37-1.29 (m, 1H), 0.69-0.65 (m, 2H), 0.40-0.36 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 397.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0130】 實施例 110



(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)-*N,N*-二乙基丙烯醯胺

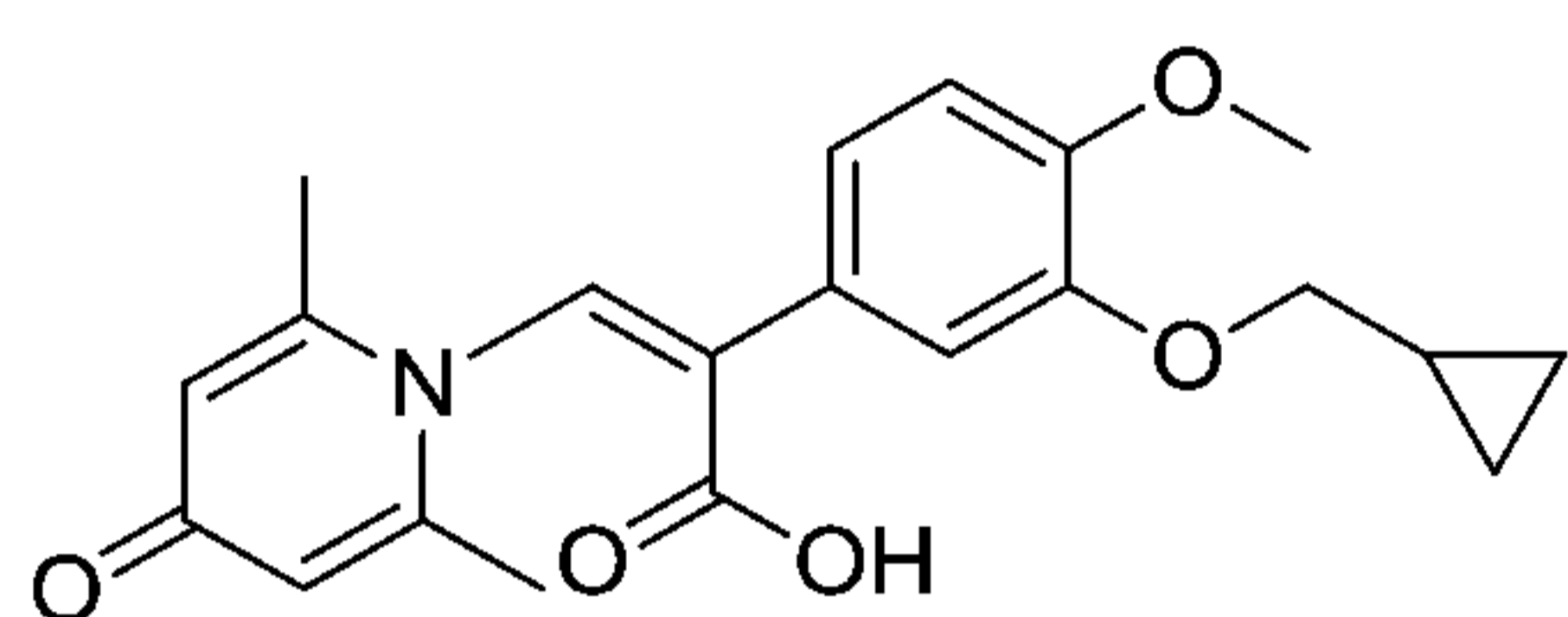
具體反應方程式如下所示：



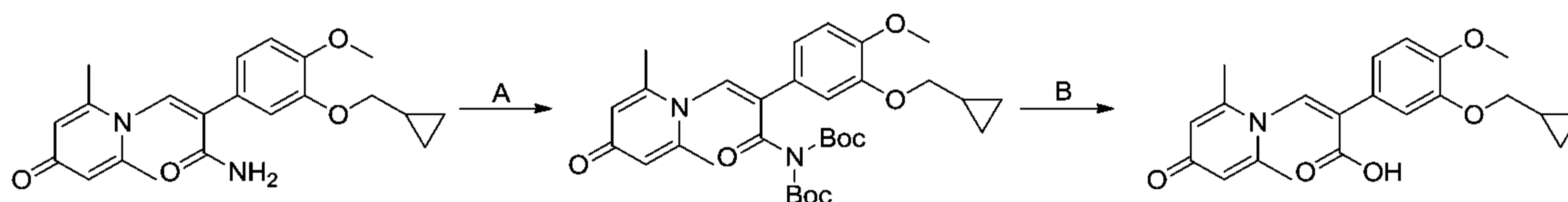
將化合物(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)-丙烯醯胺(20 mg, 0.06 mmol)溶入 0.5 mL 的 *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入 60% 的氫化鈉 (12 mg, 0.3 mmol)，在 70°C 下攪拌 0.5 小時。將碘乙烷 (19 mg, 0.12 mmol) 加入到反應液中，繼續在 70°C 下攪拌 1 小時。用飽和氯化銨水溶液

淬滅反應，把反應液直接旋乾，柱層析純化得(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)-N,N-二乙基丙烯醯胺(6 mg, 30%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04-7.01 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.72(s, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.34-3.31 (m, 2H), 3.18 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.90-0.82 (m, 1H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.69-0.65 (m, 2H), 0.40-0.36 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 425.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0131】 實施例 111



(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)-丙烯酸  
具體反應方程式如下所示：



步驟 A:

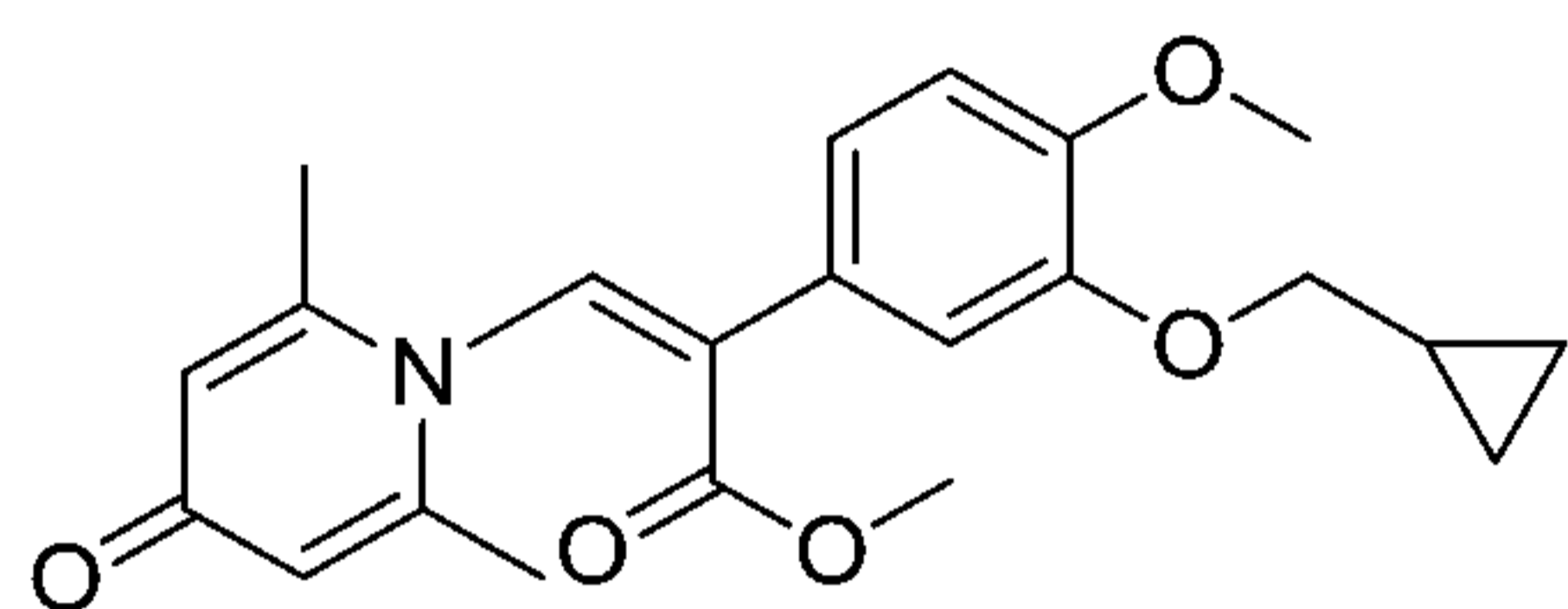
化合物(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)-N,N-二乙基丙烯醯胺(60.0 mg, 0.16 mmol)溶解在 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，在 35 °C 下加入 4-二甲氨基吡啶(4.0 mg, 0.03 mmol)和三乙胺(36 mg, 0.36 mmol)，然後將二碳酸二叔丁酯(71 mg, 0.33 mmol)緩慢加入到反應液中攪拌 2 小時。反應結束後，將反應液旋乾得到(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)-N,N-二叔丁氧羰基丙烯醯胺粗產品。  
LC-MS: *m/z* 569.2 [M + H]<sup>+</sup>.

步驟 B:

化合物(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基)-N,N-二叔丁氧羰基丙烯醯胺(90 mg, 0.16 mmol)溶解在 2 mL 甲醇中，並

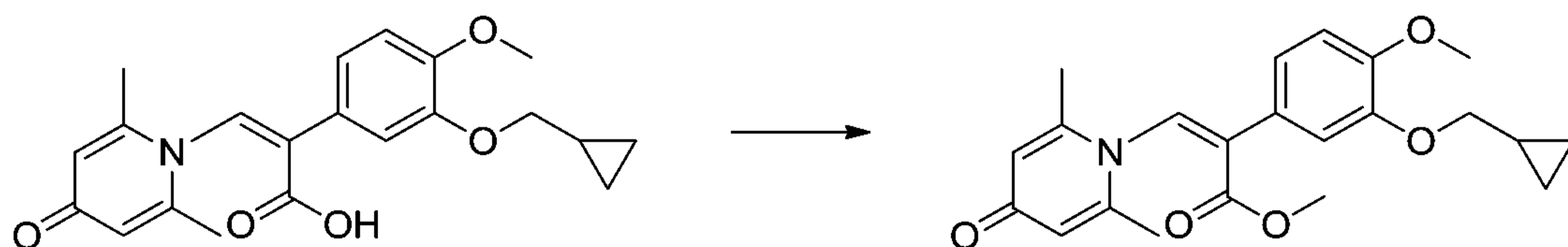
且在 35 °C 下將氫氧化鈉溶液 (2N, 1 mL) 加入到反應液中攪拌 2 小時。反應結束後，加入 10 mL 水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾、旋乾、純化得(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1 (4H) -基)-丙烯酸 (23.1mg, 產率 39%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18-7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11(s, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90(d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.6 (s, 6H), 1.33-1.27 (m, 1H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.41-0.35 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 370.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0132】 實施例 112



(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1 (4H) -基)-丙烯酸甲酯

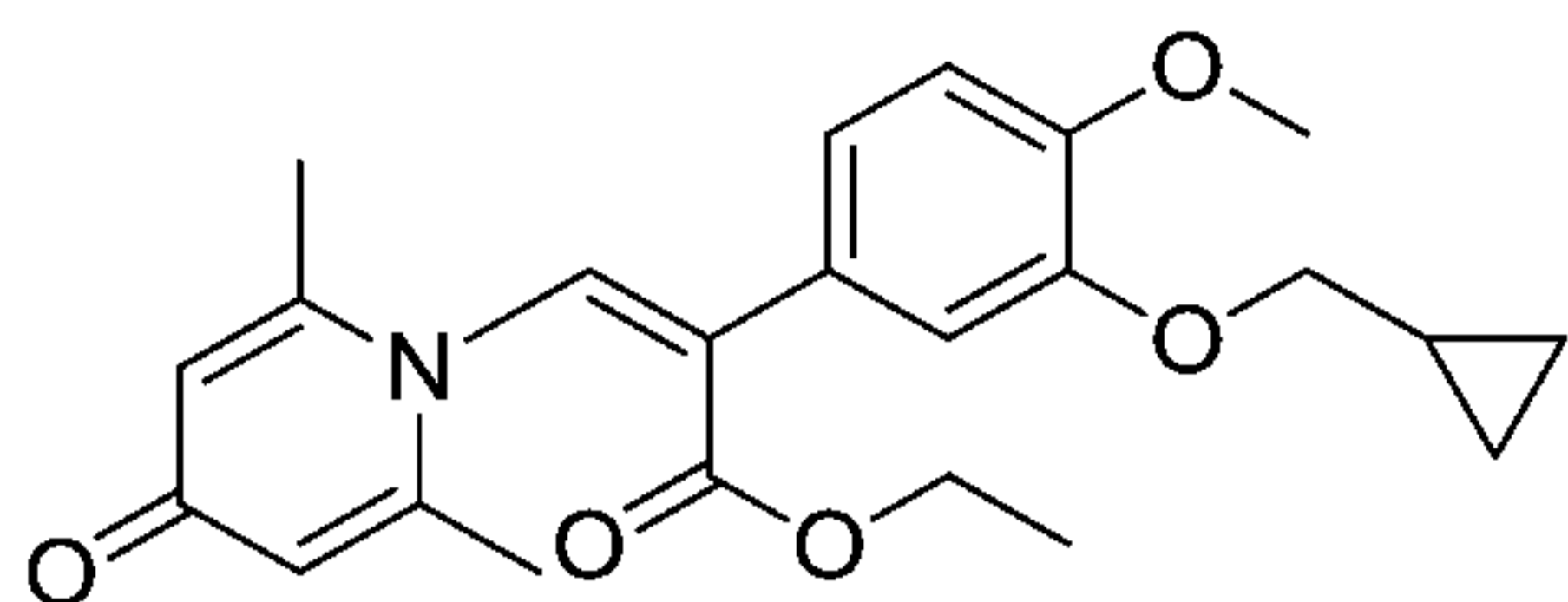
具體反應方程式如下所示：



化合物(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1 (4H) -基)-丙烯酸 (10 mg, 0.03 mmol) 溶解在 0.5 mL 二氯甲烷中，並向反應液中加入一滴的 *N,N*-二甲基甲醯胺，然後將草醯氯 (8 mg, 0.03 mmol) 緩慢加入到反應液中攪拌 1 小時，將 0.5 mL 甲醇加入反應液中。反應結束後，用飽和氯化銨水溶液淬滅反應，把反應液直接旋乾，柱層析純化得(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1 (4H) -基)-丙烯酸甲酯 (3 mg, 產率 26%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.09(d, *J* = 8.4Hz, 1H), 6.94(d, *J* = 8.4Hz, 1H), 3.94-3.93 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 2.83

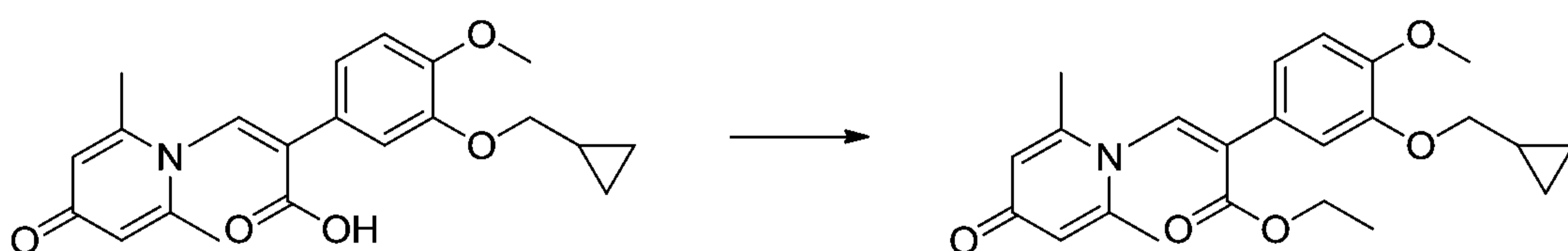
(s, 6H), 1.70-1.59 (m, 1H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.40-0.39(m, 2H); LC-MS: m/z 384.3 [M + H]<sup>+</sup>.

【0133】 實施例 113



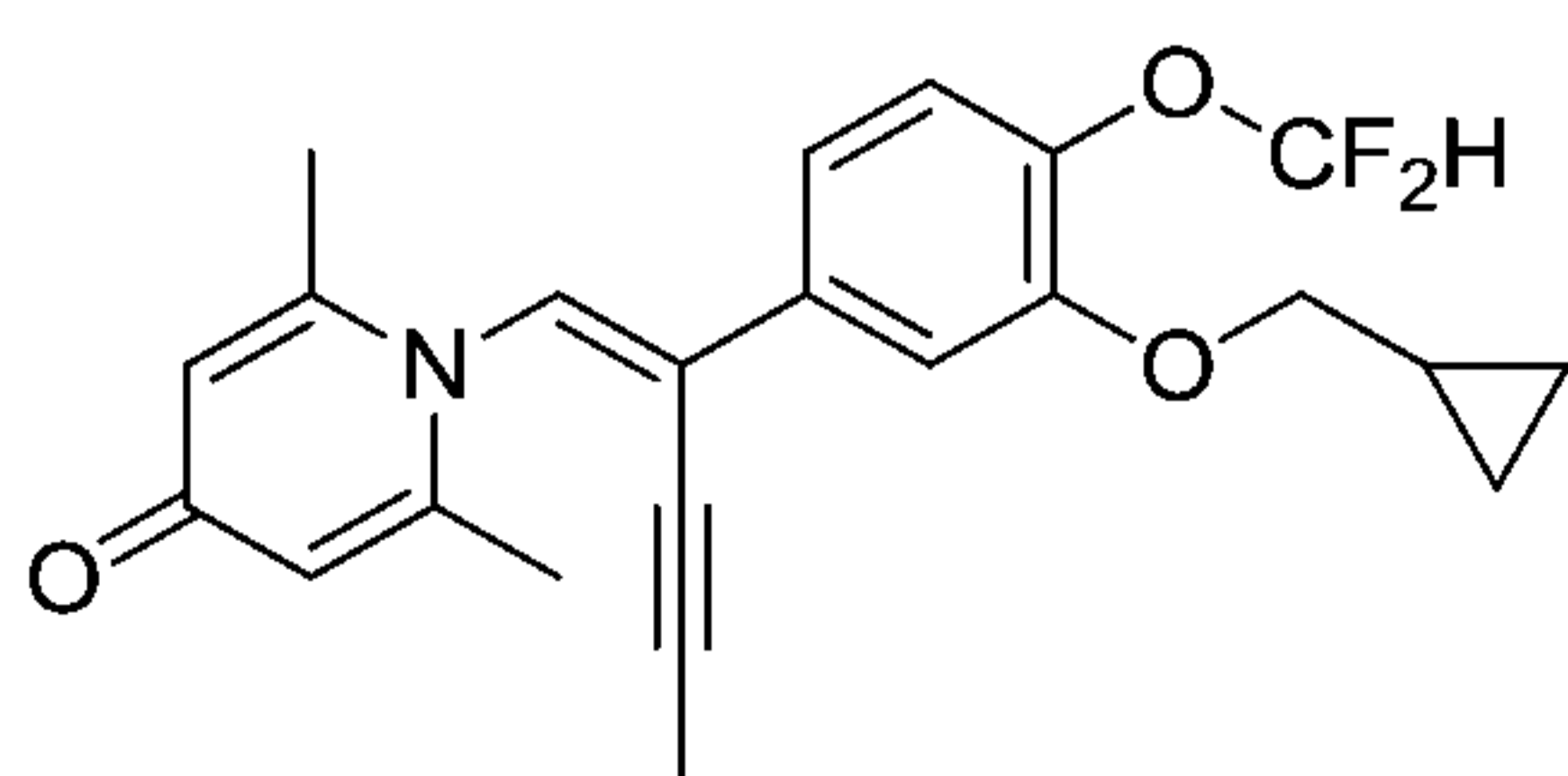
(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1 (4H) -基)-丙烯酸乙酯

具體反應方程式如下所示：



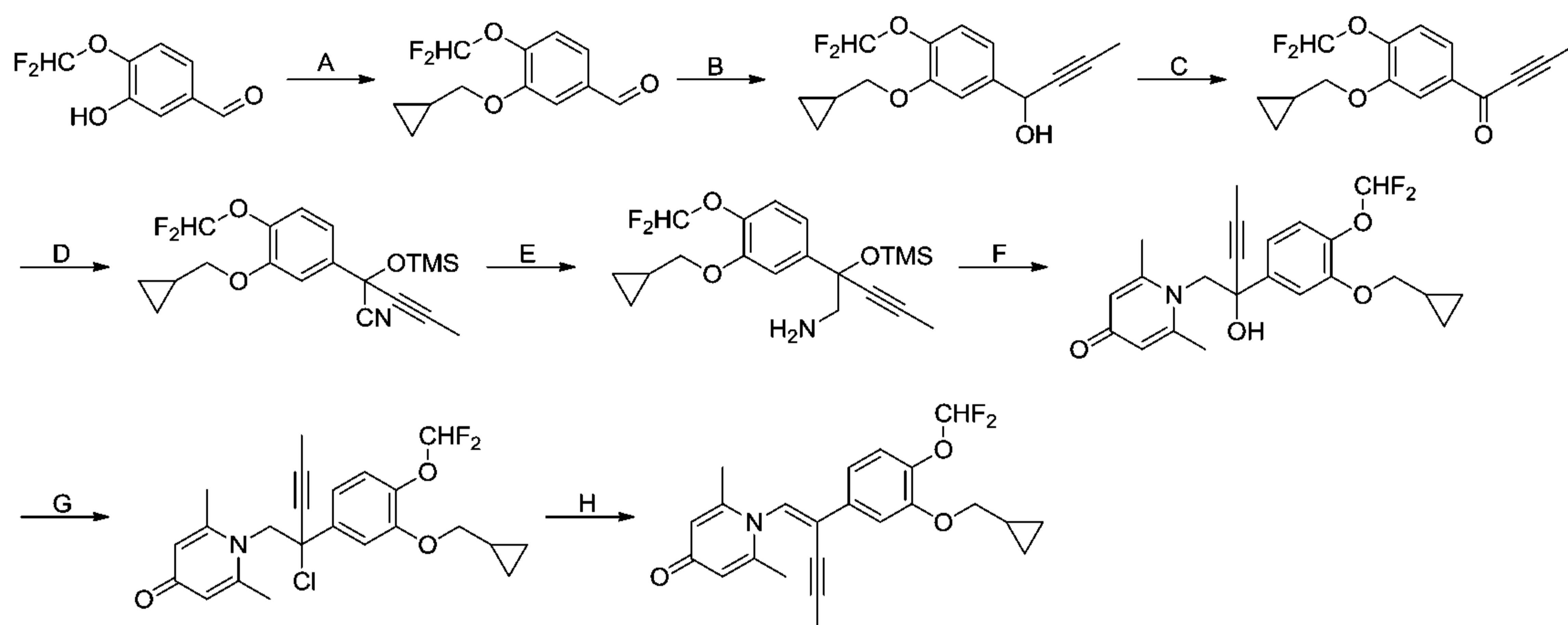
(Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1 (4H) -基)-丙烯酸 (10 mg, 0.03 mmol) 溶解在 0.5 mL 二氯甲烷溶液中，並向反應液中加入一滴 *N,N*-二甲基甲醯胺，然後將草醯氯 (8 mg, 0.03 mmol) 緩慢加入到反應液中攪拌 1 小時，將 0.5 mL 乙醇溶液加入反應液中。反應結束後，用飽和氯化銨水溶液淬滅反應，把反應液直接旋乾，柱層析純化得 (Z)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1 (4H) -基)-丙烯酸乙酯 (4 mg, 產率 34%, 白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.00(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.92(m, 3H), 2.92 (s, 6H), 1.45-1.32 (m, 1H), 1.15(t, *J* = 14.4 Hz, 3H), 0.67-0.63 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H); LC-MS: m/z 398.3 [M + H]<sup>+</sup>.

【0134】 實施例 114



(Z)-1-(2-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)戊-1-烯-3-炔-1-基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮

具體反應方程式如下所示：



步驟 A：

在室溫下，將 4-(二氟甲氧基)-3-羥基苯甲醛 (0.964 g, 5.13 mmol) 溶解在 10 mL 乙腈中，依次加入碳酸鉀 (1.06 g, 7.69 mmol) 和溴甲基環丙烷 (0.9 g, 6.67 mmol)，然後在氮氣保護下，升溫到 80 °C 攪拌 3 小時。反應結束後，加入 30 mL 水，用二氯甲烷分萃取 (3×30 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾、純化得 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛 (1.16 g, 產率 93%)。LC-MS:  $m/z$  343.2  $[M + H]^+$ 。

步驟 B：

將化合物 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛 (1.16 g, 4.79 mmol) 溶解在 30 mL 無水四氫呋喃中，在冰浴下，緩慢加入丙-1-炔-1-基溴化鎂 (0.5 N, 19.2 mL, 9.6 mmol)，氮氣保護下室溫攪拌 16 小時。反應結束後，用 30 mL 水淬滅，用乙酸乙酯萃取 (3×60 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾、純化得 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)丁-2-炔-1-醇 (1.01 g, 74%)。

步驟 C：



將化合物 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)丁-2-炔-1-醇 (1.01 g, 3.58 mmol) 溶解在 50 mL 二氯甲烷中，加入戴斯-馬丁氧化劑 (3.04 g, 7.16 mmol)，在室溫下攪拌過夜。反應結束後，過濾，旋乾、純化得 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)丁-2-炔-1-酮 (0.96 g, 產率 96%)。

#### 步驟 D：

將化合物 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)丁-2-炔-1-酮 (0.96 g, 3.43 mmol) 溶解在 10 mL 二氯甲烷中，在冰浴下，依次加入三乙胺 (0.693 g, 6.86 mmol) 和三甲基矽烷 (1.02 g, 10.29 mmol)，氮氣保護下室溫攪拌 16 小時。反應結束後直接旋乾得 2-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-(三甲基矽氧基)戊-3-炔腈粗產品，直接用於下一步反應。

#### 步驟 E：

將化合物 2-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-(三甲基矽氧基)戊-3-炔腈 (1.30 g, 3.43 mmol) 溶解在 40 mL 無水四氫呋喃中，在冰浴下，分批加入四氫鋁鋰 (0.391 g, 10.29 mmol)，在室溫下攪拌過夜。反應結束後，依次加入加入 0.4 mL 水，0.4 mL 15% 氫氧化鈉水溶液和 1.2 mL 水將反應淬滅，攪拌半個小時，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾得到 1-氨基-2-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)戊-3-炔-2-醇粗品產物，直接用於下一步反應。

#### 步驟 F：

將化合物 1-氨基-2-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)戊-3-炔-2-醇 (1.07 g, 3.43 mmol) 溶解在 40 mL 乙醇中，依次加入 2,6-二甲基-4*H*-吡喃-4-酮 (0.553 g, 4.46 mmol)，氫氧化鈉 (206 mg, 5.15 mmol) 和水 (6 mL)，在氮氣保護下，升溫到 60 °C 下攪拌 72 小時。反應結束後，將反應液旋乾，柱層析純化得 1-(2-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-羥基戊-3-炔-1-基)-2,6-二甲基吡啶-4 (1*H*)-酮 (120 mg, 產率 8%)。LC-MS:  $m/z$  418.2 [M + H]<sup>+</sup>.

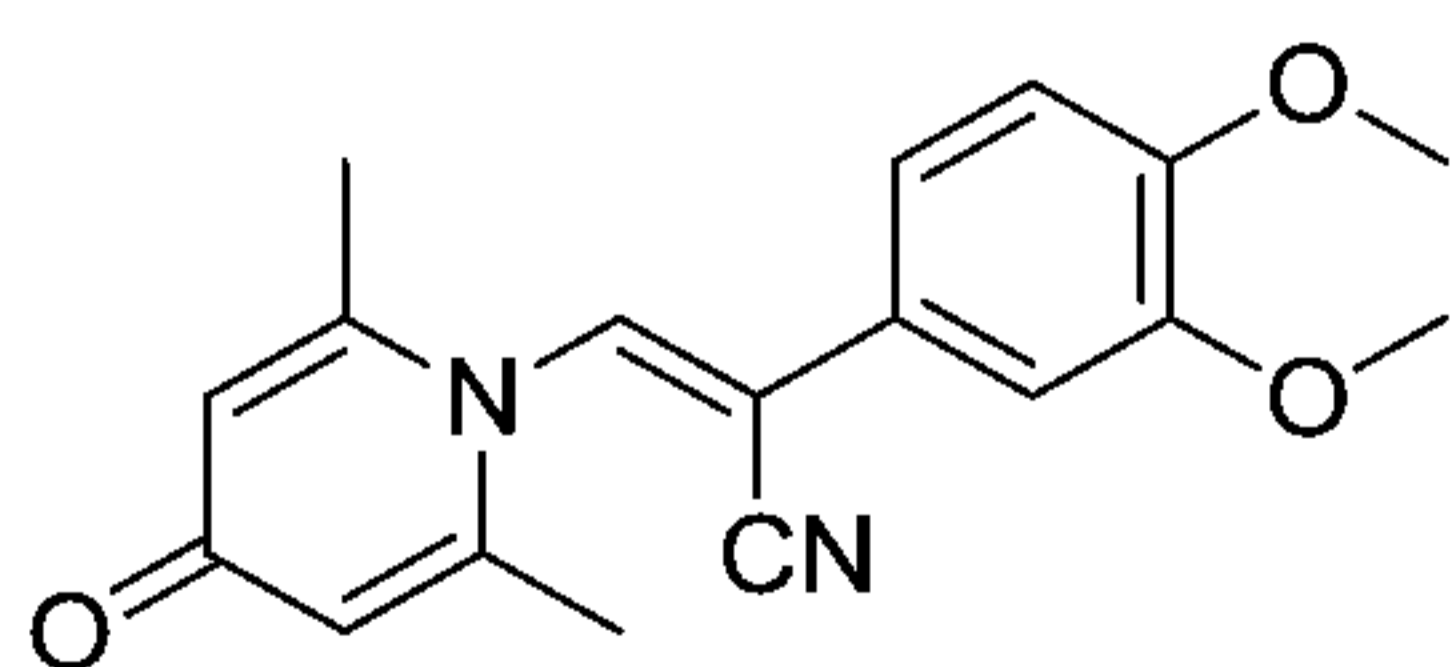
## 步驟 G：

將化合物 1-(2-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-羥基戊-3-炔-1-基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (120 mg, 0.29 mmol) 溶解在 10 mL 三氯甲烷中，加熱到 90 °C，隨後加入氯化亞砷 (0.5 mL)，在 90°C 攪拌 15 分鐘。反應結束後，直接旋乾得到 1-(2-氯-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)戊-3-炔-1-基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮粗品產物。LC-MS: m/z 436.2 [M + H]<sup>+</sup>.

## 步驟 H：

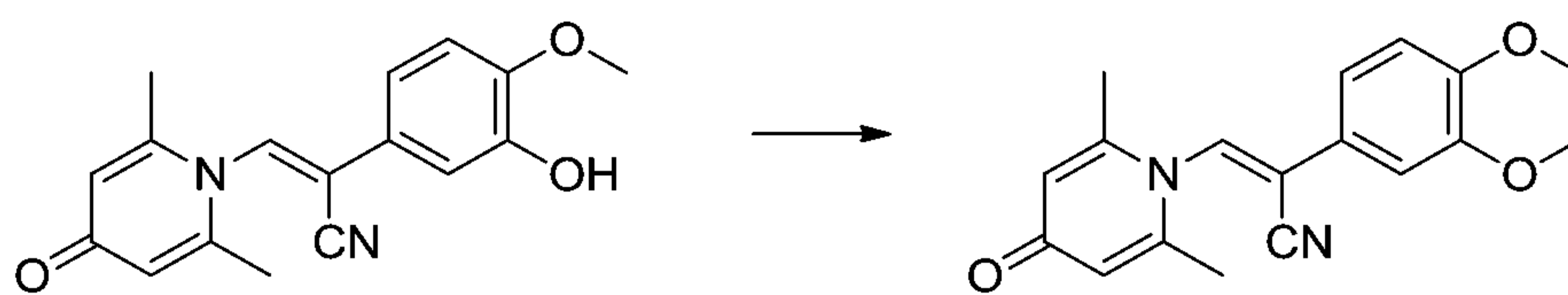
將化合物 1-(2-氯-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)戊-3-炔-1-基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (125 mg, 0.29 mmol) 溶解在 10 mL 乙醇中，依次加入氫氧化鈉 (72 mg, 1.8 mmol) 和水 (2 mL)，在氮氣保護下，升溫到 90 °C 下攪拌 16 小時。反應結束後，將反應液旋乾，反相 HPLC 純化得到產物 (Z)-1-(2-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)戊-1-烯-3-炔-1-基)-2,6-二甲基吡啶-4(1H)-酮 (2.3 mg, 產率 2%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.28 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.69 (t, *J* = 75.2 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 1H), 0.70-0.65 (m, 2H), 0.42-0.36 (m, 2H); LC-MS: m/z 400.1 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0135】 實施例 115



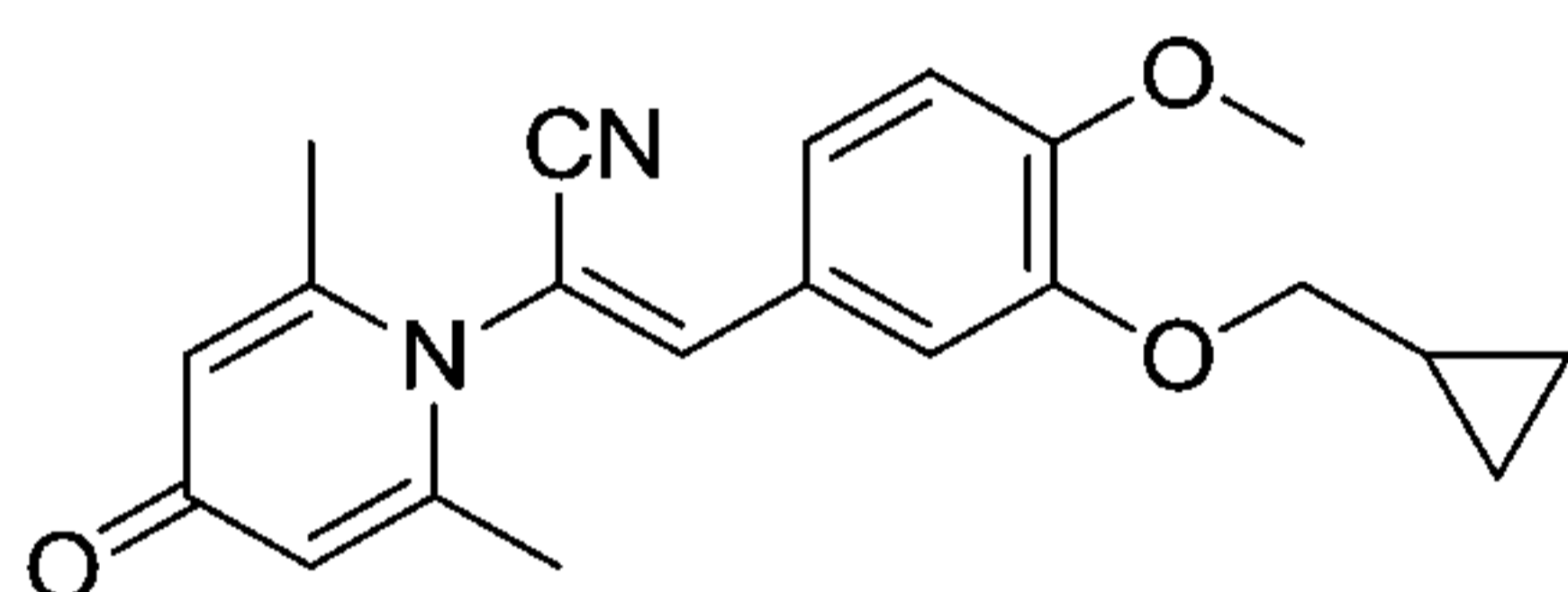
(Z)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶)-1(4H)-基) 丙烯腈

具體反應方程式如下所示：

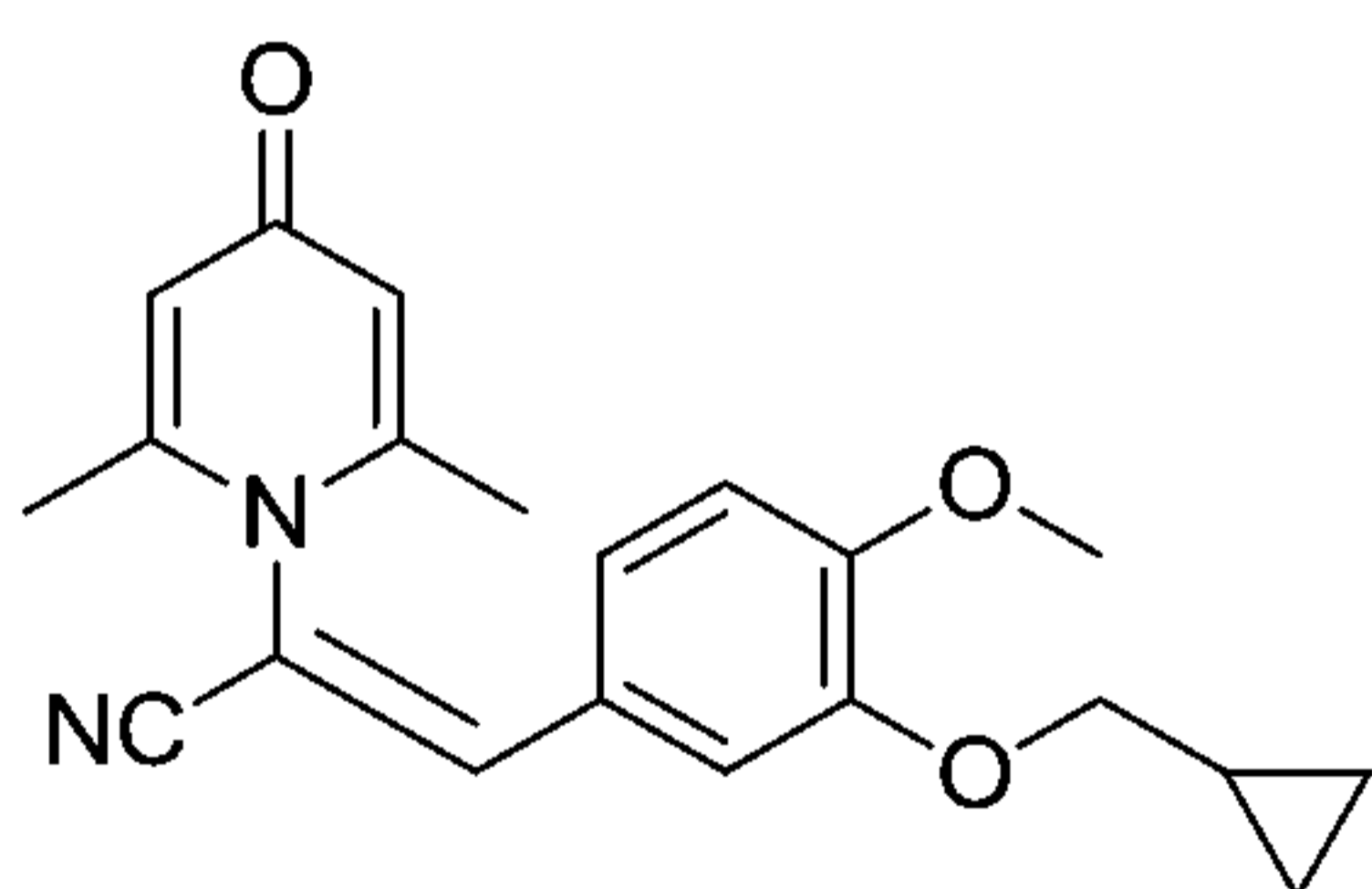


將化合物 (Z)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶)-1(4H)-基)-2-(3-羥基 4-甲氧基苯基) 丙烯腈 (100 mg, 0.34 mmol) 溶於 10 mL 乙腈中，再加入碘甲烷 (96 mg, 0.68 mmol) 和碳酸鉀 (187 mg, 1.35 mmol)，氮氣保護下於 85 °C 攪拌 5 個小時。反應結束後，將反應液過濾，濾液旋乾，反相 HPLC 製備得 (Z)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶)-1(4H)-基) 丙烯腈 (21 mg, 產率 33%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.37 (s, 6H); LC-MS *m/z* 311.2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 【0136】 實施例 116

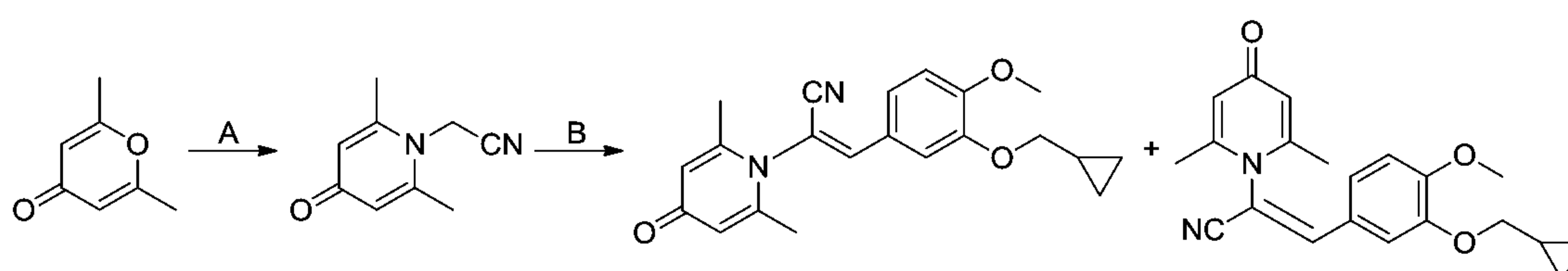


(E)-3-(3-環丙甲氧基-4 甲氧基苯基)-2(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基) 丙烯腈



(Z)-3-(3-環丙甲氧基-4 甲氧基苯基)-2(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4H)-基) 丙烯腈

具體反應方程式如下所示：



## 步驟 A

將 2,6-二甲基-4*H*-吡喃-4-酮 (620 mg, 5 mmol) 和氨基乙腈鹽酸鹽 (463 mg, 6 mmol) 溶於 10 mL 吡啶中，在氮氣保護下 80°C 攪拌 46 小時。反應結束後，將反應液旋乾，柱層析純化得 2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基) 乙腈 (583 mg, 產率 72%, 白色固體)。LC-MS:  $m/z$  163.1 [M + H]<sup>+</sup>。

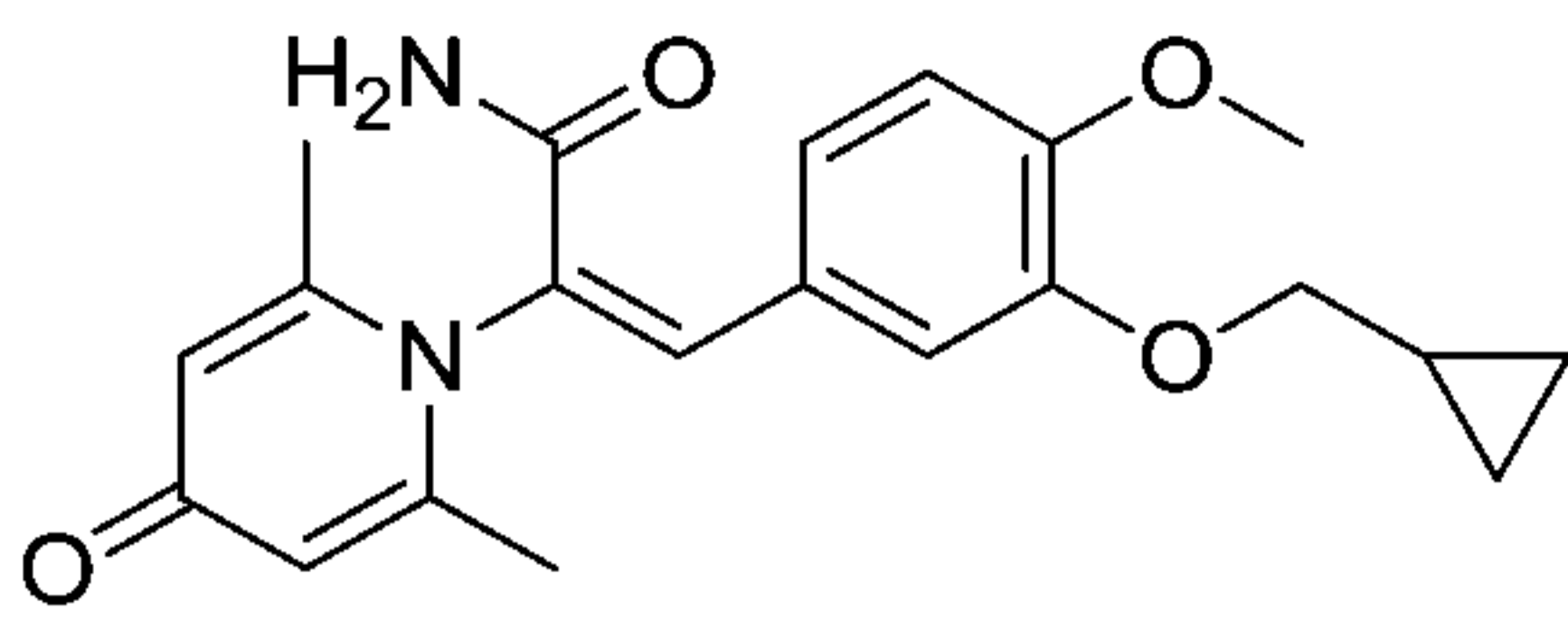
## 步驟 B

將 2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基) 乙腈 (162 mg, 1mmol) 和 3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯甲醛 (206 mg, 1mmol) 溶於 10 mL 吡啶中，氮氣保護下 100°C 攪拌過夜。反應結束後，將吡啶旋乾，反相 HPLC 純化得 (*E*)-3-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基) 丙烯腈 (126 mg, 產率 36%, 白色固體) 和 (*Z*)-3-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基) 丙烯腈 (20 mg, 產率 6%, 白色固體)

(*E*)-3-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基) 丙烯腈 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.85 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.26-1.17 (m, 1H), 0.65-0.58 (m, 2H), 0.32-0.26 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$  351.2 [M + H]<sup>+</sup>。

(*Z*)-3-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基) 丙烯腈 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.58 (s, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.34 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 1.16-1.11 (m, 1H), 0.56-0.52 (m, 2H), 0.27-0.23 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$  351.2 [M + H]<sup>+</sup>。

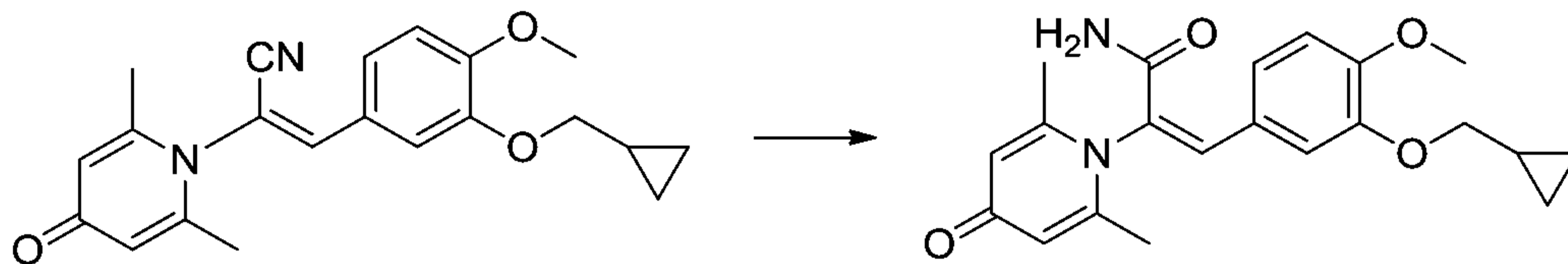
## 【0137】 實施例 117



(*E*)-3-(3-丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基)

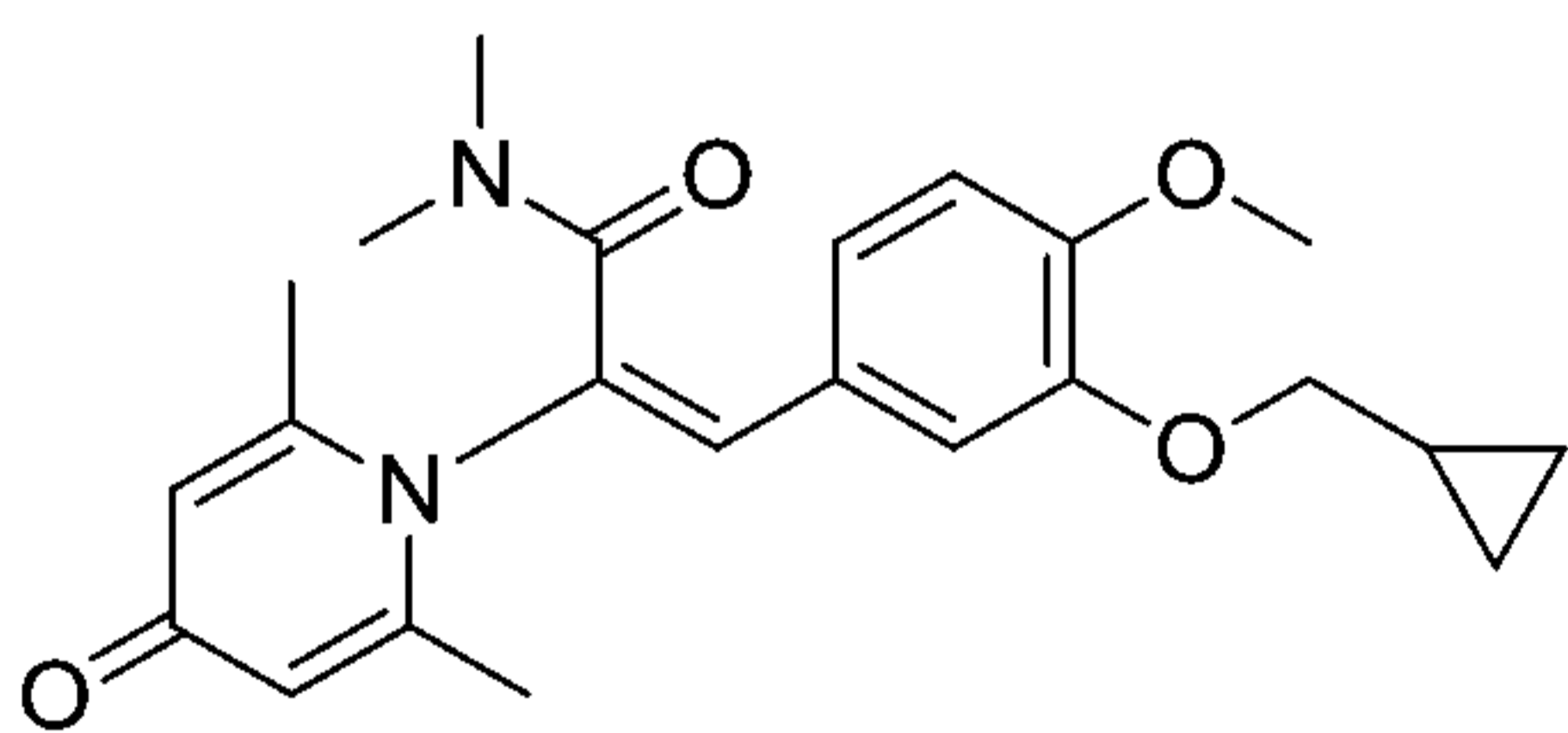
丙烯醯胺

具體反應方程式如下所示：



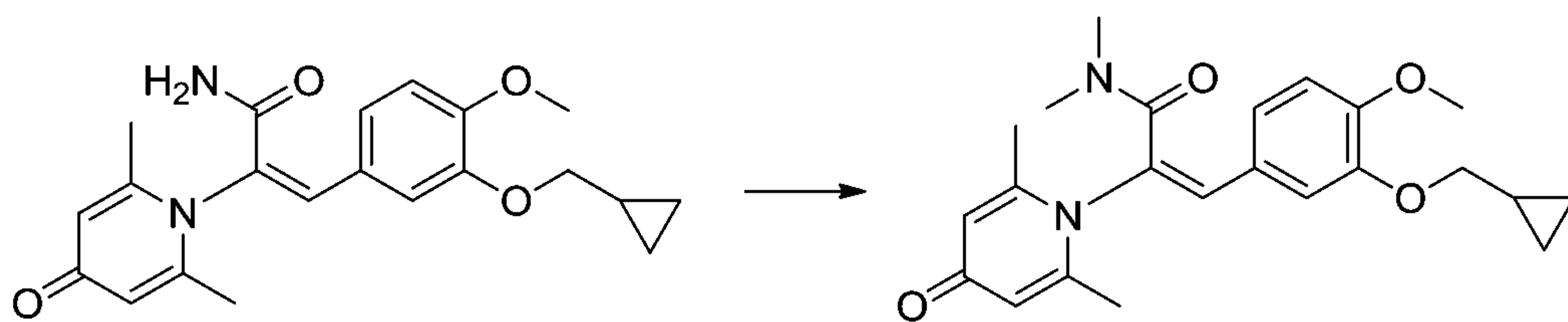
將(*E*)-3-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基)丙烯腈(350 mg, 1 mmol)溶於10 mL乙腈中，在室溫下加入的氫氧化鉀(10 wt%, 10 mL)，在80 °C下攪拌2小時。反應完全後，把反應液直接旋乾，反相HPLC製備得(*Z*)-2-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基)-丙烯醯胺(247 mg, 67%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.16-1.07 (m, 1H), 0.56-0.51 (m, 2H), 0.27-0.24 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 369.4 [M + H]<sup>+</sup>.

【0138】 實施例 118



(*E*)-3-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶)-1(4*H*)-基)-*N,N*-二甲基丙烯醯胺

具體反應方程式如下所示：



將化合物 (*E*)-3-(3-(環丙甲氧基)-4-甲氧基苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶)-1(4*H*) 丙烯醯胺 (37 mg, 0.1 mmol) 溶於 2 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，0 °C 下加入 60% 氫化鈉 (24 mg, 0.6 mmol)，攪拌半個小時，然後再加入碘甲烷 (43 mg, 0.3 mmol)，室溫攪拌 4 小時。反應結束後，加入 10 mL 飽和食鹽水，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，反相 HPLC 製備得 (*E*)-3-(3-環丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(2,6-二甲基-4-羰吡啶)-1(4*H*)-基)-*N,N*-二甲基丙烯醯胺 (22 mg, 產率 55%，白色固體)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.28 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 1.16-1.11 (m, 1H), 0.56-0.52 (m, 2H), 0.27-0.23 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 397.2 [M + H]<sup>+</sup>.

### 【0139】 實施例 119

使用 cAMP HTRF<sup>®</sup> 測定法測定化合物對 PDE4B1 的活性的抑制

所述化合物對人 PDE4B1 酶活性的抑制效果通過定量由 3',5'-環單磷酸腺苷 (cAMP) 形成的 5'-單磷酸腺苷 (5'-AMP) 來獲得。

將測試化合物或水(對照)與人類重組 PDE4B1 酶(4.8 U)在由 1 倍的 Hanks 平衡鹽溶液 (HBSS)，5 mM HEPES, 3 mM MgCl<sub>2</sub>，0.1% BSA 組成的緩衝液 (pH 7.4) 中混合，培育 10 分鐘。在添加 cAMP 酶受質(最終濃度 40 nM)後，將混合物在室溫下培育 60 分鐘。然後添加螢光受體(用 cAMP 標記的 Dye2)、螢光供體(用鎔穴狀化合物標記的抗-cAMP 抗體)和非特異性磷酸二酯酶抑制劑 IBMX(3-異丁基-1-甲基黃嘌呤；最終濃度 1 mM)。60 分鐘後，用微孔盤檢測儀

(microplate reader) (Rubystar, BMG) 以  $\lambda_{ex} = 337 \text{ nm}$ 、 $\lambda_{em} = 620 \text{ nm}$  和  $\lambda_{em} = 665 \text{ nm}$  測量與剩餘 cAMP 的量相關的螢光轉移。從在 665nm 和 620nm 測量的信號形成的商來計算酶活性。結果表示為對照(無 PDE4 抑制劑)的酶活性的百分比抑制。省略酶用於測量基礎對照。IC<sub>50</sub> 值(IC<sub>50</sub>=引起對照比活性的半數最大抑制的濃度)衍生自用八種不同濃度的劑量反應測量(n=2；重複 2 次)

所得實驗結果列在表 1 中

實施例	IC <sub>50</sub> (nM)	實施例	IC <sub>50</sub> (nM)	實施例	IC <sub>50</sub> (nM)
1	760	42	8.2	83-2	106
2	125	43	4.9	84	230
3	39	44	30	85	3.8
4	36	45	170	86-1	310
5	5	46	25	86-2	81
6	19	47	7.1	87	78
7	5.7	48	420	88	2.8
8	23	49	2.9	89	6.9
9	25	50	180	90	3.8
10	3300	51	57	91	75
11	44	52	N.A.	92	94
12	N.A.	53	15	93	12.9
13	4.9	54	26	94	137
14	21	55	54	95	260
15	33	56	16	96	2.4
16	10.3	57	100	97	3.7
17	16	58	5.5	98-1	97
18	4.5	59	5.1	98-2	12.5
19	4.6	60	1200	99	59
20	13	61	6.2	100	1.5
21	4.6	62	10.2	101-1	99
22	20	63	11.1	101-2	26
23	5	64	43	102	50
24	23	65	520	103	14
25	11.5	66	270	104-1	1700
26	39	67	170	104-2	8400
27	65	68	27	105	3
28	92	69	5200	106	2.7
29	93	70	8.1	107	450
30	116	71	1420	108	760
31	26	72	3900	109	180

32	13.9	73	2000	110	460
33	830	74	38	111	6600
34	420	75	290	112	138
35	32	76	105	113	170
36	1250	77	26.4	114	1.6
37	510	78	36	115	9.9
38-1	1090	79	160	116-1	460
38-2	71	80	7	116-2	35
39	1070	81	1.15	117	3600
40	6.8	82	7.5	118	320
41	1.22	83-1	550		

### 【0140】 實施例 120

化合物對外周血單核細胞(PBMC)促炎細胞因子的釋放的抑制

檢驗化合物對在冷凍人外周血單核細胞(PBMC)中 TNF $\alpha$  細胞因子釋放特性的作用。

新鮮的人 PBMC 被製備分離出來，懸浮於新鮮的培養基中。PBMC 培養基 (CM) 為 RPMI1640，10% FBS，1% PBS，2mM L-穀氨醯胺。將細胞  $2 \times 10^5$  cells/空(100 $\mu$ l)。將測試化合物，溶于 DMSO 而形成 10 mM 樣品(DMSO，100%)。用 PBMC 培養液將化合物稀釋到需要的濃度。將樣品 (50  $\mu$ L) 與細胞一起在 37°C，5% CO<sub>2</sub> 下孵育 1 小時，此後添加誘導物(LPS，1 $\mu$ g/mL)。將誘導物+媒介物(LPS+0.05%DMSO)用作本實驗的對照品。將不含誘導物的媒介物用作陰性對照。將 crisaborole 用作陽性對照。培育 24 小時後提取上清液並且儲存在 -80°C 下。融化上清液並且使用 Luminex4-plex 測定法測定上清液的 TNF $\alpha$ 。

結果:

應用該實驗方法，測得實施例 77 的 EC<sub>50</sub> = 11 nM；實施例 80 的 EC<sub>50</sub> < 5 nM；實施例 88 的 EC<sub>50</sub> < 5 nM；

### 【0141】 實施例 121

局部佛波酯小鼠耳過敏性皮炎抑制試驗



測試化合物用於治療各種皮膚病的瘙癢，發紅，乾燥，結痂，脫屑，炎症和不適。

在施用(12-)十四酸佛波酯(-13-)乙酸鹽(PMA)前 30 分鐘和之後 15 分鐘將測試物質局部施用於測試動物的右耳。給藥體積就溶劑媒介物而言為 20  $\mu$ l/耳或就霜劑而言為 20mg/耳。

體重為 24 $\pm$ 2g 的雄性 CD-1 小鼠。將所有動物維持在受控溫度(22°C -23°C )和濕度(70% -80% )環境中，具有 12 小時光照黑暗循環，在動物房中持續飼養至少 1 周，才用於實驗測試。允許小鼠自由取實驗室食物和飲用水。一般按照 Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press, Washington, D.C., 1996)指導原則實施該項工作的所有方面，包括動物的寄居，實驗和處理。

小鼠 5 隻一組。將 PMA(4pg 在 20 $\mu$ L 丙酮中)局部施用於每只動物右耳的前表面和後表面。在 PMA 施用前 30 分鐘和之後 15 分鐘各自施用媒介物(乙醇:丙酮/1:1，20  $\mu$ L/耳)和測試物質(指定劑量在 20  $\mu$ L 的 1:1 丙酮:乙醇中，每只耳朵)，crisaborole 作為陽性對照同時施用。然後在 PMA 施用後 6 小時時用染色型微米測量儀測定耳腫脹作為炎症指標。按照下式計算抑制百分比:([IC-IT]/IC)X100%，其中 IC 和 IT 分別意指對照組和治療組小鼠中的耳厚度增加(mm)。將 30%或 30%以上 30% )抑制視為具有顯著抗炎活性。

### 【0142】 實施例 123

局部用藥製劑的配置。

本發明中的化合物，如化合物 88，可以用於作為凝膠、洗劑、軟膏和溶液給藥，給藥途徑包括但不限於局部、經由滴注、氣霧劑、透皮貼劑、經由插入、或者口服。

下面是 1%的軟膏製劑的一種配置方法（重量百分比）：

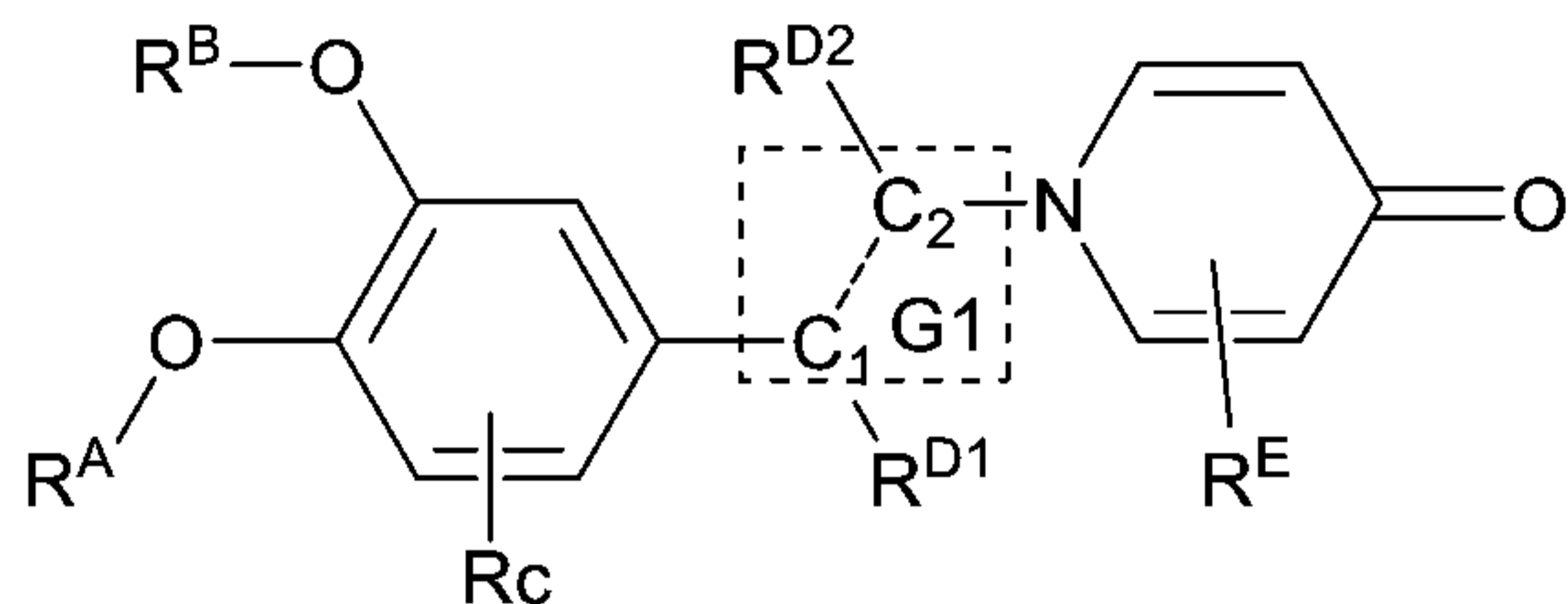
1%的化合物，15%的 PEG400，0.02%的丁基化羥基甲苯，2% 的 span80，  
10%的白蠟，71.98%的白礦脂，機械攪拌至軟膏。

**【符號說明】**

**【0143】** 無

## 【發明申請專利範圍】

【第1項】一種抗炎化合物，其特徵在於，為如下結構所示的化合物：



其中， $R^A$  為氫或烷基，以及上述基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基或鹵素所取代；

$R^B$  為氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、烯基或炔基，以及上述基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或鹵素所取代，以及上述基團中的一個或多個碳原子為硫、亞碲、碲或磺醯基所取代；或  $R^B$  為羥基保護基；

$R^C$  為氫、烷基、鹵素、烷氧基或氰基；

$R^{D1}$  為氫、氧、氮、羥基、氰基、氨基、胺基、烷基、芳基、酯基、羧基、烯基或炔基，以及上述基團中與碳原子/氧原子/氮原子相接的氫中的一個或多個為烷基、環烷基、炔基、烯基、芳基、鹵素、磺醯基、亞碲基或醚基所取代，以及上述基團中的一個或多個碳原子為硫、亞碲、碲或磺醯基所取代；

$C_1-R^{D1}$  鍵為單鍵或雙鍵；

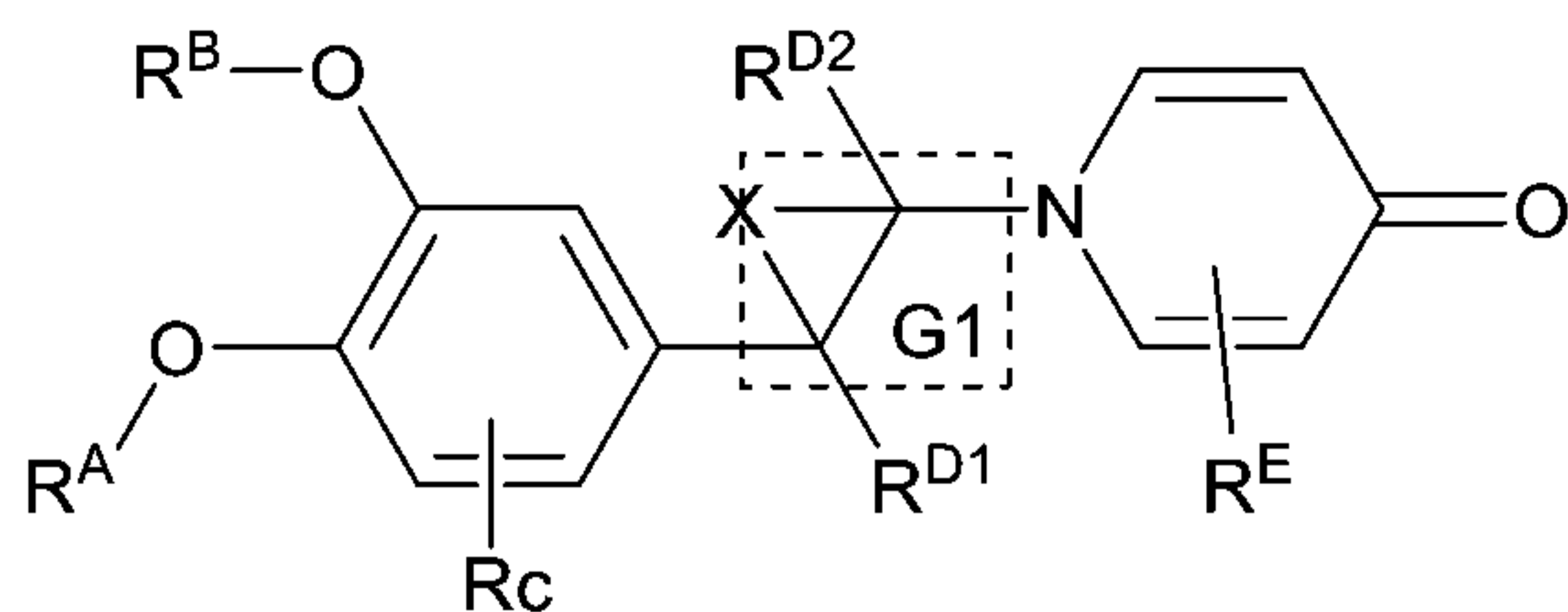
$R^{D2}$  為氫、氰基、烷基、環烷基、芳基、酯基或羧基，以及上述基團中與碳原子/氧原子/氮原子相接的氫中的一個或多個為烷基、環烷基、炔基、烯基、芳基、鹵素、磺醯基、亞碲基或醚基所取代；

$G1$  為包括  $C_1$  和  $C_2$  的單鍵、雙鍵或環；

$R^E$  為與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、氰基或鹵素所取代。

【第2項】如請求項1所述之抗炎化合物，其特徵在於：

所述  $G1$  為三元環，具體結構如下所示：



其中，X 為碳、氧、氮或硫。

【第3項】一種如請求項1所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：

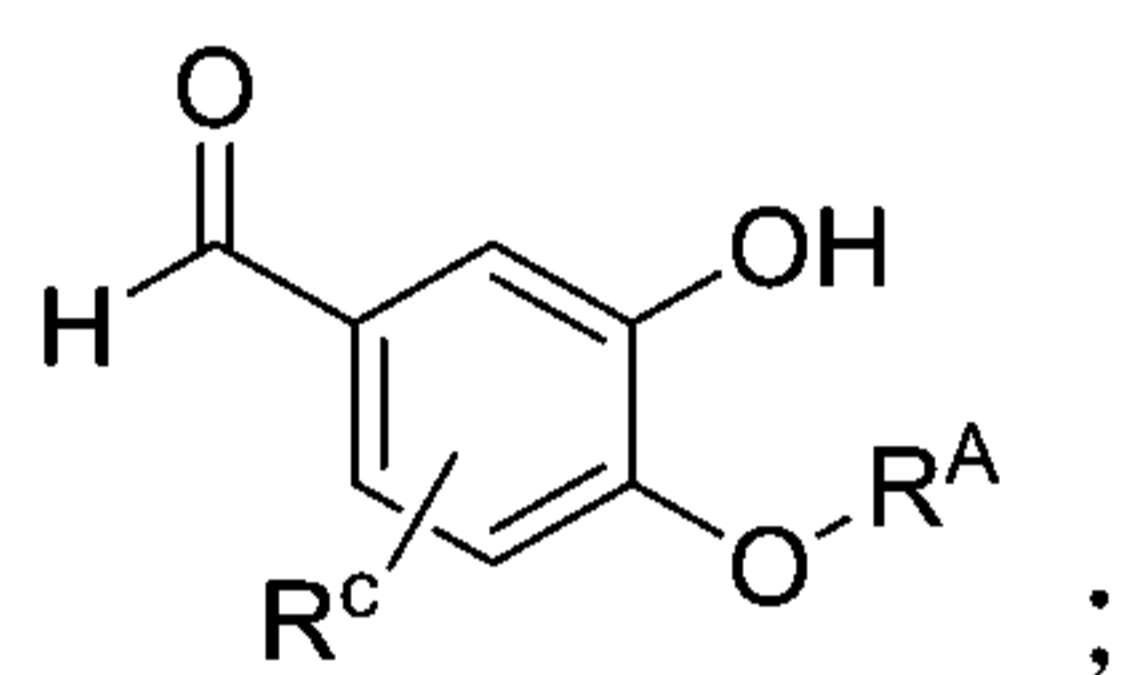
由3-羥基苯甲醛衍生物A為起始，經羥基之氫被R<sup>B</sup>基團取代後獲得中間產物B；

中間產物B在三甲基矽烷的作用下獲得中間產物C；

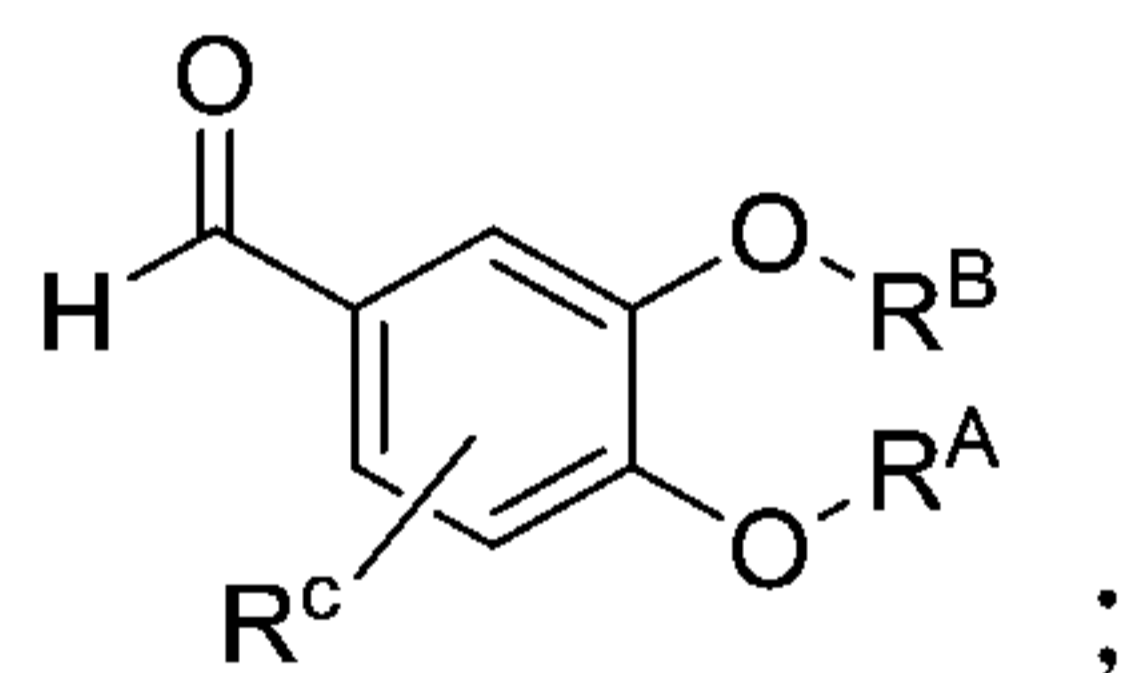
中間產物C經還原獲得帶氨基的中間產物D；

中間產物D上的氨基與六元含氧環合物反應得到A類目標產物；

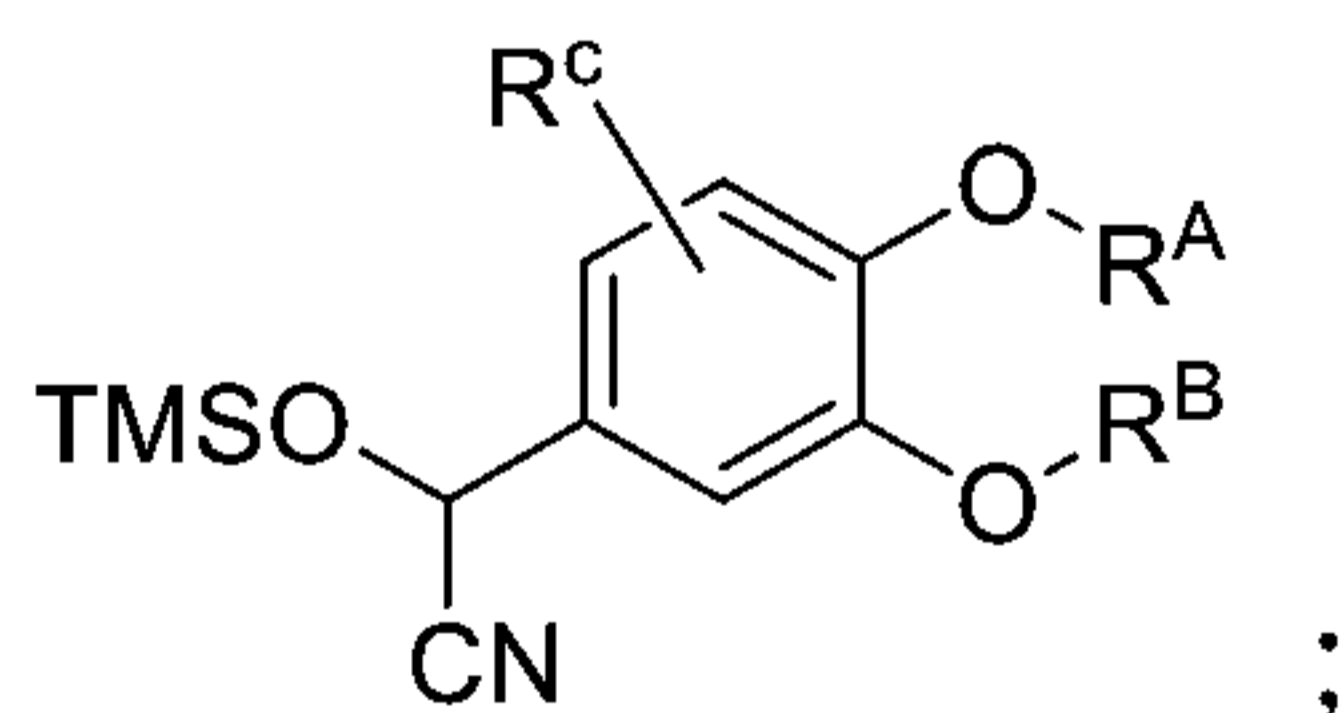
其中，所述3-羥基苯甲醛衍生物A為如下結構所示的化合物：



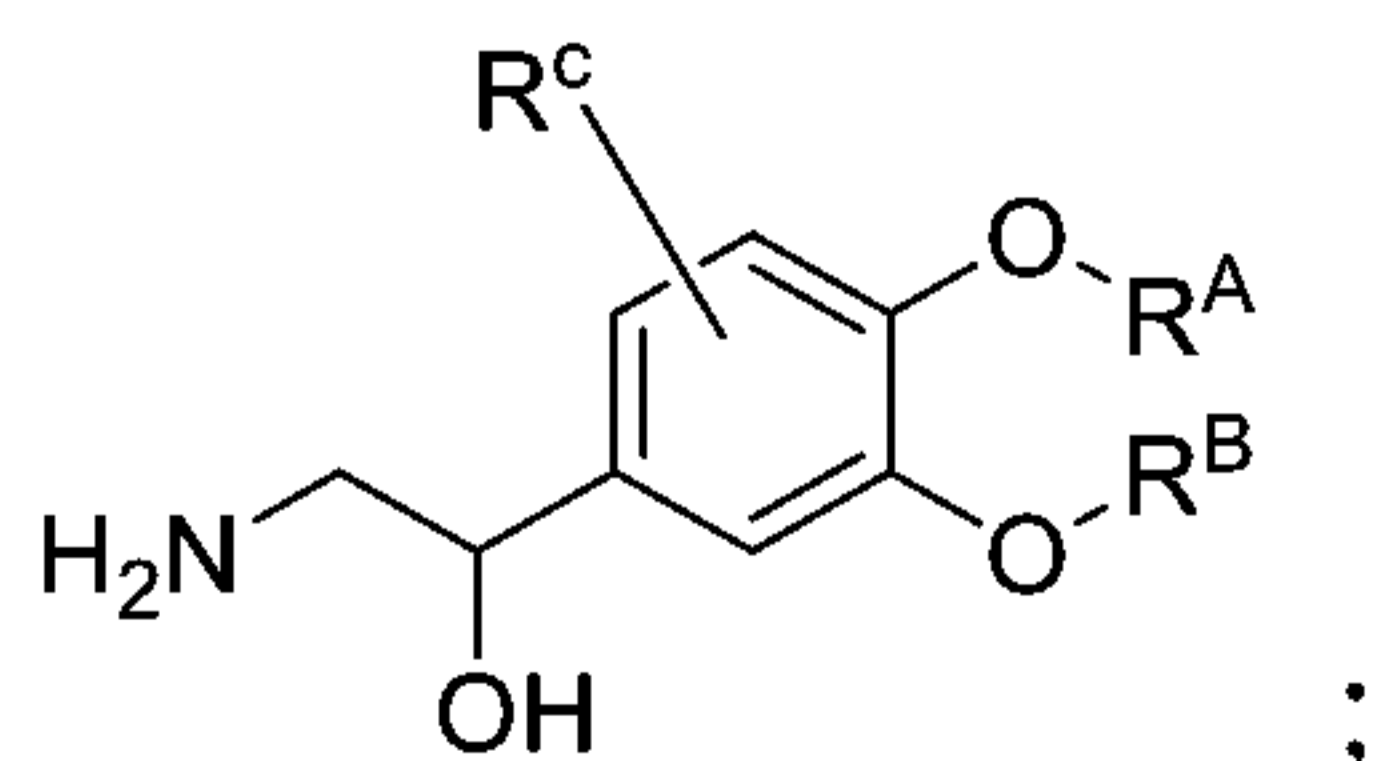
所述中間產物B為如下結構所示的化合物：



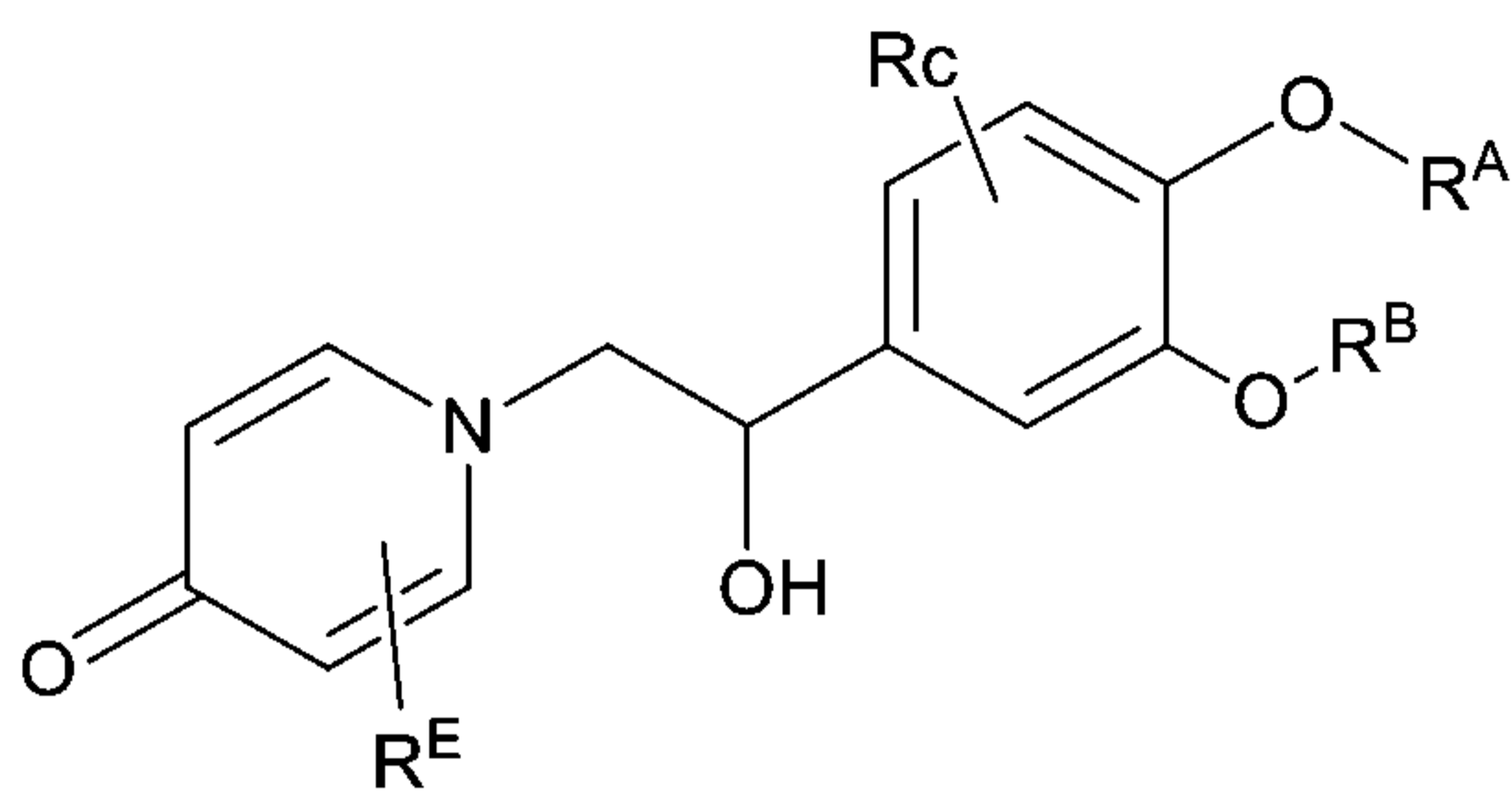
所述中間產物C為如下結構所示的化合物：



所述中間產物D為如下結構所示的化合物：



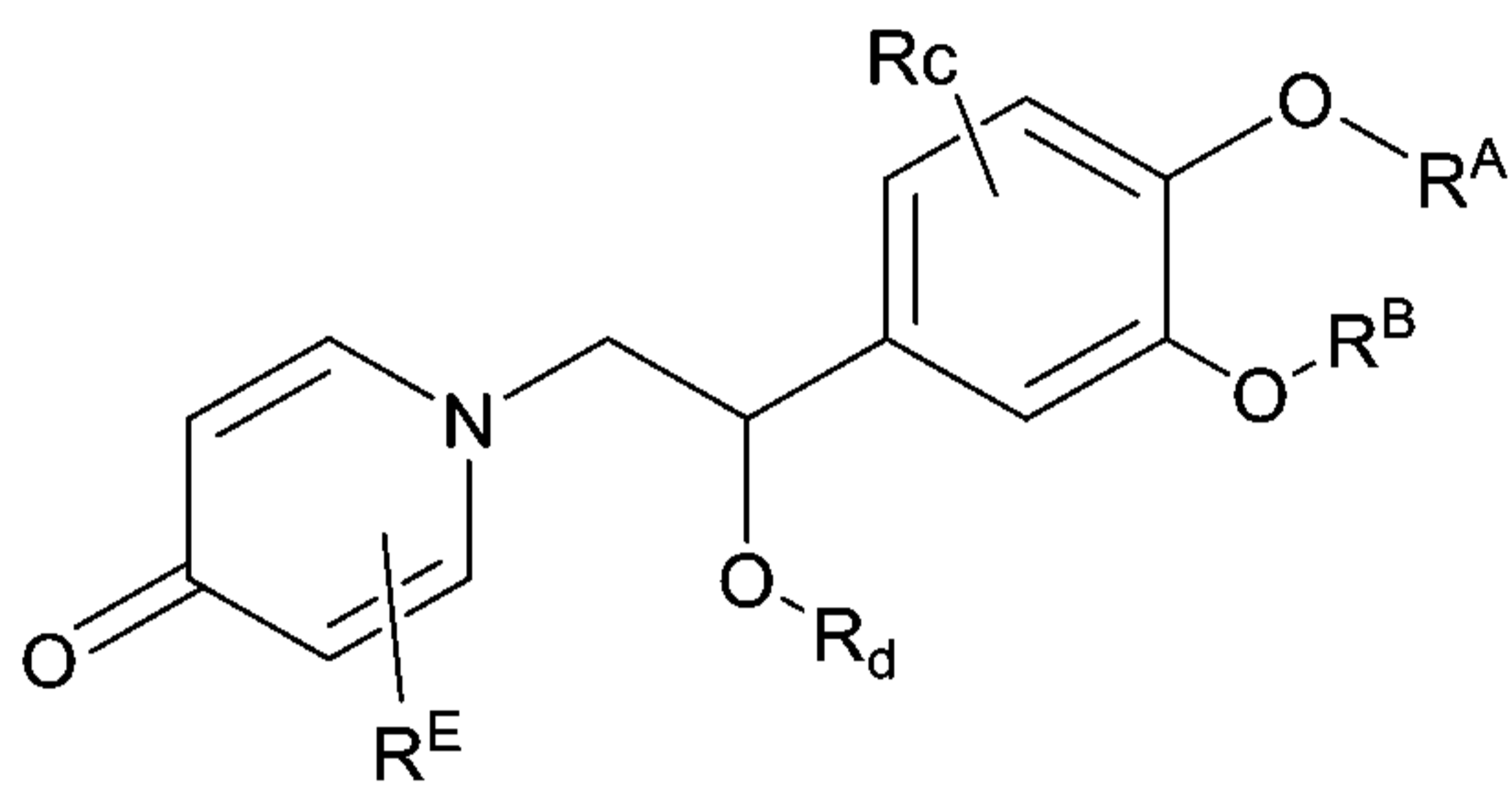
所述A類目標產物為如下結構所示的化合物：



【第4項】一種如請求項1所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：

採用如請求項3所述的A類目標產物，將其苯環上的羥基經加成/取代反應獲得A-1類目標產物；

所述A-1類目標產物為如下結構所示的化合物：

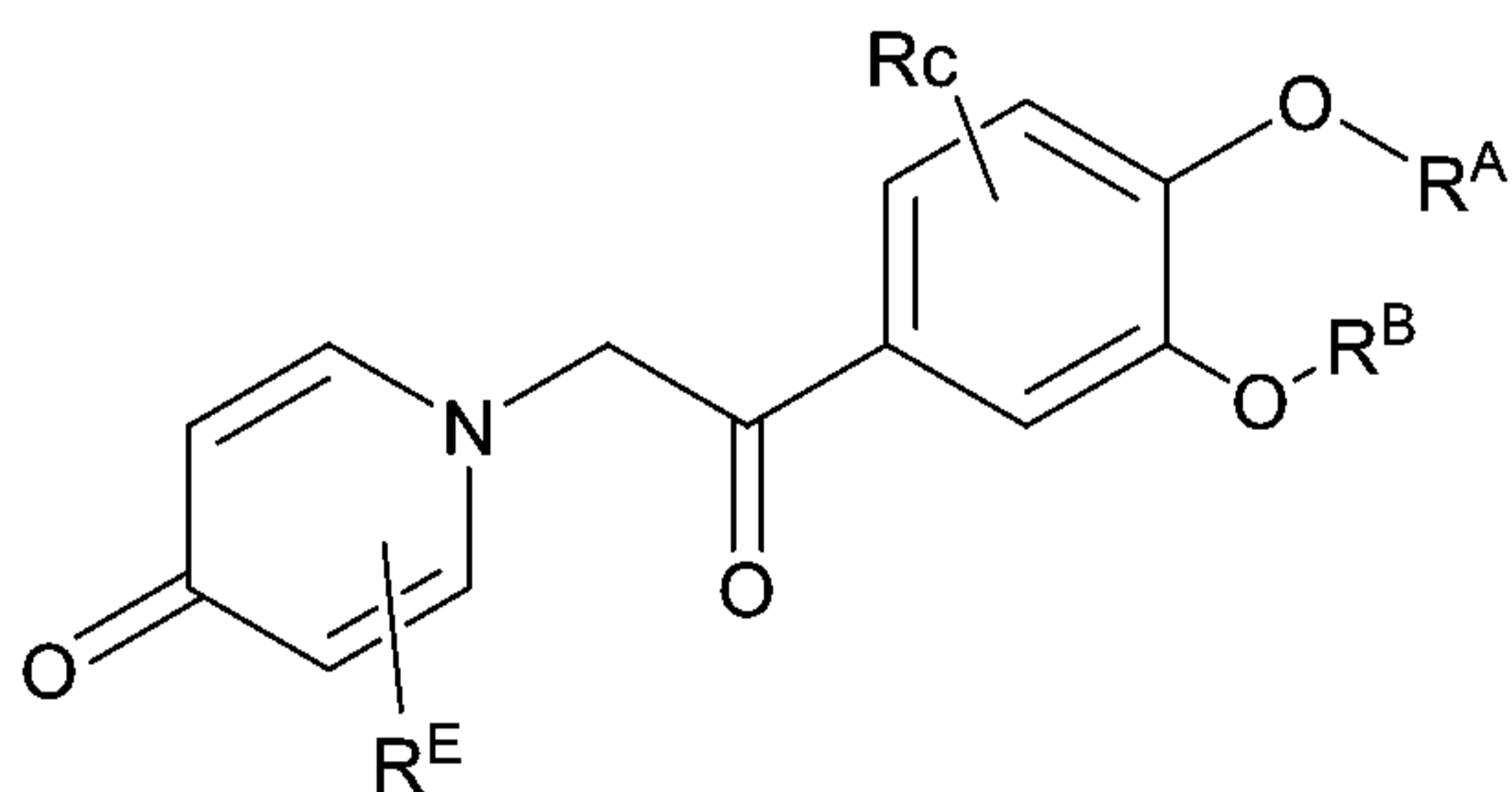


其中，R<sub>d</sub>為烷基、環烷基或酯基，以及上述基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、炔基、烯基、環烷基、芳基、鹵素、羥基、硫基、氰基或硫烷基所取代。

【第5項】一種如請求項1所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：

採用如請求項3所述的A類目標產物，將其中間橋鏈上的羥基氧化後獲得B類目標產物；

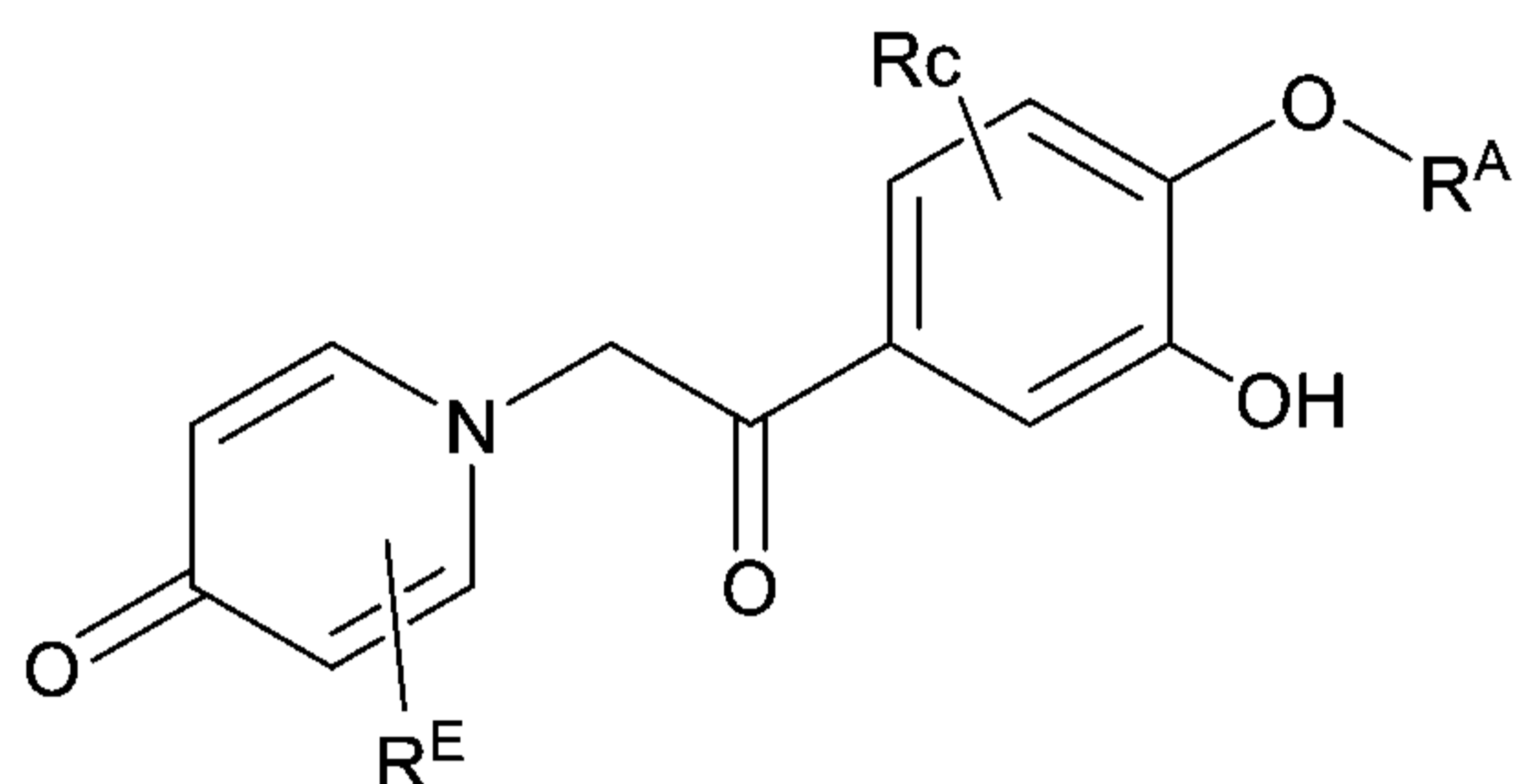
所述B類目標產物為如下結構所示的化合物：



【第6項】一種如請求項1所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：

採用如請求項5所述的B類目標產物，當其 $R^B$ 基團為羥基保護基時，經脫保護基獲得B-1類目標產物；

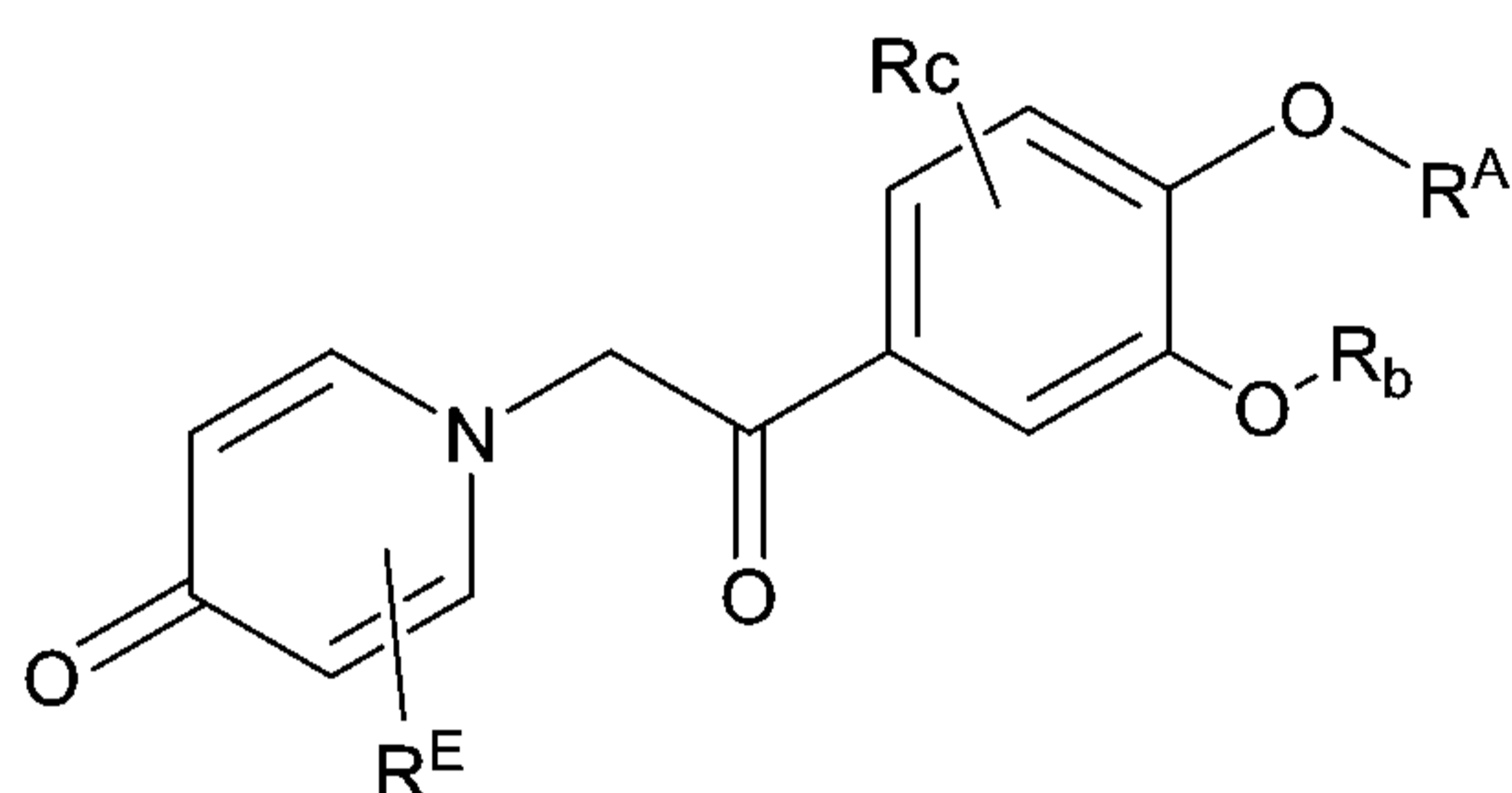
所述B-1類目標產物為如下結構所示的化合物：



【第7項】一種如請求項1所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：

採用如請求項6所述的B-1類目標產物，其苯環上的羥基經加成/取代反應獲得B-2類目標產物；

所述B-2類目標產物為如下結構所示的化合物：

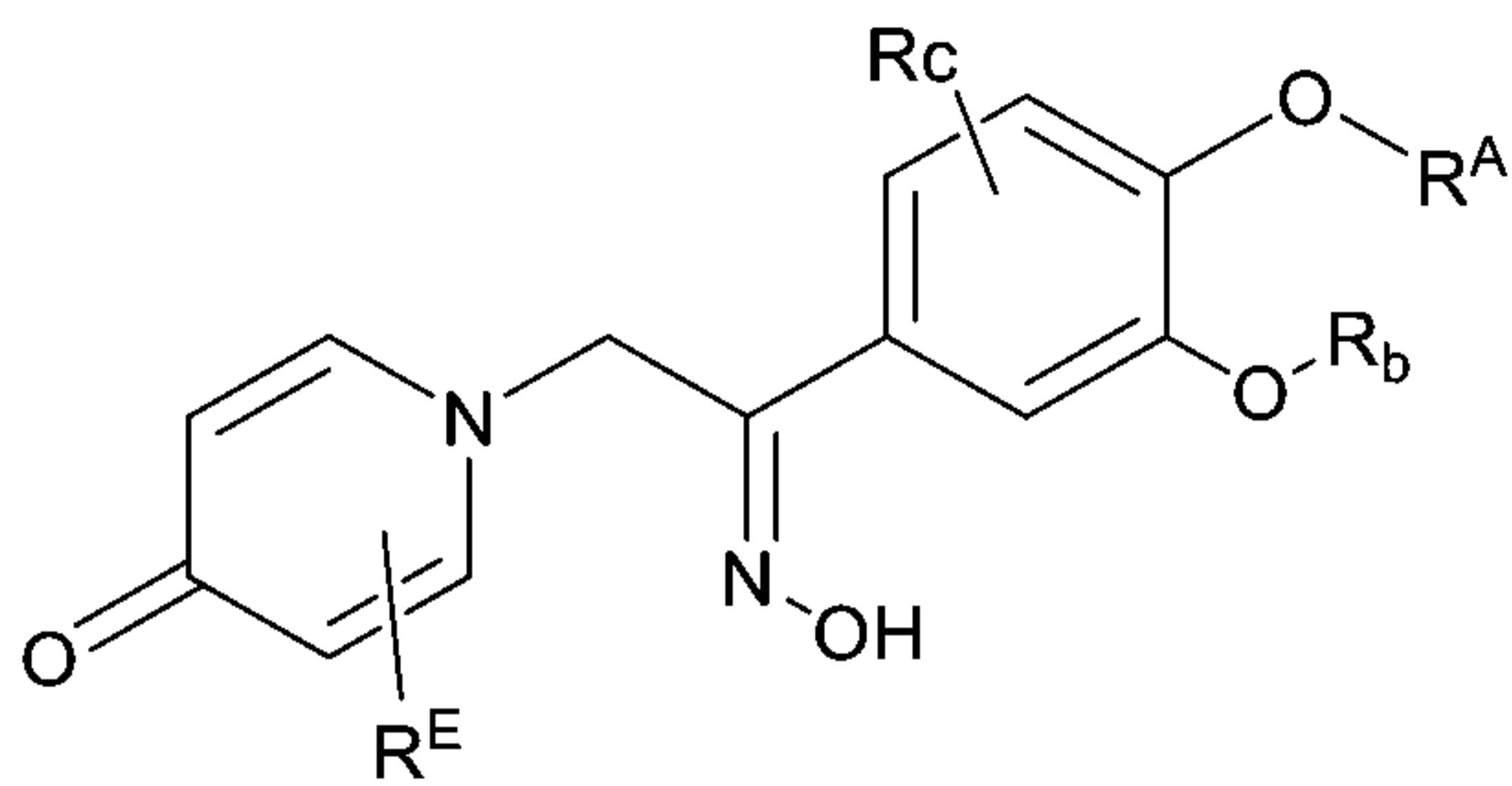


其中， $R_b$ 為烷基、環烷基或酯基，以及上述基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、炔基、烯基、環烷基、芳基、鹵素、羥基、硫基、氰基或硫烷基所取代。

【第8項】一種如請求項1所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：

採用如請求項5所述的B類目標產物，將其中間橋鏈上的羰基肟化後獲得B-3類目標產物；

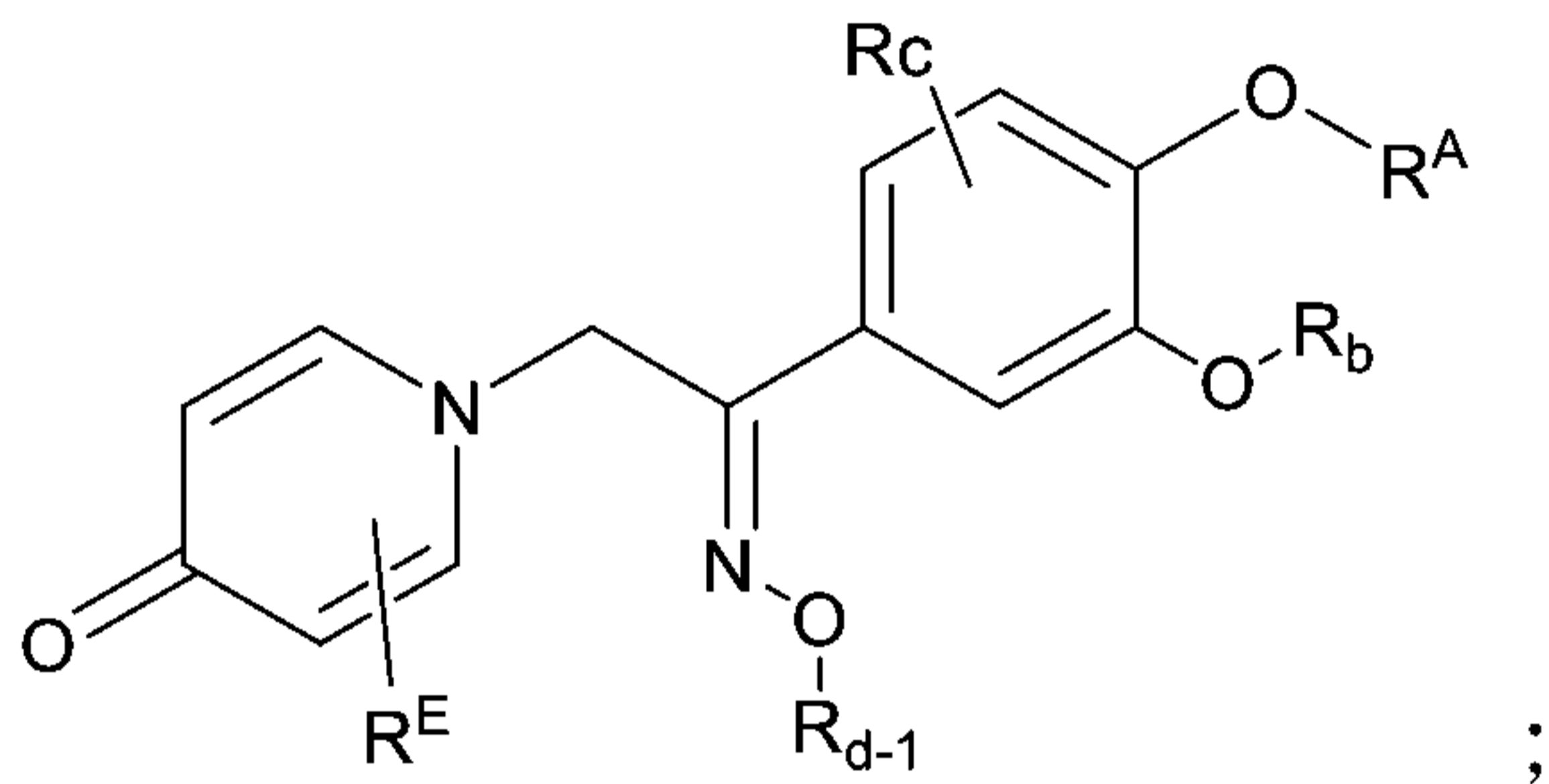
所述B-3類目標產物為如下結構所示的化合物：



【第9項】一種如請求項1所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：

採用如請求項8所述的B-3類目標產物，其脞上的羥基經加成/取代反應獲得B-4類目標產物後獲得B-4類目標產物；

所述B-4類目標產物為如下結構所示的化合物：



其中， $R_{d-1}$ 為烷基、環烷基或酯基，以及上述基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、炔基、烯基、環烷基、芳基、鹵素、羥基、硫基、氰基或硫烷基所取代。

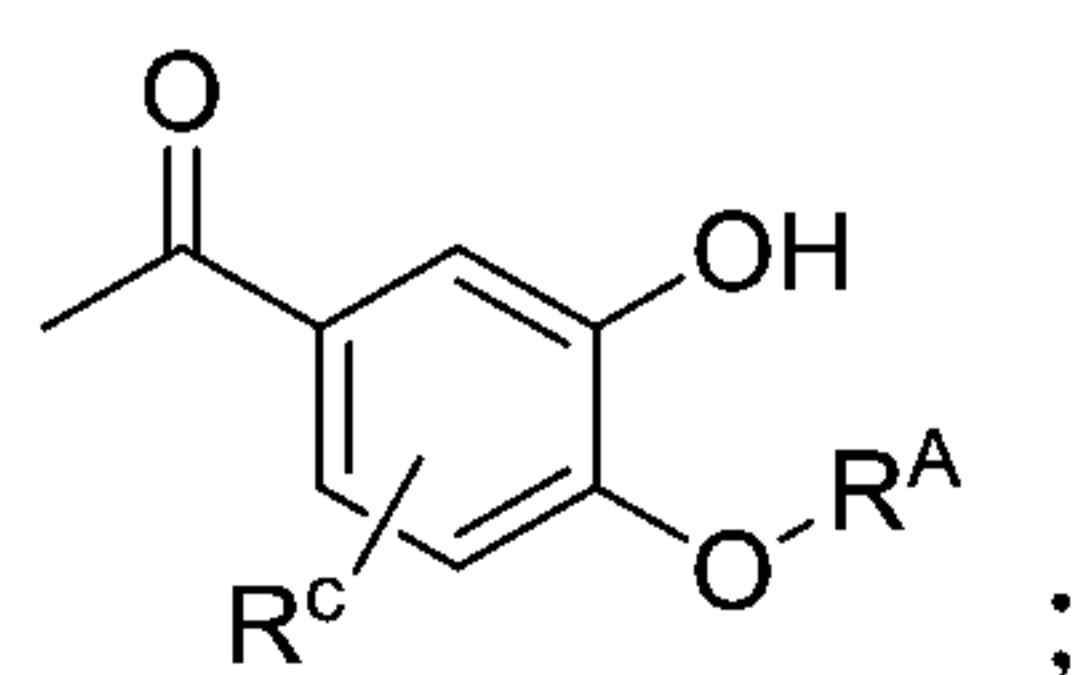
【第10項】一種如請求項5所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：

由3-羥基苯乙酮衍生物 I 為起始，經羥基氫被  $R^B$  基團取代後獲得中間產物 II；

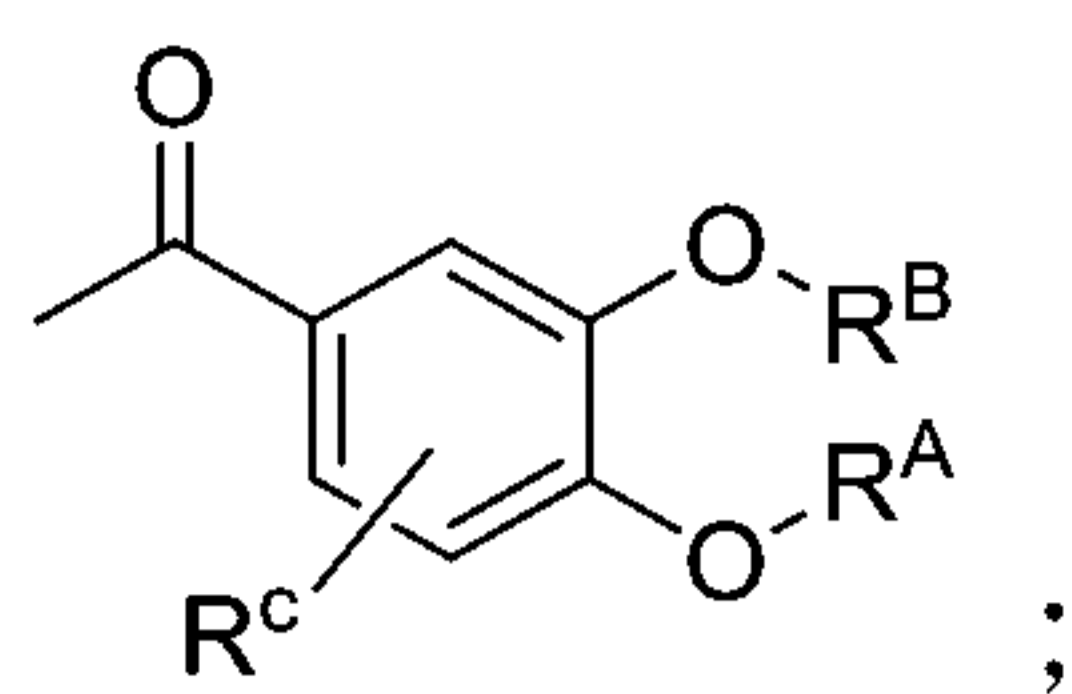
中間產物 II 在鹵代試劑的作用下獲得中間產物 III；

中間產物 III 上的鹵素與六元含氧環合物反應得到 B 類目標產物；

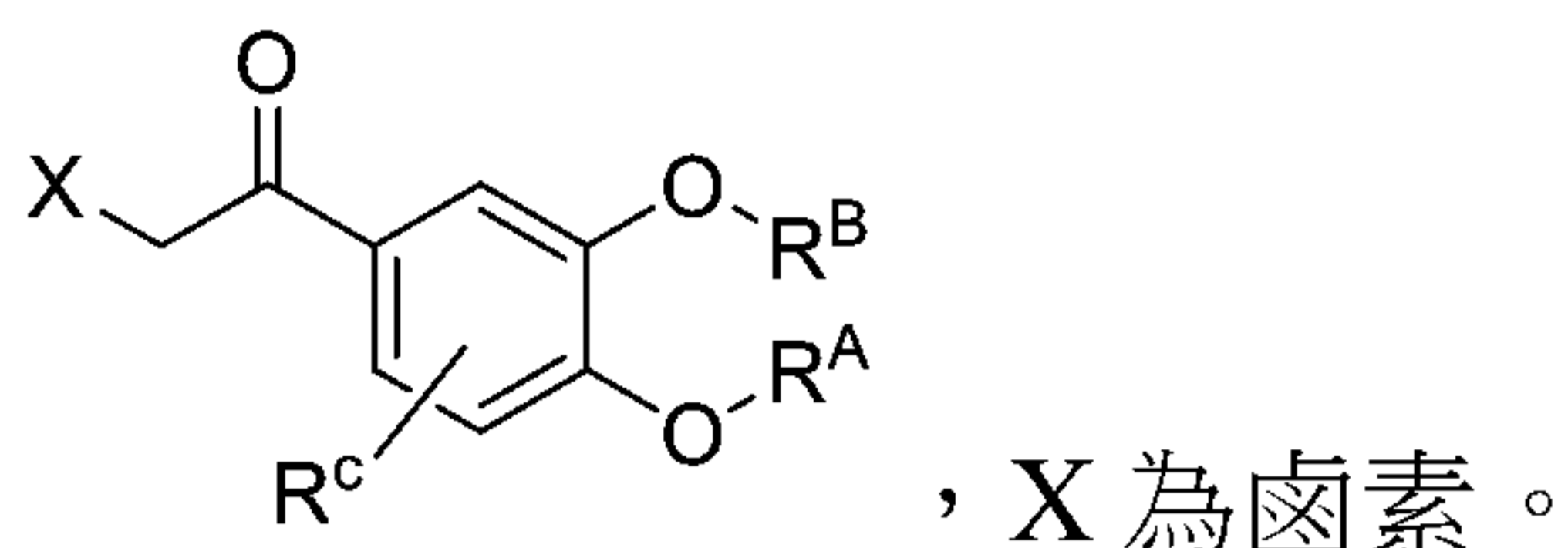
其中，所述3-羥基苯甲醛衍生物 I 為如下結構所示的化合物：



所述中間產物 II 為如下結構所示的化合物：



所述中間產物 III 為如下結構所示的化合物：



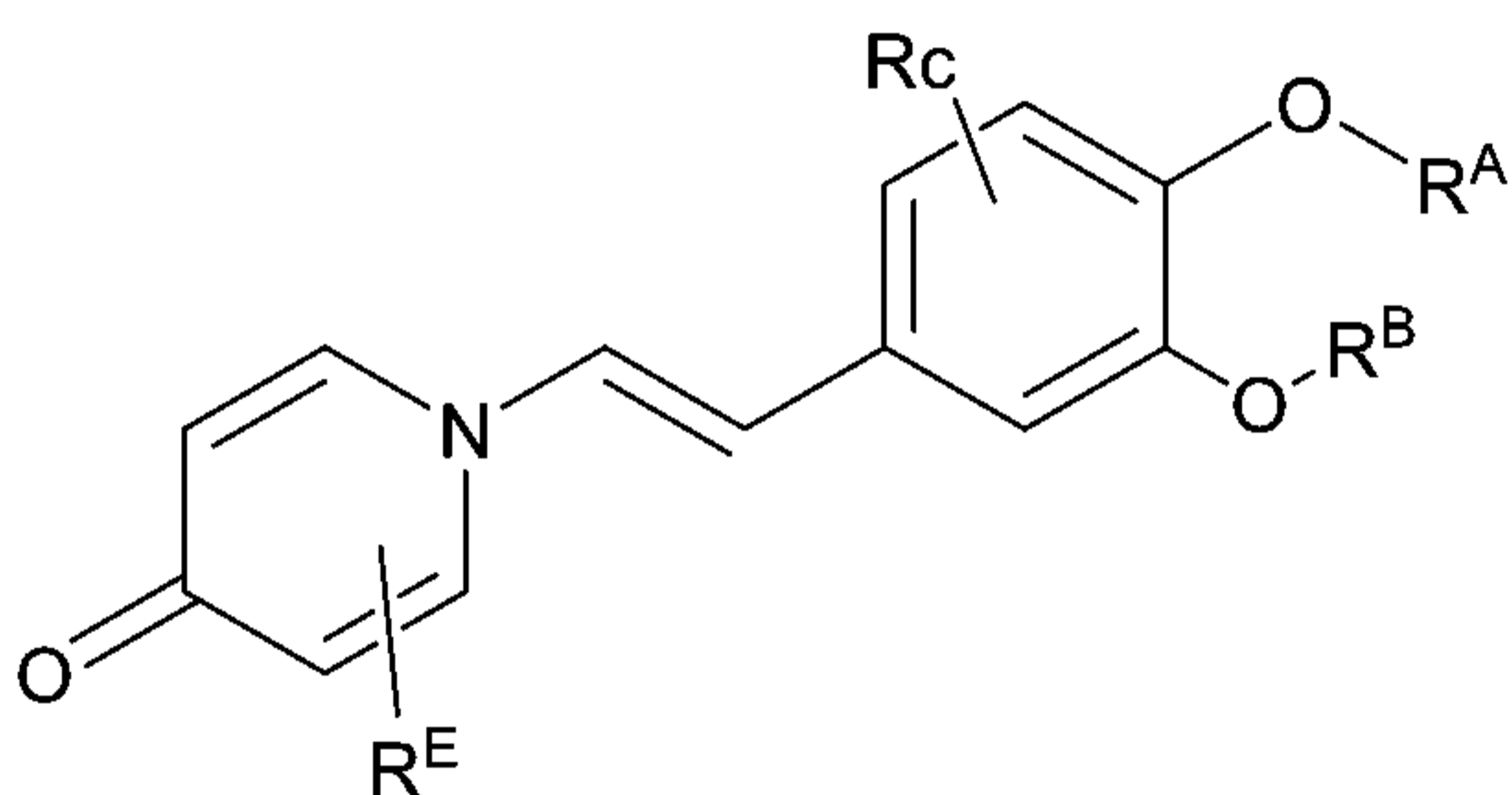
【第11項】一種如請求項1所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：

採用如請求項3所述的A類目標產物，將其中間橋鏈上的羥基消除後獲得C類目標產物；

或

採用如請求項5所述的B類目標產物，將其中間橋鏈上的羰基依次經還原和基消除後獲得C類目標產物；

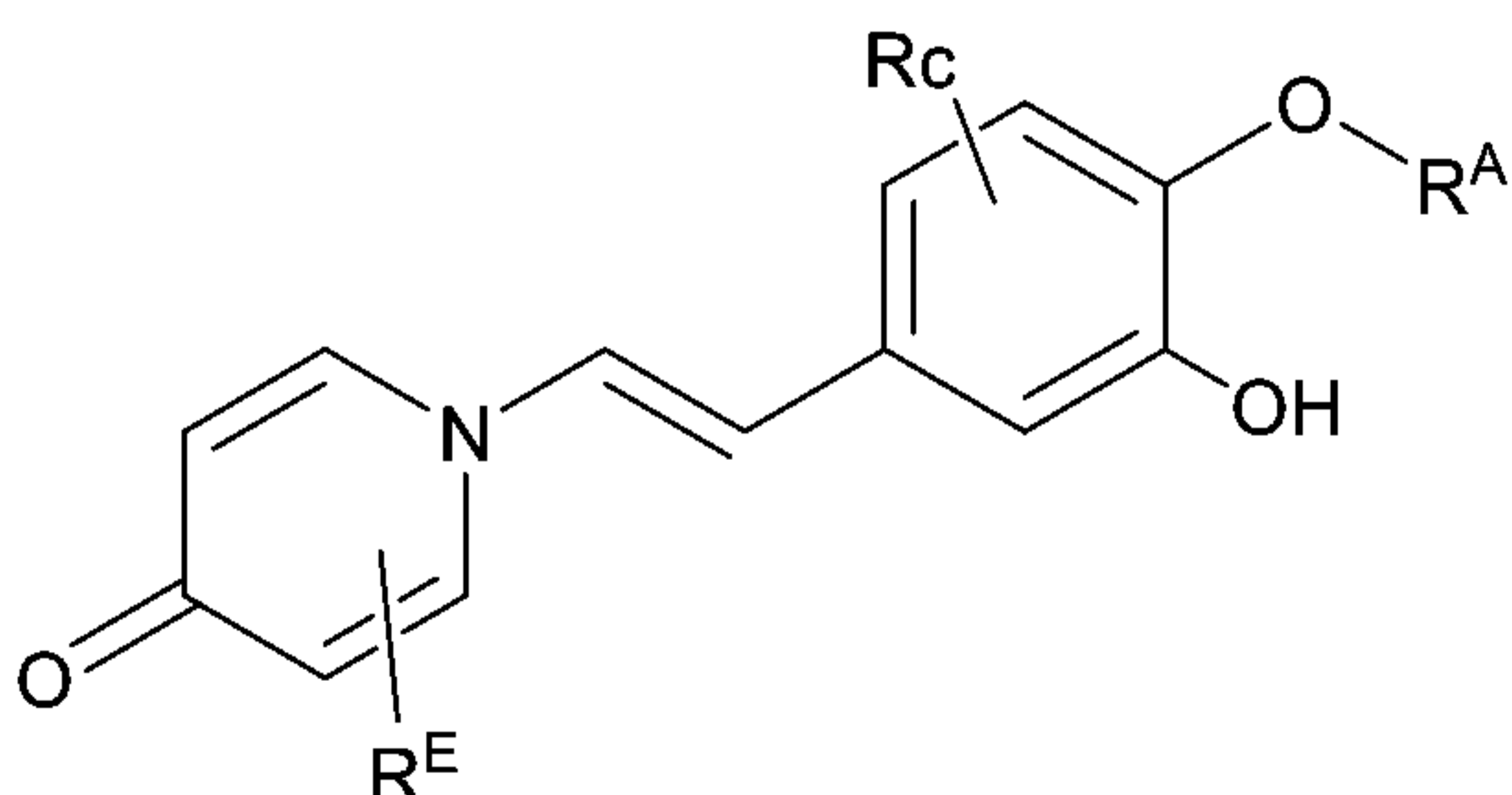
其中，所述C類目標產物為如下結構所示的化合物：



【第12項】一種如請求項1所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：

採用如請求項7所述的B-2類目標產物，將其中間橋鏈上的羰基依次經還原和消除後獲得C-1類目標產物；

所述C-1類目標產物為如下結構所示的化合物：

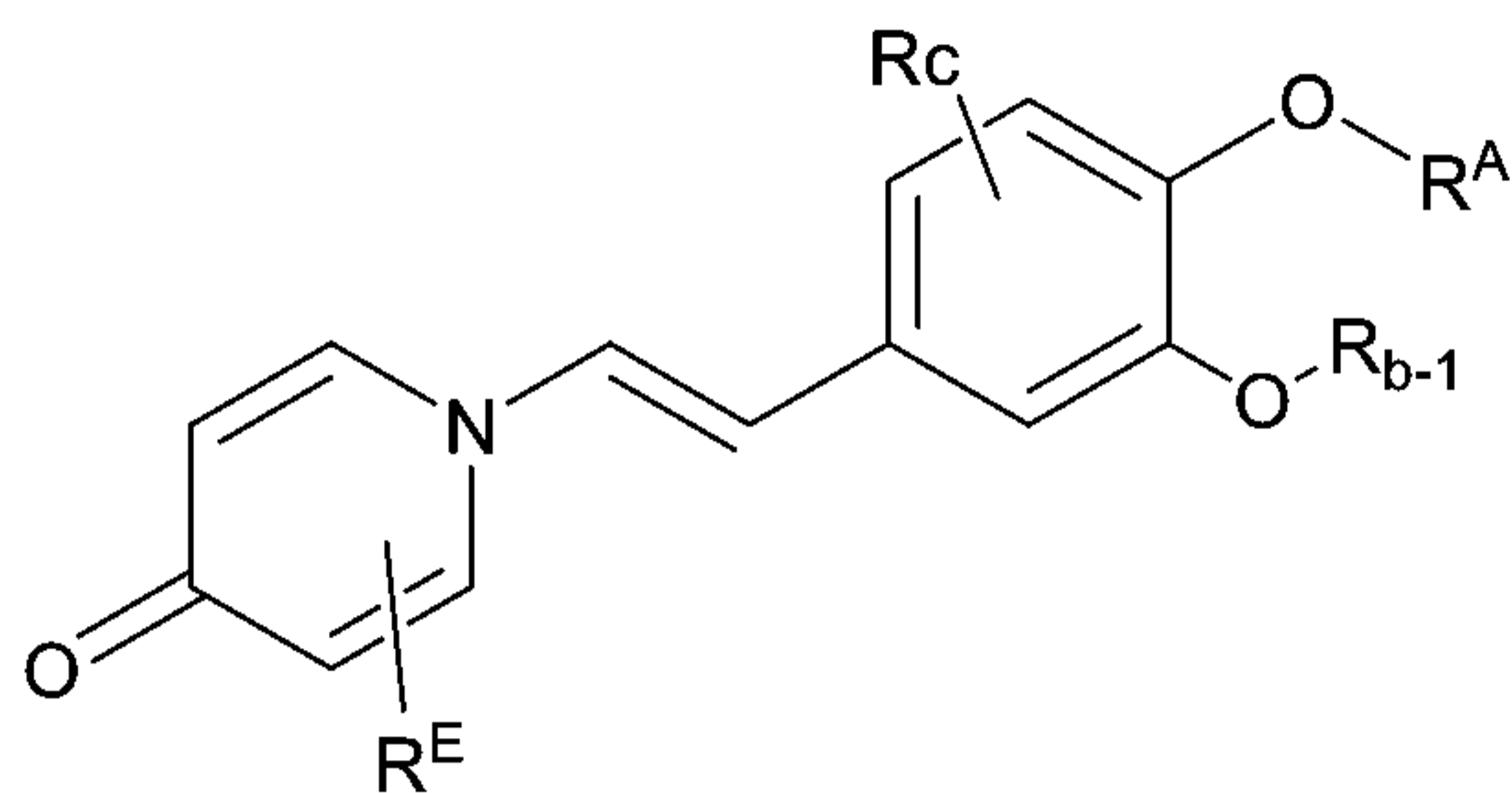




【第13項】一種如請求項1所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：

採用如請求項12所述的C-1類目標產物，其苯環上的羥基經加成/取代反應獲得C-2類目標產物；

所述C-2類目標產物為如下結構所示的化合物：



；

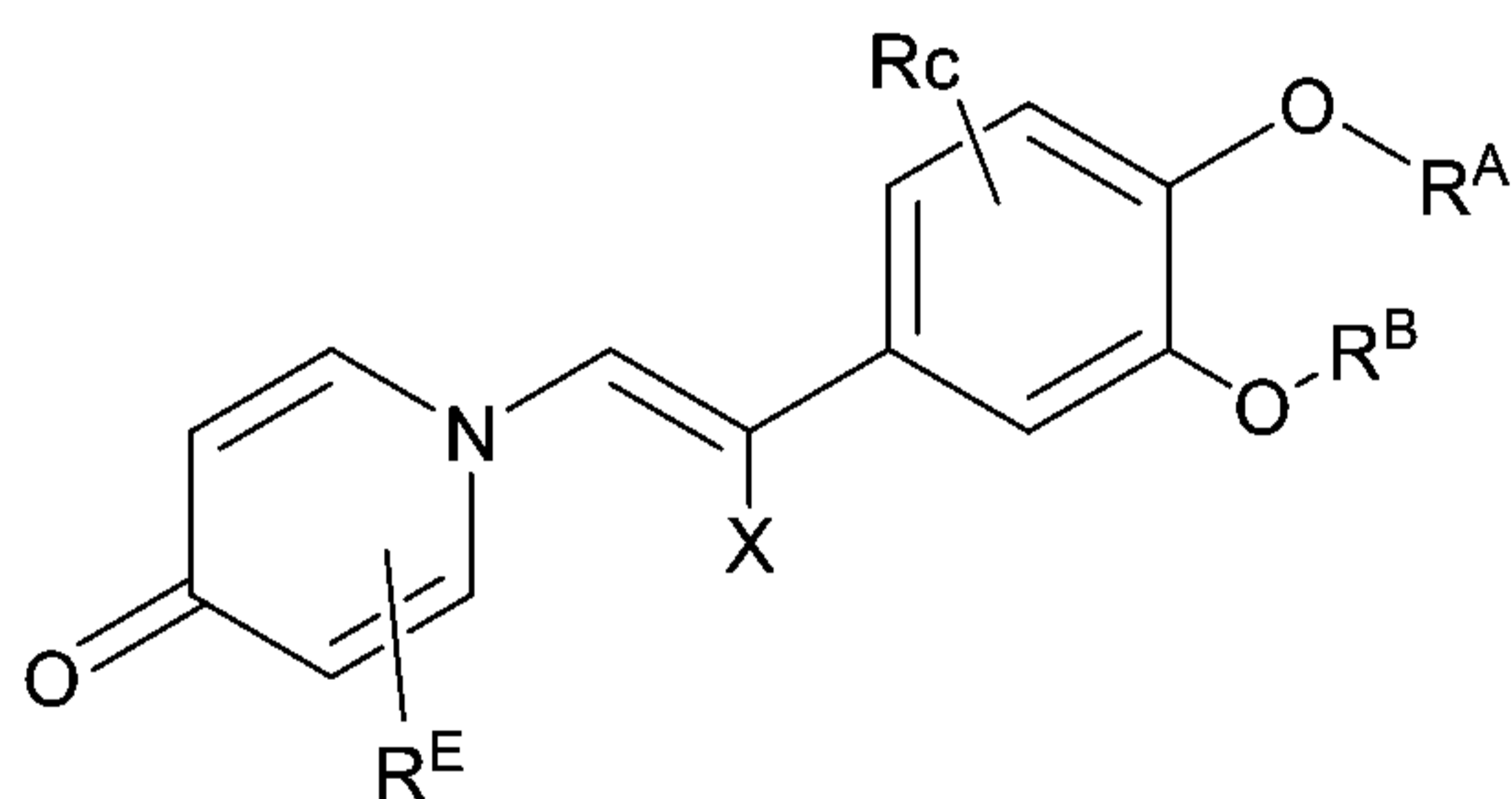
其中， $R_{b-1}$ 為烷基、環烷基或酯基，以及上述基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、炔基、烯基、環烷基、芳基、鹵素、羥基、硫基、氰基或硫烷基所取代。

【第14項】一種如請求項1所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：

採用如請求項5所述的B類目標產物，將其中間橋鏈上的羰基在鹵代試劑的作用下獲得中間產物X1；

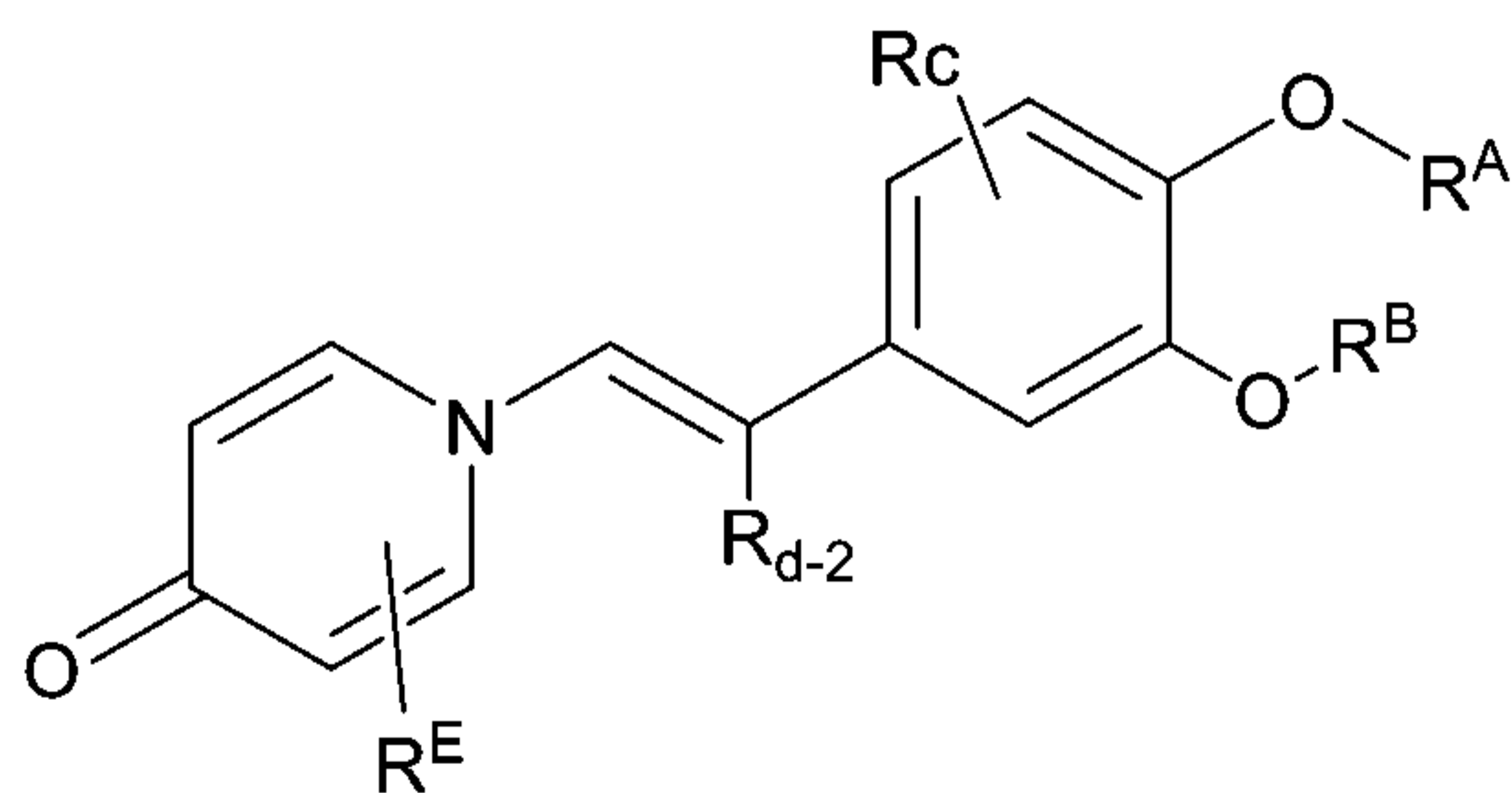
將中間產物X1上的鹵素被取代後獲得C-3類目標產物；

其中，所述中間產物X1為如下結構所示的化合物：



，X為鹵素；

所述C-3類目標產物為如下結構所示的化合物：



；

$R_{d-2}$  為芳基、烷基、環烷基、醚基或酯基，以及上述基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、炔基、烯基、環烷基、芳基、鹵素、羥基、硫基、氰基或硫烷基所取代。

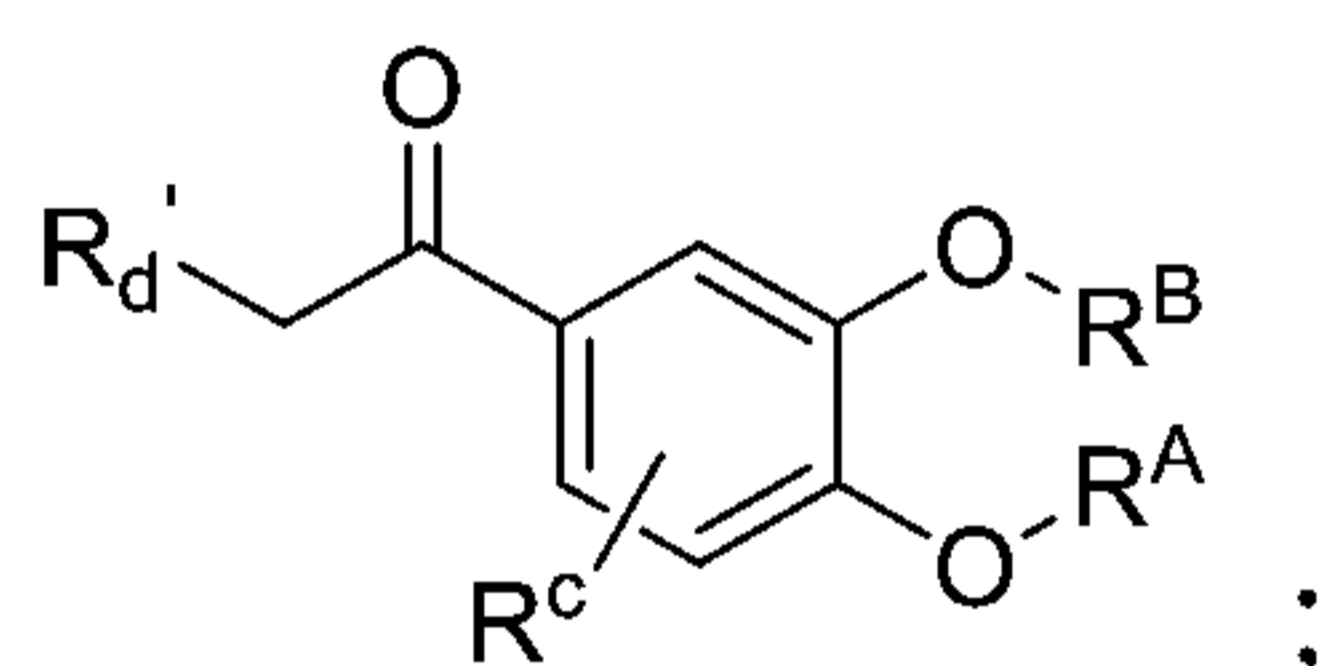
【第 15 項】一種如請求項 1 所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：

由苯乙酮衍生物 1 為起始，在三甲基氰矽烷的作用下獲得中間產物 2；

中間產物 2 經還原獲得中間產物 3；

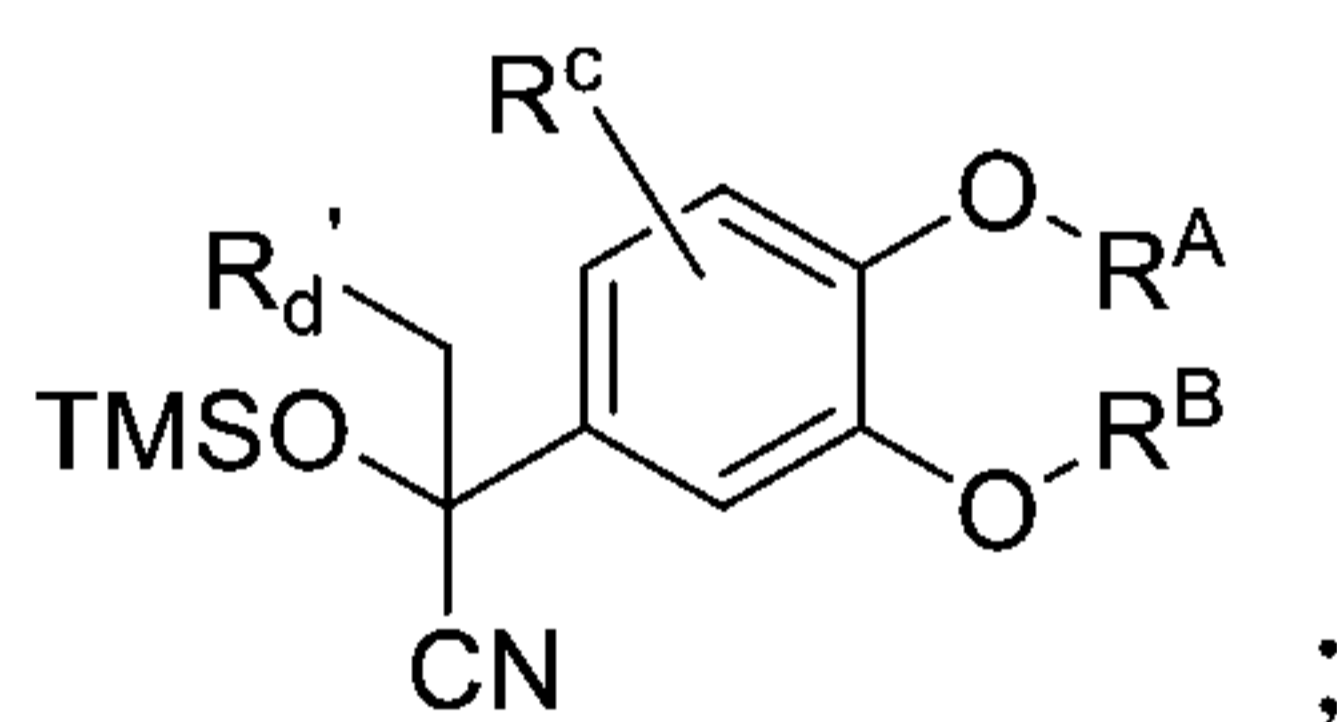
中間產物 3 上的氨基與六元含氧環合物反應得到 A' 類目標產物；

其中，所述苯乙酮衍生物 1 為如下結構所示的化合物：

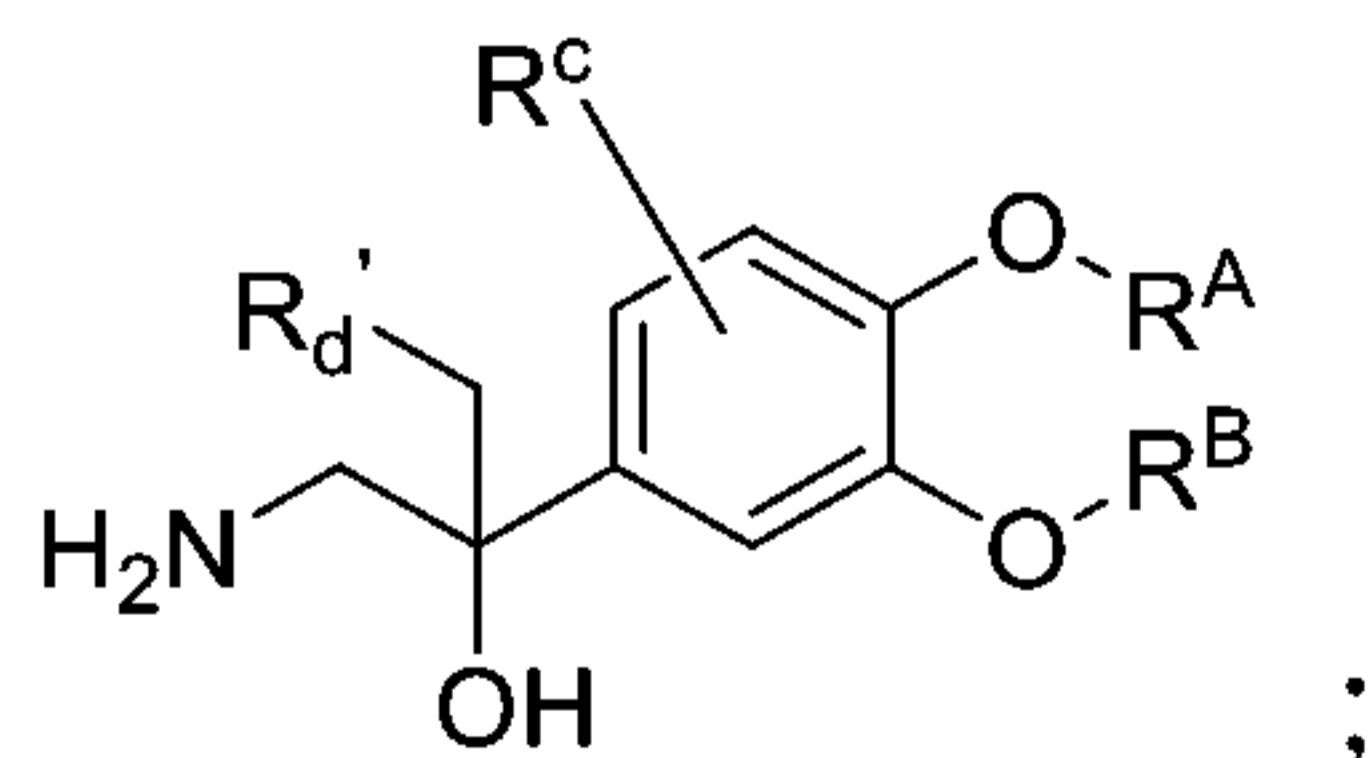


$R_d'$  為氫、烷基、芳基、炔基或烯基，以及上述基團中與碳原子相接的氫中的一個或多個為烷基、炔基、烯基、環烷基、芳基、鹵素、羥基、硫基、氰基或硫烷基所取代；

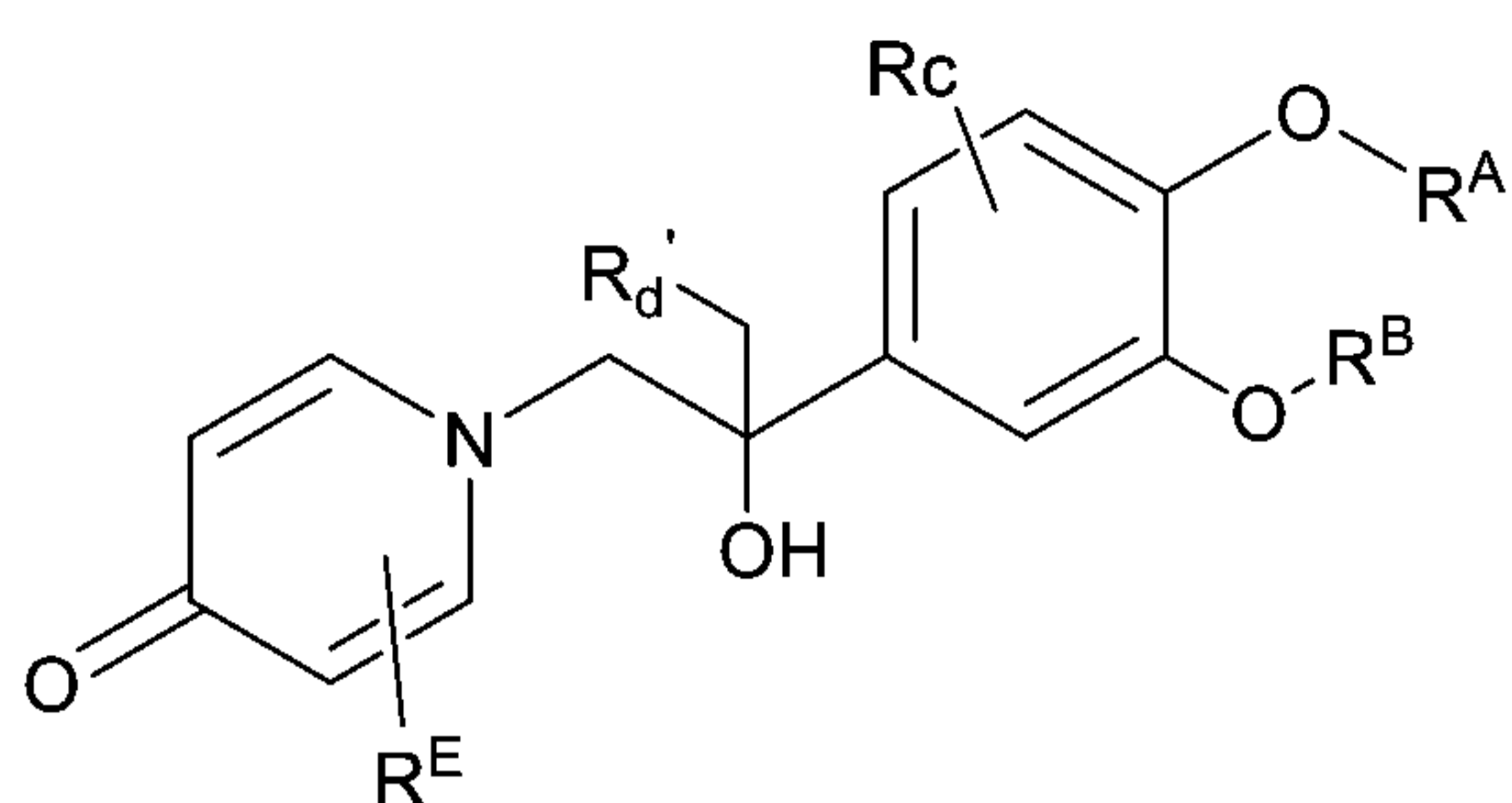
所述中間產物 2 為如下結構所示的化合物：



所述中間產物 3 為如下結構所示的化合物：

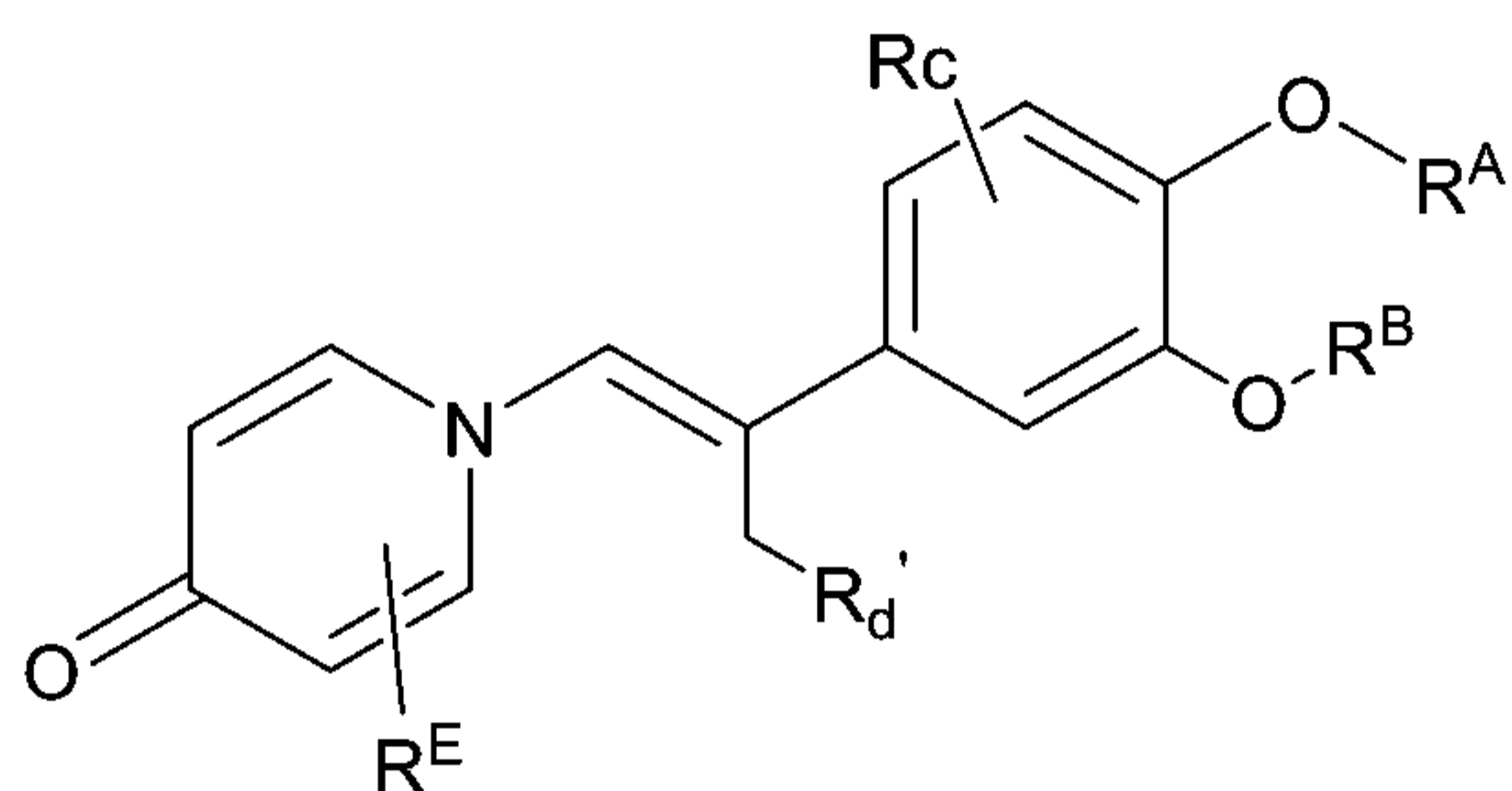


所述 A' 類目標產物為如下結構所示的化合物：



【第 16 項】一種如請求項 1 所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：  
採用如請求項 15 所述的 A' 類目標產物，將其中間橋鏈上的羥基消除獲得  
C' 類目標產物；

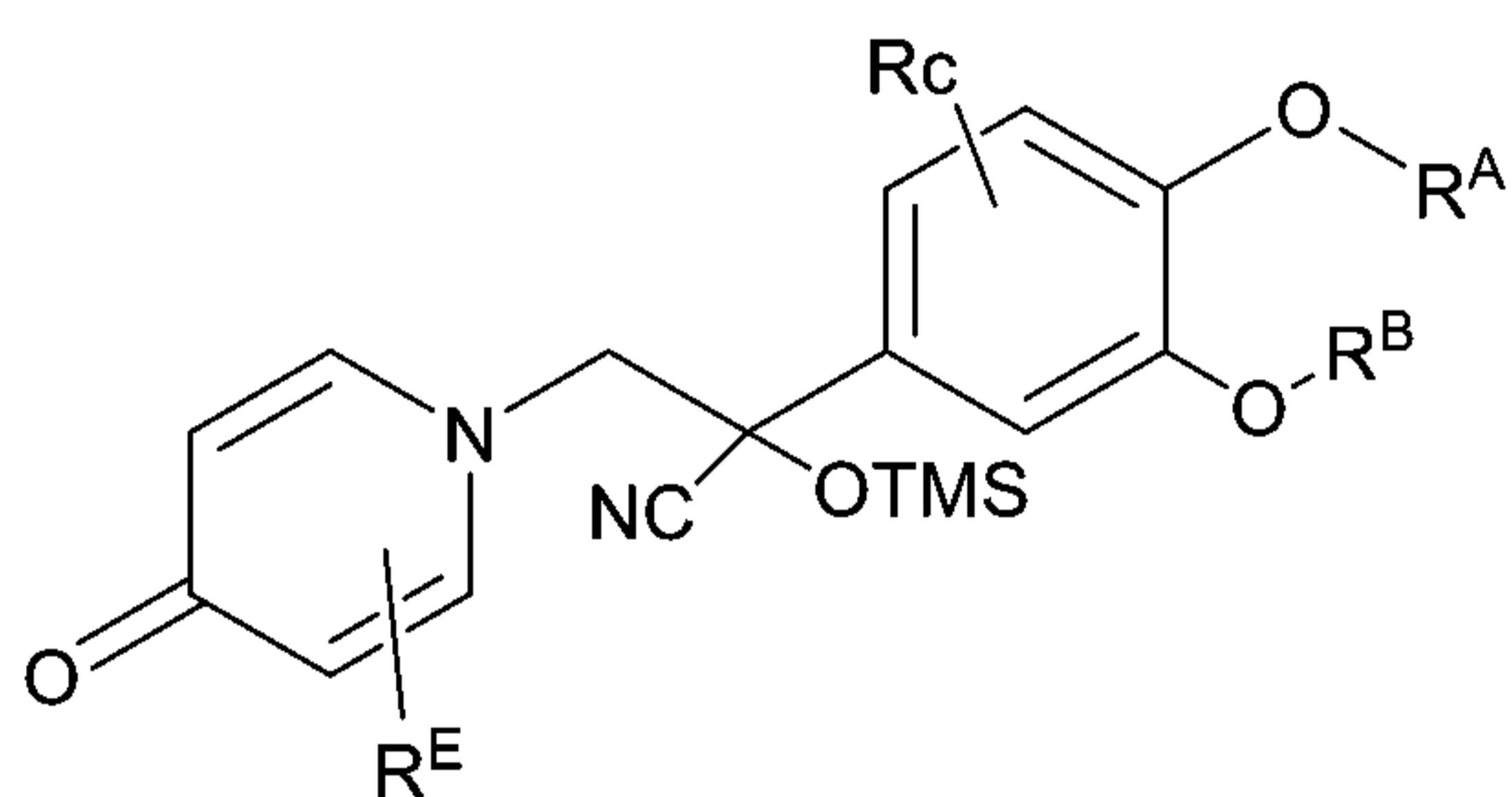
所述 C' 類目標產物為如下結構所示的化合物：



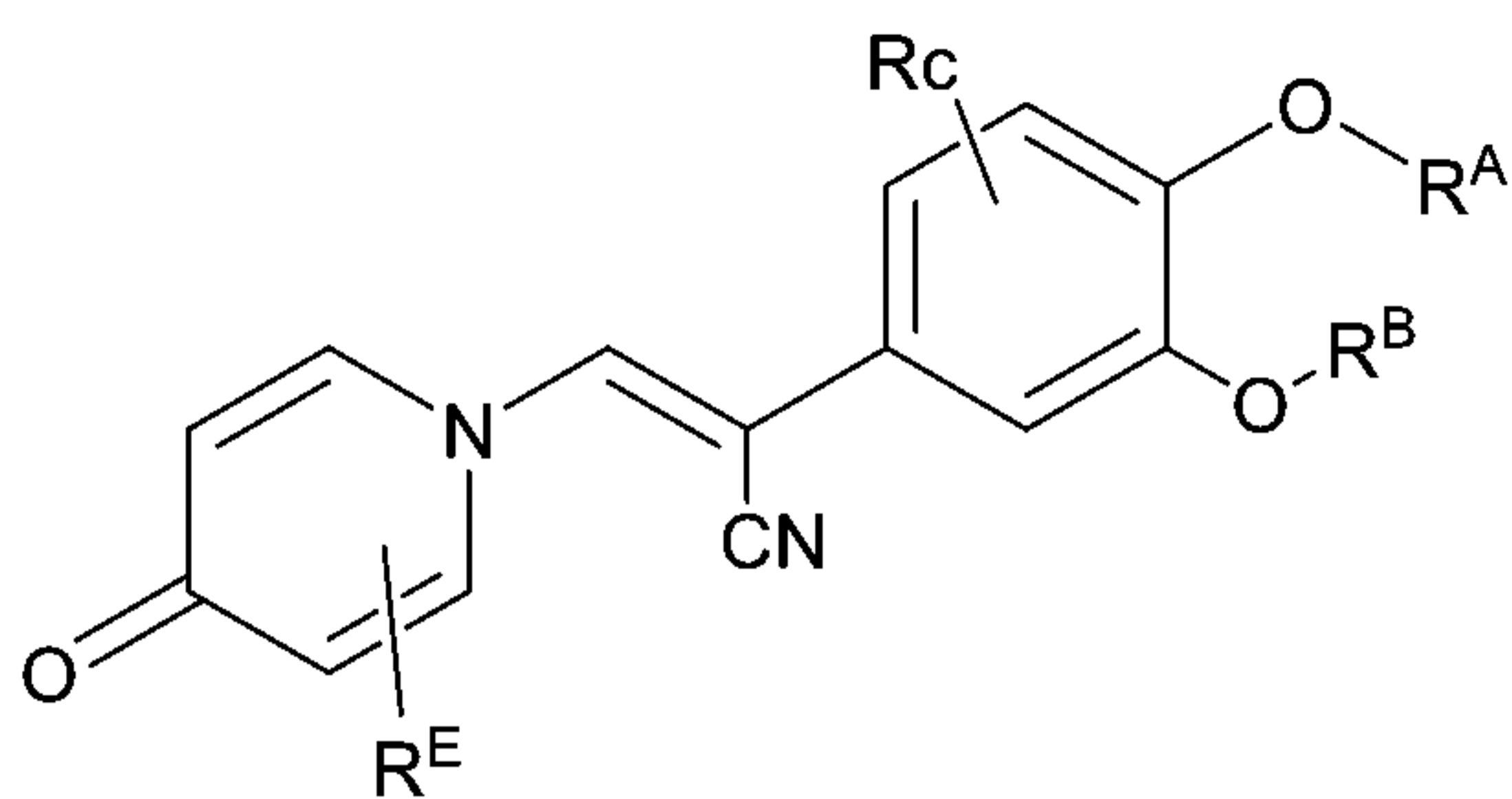
【第 17 項】一種如請求項 1 所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：  
採用如請求項 5 所述的 B 類目標產物，將其中間橋鏈上的羰基與三甲基氫  
矽烷的反應後獲得中間產物 Y1；

該中間產物 Y1 經還原和消除後獲得 C'' 類目標產物；

其中，所述中間產物 Y1 為如下結構所示的化合物：



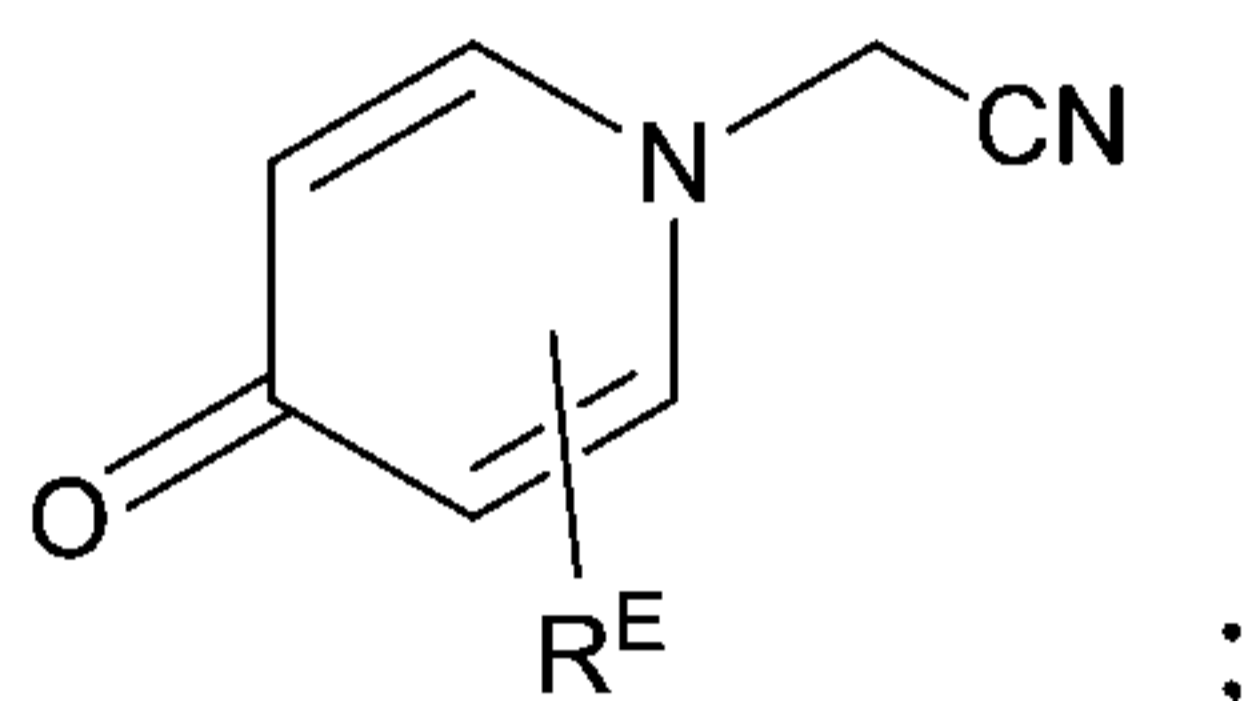
所述 C'' 類目標產物為如下結構所示的化合物：



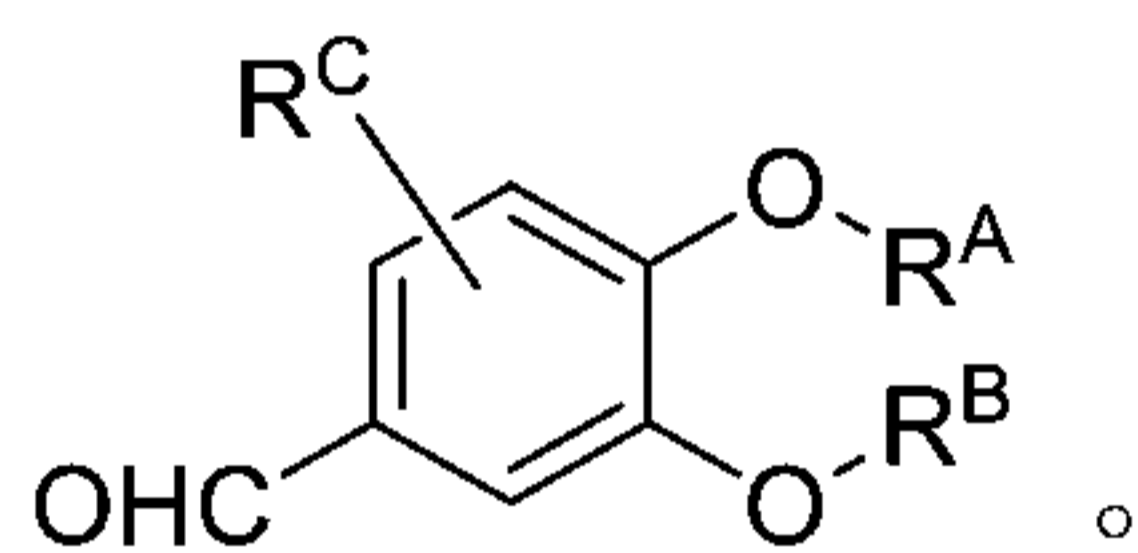
【第 18 項】一種如請求項 17 所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：

採用六元的 N-乙腈化合物 Z1 與苯甲醛衍生物 Z2 反應獲得 C''類目標產物；

其中，所述六元的 N-乙腈化合物 Z1 為如下結構所示的化合物：



所述苯甲醛衍生物 Z2 為如下結構所示的化合物：



【第 19 項】一種如請求項 1 所述抗炎化合物之製造方法，其特徵在於：

由肉桂酸衍生物 1 為起始，酯化反應獲得中間產物 2；

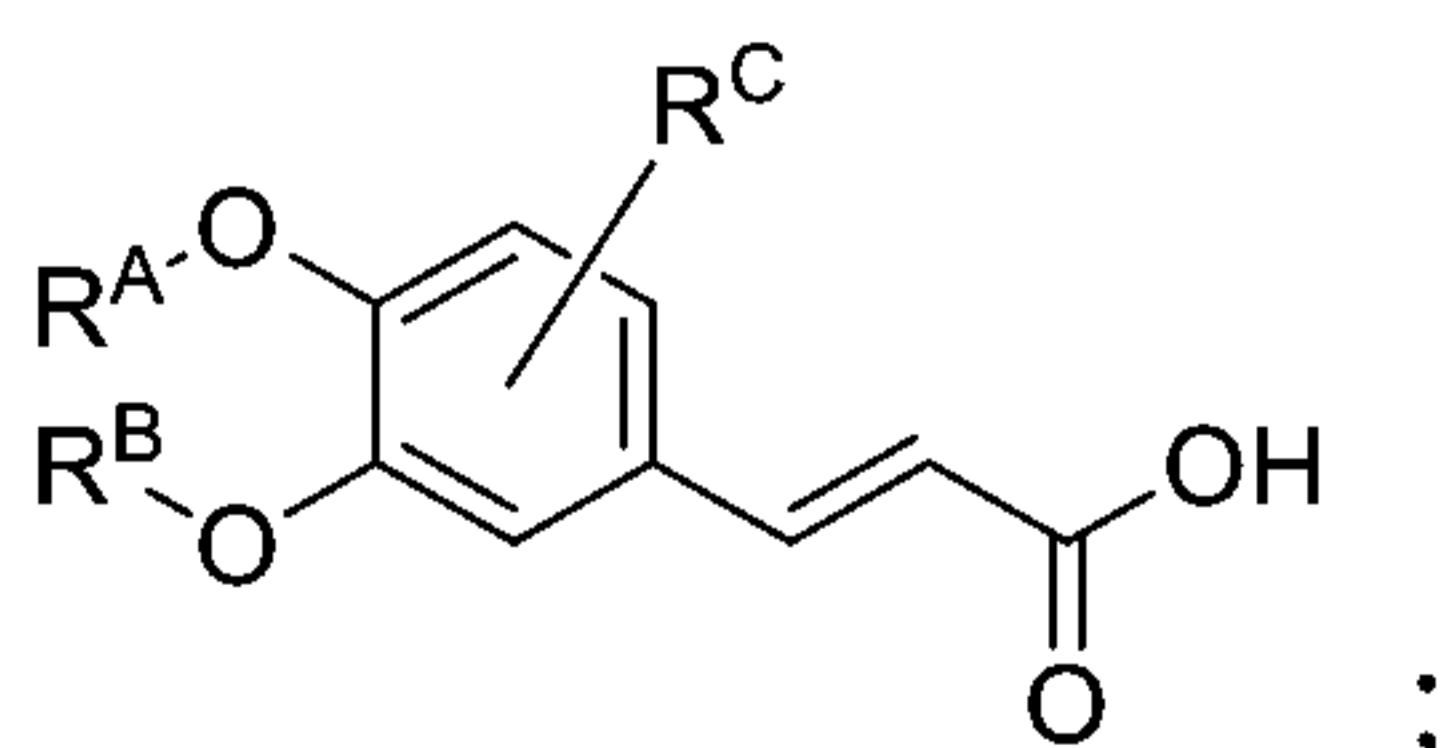
中間產物 2 上的雙鍵成環反應獲得中間產物 3；

中間產物 3 上的末端酯基水解為含羧基的中間產物 4；

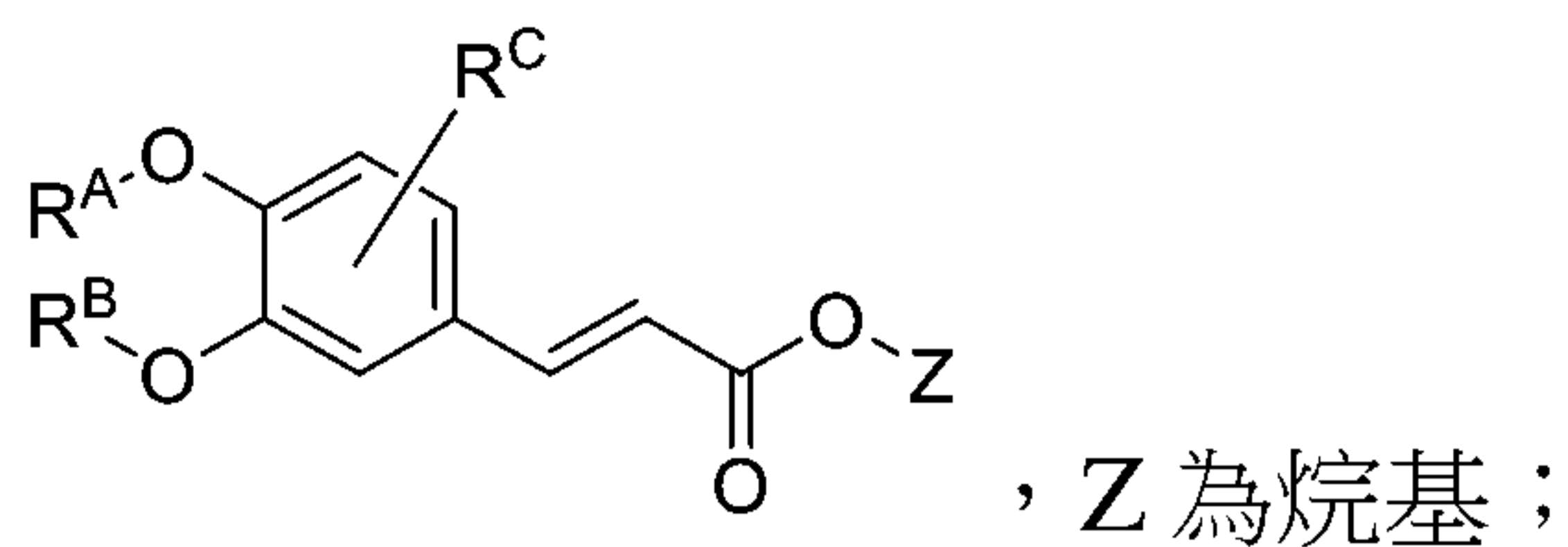
中間產物 4 中的末端羧基氨基化獲得中間產物 5；

中間產物 5 與六元含氧環合物反應得到 D 類目標產物；

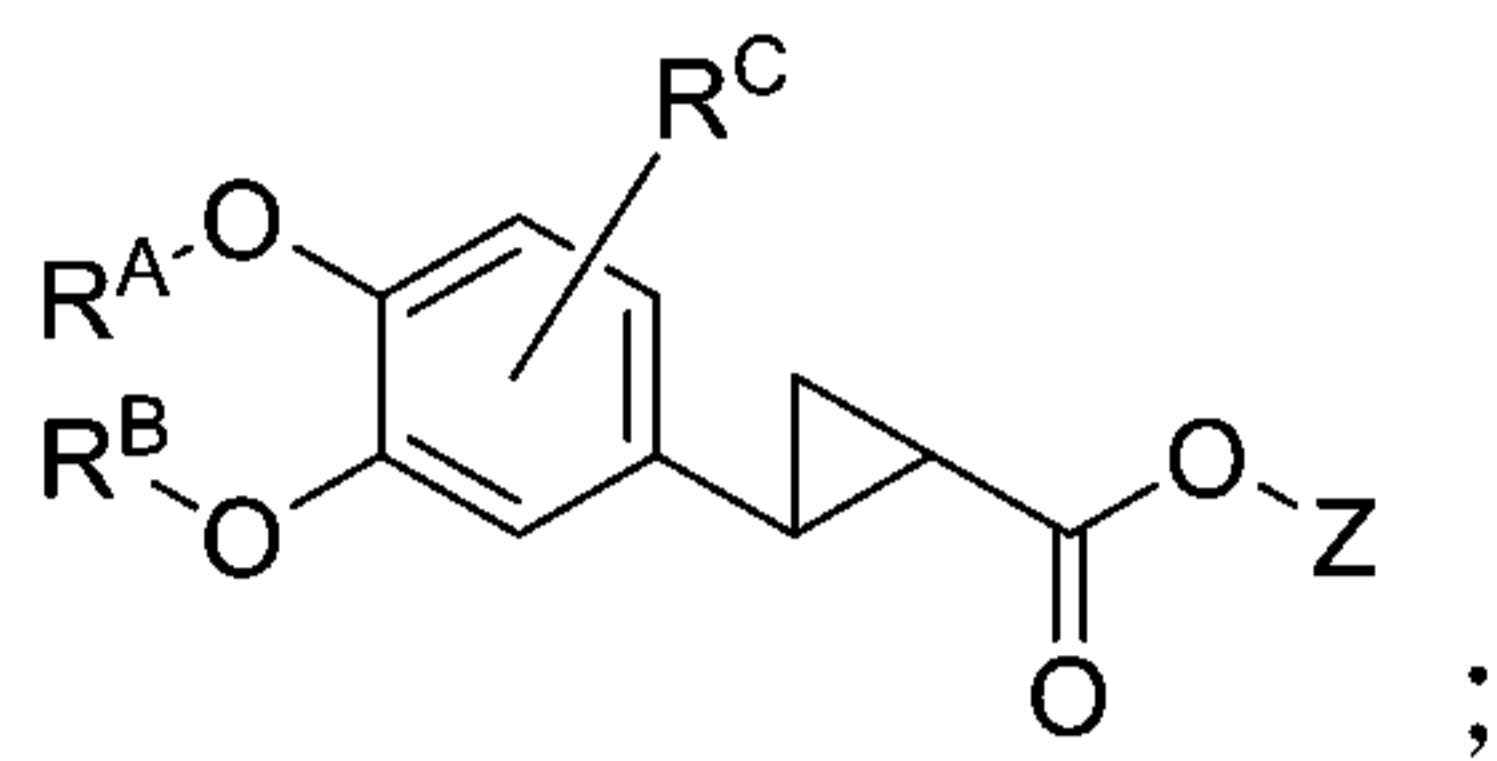
其中，所述肉桂酸衍生物 1 為如下結構所示的化合物：



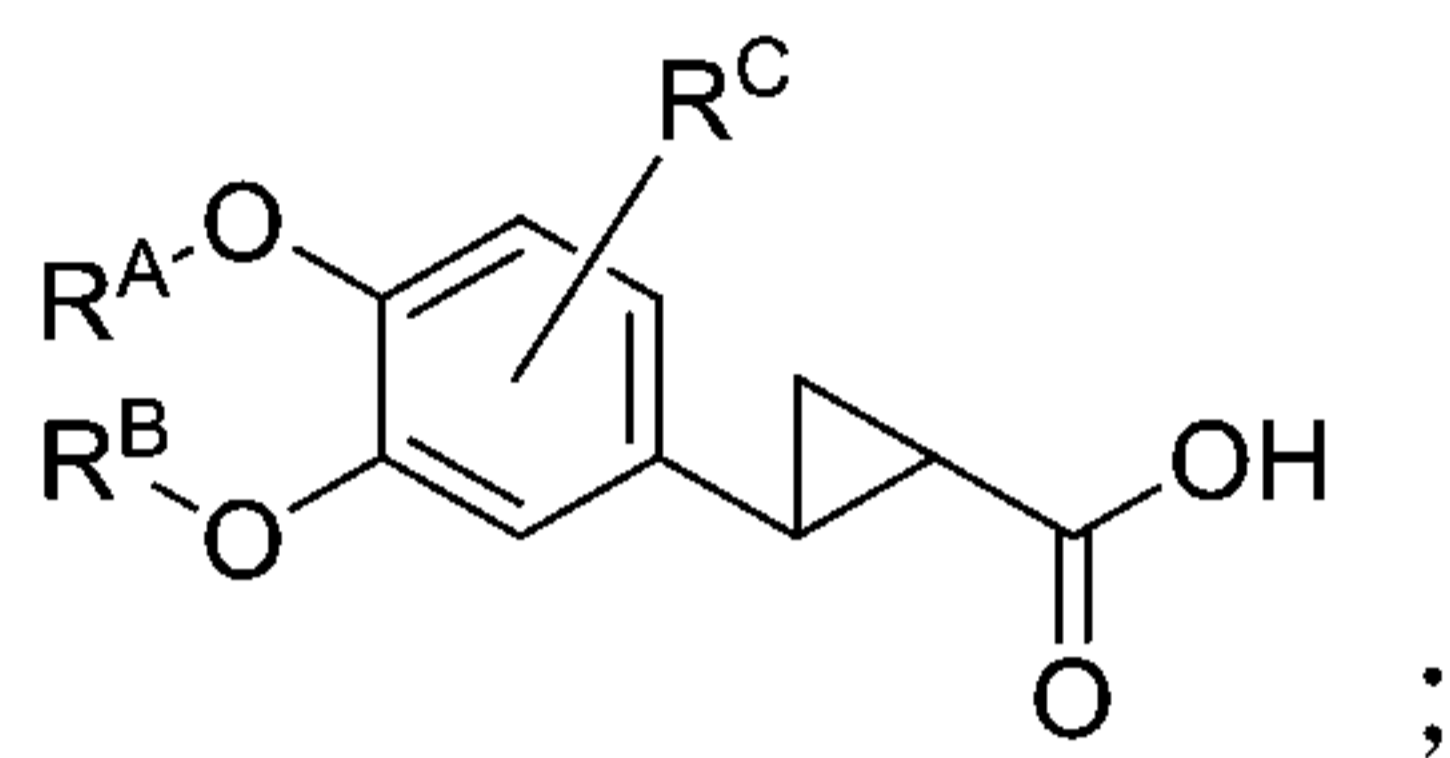
所述中間產物 2 為如下結構所示的化合物：



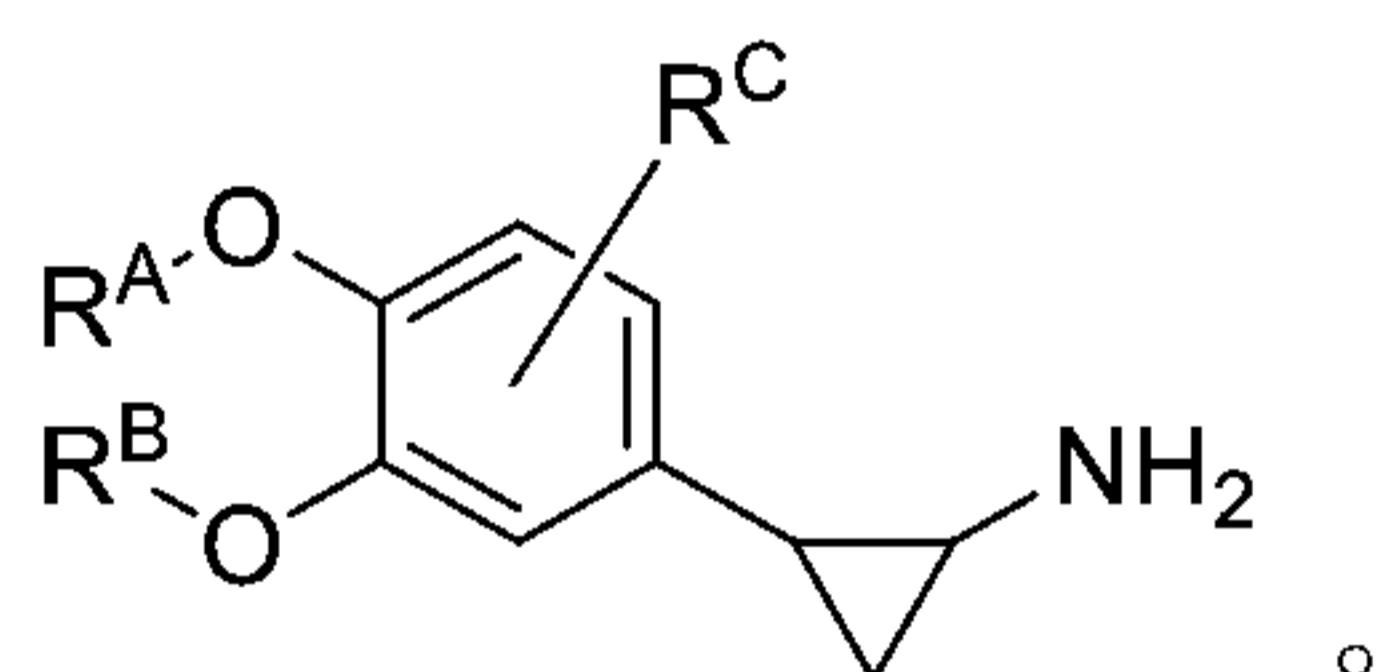
所述中間產物 3 為如下結構所示的化合物：



所述中間產物 4 為如下結構所示的化合物：



所述中間產物 5 為如下結構所示的化合物：



【第 20 項】一種如請求項 1 所述抗炎化合物用於製備 PDE4 抑制劑之用途。

【第 21 項】一種如請求項 1 所述抗炎化合物用於製備治療皮膚炎症類疾病的藥物之用途。

【第 22 項】如請求項 21 所述之用途，其特徵在於：

包括 0.01-10% 的請求項 1 所述的抗炎化合物；

其他組分選自表面活性劑、脂類化合物、助劑；

其中，表面活性劑的用量占藥物總重量的 10-30%；

脂類化合物的用量占藥物總重量的 50-85%；

助劑的用量占藥物總重量的 10-30%。