一种抗炎化合物及其制备和应用

技术领域

本发明涉及医药化学领域，具体地，涉及一种抗炎化合物及其制备方法和在治疗干眼症上的应用。

背景技术

人自身免疫系统的炎症为很多人体疾病的主要因素。患有变性病症的人通常在其血液中展示出过量水平的促炎调节剂。一类这样的促炎调节剂为细胞因子。细胞因子又可以分成 3 类:促炎(包括 IL-1，IL-1β，IL-2，IL-3，IL-6，IL-7，IL-9，IL-12，IL-17，IL-18，IL-23，TNF-，LT，LIF，制癌蛋白和 IFN-；抗炎(IL-4，IL-10,IL-11，IL-13 和 TGF-β)；和趋化因子(IL-8，Gro-a，MIP-1，MCP-1,ENA-78 和 RANTES)。

在许多炎症情况中，促炎细胞因子，尤其是 TNF-，IL-1β和 IL-6 以及抗炎细胞因子 IL-10 表现出在各种炎症相关疾病发病机制中起重要作用且由此可以用作潜在的治疗剂。例如，在炎症相关疾病中观察到了促炎细胞因子(TNF-，IFN,IL-1，IL-2，IL-6 和 IL-12)和趋化因子(IL-8，MCP-1 和 RANTES)水平升高，诸如湿疹，银屑病，肠炎，格雷夫斯病和桥本甲状腺炎，它们的可溶性 TNF 受体，IL-1 受体拮抗剂和抗炎细胞因子 IL-10 平行增加。已经证实 IL-10 在体外 LPMC 培养物和患者体内抑制促炎细胞因子产生增加。

磷酸二酯酶(PDE)的同工酶通过调节环核苷酸水平而涉及细胞信号转导级联的调节。迄今为止，已经鉴定了 11 种 PDE 同工酶基因家族。这些同工酶的区别在于它们的细胞分布和生化功能。在特应性皮炎患者，特别是儿童的白细胞中，发现了较高的 PDE4 活性(Butle， JM 等，J. Allergy Clin. Immunol. 1983，71：490-497)。PDE4 是炎性细胞，如单核细胞和单核细胞衍生的巨嗜细胞(Gantner 等 Br. J. Pharmacol.,1997，121：221-2317)、嗜酸性粒细胞(Dent 等，J. Pharmacol. Exp. Ther.，1994，271：1167-1174)和 B 淋巴细胞(Cooper 等，J. Invest. Dermatol.，2985，84：477-482)中的主要同工酶。PDE4 抑制剂通过增加胞内 cAMP 水平而显示出非常强的抗炎作用。通过抑制 cAMP 降解，PDE4 抑制剂可调节胞内功能(例如，减弱过氧化物的产生)和基因转录(例如，抑制炎性细胞因子的合成和/或释放)。因为 PDE4 也在角质形成细胞中表达，因此这些细胞可成为使用 PDE4 抑制剂控制皮肤炎性疾病的其它可能的药理学的靶点。

PDE4 抑制剂可用于和嗜酸性粒细胞活性有关的疾病，特别是炎性气管疾病，如支气管哮喘、变应性鼻炎、变应性结膜炎、特应性皮炎、湿疹、变应性脉管炎、炎症和增生性皮肤病，如牛皮癣或角化病中。这些化合物可能的给药形式是口服、透皮、局部、吸入和鼻内制剂。

治疗炎症相关疾病的手段在近年来已经部分发生了很大的改变。由于病患和医生更加对这些疾病严重性的关注，更因为对细胞因子在其免疫发病机制中的重要作用理解，很多针对细胞因子的药物进入临床，部分进入市场，治疗这自身免疫系统相关的病。大部分努力集中于靶向 TNF-α和 IL-1 ，目前已有诸多药物在市场上销售。如针对 TNF-α抑制剂：etanercept，(Enbrel，依那西普)，infliximab (Remicade，英夫利昔单抗)和 adalimumab (Humira，阿达木单抗)，certolizumab pegol (Cimzia) 用于治疗风湿性关节炎，银屑病和 刺激性肠炎等免疫系统相关的疾病；另外针对 IL-1 (Anakinra (Kineret))；IL-4 (dupilumab (Dupixent))，IL-6 (tocilizumab (Actemra)和 siltuximab (Sylvant))，或 IL-12/IL-23 (Ustekinumab，(Stelara))靶点的几种药物，抑制 T 免疫细胞的 Alefacept (Amevive,阿来法塞)等)，治疗多种免疫性疾病。

但是，这些单抗类生物制品用于系统给药，病患免疫力被抑制，会产生感染，或其他系统性副作用。因此这些药物在临床上被批准用于中到重度的病人。银屑病，湿疹病患大多数是轻度-中度，因此这些药物并不能帮助他们。

PDE4 的抑制剂 crisaborole 在湿疹（又称过敏性皮炎，或异位性皮炎，或特应性皮炎） 临床三期实验中（研究项目编号分别为 AD-301 和 AD-302）证明了其治疗儿童及成人轻度至中度湿疹有效性和安全性（Paller AS 等，J Am Acad Dermatol. 2016;75(3):494-503）。 PDE4 是一种湿疹炎症性细胞因子产生的关键调节点，主要通过降解环磷酸腺苷而起作用。在湿疹患者循环的炎症细胞中，PDE4 活性增加，且体外试验显示，单核细胞中的 PDE4 受抑制后，促炎症反应的细胞因子释放减少。

Crisaborole 被证明有很好的安全性，但临床效果有限，临床对湿疹只比空白对照效果提高百分之十左右。还有很大一部分病人（约百分之五十）不能得益于 crisaborole。Crisaborole 可能是因为其活性

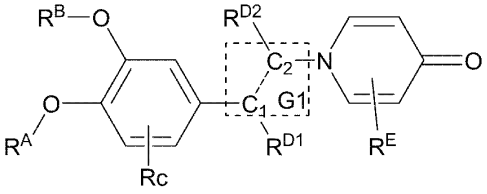
比较低（酶抑制活性在约100nM，抑制细胞因子释放的细胞活性在约500 nM），其对银屑病治疗临床效果不显著(未得到批准使用)。

由此可以发现，湿疹和银屑病现有药物尚不能满足病人，特别是大多数轻-中度病人的需求，仍然有研发更有效，安全的局部有药，来治疗大多数轻-中度皮肤炎症疾病（如银屑病，湿疹等）。

发明内容

本发明提供一种新型的对自身免疫激活很重要的靶点，PDE4有很强抑制作用，容易穿透皮肤，很容易降解的新型抗炎药物。

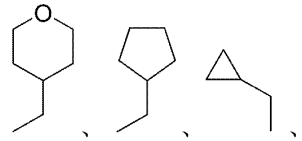
本发明提供了一种抗炎化合物，其特征在于，为如下结构所示的化合物：

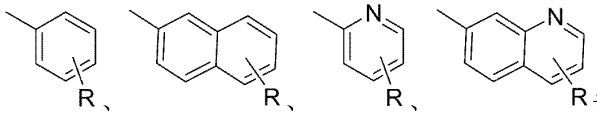


其中，R^A为氢、烷基、芳基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、环烷基、芳基、卤素所取代；

上述烷基为碳原子数为1-15的烷基，一般指通式为C_nH_{2n+1}-的基团，优选为n不大于6的直链或支链烷基；

上述芳基可选自任何碳原子数为5-24的纯碳环或杂环的芳香类基团，如：环戊二烯基、苯基、萘基、喹啉基、吡咯基、吡啶基、呋喃基等。

上述“基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基（多指碳原子数不大于10的烷基团）、环烷基（三元、四元、五元、六元、七元环均可）、杂环烷基（氮杂/硫杂/氧杂的三元/四元/五元/六元/六元/七元环均可）、芳基（多指碳原子数为5-20的芳香基团）、卤素（氟、氯、溴、碘）所取代”指，如：$-CH_2Cl$、$-CH_2CH_2Cl$、$-CH_2(Br)CH_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CHF_2$、$-CH(CH_3)CHF_2$、$-CH(Ph)CH_3$、、$-CH_2Ph$等烷基上的氢被取代的形式；

还如：R等芳香上的氢被取代的形式，R为芳香环上任一或任几取代的烷基（多指碳原子数不大于6）、环烷基（多指三元环、四元环、五元环和六元环，此类环烃可以为杂环烃）、芳基（多指碳原子数为5-20的芳香基团，此类芳香环可以为杂环芳香烃）、卤素。

R^B为氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、烯基、炔基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、卤素所取代，以及上述基团中的一个或多个碳原子为硫、亚砜、砜、磺酰基所取代；或R^B为羟基保护基；

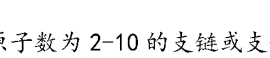
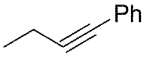
上述烷基同于R^A的定义；

上述芳基同于R^A的定义；

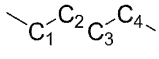
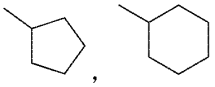
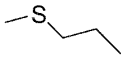
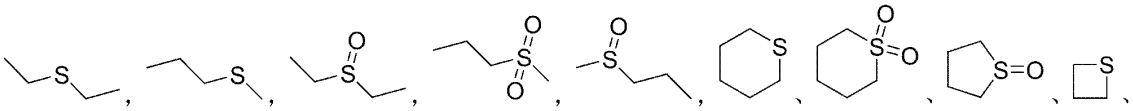
上述环烷基指三元环、四元环、五元环或六元环；

上述杂环烷基指氧/氮/硫杂的三元环、四元环、五元环或六元环；

上述烯基可选自碳原子数为2-10的支链或支链烯基，如：乙烯基（-=）、2-丙烯基（$-CH_2$-=）、2-丁烯基（$-CH_2$-=-CH_3）、3-丁烯基（$-CH_2-CH_2$-=）、环戊烯基（）等；

上述炔基可选自碳原子数为 2-10 的支链或支链炔基，如：乙炔基（）、2-丙炔基（）、等；

上述“基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、卤素”所取代意思同于 R^A。

上述“基团中的一个或多个碳原子为硫、亚砜、砜、磺酰基所取代”指如下形式，，等结构上的一个或多个碳 C_1、C_2 等变为 S 或（S=O）或（O=S=O），如：，等。

上述羟基保护基指，保护剂与羟基反应后将羟基转变为硅醚、苄醚、甲醚、烯丙基醚等形式，使其不受氧化、还原等反应的影响。

R^C 为氢、烷基、卤素、烷氧基、氰基；

上述烷基可选自碳原子数为 1-20 的支链或支链烷基；

上述的烷氧基指-O-R 的形式，其中 R 可以为碳原子数为 1-20 的支链或直链烷基；

R^{D1} 为氢、氧、氮、羟基、氰基、氨基、胺基、烷基、芳基、酯基、羧基、炔基、烯基，以及上述基团中与碳原子/氧原子（指-OH 中的氢）/氮原子（指-NH_2，-NH（R），=NH 中的氢）相接的氢中的一个或多个为烷基、环烷基、炔基、烯基、芳基、卤素、磺酰基、亚砜基、醚基所取代，以及上述基团中的一个或多个碳原子为硫、亚砜、砜、磺酰基所取代；

上述烷基同于 R^A 的定义；

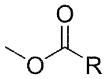
上述氨基指-NH2；

上述胺基指  所代表的形式，其中，R_1 和 R_2 可以为任一的取代基，如：烷基、芳基等。

上述芳基同于 R^A 的定义；

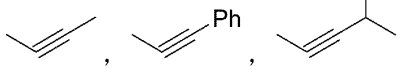
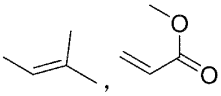
上述烯基同于 R^B 的定义；

上述炔基同于 R^B 的定义；

上述酯基指  所代表的形式，其中，R 为烷基、环烷基、杂环烷基、芳香基、杂芳基等；

上述烷基同于 R^B 的定义；

上述芳基同于 R^B 的定义；

上述“基团中与碳原子/氧原子/氮原子相接的氢中的一个或多个为烷基、环烷基、炔基、烯基、芳基、卤素、磺酰基、亚砜基、醚基所取代”中关于烷基、环烷基、芳基、卤素的定义同于 R^A 的定义，关于炔基一般指碳原子数不大于 20 的炔基取代基，其表现形式可以为：；关于烯基一般指碳原子数不大于 20 的炔基取代基，其表现形式可以为：，

等；关于醚基一般指碳原子不大于 20 的醚基，如（-O-R）所示的形式；

上述“基团中的一个或多个碳原子为硫、亚砜、砜、磺酰基所取代”同于 R^B 的定义；

C_1-R^{D1} 键为单键、双键（C=O，C=N 等形式）；

R^{D2} 为氢、氰基、烷基、环烷基、芳基、酯基、羧基，以及上述基团中与碳原子/氧原子/氮原子相接的氢中的一个或多个为烷基、环烷基、炔基、烯基、芳基、卤素、磺酰基、亚砜基、醚基所取代；

上述氨基、胺基、烷基、环烷基、芳基、酯基、“上述基团中与碳原子/氧原子/氮原子相接的氢中的一个或多个为烷基、环烷基、炔基、烯基、芳基、卤素、磺酰基、亚砜基、醚基所取代”的定义同于 R^{D1}。

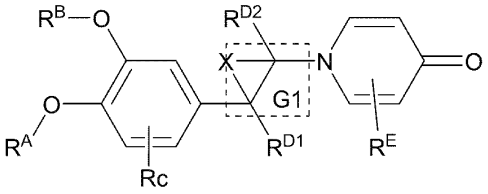
G1 为包括 C_1 和 C_2 的单键、双键或环；

上述环可以为 C_1 和 C_2 双键的开环产物，如：环丙烷、环氧丙烷等；也可以为顺丁二烯、环戊烯等含双键或三键的化合物与 C_1=C_2 的双键的成环反应产物。

R^E 为 G1 的吡啶酮环上的与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、芳基、氰基、卤素所取代。

上述烷基、芳基和卤素同于 R^A 中的定义。

进一步地，本发明提供的一种抗炎化合物，还具有这样的特点：即、上述 G1 为三元环，具体结构如下所示：



其中，X 为碳、氧、氮、硫。

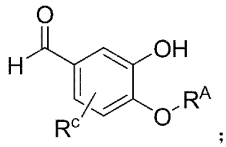
此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、由 3-羟基苯甲醛衍生物 A 为起始，经羟基氢被 R^B 基团取代后获得中间产物 B；

中间产物 B 在三甲基氯硅烷的作用下获得中间产物 C；

中间产物 C 经还原获得带氨基的中间产物 D；

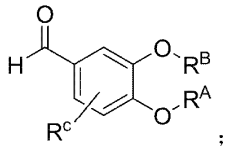
中间产物 D 上的氨基与六元含氧环合物反应得到 A 类目标产物；

其中，上述 3-羟基苯甲醛衍生物 A 为如下结构所示的化合物：



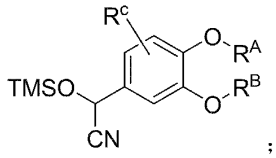
；

上述中间产物 B 为如下结构所示的化合物：



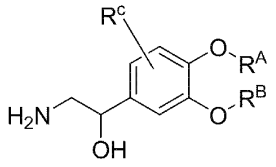
；

上述中间产物 C 为如下结构所示的化合物：

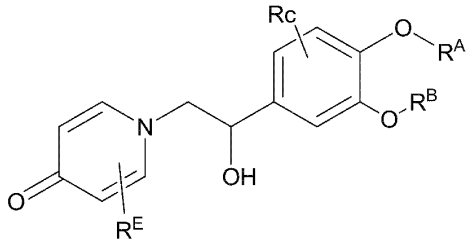


；

上述中间产物 D 为如下结构所示的化合物：



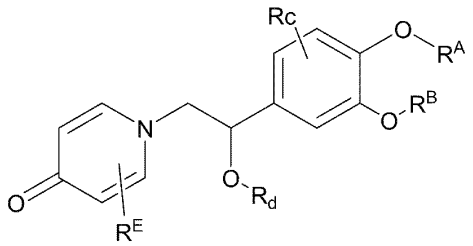
上述 A 类目标产物为如下结构所示的化合物：



。

此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、采用上述的 A 类目标产物，将其苯环上的羟基经加成/取代反应获得 A-1 类目标产物；

上述 A-1 类目标产物为如下结构所示的化合物：

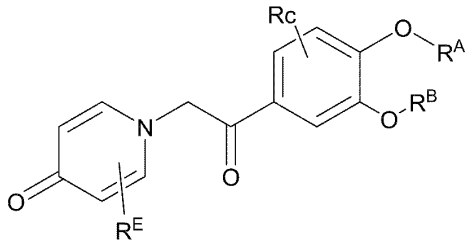


；

其中，R_d 为烷基、环烷基、酯基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、炔基、烯基、环烷基、芳基、卤素、羟基、硫基、氰基、硫烷基所取代。

此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、采用上述的 A 类目标产物，将其中间桥链上的羟基氧化后获得 B 类目标产物；

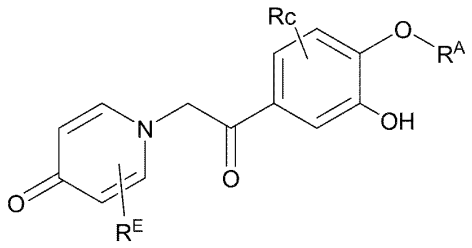
上述 B 类目标产物为如下结构所示的化合物：



。

此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、采用上述的 B 类目标产物，当其 R^B 基团为羟基保护基时，经脱保护获得 B-1 类目标产物；

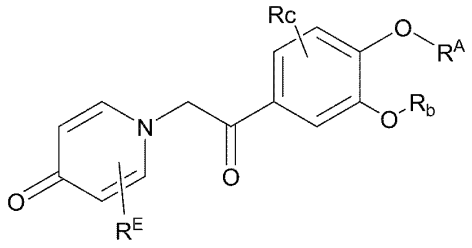
上述 B-1 类目标产物为如下结构所示的化合物：



。

此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、采用上述的B-1类目标产物，其苯环上的羟基经加成/取代反应获得B-2类目标产物；

上述B-2类目标产物为如下结构所示的化合物：

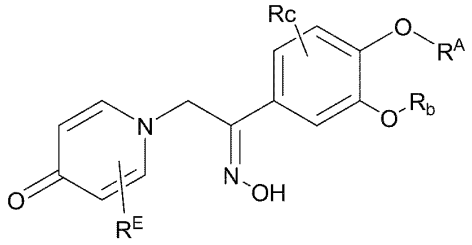


；

其中，R_b为烷基、环烷基、酯基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、炔基、烯基、环烷基、芳基、卤素、羟基、硫基、氰基、硫烷基所取代。

此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、采用上述的B类目标产物，将其中间桥链上的羰基肟化后获得B-3类目标产物；

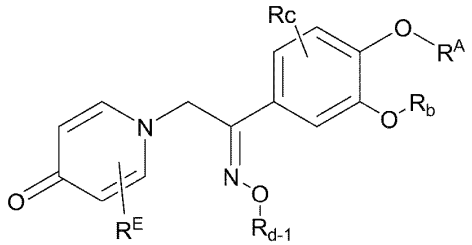
上述B-3类目标产物为如下结构所示的化合物：



。

此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、采用上述的B-3类目标产物，其肟上的羟基经加成/取代反应获得B-4类目标产物后获得B-4类目标产物；

上述B-4类目标产物为如下结构所示的化合物：



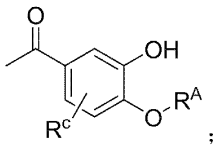
其中，R_{d-1}为烷基、环烷基、酯基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、炔基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基、卤素、羟基、硫基、氰基、硫烷基所取代。

此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、由3-羟基苯乙酮衍生物I为起始，经羟基氢被R^B基团取代后获得中间产物II；

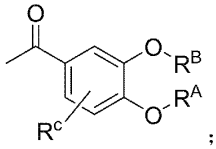
中间产物II在卤代试剂的作用下获得中间产物III；

中间产物III上的卤素与六元含氧环合物反应得到B类目标产物；

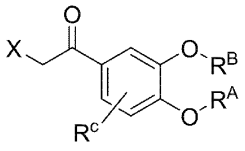
其中，上述3-羟基苯甲醛衍生物I为如下结构所示的化合物：


；

上述中间产物 II 为如下结构所示的化合物：


；

上述中间产物 III 为如下结构所示的化合物：

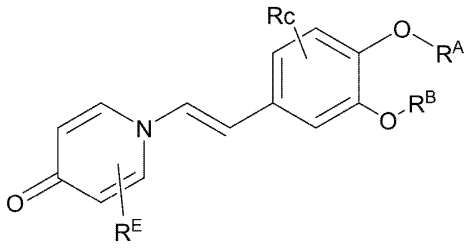

，X 为卤素。

此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、采用上述的 A 类目标产物，将其中间桥链上的羟基消除后获得 C 类目标产物；

或

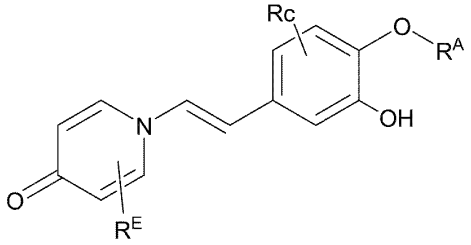
采用上述的 B 类目标产物，将其中间桥链上的羰基依次经还原和基消除后获得 C 类目标产物；

其中，上述 C 类目标产物为如下结构所示的化合物：


。

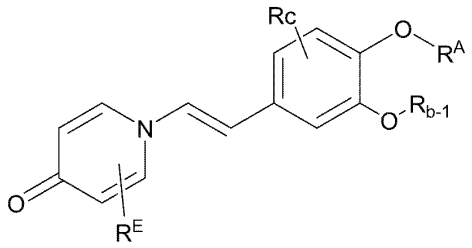
此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、采用上述的 B-2 类目标产物，将其中间桥链上的羰基依次经还原和消除后获得 C-1 类目标产物；

上述 C-1 类目标产物为如下结构所示的化合物：


。

此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、采用上述的 C-1 类目标产物，其苯环上的羟基经加成/取代反应获得 C-2 类目标产物；

上述 C-2 类目标产物为如下结构所示的化合物：



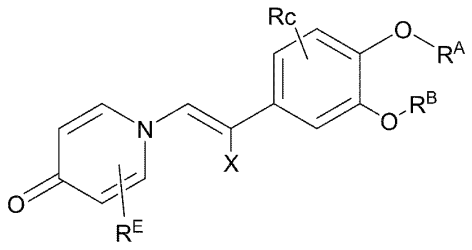
；

其中，R_{b-1}为烷基、环烷基、酯基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、炔基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基、卤素、羟基、硫基、氰基、硫烷基所取代。

此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、采用上述的B类目标产物，将其中间桥链上的羰基在卤代试剂的作用下获得中间产物X1；

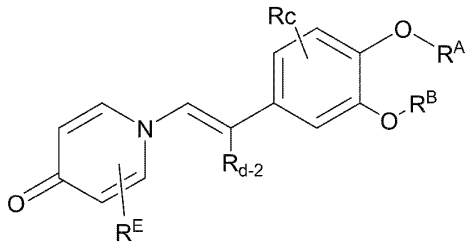
将中间产物X1上的卤素被取代后获得C-3类目标产物；

其中，上述中间产物X1为如下结构所示的化合物：



，X为卤素；

上述C-3类目标产物为如下结构所示的化合物：



；

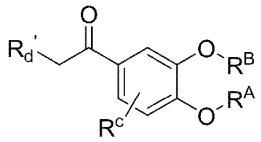
R_{d-2}为芳基、烷基、环烷基、醚基、酯基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、炔基、烯基、环烷基、芳基、卤素、羟基、硫基、氰基、硫烷基所取代。

此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、由苯乙酮衍生物1为起始，在三甲基氯硅烷的作用下获得中间产物2；

中间产物2经还原获得中间产物3；

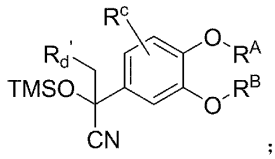
中间产物3上的氨基与六元含氧环合物反应得到A’类目标产物；

其中，上述3-羟基苯甲醛衍生物1为如下结构所示的化合物：



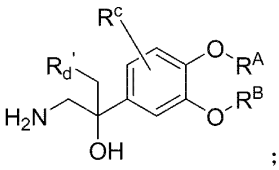
；R_d'为氢、烷基、芳基、炔基、烯基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、炔基、烯基、环烷基、芳基、卤素、羟基、硫基、氰基、硫烷基所取代；

上述中间产物2为如下结构所示的化合物：



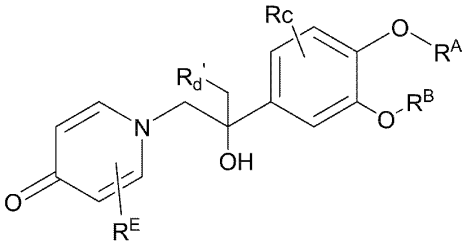
；

上述中间产物 3 为如下结构所示的化合物：



；

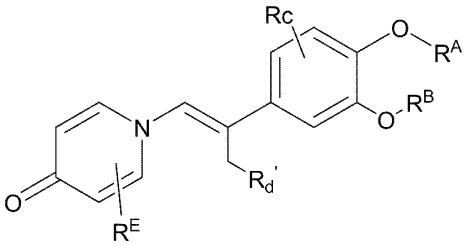
上述 A’ 类目标产物为如下结构所示的化合物：



。

此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、采用上述的 A’ 类目标产物，将其中间桥链上的羟基消除获得 C’ 类目标产物；

上述 C’ 类目标产物为如下结构所示的化合物：

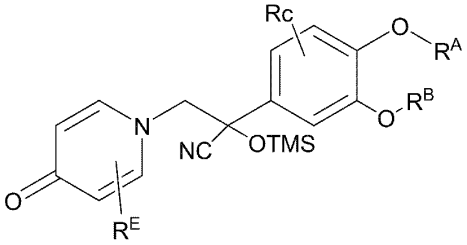


。

此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、采用上述的 B 类目标产物，将其中间桥链上的羰基与三甲基氯硅烷的反应后获得中间产物 Y1；

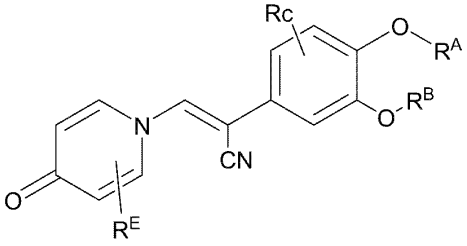
该中间产物 Y1 经还原和消除后获得 C” 类目标产物；

其中，上述中间产物 Y1 为如下结构所示的化合物：



；

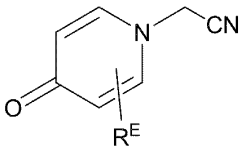
上述 C” 类目标产物为如下结构所示的化合物：



。

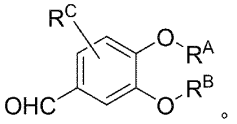
此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、采用六元的 N-乙腈化合物 Z1 与苯甲醛衍生物 Z2 反应获得 C” 类目标产物；

其中，上述六元的 N-乙腈化合物 Z1 为如下结构所示的化合物：



;

上述苯甲醛衍生物 Z2 为如下结构所示的化合物：



。

此外，本发明还提供了上述一种抗炎化合物的制备方法，即、由肉桂酸衍生物 1 为起始，酯化反应获得中间产物 2；

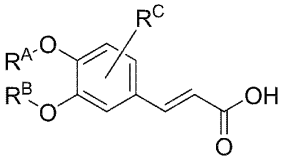
中间产物 2 上的双键成环反应获得中间产物 3；

中间产物 3 上的末端酯基水解为含羧基的中间产物 4；

中间产物 4 中的末端羧基氨基化获得中间产物 5；

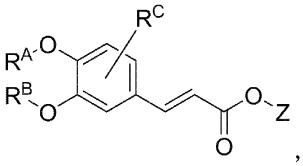
中间产物 5 与六元含氧环合物反应得到 D 类目标产物；

其中，上述肉桂酸衍生物 1 为如下结构所示的化合物：



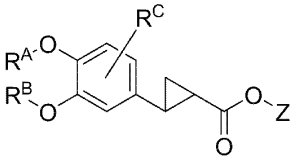
；

上述中间产物 2 为如下结构所示的化合物：



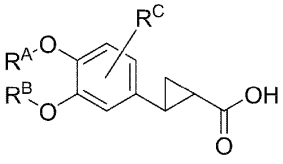
，Z 为烷基；

上述中间产物 3 为如下结构所示的化合物：



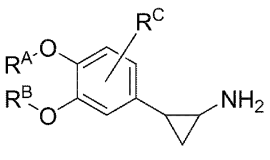
；

上述中间产物 4 为如下结构所示的化合物：



；

上述中间产物 5 为如下结构所示的化合物：



。

此外，本发明还提供了上述的抗炎化合物，其特征在于：作为一种PDE4抑制剂来使用。

此外，本发明还提供了上述的抗炎化合物，其特征在于：应用于治疗皮肤炎症类疾病。

此外，本发明还提供了上述的抗炎化合物，其特征在于：包括0.01-10%的权权利要求1上述的抗炎化合物；

其他组分选自表面活性剂、脂类化合物、助剂；

其中，表面活性剂的用量占药物总重量的10-30%；

脂类化合物的用量占药物总重量的50-85%；

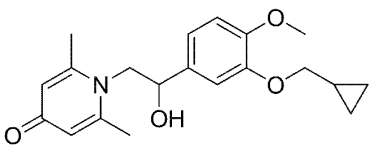
助剂的用量占药物总重量的10-30%。

作用和效果：

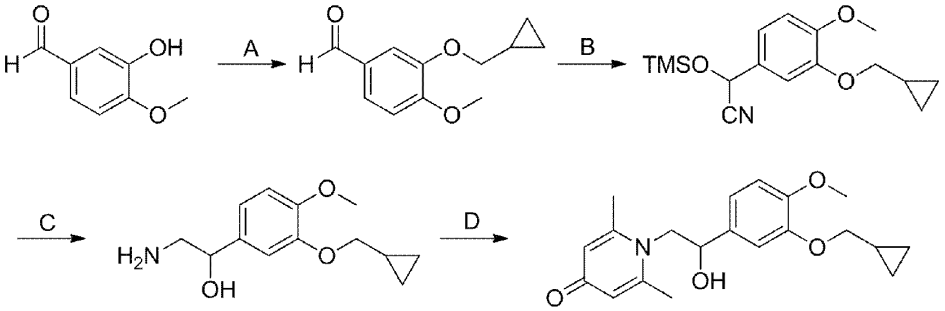
本发明提供了一种新型的对自身免疫激活很重要的靶点，PDE4有很强抑制作用，容易穿透皮肤，很容易降解的新型抗炎化合物。比现有的药物更有效（如Eucrisa）或副作用更小（如激素类，他克莫司），为一种效用佳无毒副作用的外用湿疹治疗药物。

具体实施方式

实施例1



具体反应方程式如下所示：



步骤A：

在室温下，将3-羟基-4-甲氧基苯甲醛（3.04 g，20 mmol）溶解在80 mL乙腈中，依次加入碳酸钾（5.52 g，40 mmol）和溴甲基环丙烷（4.05 g，30 mmol），在氮气保护下，升温到80 ℃搅拌3小时。反应结束后，加入60 mL饱和氯化钠水溶液，用二氯甲烷萃取（3×100 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，柱层析纯化得3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯甲醛（3.50 g，85%）。

步骤B：

将3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯甲醛（3.09 g，15 mmol）溶解在30 mL二氯甲烷溶液中，氮气保护下，加入三乙胺（4.16 mL，30 mmol）和三甲基氯硅烷（3.75 g，30 mmol），室温下搅拌6小时。将反应液浓缩旋干后得2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-三甲基硅氧基乙腈粗产品，直接投入下一步反应。

步骤C：

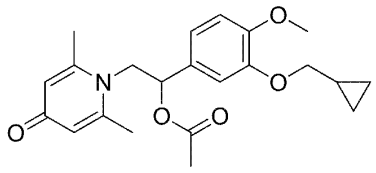
将上步所得2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-三甲基硅氧基乙腈（4.57 g，15 mmol）溶解在50 mL无水四氢呋喃中，在冰浴下，分批加入四氢铝锂（1.14 g，30 mmol），在室温下搅拌过夜。反应结束后，依次加入1.2 mL水，1.2 mL 15%的氢氧化钠水溶液和3.6 mL水，搅拌半个小时，用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得到2-氨基-1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)乙醇粗产品。

步骤D：

将上步所得2-氨基-1-(3-(环丙甲氧基)-4-甲氧苯基)乙醇溶解在20 mL乙醇溶液中，随后加入2,6-

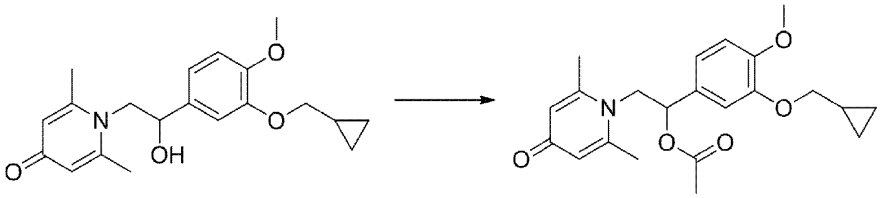
二甲基-4*H*-吡喃-4-酮（1 g，10.41 mmol）和2M氢氧化钠水溶液20 mL。在60℃下搅拌过夜。反应完成后，将反应液旋干，经过柱层析纯化得1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)-2,6，二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（2.01 g，产率58%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 5.03 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 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 $[M + H]^+$.

实施例 2



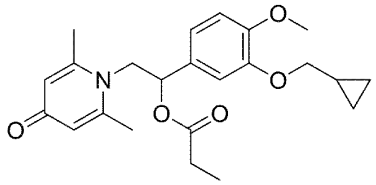
(1-（3-环丙甲氧基-4 甲氧苯基）-2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙基)乙酸酯

具体反应方程式如下所示：



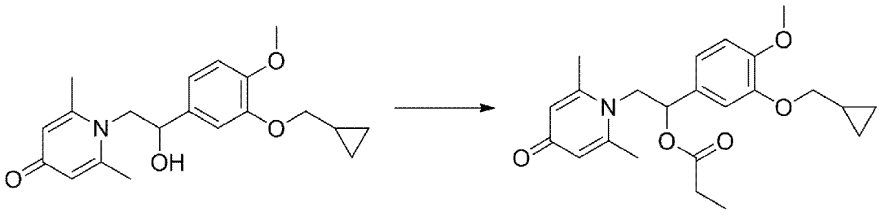
将化合物1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)吡啶-4(1*H*)-酮（343 mg，1.0 mmol）溶解在8 mL二氯甲烷溶液中，依次加入乙酰氯（118 mg，1.5 mmol），三乙胺（202 mg，2.0 mmol），室温搅拌过夜。反应结束后，将反应液旋干，反相HPLC纯化得(1-（3-环丙甲氧基-4 甲氧苯基）-2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙基)乙酸酯（116 mg，产率30%，淡黄色油状物）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.05-6.96 (m, 5H), 6.12-6.08 (m, 1H), 4.82-4.75 (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 $[M + H]^+$.

实施例 3



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

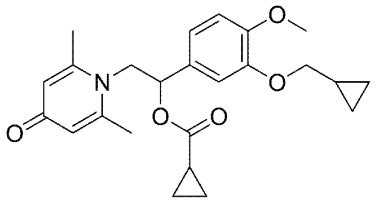
具体反应方程式如下所示：



将化合物1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)吡啶-4(1*H*)-酮（343 mg，1.0 mmol）溶解在8 mL二氯甲烷溶液中，依次加入丙酰氯（139 mg，1.5 mmol），三乙胺（202 mg，2.0 mmol），室温搅拌过夜。反应结束后，将反应液旋干，反相HPLC纯化得(1-（3-环丙甲氧基-4 甲氧苯基）-2-（2,6-二

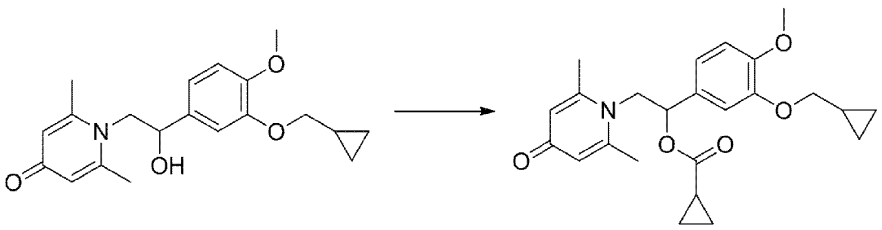
甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙基)丙酸酯（140 mg，产率35%，淡黄色油状物）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.05-6.97 (m, 5H), 6.15-6.12 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 5H), 2.77 (s, 6H), 2.38-2.29 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 3H), 0.64-0.60 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H); LC-MS: m/z 399.9 $[M + H]^+$.

实施例 4



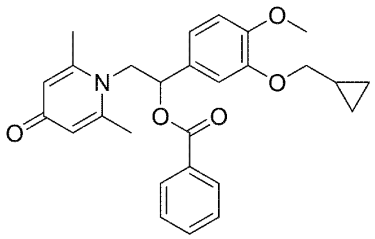
(1-（3-环丙甲氧基-4 甲氧苯基）-2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙基)环丙甲酸酯

具体反应方程式如下所示：



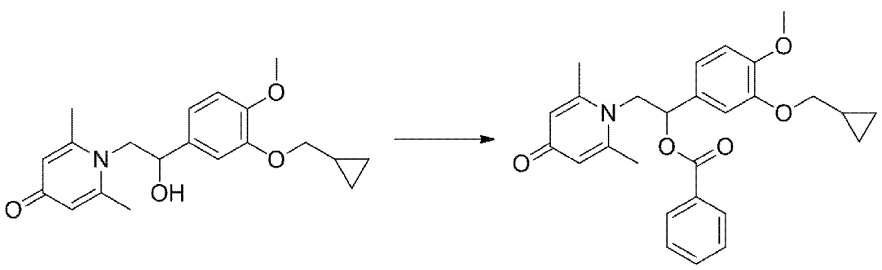
将化合物 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)吡啶-4(1*H*)-酮（343 mg，1.0 mmol）溶解在 8 mL 二氯甲烷溶液中，依次加入环丙甲酰氯（157 mg，1.5 mmol），三乙胺（202 mg，2.0 mmol），室温搅拌过夜。反应结束后，将反应液旋干，反相 HPLC 纯化得(1-（3-环丙甲氧基-4 甲氧苯基）-2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙基)环丙甲酸酯（103 mg，产率25%，淡黄色油状物）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.04-7.01 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.35 (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 $[M + H]^+$.

实施例 5



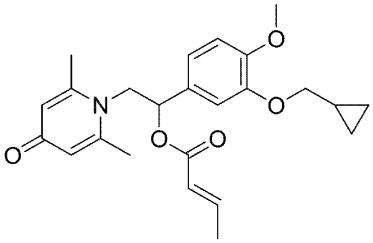
(1-（3-环丙甲氧基-4 甲氧苯基）-2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙基)苯甲酸酯

具体反应方程式如下所示：



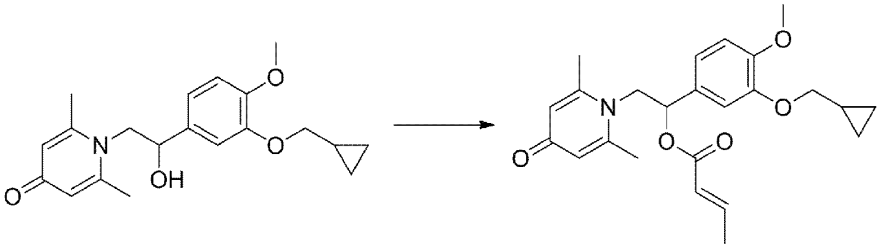
将化合物1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)吡啶-4(1*H*)-酮（343 mg，1.0 mmol）溶解在8 mL二氯甲烷溶液中，依次加入苯甲酰氯（211 mg，1.5 mmol），三乙胺（202 mg，2.0 mmol），室温搅拌过夜。反应结束后，将反应液旋干，反相HPLC纯化得(1-（3-环丙甲氧基-4甲氧苯基）-2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙基)苯甲酸酯（94 mg，产率21%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04-8.00 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.56-7.51 (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 $[M + H]^+$.

实施例6



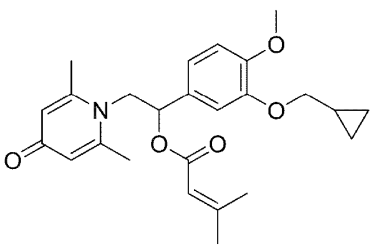
(1-（3-环丙甲氧基-4甲氧苯基）-2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙基)巴豆酸酯

具体反应方程式如下所示：



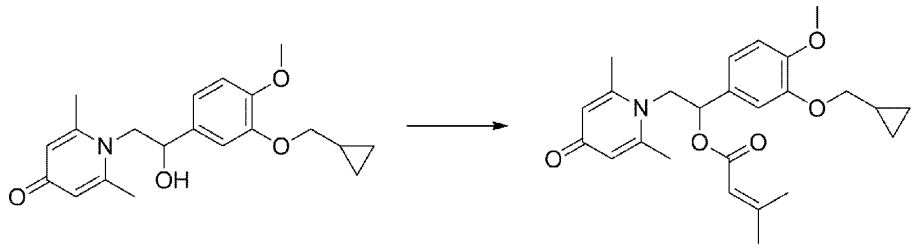
将化合物1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)吡啶-4(1*H*)-酮（343 mg，1.0 mmol）溶解在8 mL二氯甲烷溶液中，依次加入巴豆酰氯（157 mg，1.5 mmol），三乙胺（202 mg，2.0 mmol），室温搅拌过夜。反应结束后，将反应液旋干，反相HPLC纯化得(1-（3-环丙甲氧基-4甲氧苯基）-2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙基)巴豆酸酯（127 mg，产率31%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 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 $[M + H]^+$.

实施例7



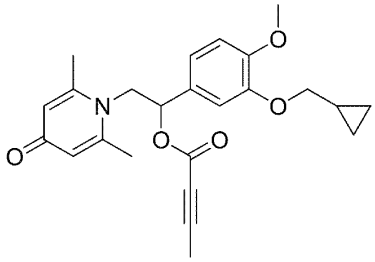
（1-（3-环丙甲氧基-4甲氧苯基）-2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙基）3-甲基巴豆酸酯

具体反应方程式如下所示：



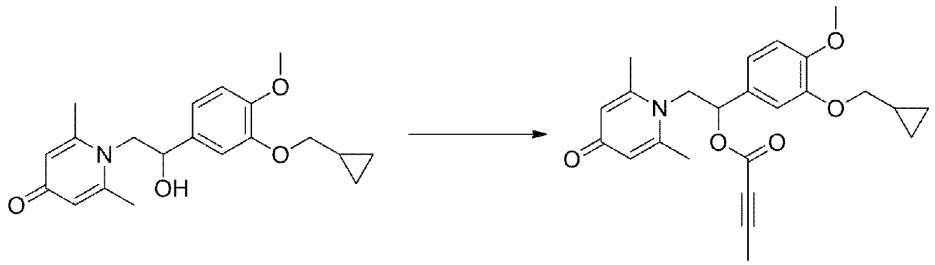
将化合物1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)吡啶-4(1*H*)-酮（343 mg，1.0 mmol）溶解在8 mL二氯甲烷溶液中，依次加入3-甲基巴豆酰氯（178 mg，1.5 mmol），三乙胺（202 mg，2.0 mmol），室温搅拌过夜。反应结束后，将反应液旋干，反相HPLC纯化得（1-（3-环丙甲氧基-4甲氧苯基）-2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙基）3-甲基巴豆酸酯（137 mg，产率32%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CDCl3）δ 6.87（d，J = 8.4 Hz，1H），6.83（dd，J = 8.4,2.0 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]$^+$.

实施例8



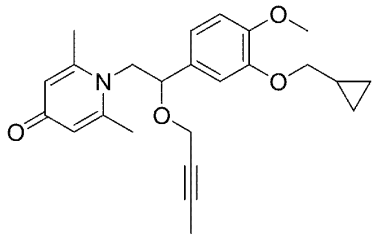
（1-（3-环丙甲氧基-4甲氧苯基）-2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙基）丁-2-炔酸酯

具体反应方程式如下所示：

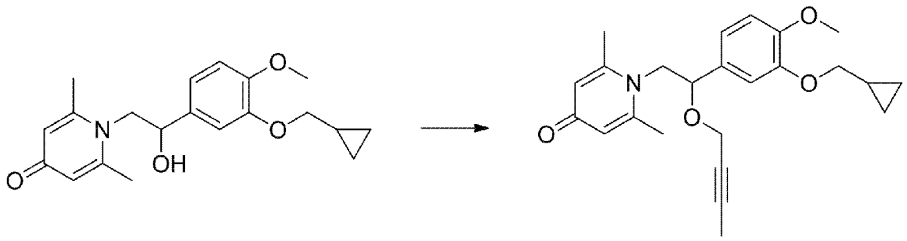


将化合物1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)吡啶-4(1*H*)-酮（197 mg，0.69 mmol）和2-丁炔酸（72 mg，0.86 mmol）溶解在10 mL二氯甲烷溶液中，依次加入4-二甲基氨基吡啶（105 mg，0.86 mmol），1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（165 mg，0.86 mmol），并在30 ℃下搅拌过夜。反应结束后，将反应液旋干，反相HPLC纯化得（1-（3-环丙甲氧基-4甲氧苯基）-2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙基）丁-2-炔酸酯（37 mg，9%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CDCl3）δ 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]$^+$.

实施例9

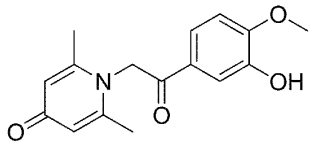


1-（2-（丁-2-炔-1-基氧基）-2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）乙基）-2,26-二甲基吡啶-4-（1*H*）-酮
具体反应方程式如下所示：

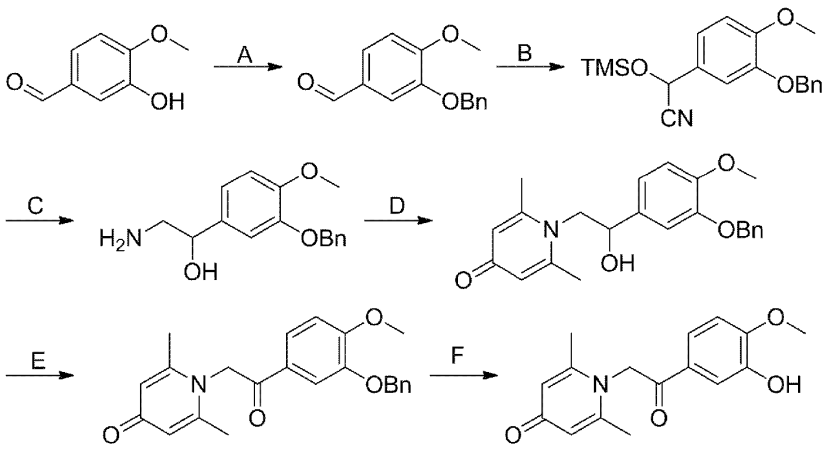


将化合物1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，0.15 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入1-溴-2-丁炔（40 mg，0.30 mmol）和碳酸铯（98 mg，0.30 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌过夜。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-（2-（丁-2-炔-1-基氧基）-2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）乙基）-2,26-二甲基吡啶-4-（1*H*）-酮（19 mg，产率32%，淡黄色油状物）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 $[M + H]^+$.

实施例10



1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮
具体反应方程式如下所示：



步骤A：

在室温下，将3-羟基-4-甲氧基苯甲醛（1.52 g，10 mmol）溶解在40 mL 乙腈中，依次加入碳酸钾（2.76 g，20 mmol）和溴苄（2.56 g，15 mmol），然后在氮气保护下，升温到80 ℃搅拌3小时。反应结束后，加入30 mL饱和氯化钠水溶液，用二氯甲烷萃取（3×50 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，柱层析纯化得3-苄氧基-4-甲氧基苯甲醛（2.30 g，95%，白色固体）。

步骤B：

将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）和三甲基氯硅烷（2.82 g，28.5 mmol），氮气保护下室温搅拌16小时。反应结束后直接旋干得2-（3-苄氧基-4-甲氧基苯基）-2-三甲基硅氧基乙腈，直接用于下一步反应。

步骤C：

将上步所得2-（3-苄氧基-4-甲氧基苯基）-2-三甲基硅氧基乙腈溶解在40 mL 无水四氢呋喃中，在冰浴下，分批加入四氢铝锂（1.08 g，28.5 mmol），在室温下搅拌过夜。反应结束后，依次加入用1.1 mL水 1.1 mL 15%的氢氧化钠水溶液，3.3 mL 水，搅拌半个小时，用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得2-氨基-1-（3-苄氧基-4-甲氧基苯基）乙醇粗产物，直接用于下一步反应。

步骤D：

将上步所得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），氢氧化钠（800 mg,20 mmol)和水（10 mL），在氮气保护下，升温到60℃下搅拌过夜。反应结束后，将反应液旋干柱层析纯化得1-（2-（3-苄氧基-4-甲氧基苯基）-2-羟乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（1.62 g，45%,白色固体）。LC-MS m/z 380.2 $[M + H]^+$.

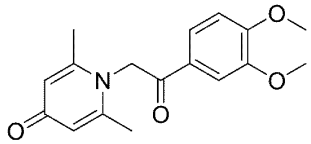
步骤E：

将1-（2-（3-苄氧基-4-甲氧基苯基）-2-羟乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（1.62 g，4.26 mmol）溶于30 mL 二氯甲烷中，再加入戴斯马丁氧化剂（2.16 g，5.11 mmol），室温下搅拌2 小时，反应液过滤，饱和食盐水洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，旋干，柱层析纯化得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，产率85%，白色固体）。LC-MS m/z 378.2 $[M + H]^+$.

步骤F：

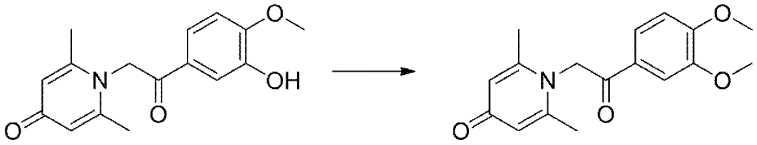
将化合物1-(2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（1.37 g，3.61 mmol）溶于50 mL 甲醇中，再加入Pd/C（137 mg）和1 mL 三乙胺，通氢气，室温下搅拌过夜。反应结束后，将反应液过滤，旋干，反相HPLC制备得1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（660 mg，产率64%，灰色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）δ 7.73（dd，J = 8.4，2.0 Hz，1H），7.53（d，J = 2.0 Hz，1H），7.12（d，J = 8.4 Hz，1H），7.04（s，2H），5.97（s，2H），3.98（s，3H），2.51（s，6H）；LC-MS：m/z 288.2 $[M + H]^+$.

实施例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

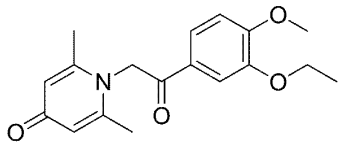
具体反应方程式如下所示：



将化合物1-(2-(3-羟基-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）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入碘甲烷（19 mg，0.13 mmol）和碳酸钾（21 mg，0.15 mmol），氮气保护下室温搅拌1小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并

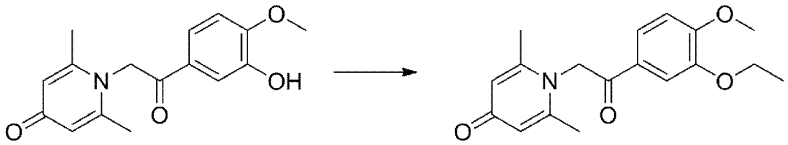
有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（10 mg，产率30%，淡黄色油状物）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）δ 7.85（dd，J = 8.4，2.0 Hz，1H），7.60（d，J = 2.0 Hz，1H），7.15（d，J = 8.4 Hz，1H），7.05（s，2H），6.02（s，2H），4.07（s，3H），3.96（s，3H），2.52（s，6H）；LC-MS：m/z 302.1 $[M + H]^+$.

实施例12



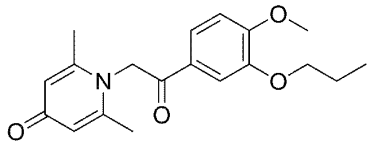
1-(2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具体反应方程式如下所示：



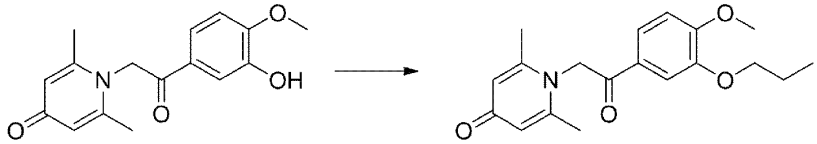
将化合物1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（28 mg，0.1 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入碘乙烷（21 mg，0.13 mmol）和碳酸钾（21 mg，0.15 mmol），氮气保护下室温搅拌1小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-(2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（15 mg，产率48%，淡黄色油状物）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 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 $[M + H]^+$.

实施例13



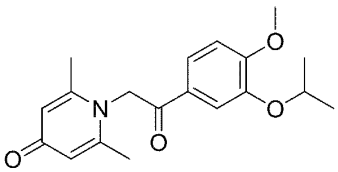
1-(2-(3-丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具体反应方程式如下所示：



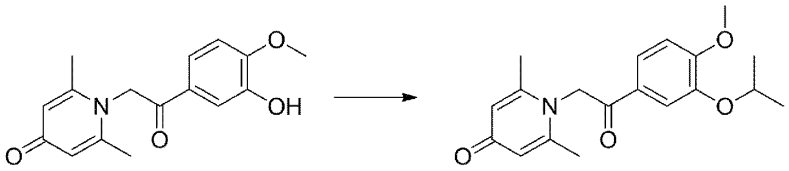
将化合物1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（20 mg，0.07 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴丙烷（10 mg，0.08 mmol）和碳酸钾（15 mg，0.11 mmol），氮气保护下室温搅拌2小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-(2-(3-丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（8 mg，产率34%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）δ 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 $[M+H]^+$.

实施例14



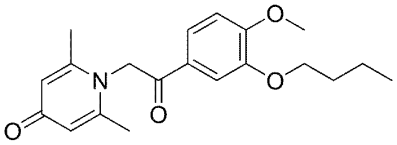
1-(2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具体反应方程式如下所示：



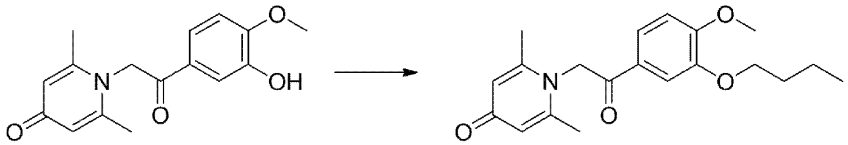
将化合物1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（35 mg，0.12 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴代异丙烷（17 mg，0.14 mmol）和碳酸钾（25 mg，0.18 mmol），氮气保护下室温搅拌2小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-(2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（10 mg，产率63%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 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），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 $[M+H]^+$.

实施例15



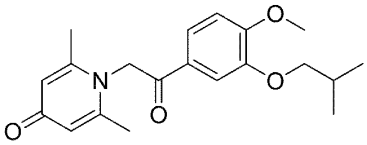
1-(2-(3-正丁氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具体反应方程式如下所示：



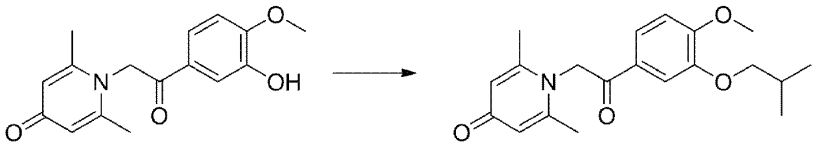
将化合物1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，0.17 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴代异丙烷（95 mg，0.7 mmol）和碳酸钾（37 mg，0.7mmol），氮气保护下室温搅拌2小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-(2-(3-正丁氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（26 mg，产率42%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）δ 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 $[M + H]^+$.

实施例16



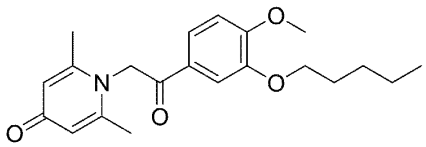
1-(2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具体反应方程式如下所示：



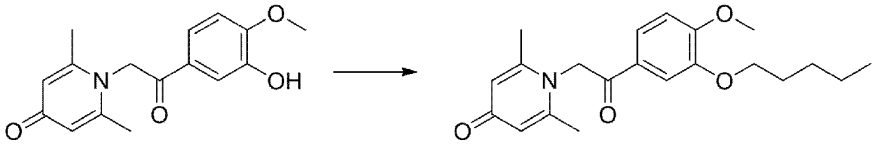
将化合物 1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，0.17 mmol）溶于 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴代异丁烷（27 mg，0.2 mmol）和碳酸钾（37 mg，0.27mmol），氮气保护下室温搅拌 2 小时。反应结束后，加入 10 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得 1-(2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（25 mg，产率 40%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 $[M + H]^+$.

实施例 17



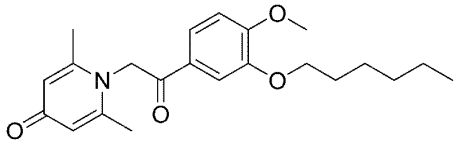
1-(2-(3-正戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具体反应方程式如下所示：



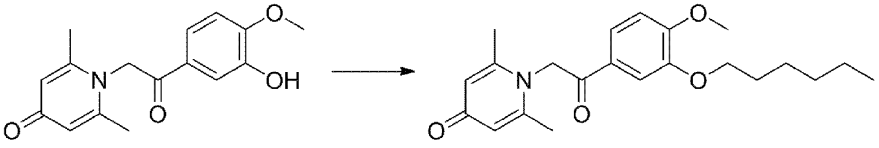
将化合物 1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，0.17 mmol）溶于 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入 1-溴戊烷（105 mg，0.7 mmol）和碳酸钾（97 mg，0.7mmol），氮气保护下于 80 ℃搅拌 5 小时。反应结束后，加入 10 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得 1-(2-(3-正戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（20 mg，产率 32%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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 $[M + H]^+$.

实施例 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(1*H*)-酮

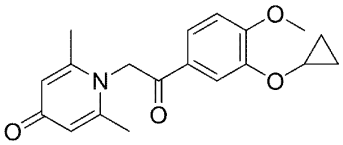
具体反应方程式如下所示：



将化合物 1-(2-(3-羟基-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）溶于 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入 1-溴正己烷（115 mg，0.7 mmol）和碳酸钾（97 mg，0.7 mmol），

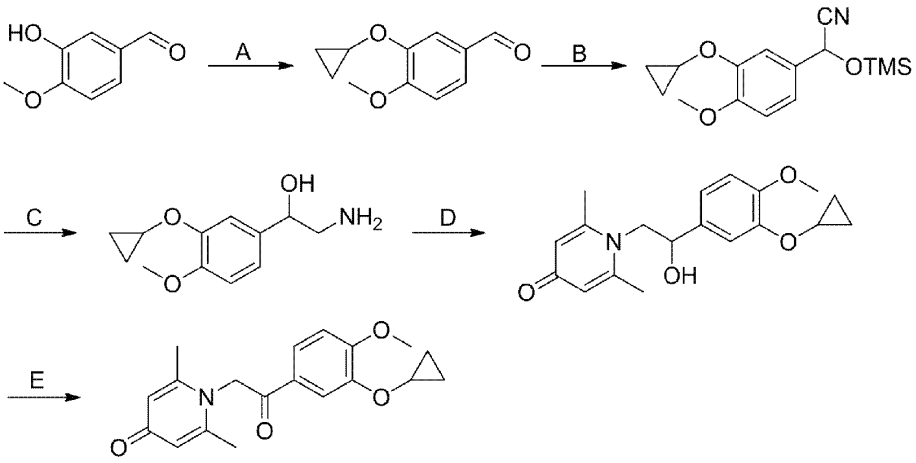
氮气保护下于80 ℃搅拌5小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-(2-(3-正己氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（43 mg，产率66%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.07 (t, 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 $[M + H]^+$.

实施例19



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

具体反应方程式如下所示：



步骤A：

将化合物3-羟基-4-甲氧基苯甲醛（1 g，6.6 mmol），溴代环丙烷（2.4 mg，19.8 mmol）和碳酸铯（6.5 g，19.8 mmol），碘化钾（168 mg,0.15 mmol）溶于10 mL *N*, *N*-二甲基甲酰胺中，在封管中氮气保护下于180 ℃搅拌1小时，然后升温至220 ℃继续搅拌1小时。反应结束后，加入20 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×20 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，柱层析得3-环丙氧基-4-甲氧基苯甲醛（170 mg，产率13%，淡黄色油状物）。LC-MS: m/z 193.4 $[M + H]^+$.

步骤B：

将3-环丙氧基-4-甲氧基苯甲醛（170 mg，0.88 mmol）溶解在4 mL二氯甲烷溶液中，氮气保护下，加入三乙胺（356 mg，3.52 mmol）和三甲基氯硅烷（349 mg，3.52 mmol），室温下搅拌6小时。反应结束后，将反应液浓缩旋干后得2-(3-环丙氧基-4-甲氧苯基)-2-三甲基硅氧基乙腈，直接投入下一步反应。

步骤C：

将上步所得2-(3-环丙氧基-4-甲氧苯基)-2-三甲基硅氧基乙腈溶解在20 mL无水四氢呋喃中，在冰浴下，分批加入四氢铝锂（100 mg，2.6 mmol），在室温下搅拌过夜。反应结束后，依次加入0.1 mL水，0.1 mL 15%的氢氧化钠水溶液，0.3 mL水，搅拌半个小时，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干得到2-氨基-1-(3-环丙氧基-4-甲氧苯基)乙醇粗产品300 mg。

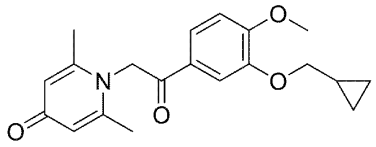
步骤D：

将上步所得2-氨基-1-(3-(环丙氧基)-4-甲氧苯基)乙醇溶解在5 mL乙醇溶液中，随后加入2,6-二甲基-4*H*-吡喃-4酮（124 mg，1 mmol）和2M氢氧化钠水溶液2 mL。在60 ℃下搅拌过夜。LCMS监测到反应完全，将反应液旋干，经过柱层析纯化得1-(2-(3-环丙氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（100 mg，34%，白色固体）。 LC-MS: m/z 330.1 $[M + H]^+$.

步骤E：

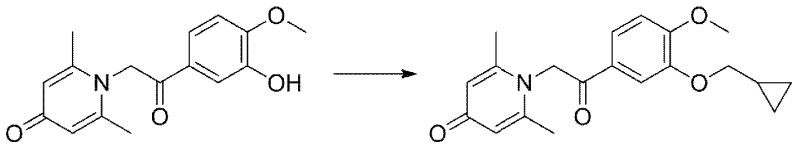
将1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（30 mg，0.1 mmol）溶于5 mL二氯甲烷中，常温搅拌2小时。反应结束后，将反应液过滤，旋干，反相HPLC制备得1-(2-(3-环丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（15 mg，产率45%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (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 $[M + H]^+$.

实施例20



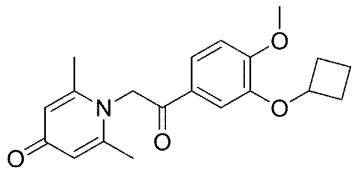
1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代）乙基-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：

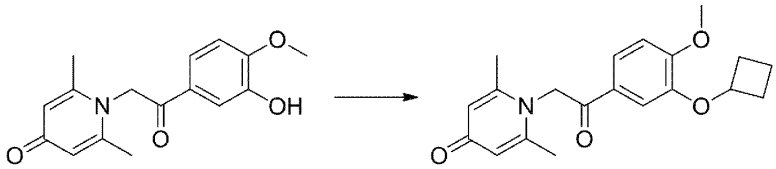


将化合物1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，0.17 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴甲基环丙烷（27 mg，0.2 mmol）和碳酸钾（37 mg，0.27mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌2小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（36 mg，产率62%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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 $[M + H]^+$.

实施例21



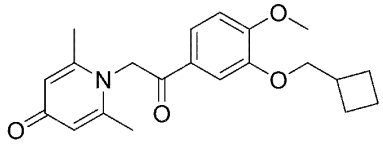
具体反应方程式如下所示：



将化合物1-(2-(3-羟基-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）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入环丁基溴（69 mg，0.51 mmol）和碳酸钾（71 mg，0.51 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌5小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-(2-(3-环丁氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（16 mg，产率26%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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,

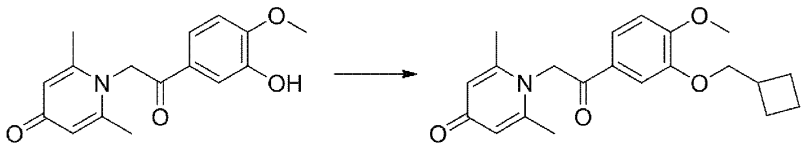
1H), 1.79-1.70 (m, 1H); LC-MS: m/z 342.1 [M + H]$^+$.

实施例 22



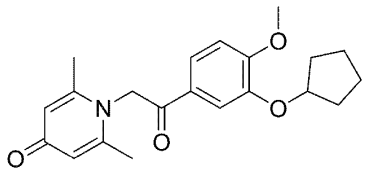
1-（2-（3-环丁甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代）乙基-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



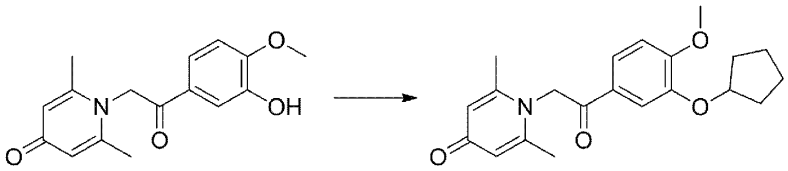
将化合物 1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，0.17 mmol）溶于 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴甲基环丁烷（76 mg，0.51 mmol）和碳酸钾（71 mg，0.51mmol），氮气保护下于 80 ℃搅拌 4 小时。反应结束后，加入 10 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得 1-(2-(3-环丁甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（16 mg，产率 24%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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]$^+$.

实施例 23



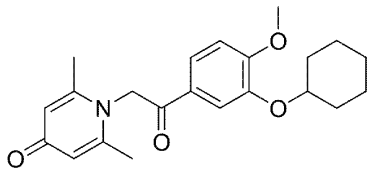
1-（2-（3-环戊氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



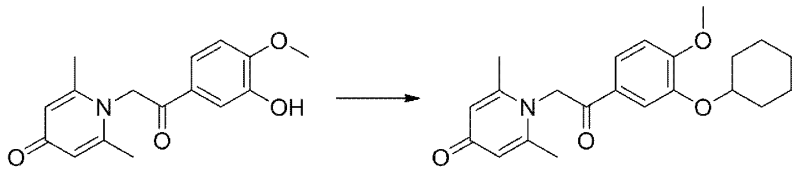
将化合物 1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，0.17 mmol）溶于 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴代环戊烷（76 mg，0.51 mmol）和碳酸钾（71 mg，0.51mmol），氮气保护下于 80 ℃搅拌 4 小时。反应结束后，加入 10 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得 1-(2-(3-环戊基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（20 mg，产率 33%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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]$^+$.

实施例 24



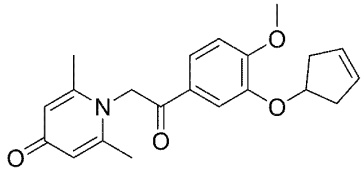
1-（2-（3-环己氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



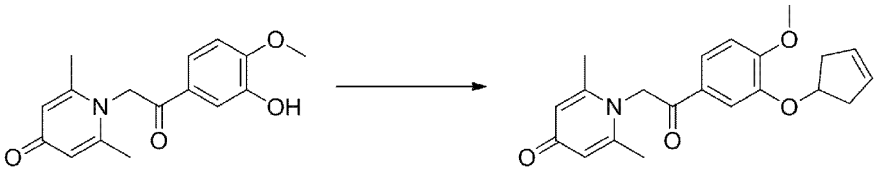
将化合物1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，0.17 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴代环己烷（83 mg，0.51 mmol）和碳酸钾（71 mg，0.51mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌4小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-(2-(3-环己氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（8 mg，产率13%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）δ 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 $[M + H]^+$.

实施例25



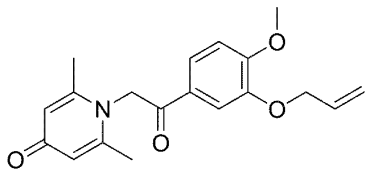
1-（2-（3-（环戊-3-烯-1-基氧基）-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：

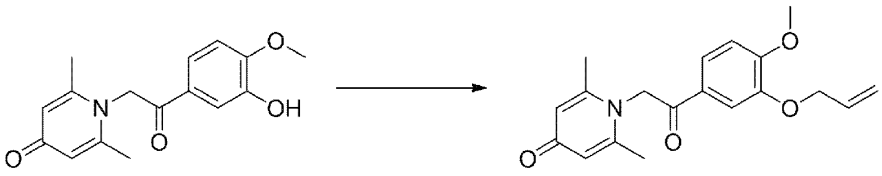


将化合物1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（30 mg，0.11 mmol）溶于5 mL乙腈中，再加入环戊-3-烯-1-基甲基磺酸酯（68 mg，0.42 mmol）和碳酸钾（58 mg，0.42 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌过夜。反应结束后，将反应液过滤，旋干，反相HPLC制备得1-（2-（3-（环戊-3-烯-1-基氧基）-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（12 mg，产率32%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.85（d，J = 8.4 Hz，1H），7.55（s，1H），7.18（s，2H），7.01（d，J = 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 $[M + H]^+$.

实施例26

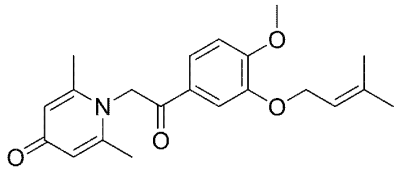


1-（2-（3-烯丙氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮
具体反应方程式如下所示：

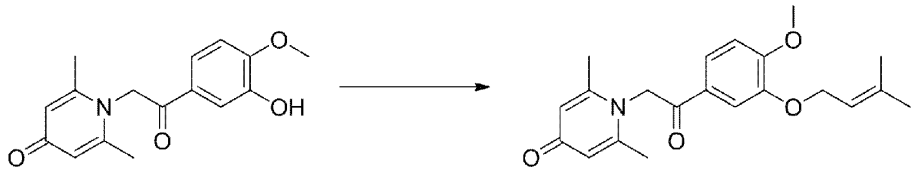


将化合物1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，0.18 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入3-溴丙烯（26 mg，0.21 mmol）和碳酸钾（37 mg，0.27 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌过夜。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-（2-（3-烯丙氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（25 mg，产率42%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）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 $[M + H]^+$.

实施例27

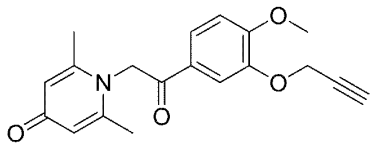


1-（2-（3-((3-甲基丁-2-烯-1-基)氧基)-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮
具体反应方程式如下所示：

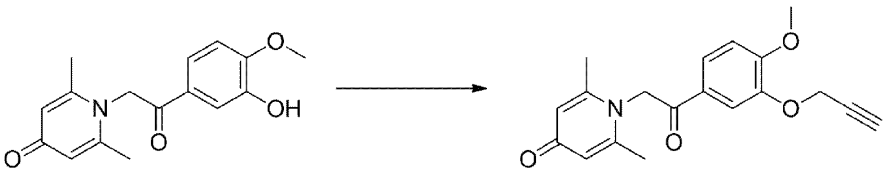


将化合物1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，0.18 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入1-溴-3-甲基-2-丁烯（31 mg，0.21 mmol）和碳酸钾（37 mg，0.27 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌1小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-（2-（3-((3-甲基丁-2-烯-1-基)氧基)-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（25 mg，产率40%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 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 $[M + H]^+$.

实施例28

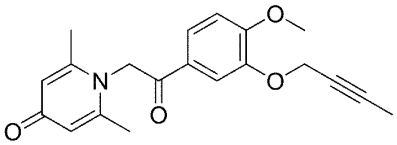


1-（2-（3-炔丙氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮
具体反应方程式如下所示：



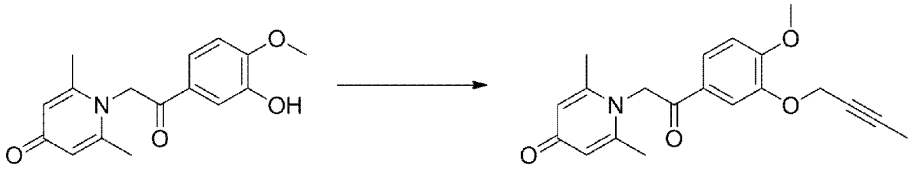
将化合物 1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，0.18 mmol）溶于 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入炔丙基溴（25 mg，0.21 mmol）和碳酸钾（37 mg，0.27 mmol），氮气保护下于 80 ℃搅拌 4 小时。反应结束后，加入 10 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得 1-（2-（3-炔丙氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（21 mg，产率 35%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 $[M + H]^+$.

实施例 29



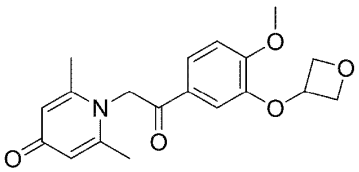
1-（2-（3-（丁-2-炔-1-基氧基）-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：

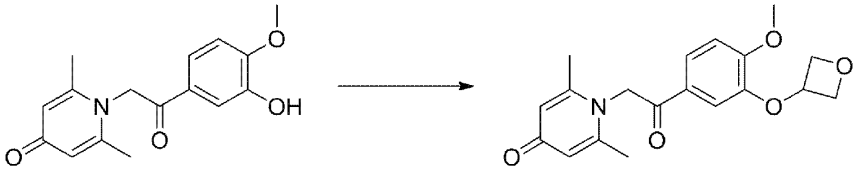


将化合物 1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，0.18 mmol）溶于 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入 1-溴-2-丁炔（83 mg，0.70 mmol）和碳酸钾（97 mg，0.70 mmol），氮气保护下于 80 ℃搅拌 2 小时。反应结束后，加入 10 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得 1-（2-（3-（丁-2-炔-1-基氧基）-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（14 mg，产率 23%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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 $[M + H]^+$.

实施例 30

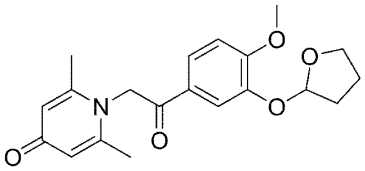


1-（2-（3-（氧杂环丁-3-基-氧基）-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮



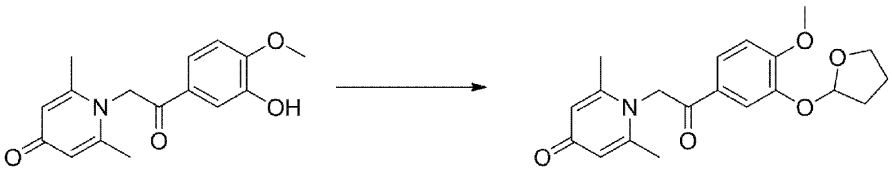
将化合物 1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（158 mg，0.55 mmol），氧杂环丁-3-醇（81.4 mg，1.1 mmol）和三苯基膦（288 mg，1.1 mmol）溶于 10 mL 无水四氢呋喃中，将反应液冷却至冰浴，在氮气保护下滴加偶氮二甲酸二异丙酯（222 mg，1.1 mmol），5 分钟加完，室温下反应 24 小时。反应结束后，加入 20 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得 1-（2-（3-（氧杂环丁-3-基-氧基）-4-甲氧基苯基）-2-氧乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（45 mg，产率 24%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）δ 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 $[M + H]^+$.

实施例 31



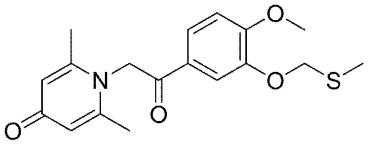
1-（2-（3-（四氢呋喃-2-基）氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



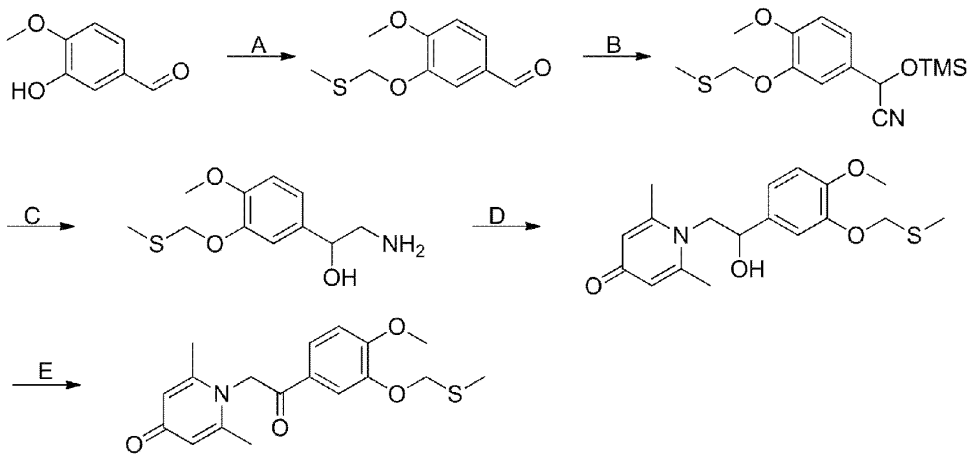
将化合物 1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，0.17 mmol）溶于 5 mL 二氯甲烷中，再加入 2,3-二氢呋喃（68 mg，0.42 mmol）和 4-甲基苯磺酸吡啶（4.6 mg，0.018 mmol），室温下搅拌过夜。反应结束后，将反应液过滤，旋干，反相 HPLC 制备得 1-（2-（3-（四氢呋喃-2-基）氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（28 mg，产率 44%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）δ 7.87（dd，J = 8.4，2.0 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 $[M + H]^+$.

实施例 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（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



步骤A:

氮气保护，原料3-羟基-4-甲氧基苯甲醛（2 g，13 mmol），溶于20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，再加入氯代甲基甲硫醚(1.5 g，15.6 mmol)，碳酸铯（6 g，19.5 mmol）氮气保护下室温搅拌过夜。反应结束后，加入40 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×30 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，柱层析纯化得3-甲硫甲氧基-4-甲氧基苯甲醛（1.7 g，产率61%，黄色油状物）。LC-MS: m/z 213.1 $[M + H]^+$。

步骤B:

将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，氮气保护下，加入三乙胺（1.6 g，16 mmol）和三甲基氯硅烷（1.6 g，16 mmol），室温下搅拌6小时。将反应液浓缩旋干后得2-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧苯基)-2-三甲基硅氧基乙腈，直接投入下一步反应。

步骤C:

将上步所得2-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧苯基)-2-三甲基硅氧基乙腈溶解在50 mL无水四氢呋喃中，在冰浴下，分批加入四氢铝锂（608 mg，16 mmol），在室温下搅拌过夜。反应结束后，依次加入0.6 mL水，0.6 mL 15%的氢氧化钠水溶液，1.8 mL水，搅拌半个小时，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干得到2-氨基-1-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧苯基)乙醇粗产品。

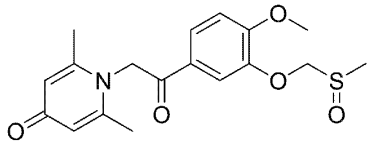
步骤D:

将上步所得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，随后加入2,6-二甲基-4-吡喃酮（1.24 g，10 mmol）和2M氢氧化钠水溶液10 mL。在60 ℃下搅拌过夜。LCMS监测到反应完全，将反应液旋干，经过柱层析纯化得1-(2-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（1 g，35%）。LC-MS: m/z 350.1 $[M + H]^+$.

步骤E:

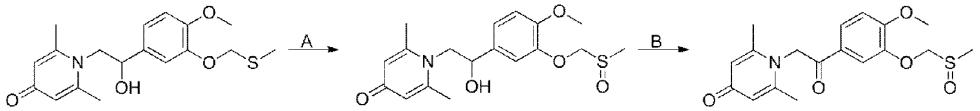
将1-(2-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，0.14 mmol）溶于5 mL二甲基亚砜中，然后缓慢加入三氧化硫吡啶（111 mg，0.7 mmol）的DMSO溶液（2.5ml）常温搅拌过夜。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-（2-（3-甲硫甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（25 mg，产率51%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (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 $[M + H]^+$.

实施例33



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

具体反应方程式如下所示：



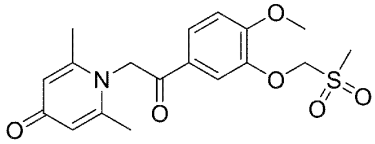
步骤A：

将1-(2-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（100 mg，0.29 mmol）溶于5 mL二氯甲烷中，加入85%的间氯过氧苯甲酸(56 mg，0.28 mmol)，室温下搅拌2小时，然后加入5 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟。用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，柱层析纯化得1-(2-(3-甲基亚砜甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（38 mg，产率36%，白色固体）。LC-MS：m/z 366.2 $[M + H]^+$.

步骤B：

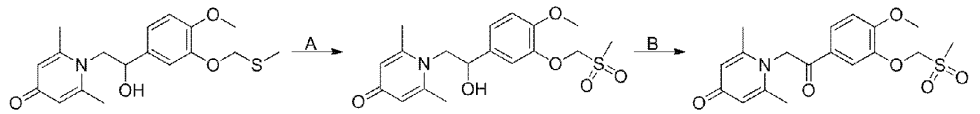
将1-(2-(3-甲基亚砜甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(38 mg,0.1 mmol)溶于10 mL二氯甲烷中，再加入戴斯马丁氧化剂（85 mg，0.2 mmol），室温下搅拌2小时，反应液过滤，饱和食盐水洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，旋干，反相HPLC纯化1-（2-（3-甲基亚砜甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（10 mg，产率37%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.93（d，J = 2.0 Hz，1H），7.74（dd，J = 8.4，2.0 Hz，1H），6.98（d，J = 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 $[M + H]^+$.

实施例34



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

具体反应方程式如下所示：



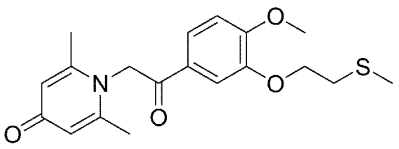
步骤A：

将1-(2-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（100 mg，0.29 mmol）溶于5 mL二氯甲烷中，加入85%的间氯过氧苯甲酸(176 mg，0.87 mmol)，室温下搅拌过夜，然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟。用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，柱层析纯化得1-(2-(3-甲基砜甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，产率55%，白色固体）。LC-MS：m/z 382.2 $[M + H]^+$.

步骤B：

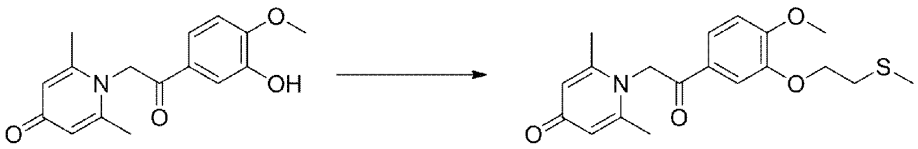
将1-(2-(3-甲基砜甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，0.13 mmol）溶于10 mL二氯甲烷中，再加入戴斯马丁氧化剂（110 mg，0.26 mmol），室温下搅拌2小时，反应液过滤，饱和食盐水洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，旋干，反相HPLC纯化1-（2-（3-甲基亚砜甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（30 mg，产率61%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.84（dd，J = 8.4，2.0 Hz，1H），7.70（d，J = 2.0 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 $[M + H]^+$.

实施例35



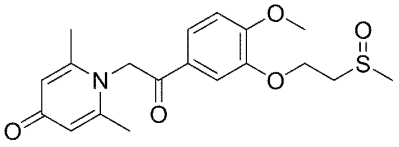
1-（2-（3-甲硫乙氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



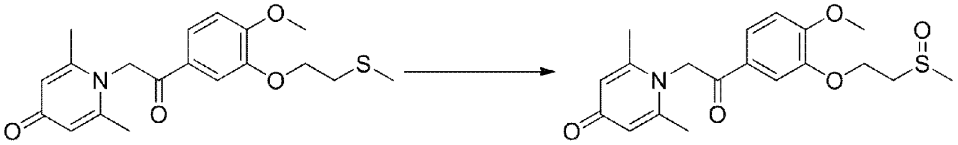
将化合物将化合物1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（287 mg，1 mmol）溶于5 mL *N*, *N*-二甲基甲酰胺中，再加入氯乙基甲硫醚（166 mg，1.5 mmol）和碳酸钾（276 mg，2 mmol），室温下搅拌2小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-（2-（3-甲硫乙氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮200 mg，产率55%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 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 $[M + H]^+$.

实施例36



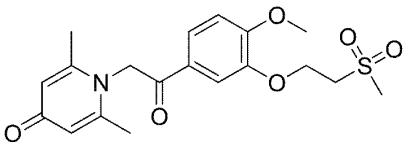
1-（2-（3-甲基亚砜乙氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



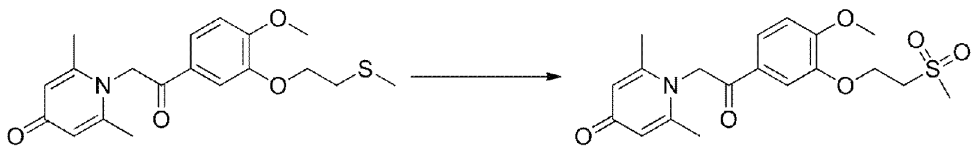
将化合物1-（2-（3-甲硫乙氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，0.15 mmol）溶于5 mL二氯甲烷中，再加入85%的间氯过氧苯甲酸（28 mg，0.14 mmol），室温搅拌2小时。然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-甲基亚砜乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（20 mg，产率40%，无色油状物）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.71（dd，J = 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 $[M + H]^+$.

实施例37



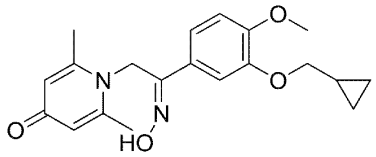
1-（2-（3-甲基砜乙氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：

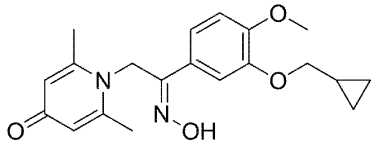


将化合物1-（2-（3-甲硫基乙氧基-4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，0.15 mmol）溶于5 mL二氯甲烷中，再加入85%间氯过氧苯甲酸（71 mg，0.35 mmol），室温搅拌2小时。然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-甲基砜乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（20 mg，产率36%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.74（dd，J = 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 $[M + H]^+$.

实施例38

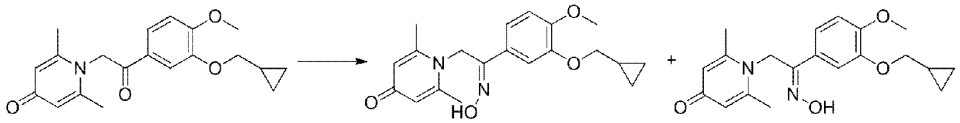


（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（羟基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮



（*E*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（羟基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：

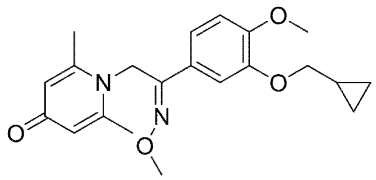


将化合物1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（341 mg，1 mmol）和盐酸羟胺（139 mg，2 mmol）溶于10 mL吡啶中，氮气保护下回流24小时。反应结束后，将吡啶旋干，反相HPLC制备得（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（羟基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（96 mg，产率27%，白色固体）和（*E*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（羟基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（43 mg，产率12%，白色固体）。

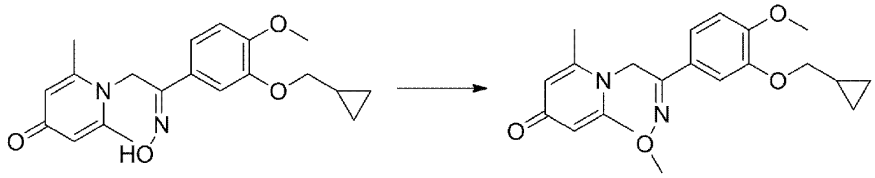
（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（羟基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮 ^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.45（d，J = 2.0 Hz，1H），7.30（d，J = 8.4 Hz，1H），6.93（dd，J = 8.4，2.0 Hz，1H），6.48（s，2H），5.00（s，2H），3.92（s，3H），3.89（d，J = 6.8 Hz，2H），2.41（s，6H），1.42-1.32（m，1H），0.68-0.62（m，2H），0.40-0.35（m，2H）；LC-MS：m/z 357.4 $[M + H]^+$.

（*E*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（羟基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮 ^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）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 $[M + H]^+$.

实施例39

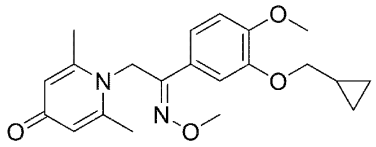


（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（甲氧基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮具体反应方程式如下所示：

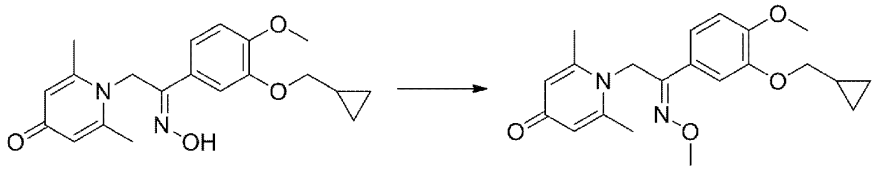


将化合物（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（羟基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（36 mg，0.1 mmol）溶于2 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，0 ℃下加入60%氢化钠（12 mg，0.3 mmol），搅拌半个小时，然后再加入碘甲烷（28.4 mg，0.2 mmol），室温搅拌4小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（甲氧基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（20 mg，产率55%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）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 $[M+H]^+$.

实施例40

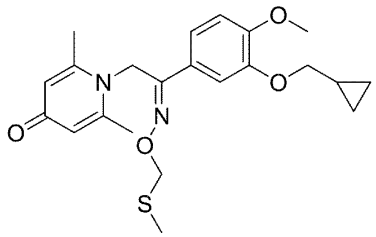


（*E*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（羟甲基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮具体反应方程式如下所示：



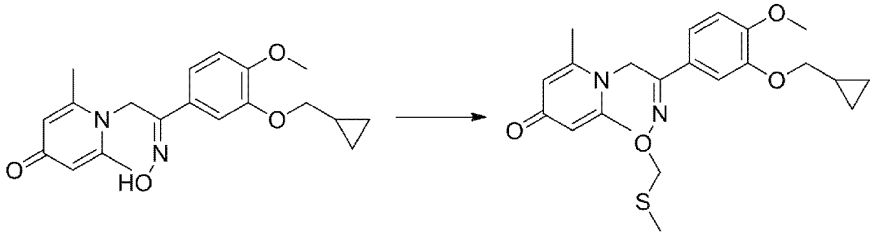
将化合物（*E*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（羟基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（36 mg，0.1 mmol）溶于2 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，0 ℃下加入60%氢化钠（12 mg，0.3 mmol），搅拌半个小时，然后再加入碘甲烷（28.4 mg，0.2 mmol），室温搅拌4小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（甲氧基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（18 mg，产率49%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）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 $[M+H]^+$.

实施例41



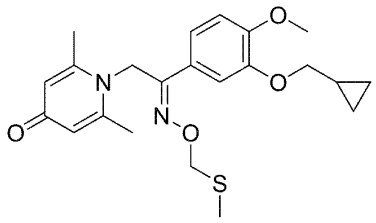
（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（甲硫甲氧基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



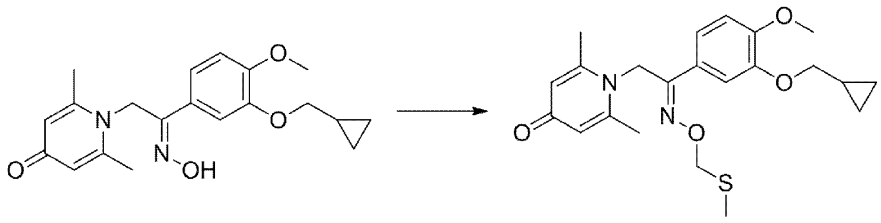
将化合物（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（羟基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（300 mg，0.84 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入碳酸铯（548 mg，1.68 mmol）和氯甲基甲硫醚（122 mg，1.26 mmol）。室温搅拌过夜。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（甲硫甲氧基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（200 mg，产率57%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）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 $[M + H]^+$.

实施例42



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

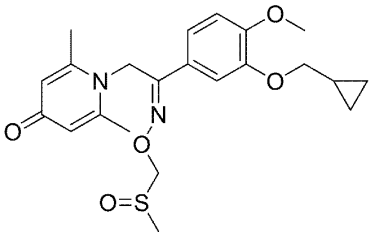
具体反应方程式如下所示：



将化合物（*E*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（羟基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（36 mg，0.1 mmol）溶于2 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入碳酸铯（65 mg，0.2 mmol）和

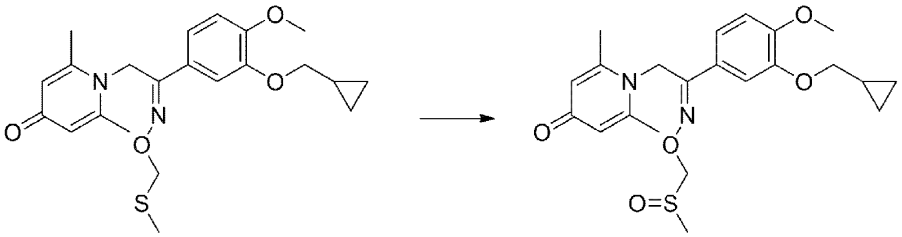
氯甲基甲硫醚（15 mg，0.15 mmol）。室温搅拌过夜。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（甲硫甲氧基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（20 mg，产率48%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）δ 7.36（d，J = 8.4 Hz，1H），7.25（s，1H），6.88（d，J = 8.4 Hz，1H），6.86（s，2H），6.38（s，2H），5.10（s，2H），3.96（s，2H），3.90（d，J = 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 $[M + H]^+$.

实施例43



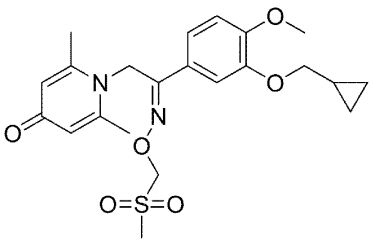
（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（甲基亚砜甲氧基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



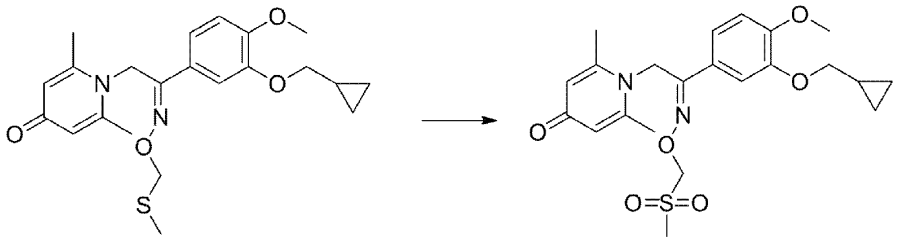
将化合物（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（甲硫甲氧基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（42 mg，0.1 mmol）溶于5 mL二氯甲烷中，再加入85%的间氯过氧苯甲酸（18 mg，0.09 mmol），室温搅拌2小时。然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（甲基亚砜甲氧基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（20 mg，产率46%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 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 $[M + H]^+$.

实施例44



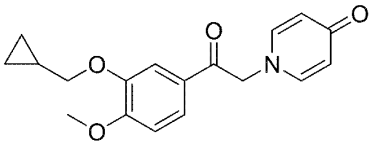
（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（甲基砜甲氧基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



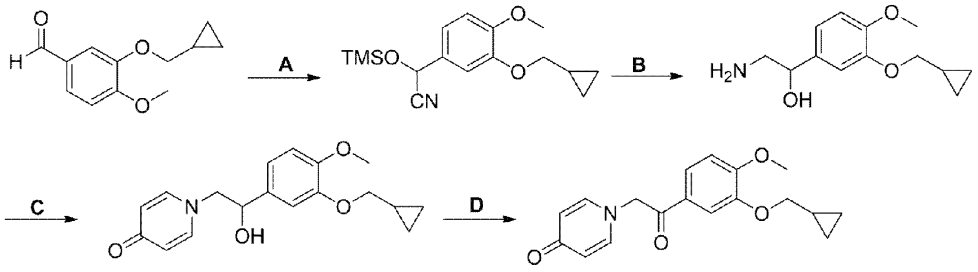
将化合物（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（甲硫甲氧基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（42 mg，0.1 mmol）溶于5 mL二氯甲烷中，再加入85%的间氯过氧苯甲酸（61 mg，0.3 mmol），室温搅拌2小时。然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*Z*）-1-（2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（甲基砜甲氧基亚胺基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（26 mg，产率58%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）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 $[M + H]^+$.

实施例45



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

具体反应方程式如下所示：



步骤A：

将3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯甲醛（3.09 g,15 mmol）溶解在30 mL二氯甲烷溶液中，氮气保护下，加入三乙胺（4.16 mL,30 mmol）和三甲基氯硅烷（3.75 g,30 mmol），室温下搅拌6小时。将反应液浓缩旋干后得2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-三甲基硅氧基乙腈，直接投入下一步反应。

步骤B：

将化合物2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-三甲基硅氧基乙腈（4.57 g，15 mmol）溶解在50 mL无水四氢呋喃中，在冰浴下，分批加入四氢铝锂（1.14 g，30 mmol），在室温下搅拌过夜。反应结束后，依次加入1.2 mL水，1.2 mL 15%的氢氧化钠水溶液，3.6 mL水，搅拌半个小时，用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得到2-氨基-1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)乙醇粗产品。

步骤C：

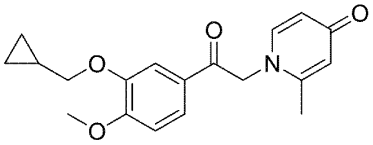
将化合物2-氨基-1-(3-(环丙甲氧基)-4-甲氧苯基)乙醇溶解在20 mL 乙醇溶液中，随后加入吡喃酮（1 g，10.41 mmol）和2M氢氧化钠水溶液20 mL。在60℃下搅拌过夜。LCMS监测到反应完全，将反应液旋干，经过柱层析纯化得1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)吡啶-4(1*H*)-酮（2 g，63%）。LC-MS：m/z 316.2 $[M + H]^+$.

步骤D：

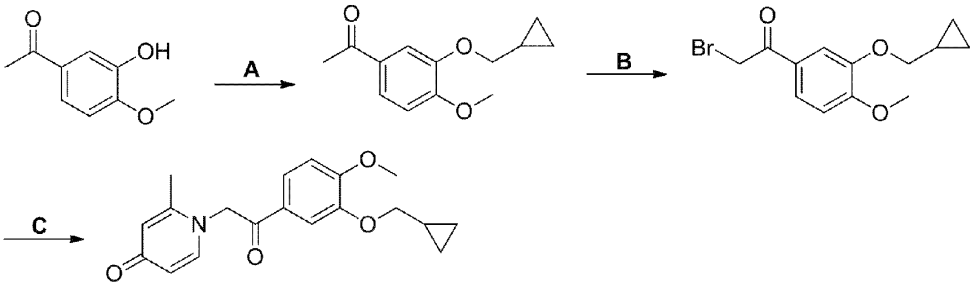
将化合物1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基乙基)吡啶-4(1*H*)-酮（280 mg，0.88 mmol)溶解

在 10 mL 二氯甲烷中，氮气保护下，加入戴斯-马丁氧化剂（746 mg，1.76 mmol），室温下搅拌 3 小时。反应结束后将反应液浓缩旋干，经过柱层析得 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)吡啶-4(1*H*)-酮（50 mg，产率 18%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 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 $[M+H]^+$.

实施例 46



1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮具体反应方程式如下所示：



步骤 A：

将 3-羟基-4-甲氧基苯乙酮（1.66 g，10 mmol）溶解在 30 mL 乙腈中，氮气保护下，加入碳酸钾（2.76 g，20 mmol）和溴甲基环丙烷（2.0 g，15mmol），80 ℃下搅拌 6 小时。将反应液过滤，滤液浓缩旋干后经过柱层析得到 1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)乙酮（2.1g，产率 95%，白色固体）。

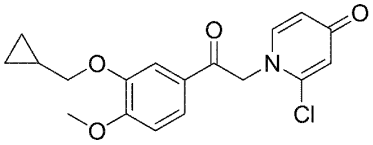
步骤 B：

将化合物 1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)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*-溴代丁二酰亚胺（2.14g，12 mmol）和对甲苯磺酸(1.7 g，10 mmol)，65℃下反应小时。反应结束后，将反应液浓缩旋干后经柱层析得 2-溴-1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)乙酮（800 mg，产率 27%，白色固体）。

步骤 C：

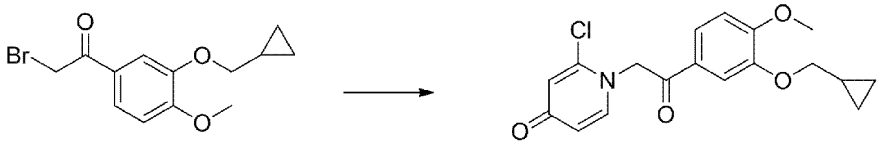
将化合物 2-溴-1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)乙酮（185 mg，1.5 mmol）与 4-甲氧基-2 甲基吡啶（500 mg，1.67 mmol）溶解在 10 mL 乙腈溶液之中，上述反应液在 80℃下搅拌 48 h。反应结束后，将反应液浓缩旋干后经柱层析得 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮（300 mg，，产率 61%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 7.76（dd，J = 8.4，2.0 Hz，1H），7.67（d，J = 8.4 Hz，1H），7.55（d，J = 1.2 Hz，1H），7.12（d，J = 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 $[M+H]^+$.

实施例 47



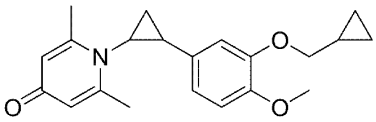
1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氯吡啶-4(1*H*)-酮

具体反应方程式如下所示：



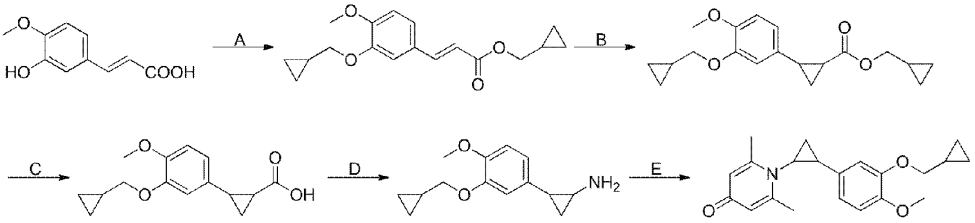
将2-溴-1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)乙酮(594 mg, 2 mmol)与4-甲氧基-2氯吡啶(288 mg, 2 mmol)溶解在10 mL乙腈中， 80 ℃下搅拌48 h，反应结束后，将反应液浓缩旋干后经柱层析得1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氯吡啶-4(1*H*)-酮（117 mg，产率17%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 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 $[M + H]^+$.

实施例48



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

具体反应方程式如下所示：



步骤A：

将3-羟基-4-甲氧基肉桂酸（194 mg，1 mmol）溶于5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴甲基环丙烷(338 mg，2.5 mmol)和碳酸钾(414 mg，3mmol)。反应液在氮气保护下80 ℃搅拌过夜。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用乙酸乙酯萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥后过滤、旋干，柱层析纯化得3-环丙甲氧基-4-甲氧基肉桂酸环丙甲酯（200 mg，产率61%，黄色液体）。LC-MS: m/z 303.3 $[M + H]^+$.

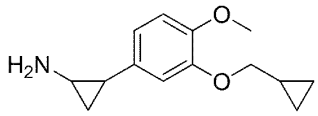
步骤B：

在氮气保护下，二甲基亚砜（4 mL），60%氢化钠（28.8 mg，0.36 mmol）和三甲基碘化亚砜(160 mg，0.36 mmol)在室温下搅拌20分钟。然后在20分钟内将2 mL 3-环丙甲基-4-甲氧基肉桂酸环丙甲酯(200 mg，0.66 mmol）的四氢呋喃溶液缓慢加入。滴加完毕后将反应液先在室温下搅拌1小时，然后升温到50 ℃继续搅拌1小时。反应结束后将反应液倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取（3×10 mL）。合并有机相，用无水硫酸钠干燥后过滤、旋干，柱层析纯化得2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）环丙甲酸环丙甲酯（80 mg，产率56%，白色固体）。LC-MS: m/z 317.3 $[M + H]^+$.

步骤C：

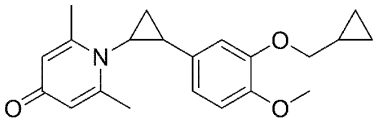
将2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）环丙甲酸环丙甲酯（80 mg， 0.25 mmol）溶解在2 mL甲醇中，然后加入氢氧化钠溶液（2N，1 mL），回流搅拌2小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤、旋干、纯化得2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）环丙甲酸（50 mg，产率76%，白色固体）。

步骤D：



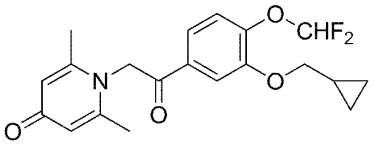
将2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）环丙甲酸（50 mg，0.19 mmol）溶于2 mL1,4-二氧六环中，然后加入三乙胺（26 mg，0.26 mmol）和叠氮磷酸二苯酯（64 mg，0.26 mmol）将此反应液在室温下搅拌16h，然后升温到80℃搅拌1h。再加入10%的盐酸1,4-二氧六环的混合溶液继续常温搅拌18h。反应结束后加入1 mL 3N的氢氧化钠溶液淬灭，二氯甲烷萃取（3×10 mL）。合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤、旋干、纯化得2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）环丙胺（12 mg，产率：25%，黄色油状物）

步骤E



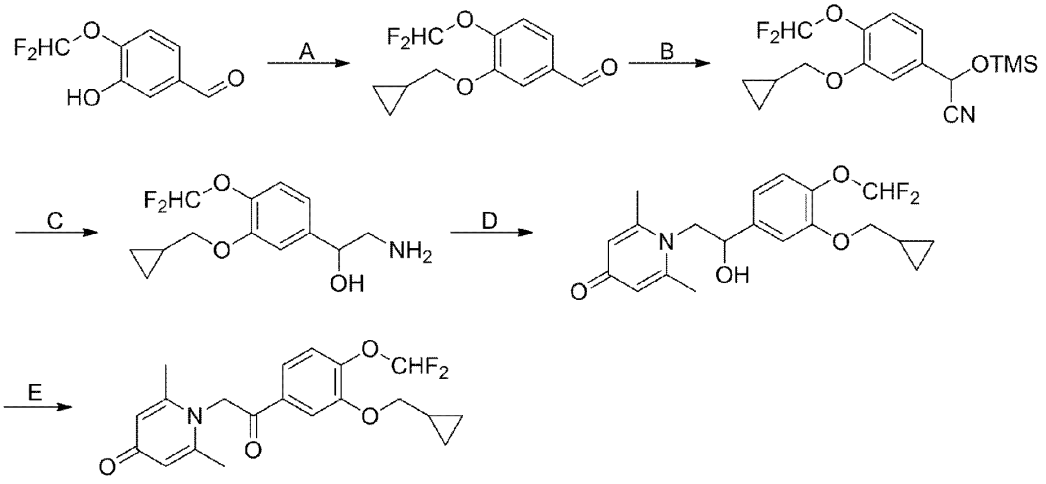
将化合物2-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）环丙胺（60 mg，0.24 mmol）溶解在3 mL 乙醇溶液中，随后加入2.6-二甲基-4*H*-吡喃-4-酮（45 mg，0.36 mmol）和氢氧化钠（20 mg，0.48 mmol）。在60 ℃下搅拌过夜。LCMS监测到反应完全，将反应液旋干、纯化得1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)环丙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（10 mg，产率11%，黄色油状物）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.75 - 6.58 (m, 2H), 6.18 (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 $[M + H]^+$.

实施例49



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

具体反应方程式如下所示：



步骤A：

在室温下，将3-羟基-4-二氟甲氧基苯甲醛（1.88 g，10.0 mmol）溶解在10 mL 乙腈中，依次加入碳酸钾（2.07 g，15.0 mmol）和溴甲基环丙烷（1.76 g，13.0 mmol），然后在氮气保护下，升温到80 ℃

搅拌 3 小时。反应结束后，加入 30 mL 饱和食盐水，用乙酸乙酯分萃取（3×60 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，反相 HPLC 制备得 3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛（2.20 g，91%）。LC-MS：m/z 243.2 $[M + H]^+$.

步骤 B：

将化合物 3-环丙基甲氧基-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）和三甲基氯硅烷（2.7 g，27.3 mmol），氮气保护下室温搅拌 16 小时。反应结束后直接旋干得到产物 2-（3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-三甲基硅氧基乙腈（3.1 g，100%），直接用于下一步反应。

步骤 C：

将化合物 2-（3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-三甲基硅氧基乙腈（3.1 g，9.1 mmol）溶解在 50 mL 无水四氢呋喃中，在冰浴下，分批加入四氢铝锂（1.04 g，27.3 mmol），在室温下搅拌过夜。反应结束后，加入 200 mL 无水四氢呋喃稀释，用 1 mL 水淬灭，加入 3 mL 1M 的氢氧化钠水溶液，再加入 3 mL 水，搅拌半个小时，用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得到 2-氨基-1-（3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）乙醇粗产品（2.70 g，100%）。LC-MS：m/z 258.1 $[M-18+1]^+$.

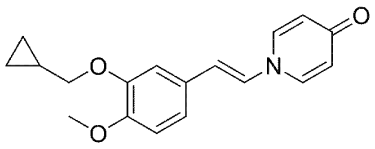
步骤 D：

将化合物 2-氨基-1-（3-环丙基甲氧基-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），氢氧化钠（0.60 g,15.0 mmol）和水（10 mL），在氮气保护下，升温到 60 ℃下搅拌 16 小时。反应结束后，旋干、纯化得 1-（2-（3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-羟乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（2.4 g，69%）。LC-MS：m/z 380.2 $[M + H]^+$.

步骤 E

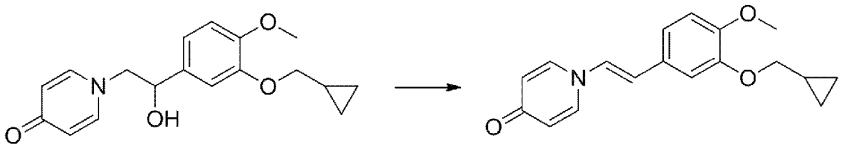
将化合物 1-（2-（3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-羟乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，0.13 mmol）溶于 10 mL 二氯甲烷中，再加入戴斯马丁氧化剂（110 mg，0.26 mmol），室温下搅拌 2 小时，反应液过滤，饱和食盐水洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，旋干，反相 HPLC 纯化得 1-（2-（3-环丙甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-氧代乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（35 mg，产率 72%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.66（s，2H），7.64（d，J = 8.4 Hz，1H），7.33（d，J = 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 $[M + H]^+$.

实施例 50



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

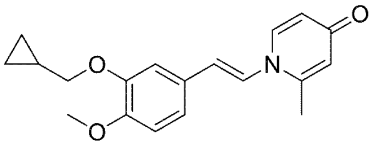
具体反应方程式如下所示：



将化合物 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基)吡啶-4(1*H*)-酮（270 mg，0.86 mmol）与对甲苯磺酸（443 mg，2.58 mmol）溶解在 5 mL 甲苯中，回流搅拌过夜。反应结束后，将反应液过滤，旋干，反相 HPLC 制备得(*E*)-1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基）吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，产率 20%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）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

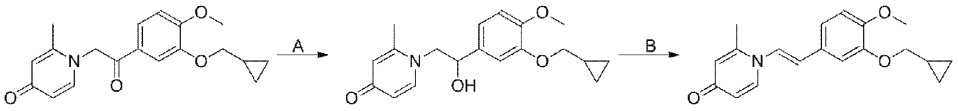
298.1 [M + H]$^+$.

实施例 51



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

具体反应方程式如下所示：



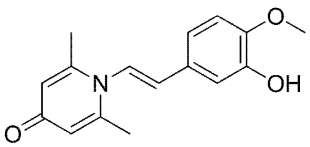
步骤 A:

将化合物 1-(2-(3-环丙甲氧基-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，分批加入硼氢化钠（114 mg，3 mmol），室温搅拌 3 小时。反应结束后，加入 20 mL 饱和氯化铵溶液，将反应液过滤、浓缩后柱层析纯化得 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮（620 mg，产率 95%，白色固体）。LC-MS: m/z 330.4 [M + H]$^+$

步骤 B:

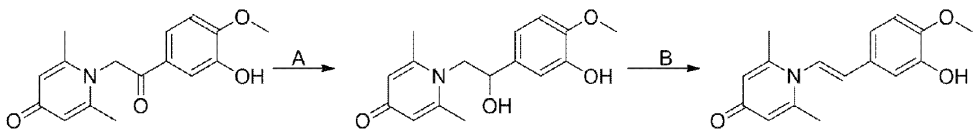
将化合物 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮（620 mg，1.88 mmol）与对甲苯磺酸（970 mg，5.64 mmol）溶解在 15 mL 甲苯中，回流搅拌过夜。反应结束后，将反应液过滤，旋干，反相 HPLC 制备得(*E*)-1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2-甲基吡啶-4（1*H*）-酮（520 mg，产率 84%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.22 (d, 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]$^+$.

实施例 52



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

具体反应方程式如下所示：



步骤 A:

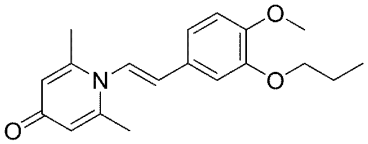
将化合物 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮(5.74 g, 20 mmol）溶解在 100 mL 甲醇中，分批加入硼氢化钠（1.14 g，30 mmol），室温搅拌 3 小时。反应结束后，加入 20 mL 饱和氯化铵溶液,将反应液过滤、浓缩后柱层析纯化得 1-(2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（5.09 g，产率 88%，无色油状物）。LC-MS: m/z 290.4 [M + H]$^+$.

步骤 B:

将化合物 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基)-2-甲基吡啶-4(1*H*)-酮（5.09 g，17.6 mmol）与对甲苯磺酸（9.08 g，52.8 mmol）溶解在 100 mL 甲苯中，回流搅拌过夜。反应结束后，将反应液过滤，旋干，反相 HPLC 制备得(*E*)-1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2-甲基吡啶-4（1*H*）-酮（3.05 g，产率 64%，灰色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.05 (d, J =

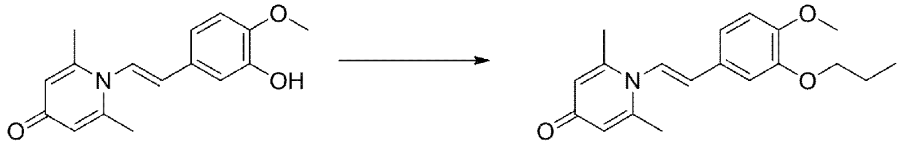
14.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.48(s, 6H); LC-MS: m/z 272.1 $[M + H]^+$.

实施例 53



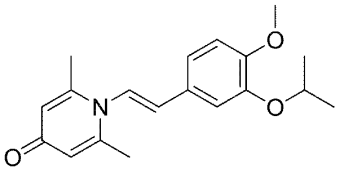
（*E*）-1-（3-丙氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



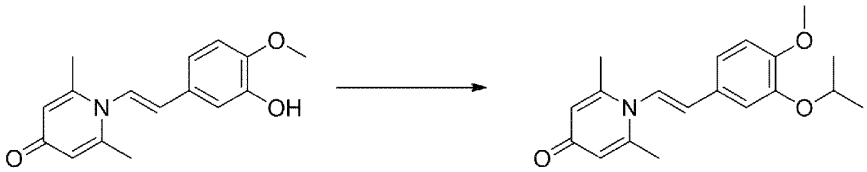
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，0.17 mmol）溶于 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴代丙烷（34.5 mg，0.28 mmol）和碳酸铯（117 mg，0.36 mmol），室温下搅拌 2 小时。反应结束后，加入 10 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得（*E*）-1-（3-丙氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（25 mg，产率 44%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 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 $[M+H]^+$.

实施例 54



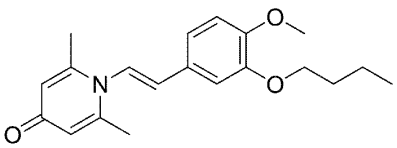
（*E*）-1-（3-异丙氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



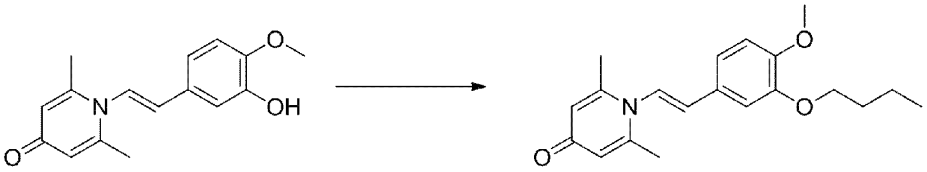
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，0.17 mmol）溶于 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴代异丙烷（34.5 mg，0.28 mmol）和碳酸铯（117 mg，0.36 mmol），室温下搅拌 2 小时。反应结束后，加入 10 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得（*E*）-1-（3-异丙氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（8 mg，产率 14%，无色油状物）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 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 $[M+H]^+$.

实施例 55



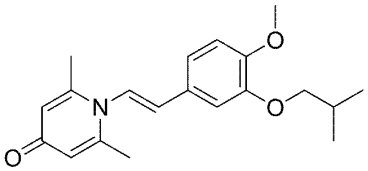
（*E*）-1-（（3-正丁氧基-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



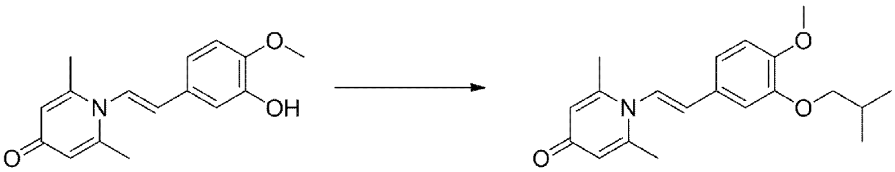
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，0.17 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴代正烷（38 mg，0.28 mmol）和碳酸铯（117 mg，0.36 mmol），室温下搅拌2小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-正丁氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（20 mg，产率34%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 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 $[M + H]^+$.

实施例56



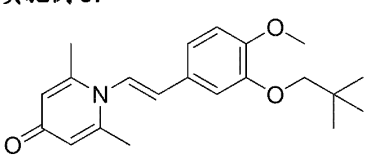
（*E*）-1-（3-异丁氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



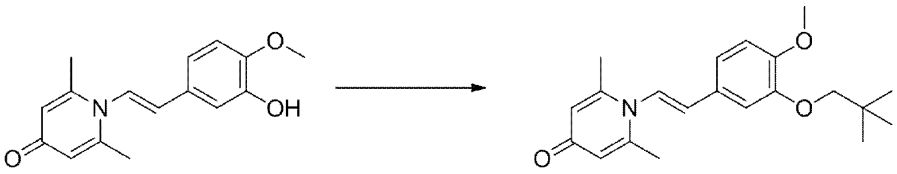
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，0.17 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴代异丁烷（38 mg，0.28 mmol）和碳酸铯（117 mg，0.36 mmol），室温下搅拌2小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-异丁氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（25 mg，产率42%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 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 $[M+H]^+$.

实施例57



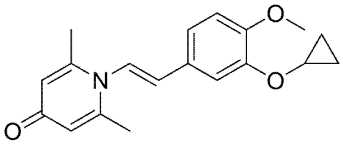
（*E*）-1-（（3-新戊氧基-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



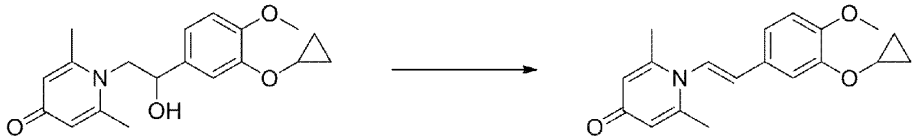
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1H）-酮（200 mg，0.74 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴代新戊烷（224 mg，1.48 mmol）和碳酸铯（117 mg，0.36 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌24小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-新戊氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（20 mg，产率8%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 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 $[M + H]^+$.

实施例58



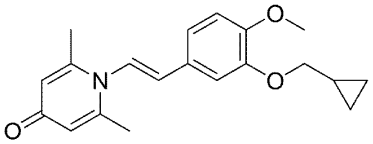
(*E*)-1-(3-环丙氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



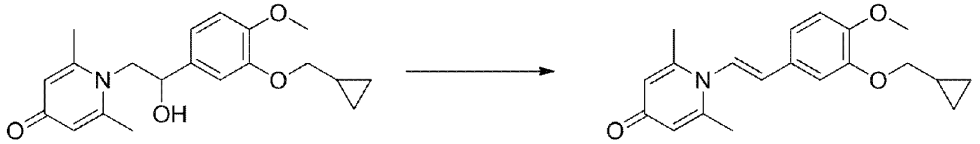
将化合物1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(100 mg，0.3 mmol）与对甲苯磺酸（68.4 mg，0.6 mmol）溶解在5 mL甲苯中，加入1 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺，回流搅拌过夜。反应结束后，将反应液过滤，旋干，反相HPLC制备得(*E*)-1-(3-环丙氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，产率53%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）δ 7.15（s，1H），7.12（d，*J* = 8.4 Hz，1H），7.06（d，*J* = 14.4 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 $[M + H]^+$.

实施例59



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

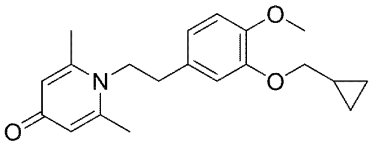
具体反应方程式如下所示：



将化合物1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(186 mg,0.54 mmol）与对甲苯磺酸（140 mg，0.81 mmol）溶解在5 mL甲苯中，加入1 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺，回流搅

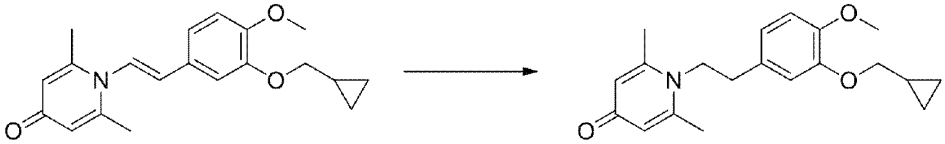
拌过夜。反应结束后，将反应液过滤，旋干，反相HPLC制备得(*E*)-1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(80 mg，产率45%，白色固体)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.13 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H),7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.89 (d, J = 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 $[M + H]^+$.

实施例60



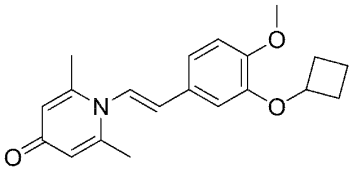
(*E*)-1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具体反应方程式如下所示：



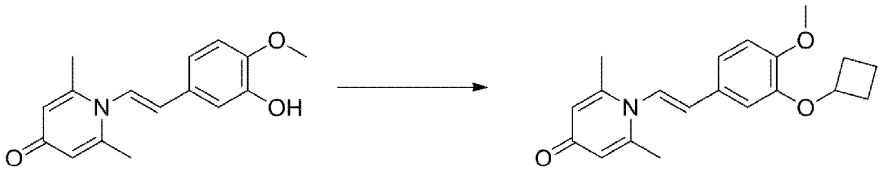
将化合物(*E*)-1-(3-环丙氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(10 mg，0.03 mmol)溶于3 mL乙醇中，加入Pd/C(50 mg)，在氢气下于室温搅拌2小时。反应结束后，将反应液过滤，旋干，反相HPLC制备得(*E*)-1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯乙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(2.9 mg，产率30%，无色油状物)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.13 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.99 (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 $[M + H]^+$.

实施例61



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

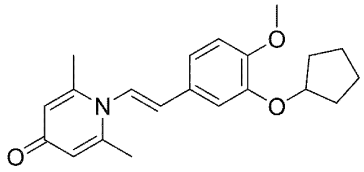
具体反应方程式如下所示：



将化合物(*E*)-1-(3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(100 mg，0.37 mmol)溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴代环丁烷(100 mg，0.74 mmol)和碳酸铯(241 mg，0.74 mmol)，氮气保护下于80 ℃搅拌4小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取(3×10 mL)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得(*E*)-1-(3-环丁氧基-4-甲氧基-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(18 mg，产率15%，白色固体)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 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

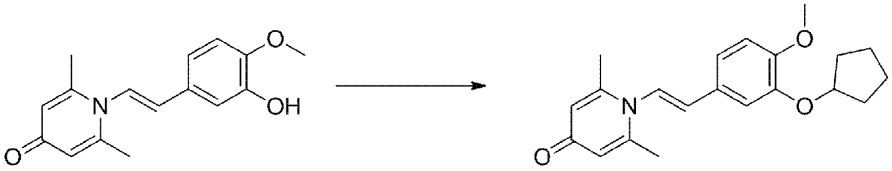
[M + H]$^+$.

实施例 62



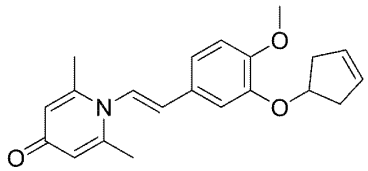
（*E*）-1-（（3-环戊氧基-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



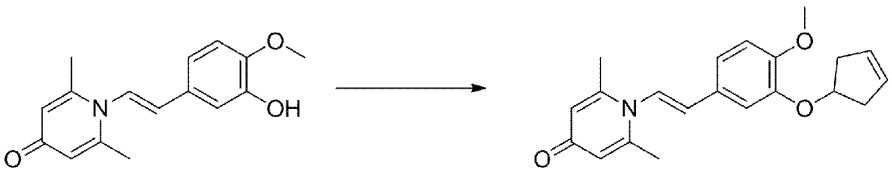
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（100 mg，0.37 mmol）溶于 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入溴代环戊烷（110 mg，0.74 mmol）和碳酸铯（241 mg，0.74 mmol），氮气保护下于 80 ℃搅拌 4 小时。反应结束后，加入 10 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得（*E*）-1-（3-环戊氧基-4-甲氧基-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（25 mg，产率 20%，淡黄色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）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]$^+$.

实施例 63



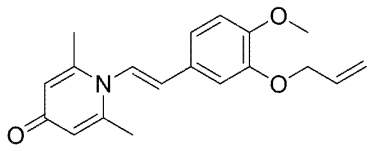
（*E*）-1-（3-（环戊-3-烯-1-基氧基）-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



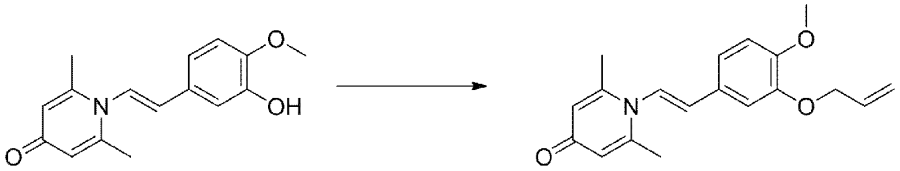
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（100 mg，0.37 mmol）溶于 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入环戊-3-烯-1-基甲基磺酸酯（110 mg，0.74 mmol）和碳酸铯（241 mg，0.74 mmol），氮气保护下于 80 ℃搅拌过夜。反应结束后，加入 10 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得（*E*）-1-（3-（环戊-3-烯-1-基氧基）-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（22 mg，产率 15%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）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]$^+$.

实施例 64



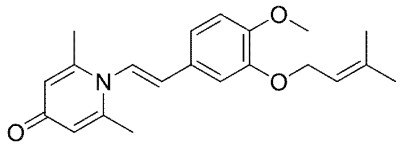
（*E*）-1-（3-烯丙氧基-4-甲氧基-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



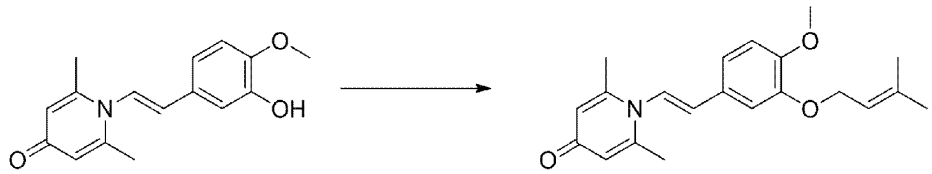
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，0.18 mmol）溶于5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，再加入3-溴丙烯（44 mg，0.36 mmol）和碳酸铯（117 mg，0.36 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌2小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-烯丙氧基-4-甲氧基-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（12 mg，产率20%，淡黄色油状物）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 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 $[M + H]^+$.

实施例65



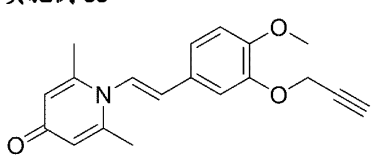
（*E*）-1-（（3-（3-甲基丁-2-烯-1-基）氧基-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：

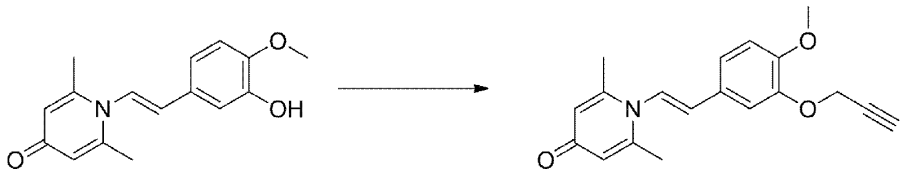


将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，0.18 mmol）溶于5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，再加入1-溴-3-甲基-2-丁烯（55 mg，0.36 mmol）和碳酸铯（117 mg，0.36 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌1小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（（3-（3-甲基丁-2-烯-1-基）氧基-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（15 mg，产率18%，黄色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）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 $[M + H]^+$.

实施例66

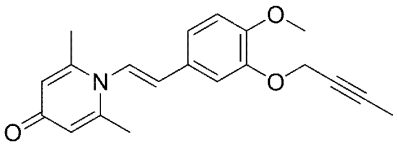


（*E*）-1-（3-（丙-2-炔-1-基氧基）-4-甲氧基）苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮
具体反应方程式如下所示：

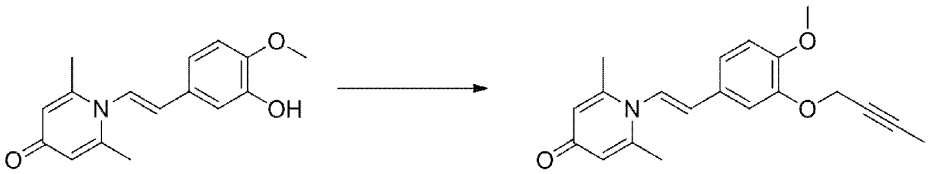


将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，0.18 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入3-溴-丙炔（44 mg，0.36 mmol）和碳酸铯（117 mg，0.36 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌3小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-（丙-2-炔-1-基氧基）-4-甲氧基）苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（10 mg，产率15%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 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 $[M + H]^+$.

实施例67

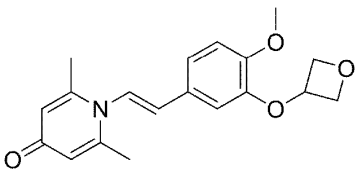


（*E*）-1-（3-（丁-2-炔-1-基氧基）-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮
具体反应方程式如下所示：

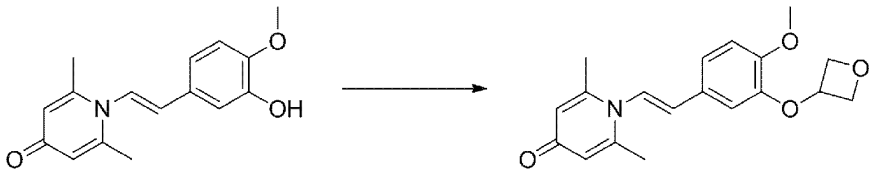


将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，0.18 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入1-溴-2-丁炔（49 mg，0.36 mmol）和碳酸铯（117 mg，0.36 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌1小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-（丁-2-炔-1-基氧基）-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（15 mg，产率25%，黄色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）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 $[M + H]^+$.

实施例68

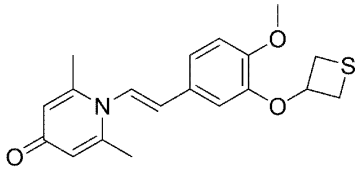


（*E*）-1-（（3-（氧杂环丁-3-基-氧基）-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮
具体反应方程式如下所示：

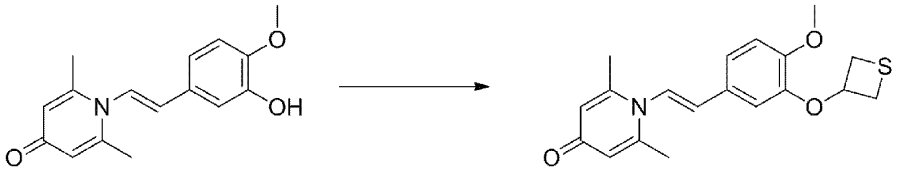


将（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（150 mg，0.55 mmol），氧杂环丁-3-醇（81.4 mg，1.1 mmol）和三苯基膦（288 mg，1.1 mmol）溶于 10 mL 无水四氢呋喃中，将反应液冷却至冰浴，在氮气保护下滴加偶氮二甲酸二异丙酯（222 mg，1.1 mmol），5 分钟加完，室温下反应 24 小时。反应结束后，加入 20 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得（*E*）-1-（（3-（氧杂环丁-3-基-氧基）-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（40 mg，产率 22%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CDCl3）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]$^+$.

实施例 69

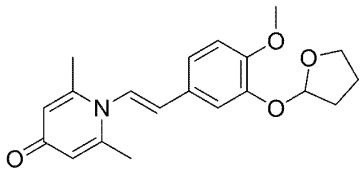


（*E*）-1-（（3-（硫杂环丁-3-基-氧基）-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮
具体反应方程式如下所示：

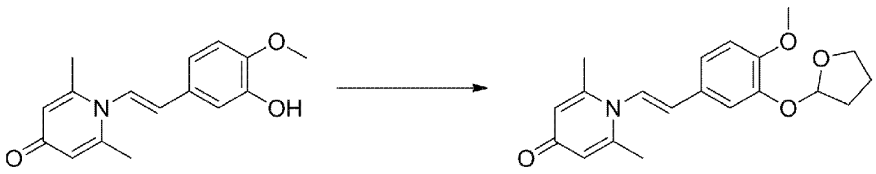


将（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（150 mg，0.55 mmol），硫杂环丁-3-醇（99 mg，1.1 mmol）和三苯基膦（288 mg，1.1 mmol）溶于 10 mL 无水四氢呋喃中，将反应液冷却至冰浴，在氮气保护下滴加偶氮二甲酸二异丙酯（222 mg，1.1 mmol），5 分钟加完，室温下反应 24 小时。反应结束后，加入 20 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得（*E*）-1-（（3-（硫杂环丁-3-基-氧基）-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（30 mg，产率 16%，淡黄色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）*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]$^+$.

实施例 70

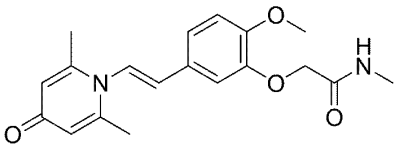


（*E*）-1-（（3-（四氢呋喃-2-基）氧基-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮
具体反应方程式如下所示：



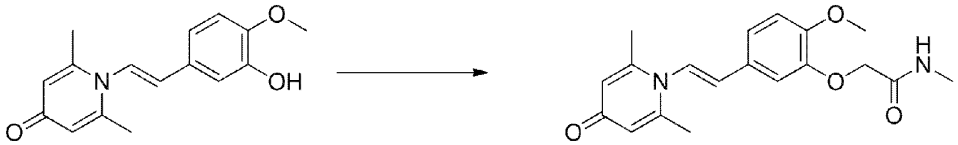
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1H）-酮（50 mg，0.15 mmol）溶于5 mL 二氯甲烷中，再加入2,3-二氢呋喃（68 mg，0.42 mmol）和4-甲基苯磺酸吡啶（4.6 mg，0.018 mmol），（4.6 mg，0.018 mmol），室温下搅拌3小时。反应结束后，将反应液过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（（3-（四氢呋喃-2-基）氧基-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（16 mg，产率24%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.31（d，J = 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 $[M + H]^+$.

实施例71



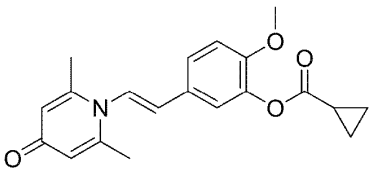
（*E*）-2-（5-（2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙烯基）-2甲氧基苯氧基）-*N*-甲基乙酰胺

具体反应方程式如下所示：



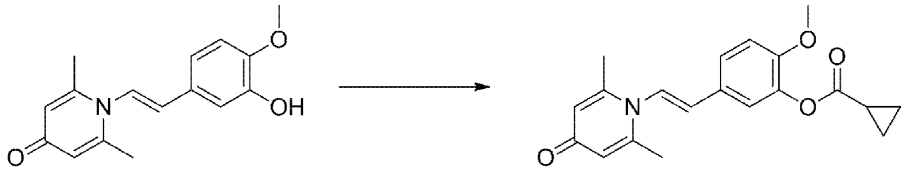
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（200 mg，0.74 mmol）溶于5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，再加入2-氯-*N*-甲基乙酰胺（119 mg，1.11 mmol）和碳酸钾（153 mg，1.11 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌过夜，反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-2-（5-（2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙烯基）-2甲氧基苯氧基）-*N*-甲基乙酰胺（100 mg，产率40%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）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 $[M + H]^+$.

实施例72



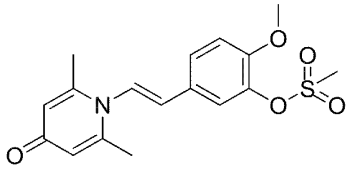
（*E*）-1-（（3-环丙甲酰氧基-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



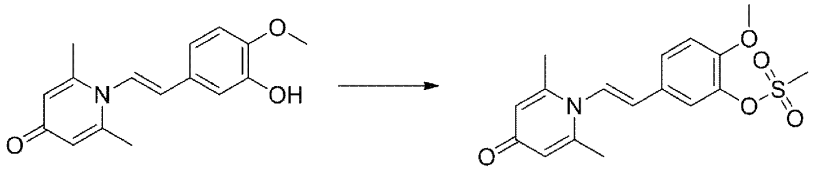
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，0.17 mmol）溶于5 mL 二氯甲烷中，再加入环丙甲酰氯（27 mg，0.26 mmol）和碳酸钾（36 mg，0.26 mmol），室温下搅拌2小时，反应结束后，将反应液过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（（3-环丙甲酰氧基-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（20 mg，产率35%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.37（dd，*J* = 8.4，2.0 Hz，1H），7.27（d，*J* = 2.0 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 $[M+H]^+$.

实施例73



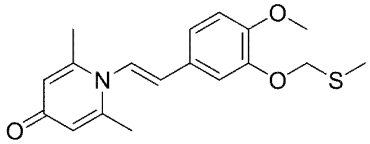
（*E*）-5-（2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙烯基）-2-甲氧基苯基甲基磺酸酯

具体反应方程式如下所示：



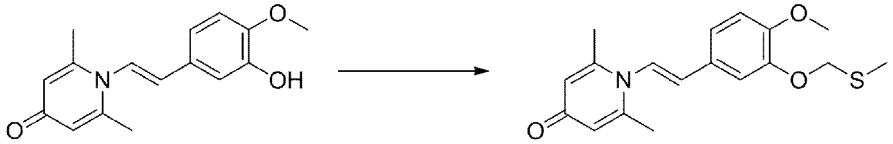
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（271 mg，1.0 mmol）溶于10 mL N，N-二甲基甲酰胺中，再加入三乙胺（202 mg，2.0mmol），甲基磺酰氯（172 mg，1.5 mmol），室温下搅拌过夜。反应结束后，加入20 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×20 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-5-（2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）乙烯基）-2-甲氧基苯基甲基磺酸酯（130 mg，产率40%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD3OD）δ 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 $[M+H]^+$.

实施例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

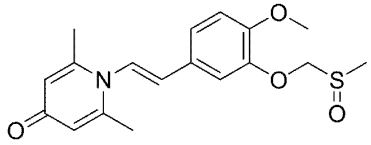
具体反应方程式如下所示：



将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（70 mg，0.26 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，再加入氯甲基甲硫醚（50 mg，0.52 mmol）和碳酸铯（170 mg，0.52 mmol），室温下搅拌过夜。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*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，产率58%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）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

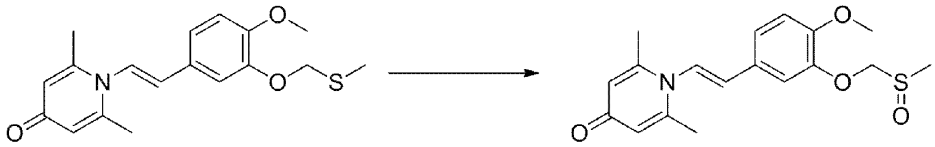
(d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.26 (s, 3H); LC-MS: m/z 332.5 $[M + H]^+$.

实施例 75



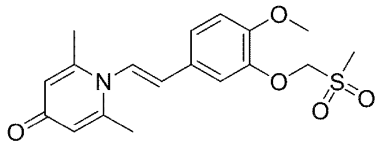
(*E*) -1-(3-甲基亚砜甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具体反应方程式如下所示:



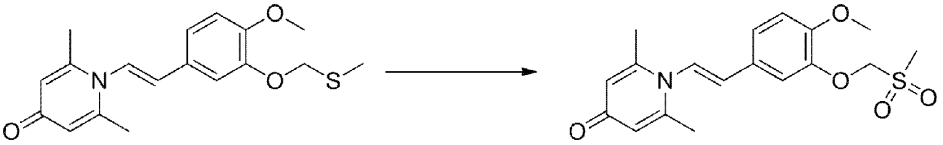
将化合物(*E*) -1-(3-甲硫甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(50 mg, 0.15 mmol)溶于5 mL二氯甲烷中,再加入85%的间氯过氧苯甲酸(28 mg, 0.14 mmol),室温搅拌2小时。然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟,用二氯甲烷萃取(3×10 mL),合并有机相,用无水硫酸钠干燥。过滤,旋干,反相HPLC制备得(*E*) -1-(3-甲基亚砜甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(36 mg,产率69%,白色固体)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (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 $[M + H]^+$.

实施例 76



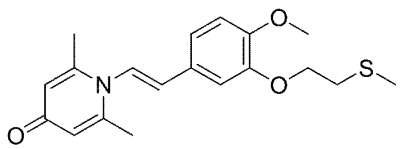
(*E*) -1-(3-甲基砜甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具体反应方程式如下所示:



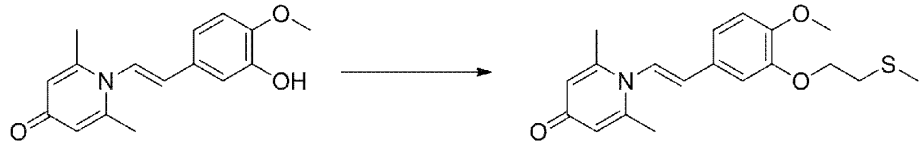
将化合物(*E*) -1-(3-甲基硫甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(30 mg, 0.09 mmol)溶于5 mL二氯甲烷中,再加入85%的间氯过氧苯甲酸(54 mg, 0.27 mmol),室温搅拌2小时。然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟,用二氯甲烷萃取(3×10 mL),合并有机相,用无水硫酸钠干燥。过滤,旋干,反相HPLC制备得(*E*) -1-(3-甲基砜甲氧基-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(26 mg,产率79%,白色固体)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 (d, *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 $[M + H]^+$.

实施例 77



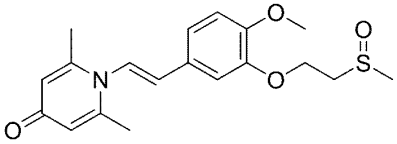
（*E*）-1-（3-甲硫乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



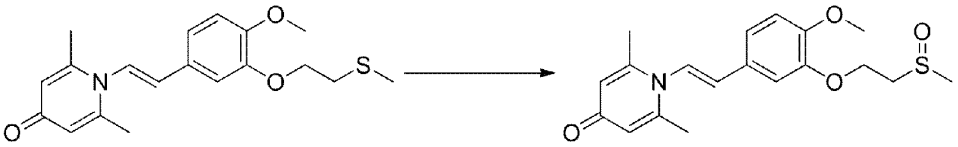
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（200 mg，0.73 mmol）溶于5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，再加入氯乙基甲硫醚（165 mg，1.5 mmol）和碳酸铯（489 mg，1.5 mmol），室温下搅拌过夜。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-甲硫乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（220 mg，产率87%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 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 $[M + H]^+$.

实施例78



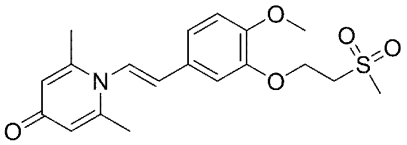
（*E*）-1-（3-甲基亚砜乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



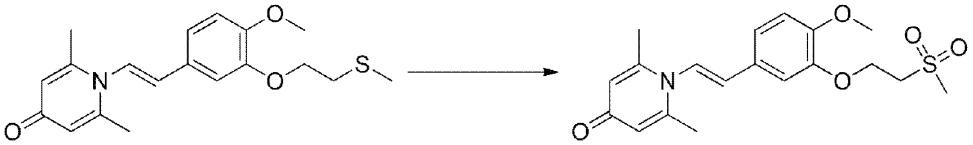
将化合物（*E*）-1-（3-甲硫乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，0.15 mmol）溶于5 mL二氯甲烷中，再加入85%的间氯过氧苯甲酸（28 mg，0.14 mmol），室温搅拌2小时。然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-甲基亚砜乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（30 mg，产率53%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.07（d，J = 2.0 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 $[M + H]^+$.

实施例79



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

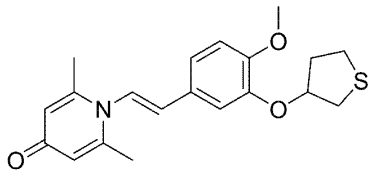
具体反应方程式如下所示：



将化合物（*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

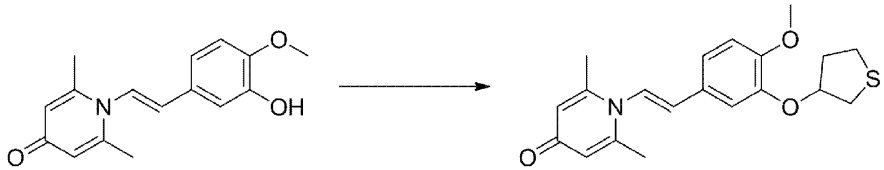
mmol）溶于 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85%的间氯过氧苯甲酸（54 mg，0.54 mmol），室温搅拌 2 小时。然后加入 10 mL 饱和亚硫酸钠水溶液搅拌 10 分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得（*E*）-1-（3-甲基砜乙氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（35 mg，产率 61%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.08（dd，J = 8.4，2.0 Hz，1H），7.05（d，J = 2.0 Hz，1H），6.92（d，J = 8.4 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 $[M + H]^+$.

实施例 80



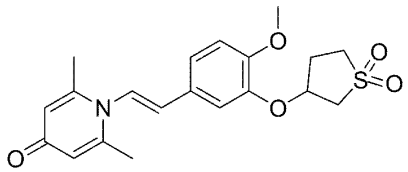
（*E*）-1-（（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



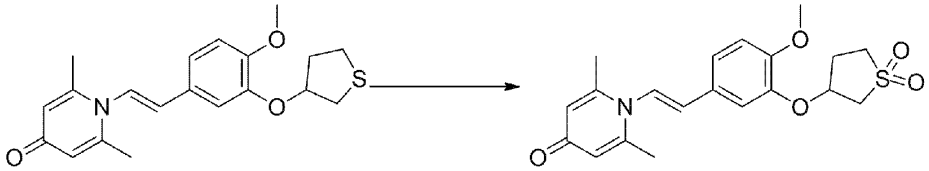
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（45 mg，0.15 mmol）溶于 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中中，再加入四氢噻吩-3-基甲磺酸酯（53 mg，0.29 mmol）和碳酸铯（95 mg，0.29 mmol），氮气保护下于 80 ℃搅拌过夜。反应结束后，加入 10 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得（*E*）-1-（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（35 mg，产率 65%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）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 358.2 $[M + H]^+$.

实施例 81



（*E*）-1-（3-（（1,1，-二氧化四氢噻吩-3-基）氧基）-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

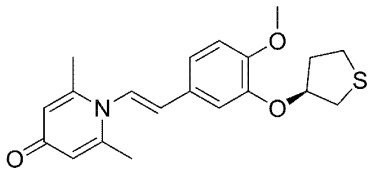
具体反应方程式如下所示：



将化合物（*E*）-1-（（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（68 mg，0.19 mmol）溶于 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85%的间氯过氧苯甲酸（116 mg，0.57 mmol），

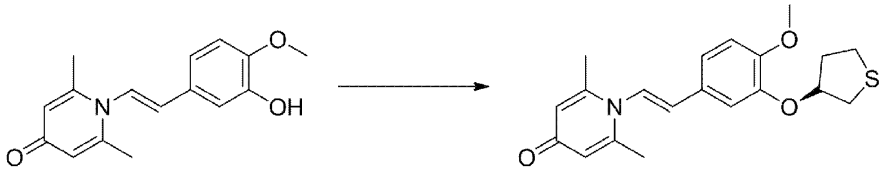
室温搅拌3小时。然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-（（1,1，-二氧化四氢噻吩-3-基）氧基）-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（62 mg，产率86%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.97 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 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 $[M + H]^+$.

实施例82



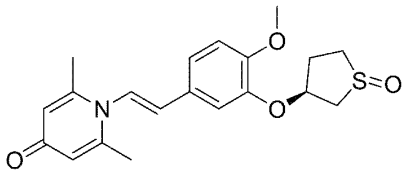
（*S*,*E*）-1-（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



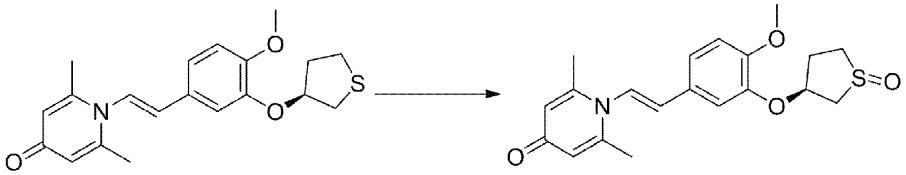
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（45 mg，0.15 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中中，再加入（*R*）-四氢噻吩-3-基甲磺酸酯（53 mg，0.29 mmol）和碳酸铯（95 mg，0.29 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌过夜。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*S*,*E*）-1-（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（30 mg，产率56%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 $[M + H]^+$.

实施例83



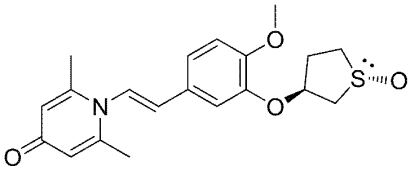
1-（（*E*）-4-甲氧基-3-（（（3*S*）-1-氧化四氢噻吩-3-基）氧基）苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：

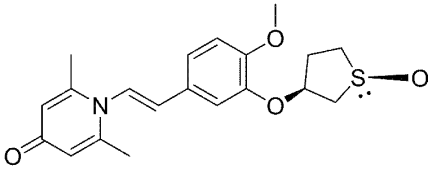


将化合物（*S*,*E*）-1-（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（81 mg，0.23 mmol）溶于5 mL二氯甲烷中，再加入85%的间氯过氧苯甲酸（41 mg，0.20 mmol），0 ℃

搅拌 3 小时。然后加入 10 mL 饱和亚硫酸钠水溶液搅拌 10 分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得 1-（（*E*）-4-甲氧基-3-（（（3*S*）-1-氧化四氢噻吩-3-基）氧基）苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮的一对非对映异构体，如下所示：

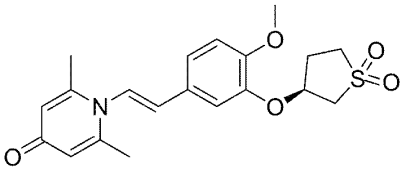


（25 mg，产率 29%，淡黄色油状物）^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.35（d，J = 1.6 Hz，1H），7.12（dd，J = 8.4，1.6 Hz，1H），7.07（d，J = 14.4 Hz，1H），7.01（s，2H），6.94（d，J = 8.4 Hz，1H），6.68（d，J = 14.4 Hz，1H），5.28-5.24（m，1H），3.91（s，3H），3.34-3.14（m，4H），2.93-2.85（m，1H），2.51（s，6H），2.34-2.25（m，1H）；LC-MS：m/z 374.1 $[M + H]^+$.



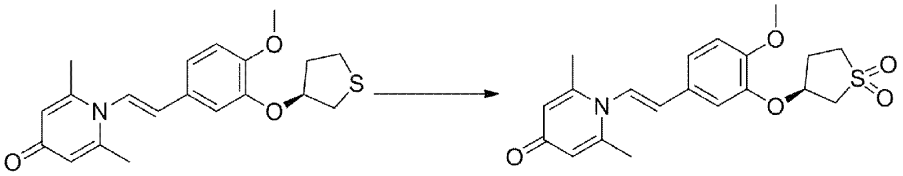
（20 mg，产率 23%，淡黄色油状物）^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.17（d，J = 8.4 Hz，1H），7.15（s，1H），7.07（d，J = 14.4 Hz，1H），7.03（s，2H），6.95（d，J = 8.4 Hz，1H），6.71（d，J = 14.4 Hz，1H），5.48-5.43（m，1H），3.89（s，3H），3.64（d，J = 15.2 Hz，1H），3.21-3.07（m，3H），2.83-2.74（m，1H），2.65-2.59（m，1H），2.51（s，6H）；LC-MS：m/z 374.1 $[M + H]^+$.

实施例 84



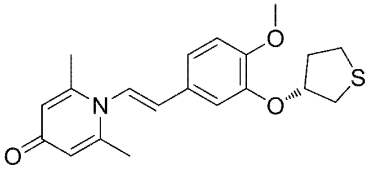
（S,*E*）-1-（3-（（1,1-二氧化四氢噻吩-3-基）氧基）-4-甲氧基-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



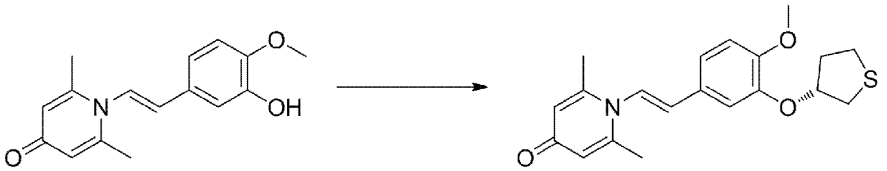
将化合物（*E*）-1-（（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（81 mg，0.23 mmol）溶于 5 mL 二氯甲烷中，再加入 85%的间氯过氧苯甲酸（140 mg，0.69 mmol），室温搅拌 2 小时。然后加入 10 mL 饱和亚硫酸钠水溶液搅拌 10 分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得（*E*）-1-（3-（（1,1，-二氧化四氢噻吩-3-基）氧基）-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（58 mg，产率 66%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）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 $[M + H]^+$.

实施例 85



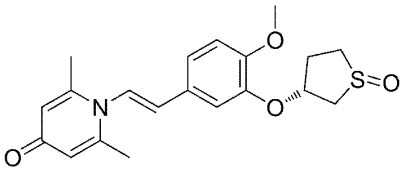
（*R*,*E*）-1-（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



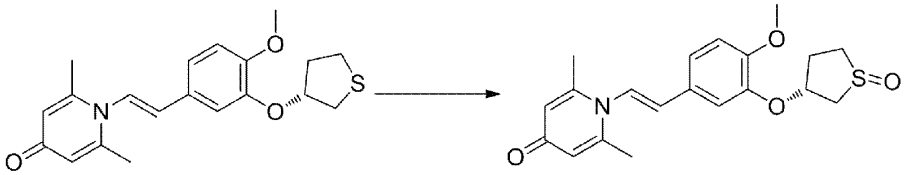
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（45 mg，0.15 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中中，再加入（*S*）-四氢噻吩-3-基甲磺酸酯（53 mg，0.29 mmol）和碳酸铯（95 mg，0.29 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌过夜。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*S*,*E*）-1-（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（30 mg，产率56%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）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 $[M + H]^+$.

实施例86

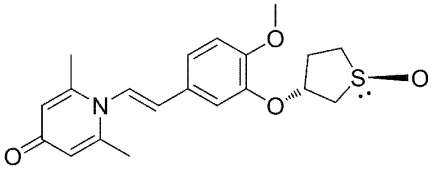


1-（（*E*）-4-甲氧基-3-（（（3*R*）-1-氧化四氢噻吩-3-基）氧基）苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：

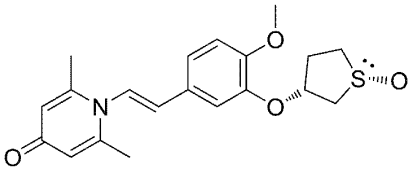


将化合物（*R*,*E*）-1-（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（57 mg，0.16 mmol）溶于5 mL二氯甲烷中，再加入85%的间氯过氧苯甲酸（29 mg，0.15 mmol），0 ℃搅拌3小时。然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-（（*E*）-4-甲氧基-3-（（（3*R*）-1-氧化四氢噻吩-3-基）氧基）苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮的一对非对映异构体，如下所示：



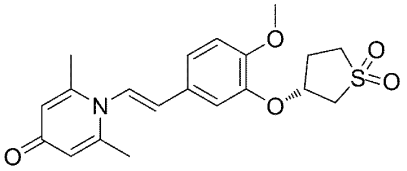
（15 mg，产率25%，淡黄色油状物）^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）δ 7.26（d，*J* = 2.0 Hz，1H），7.20（dd，

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 $[M + H]^+$.



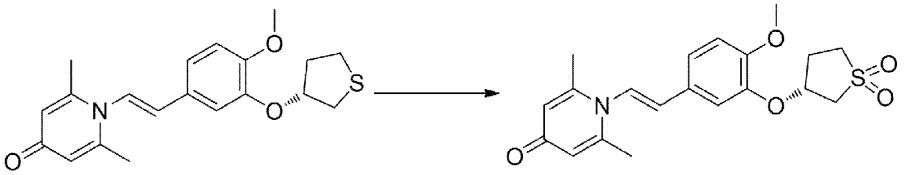
(10 mg, 产率17%, 淡黄色油状物) ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.93 (d, *J* = 14.4, 1H), 5.52-5.49 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 1H) , 2.77-2.67 (m, 1H) , 2.65-2.63 (m, 1H) ,2.61 (s, 6H); LC-MS: m/z 374.1 $[M + H]^+$.

实施例87



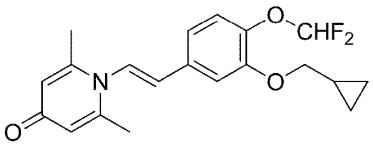
(R,*E*)-1-(3-((1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)氧基)-4-甲氧基-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮

具体反应方程式如下所示:



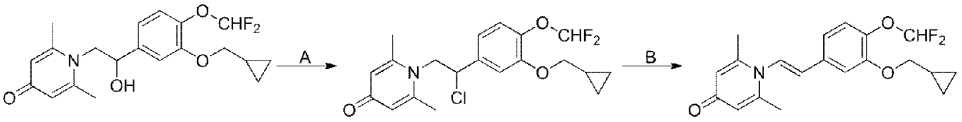
将化合物(*E*)-1-((3-(四氢噻吩-3-基)氧基-4-甲氧基)-苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(30 mg, 0.08 mmol)溶于5 mL二氯甲烷中, 再加入85%的间氯过氧苯甲酸(49 mg, 0.24 mmol), 室温搅拌2小时。然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟, 用二氯甲烷萃取(3×10 mL), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 反相HPLC制备得(*E*)-1-(3-((1,1,-二氧化四氢噻吩-3-基)氧基)-4-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(12 mg, 产率40%, 白色固体)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 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 $[M + H]^+$.

实施例88



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

具体反应方程式如下所示:



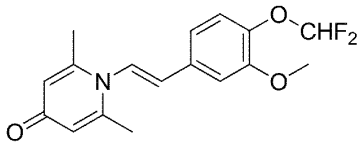
步骤A：

将化合物1-（2-（3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-羟乙基）-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，加热到80 ℃，随后加入氯化亚砜（0.5 mL），在80 ℃搅拌15分钟。反应结束后，直接旋干得1-（2-氯-2-（3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮粗产品（85 mg，100%）。LC-MS：m/z 398.2 $[M + H]^+$.

步骤B：

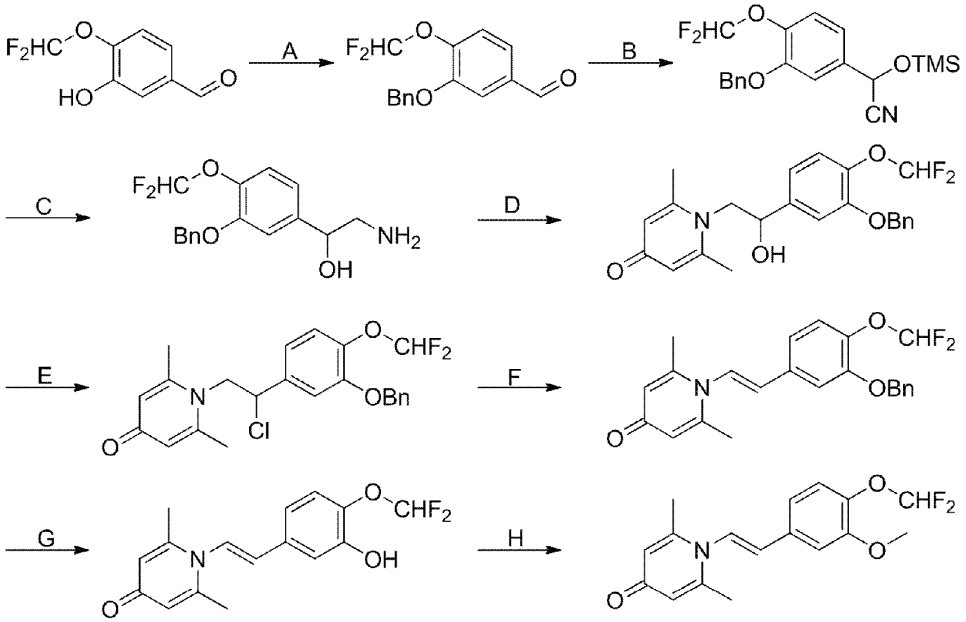
将化合物1-（2-氯-2-（3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（85 mg，0.21 mmol）溶解在10 mL 乙醇中，依次加入氢氧化钠（64 mg,1.60 mmol)和水（2 mL），在氮气保护下，升温到100℃下搅拌16小时。反应结束后，旋干，纯化得（*E*）-1-（3-（环丙基甲氧基）-4-（二氟甲氧基）苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮(20 mg，26%，白色固体)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 14.4 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 $[M + H]^+$.

实施例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

具体反应方程式如下所示：



步骤A：

在室温下，将3-羟基-4-二氟甲氧基苯甲醛（2.36 g，12.5 mmol）溶解在40 mL 乙腈中，依次加入碳酸钾（3.46 g，25.1 mmol）和溴苄（2.79 g，16.3 mmol），然后在氮气保护下，升温到80 ℃搅拌3小时。反应结束后，加入30 mL 饱和氯化钠水溶液，用二氯甲烷萃取（3×120 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，柱层析纯化得3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛（3.30 g，95%）。

步骤B：

将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）和三甲基氯硅烷（3.53 g，35.6 mmol），氮气保护下室温搅拌16

小时。反应结束后直接旋干得2-（3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-三甲基硅氧基乙腈，直接用于下一步反应。

步骤C：

将化合物2-（3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-三甲基硅氧基乙腈（4.47 g，11.9 mmol）溶解在40 mL无水四氢呋喃中，在冰浴下，分批加入四氢铝锂（1.35 g，35.6 mmol），在室温下搅拌过夜。反应结束后，加入200 mL无水四氢呋喃稀释，依次加入1.35 mL水， 1.35 mL 15%的氢氧化钠水溶液，4.05 mL水，搅拌半个小时，用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得2-氨基-1-（3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基）乙醇粗产物，直接用于下一步反应。

步骤D：

将化合物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），氢氧化钠（708 mg,17.7 mmol)和水（10 mL），在氮气保护下，升温到60℃下搅拌16小时。反应结束后，将反应液旋干,柱层析纯化得1-（2-（3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-羟乙基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（2.3 g，47%）。LC-MS m/z 416.2 $[M + H]^+$.

步骤E：

将化合物1-（2-（3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-羟乙基）-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，加热到90 ℃，随后加入氯化亚砜（3 mL），在90 ℃搅拌15分钟。反应结束后，直接旋干得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*）-酮粗产物（2.15 g，93%）。LC-MS m/z 434.2 $[M + H]^+$.

步骤F：

将化合物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（1*H*）-酮（2.15 g，5.0 mmol）溶解在40 mL 乙醇中，依次加入氢氧化钠（1.2 g,30 mmol)和水（15 mL），在氮气保护下，升温到90 ℃下搅拌16小时。反应结束后，旋干，纯化得（*E*）-1-（3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（1.5 g，75%）。LC-MS：m/z 398.2 $[M + H]^+$.

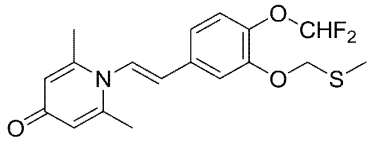
步骤G：

将化合物（*E*）-1-（3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（400 mg，1.0 mmol）溶解在100 mL无水二氯甲烷中，在冰浴下，缓慢滴加四氯化钛（1 M，2 mL，2.0 mmol），在室温下搅拌过夜。反应结束后，旋干，纯化得（*E*）-1-（3-羟基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）- 酮（50 mg，16%）。LC-MS：m/z 308.2 $[M + H]^+$.

步骤H：

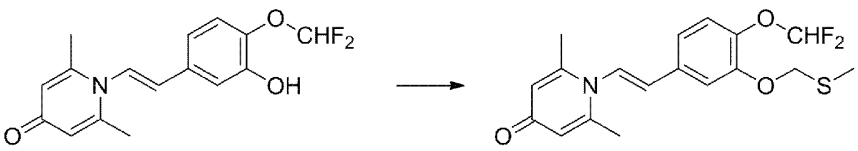
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-二氟甲氧基-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，0.16 mmol）溶于5 mL乙腈中，再加入碘甲烷（30 mg，0.21 mmol）和碳酸钾（90 mg，0.65 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌2小时。反应结束后，将反应液过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-甲氧基-4-二氟甲氧基-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（38 mg，产率71%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.21（d，J = 8.0 Hz，1H），7.08-7.05（m，2H），6.96（d，J = 14.0 Hz，1H），6.69（d，J = 14.0 Hz，1H），6.59（t，J_{H-F} = 74.8 Hz，1H），6.41（s，2H），3.95（s，3H），，2.31（s，6H）；LC-MS：m/z 322.2 $[M + H]^+$.

实施例90



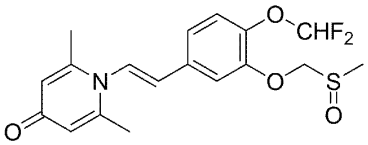
（*E*）-1-（3-甲硫甲氧基-4-二氟甲氧基-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



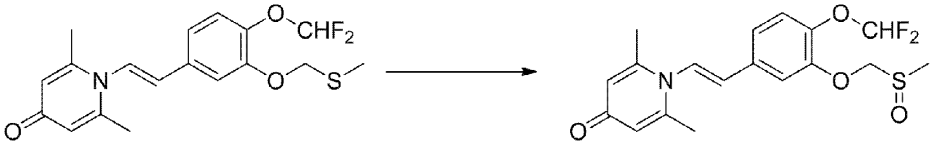
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-二氟甲氧基-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（35 mg，0.11 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中中，再加入氯甲基甲硫醚（22 mg，0.23 mmol）和碳酸铯（150 mg，0.46 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌1小时。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-甲硫甲氧基-4-二氟甲氧基-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（30 mg，产率71%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）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_{H-F} = 74.0 Hz，1H），5.29（s，2H），2.41（s，6H），2.29（s，3H）；LC-MS：m/z 368.4 $[M + H]^+$.

实施例91



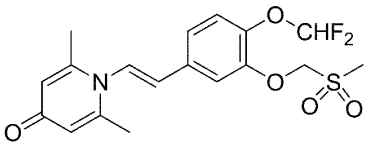
（*E*）-1-（3-甲基亚砜甲氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



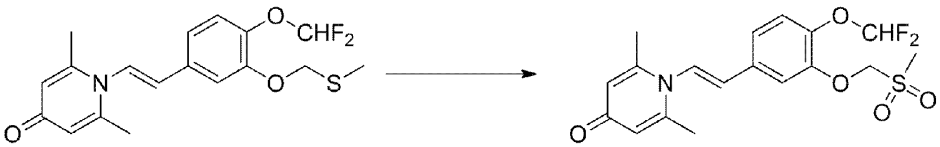
将化合物（*E*）-1-（3-甲硫甲氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（78 mg，0.21 mmol）溶于5 mL二氯甲烷中，再加入85%的间氯过氧苯甲酸（39 mg，0.19 mmol），室温搅拌2小时。然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-甲基亚砜甲氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（64 mg，产率78%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.72（s，1H），7.27（d，J = 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_{H-F} = 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 $[M + H]^+$.

实施例92



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

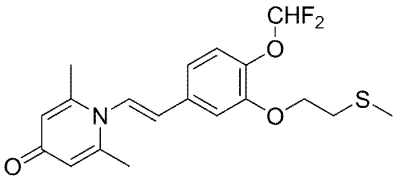
具体反应方程式如下所示：



将化合物（*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）溶于5 mL二氯甲烷中，再加入85%的间氯过氧苯甲酸（128 mg，0.63 mmol），室温搅拌2小时。然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用

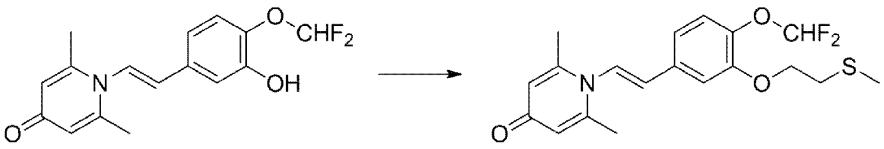
无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-甲基砜甲氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（35 mg，产率41%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）δ 7.56（d，J = 2.0 Hz，1H），7.27（d，J = 8.4，2.0 Hz，1H），7.26（d，J = 14.4 Hz，1H），7.21（d，J = 8.4 Hz，1H），6.97（s，2H），6.91（d，J = 14.4 Hz，1H），6.79（t，J_{H-F} = 73.6 Hz，1H），5.23（s，2H），3.01（s，3H），2.49（s，6H）；LC-MS：m/z 399.9 $[M + H]^+$.

实施例93



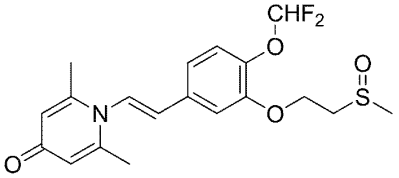
（*E*）-1-（3-甲硫乙氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



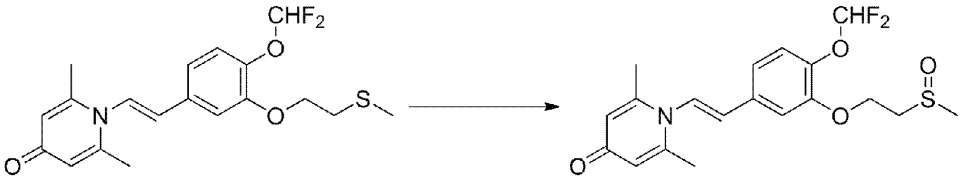
在室温下，将（*E*）-1-（4-（二氟甲氧基）-3-羟基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1H）- 酮（50 mg，0.16 mmol）溶解在2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，依次加入碳酸钾（34 mg，0.24 mmol）和氯乙基甲硫醚（36 mg，0.33 mmol），然后在氮气保护下，升温到80 ℃搅拌16小时。反应结束后，过滤，旋干，反相HPLC纯化得（*E*）-1-（3-甲硫基乙氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（8 mg，14%）。^{1}H NMR（400 MHz，CDCl3）δ 7.18（d，J = 8.4 Hz，1H），7.06-6.99（m，2H），6.84（d，J = 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 $[M + H]^+$.

实施例94



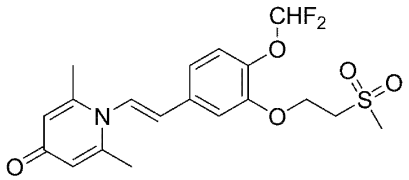
（*E*）-1-（3-甲基亚砜乙氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



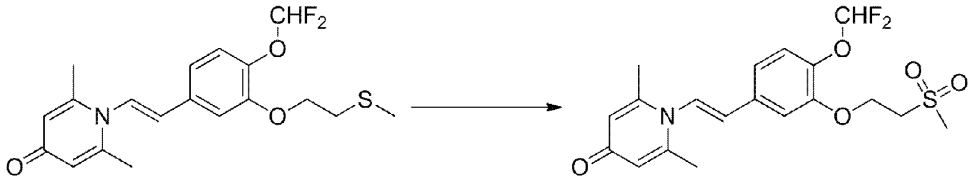
将化合物（*E*）-1-（3-甲硫乙氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（55 mg，0.14 mmol）溶于5 mL二氯甲烷中，再加入85%的间氯过氧苯甲酸（27 mg，0.13 mmol），室温搅拌2小时。然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*E*）-1-（3-甲基亚砜乙氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（16 mg，产率28%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.38（s，1H），7.26（d，J = 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_{H-F} = 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 $[M + H]^+$.

实施例 95



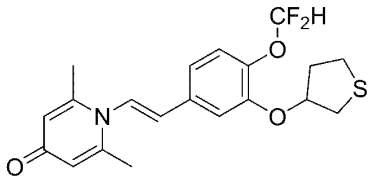
（*E*）-1-（3-甲基砜乙氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



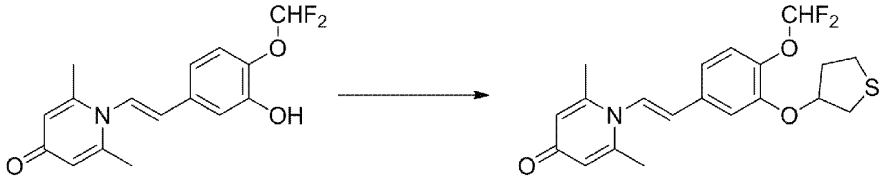
将化合物（*E*）-1-（3-甲硫乙氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（55 mg，0.14 mmol）溶于 5 mL 二氯甲烷中，再加入间氯过氧苯甲酸（85 mg，0.42 mmol），室温搅拌 2 小时。然后加入 10 mL 饱和亚硫酸钠水溶液搅拌 10 分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得（*E*）-1-（3-甲基砜乙氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（33 mg，产率 75%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）δ 7.45（s，1H），7.36（d，J = 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_{H-F} = 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 $[M + H]^+$.

实施例 96



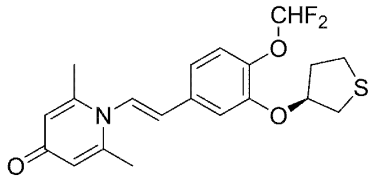
（*E*）-1-（（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-二氟甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



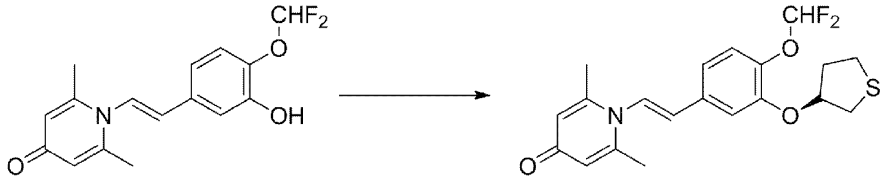
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（42 mg，0.14 mmol）溶于 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中中，再加入四氢噻吩-3-基甲磺酸酯（53 mg，0.29 mmol）和碳酸铯（95 mg，0.29 mmol），氮气保护下于 80 ℃搅拌 1 小时。反应结束后，加入 10 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得（*E*）-1-（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（30 mg，产率 54%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）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_{H-F} = 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 $[M + H]^+$.

实施例 97



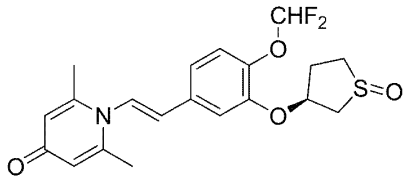
（*S*,*E*）-1-（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：

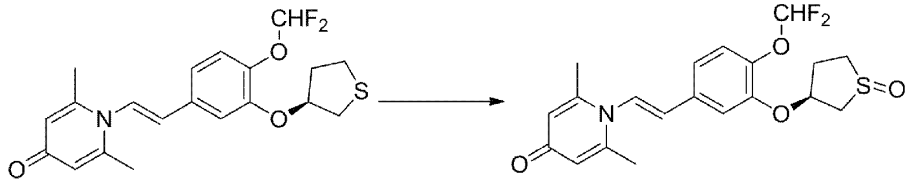


将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（50 mg，0.15 mmol）溶于5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中中，再加入（*R*）-四氢噻吩-3-基甲磺酸酯（53 mg，0.29 mmol）和碳酸铯（95 mg，0.29 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌过夜。反应结束后，加入10 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*S*,*E*）-1-（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（10 mg，产率17%，淡黄色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）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），6.87（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_{H-F} = 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]$^+$.

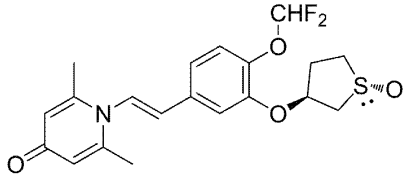
实施例98



具体反应方程式如下所示：

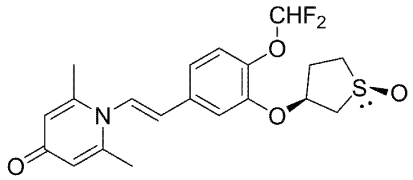


将化合物（*E*）-1-（（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-二氟甲氧基）-苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（103 mg，0.26 mmol）溶于5 mL二氯甲烷中，再加入85%的间氯过氧苯甲酸（48 mg，0.24 mmol），0 ℃搅拌2小时。然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-（（*E*）-4-二氟甲氧基-3-（（（3*S*）-1-氧化四氢噻吩-3-基）氧基）苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮的一对非对映异构体，如下所示：



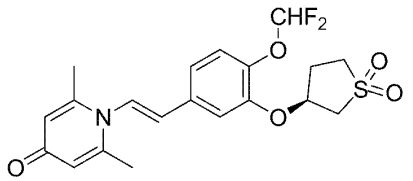
（42 mg，产率39%，淡黄色油状物）^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.48（s，1H），7.37（d，J = 14.4 Hz，

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_{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 [M + H]$^+$.



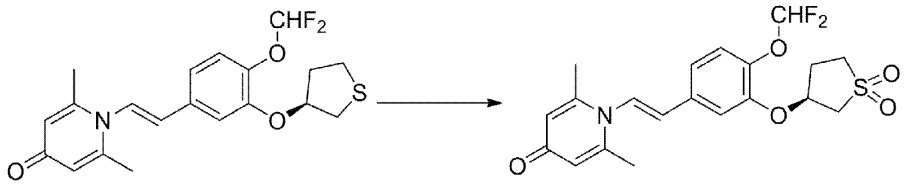
(30 mg, 产率 28%, 淡黄色油状物) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.82 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.48 (t, J_{H-F} = 73.6 Hz, 1H), 5.58-5.53 (m, 1H), 3.60 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 15.2, 4.8 Hz, 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 [M + H]$^+$.

实施例 99



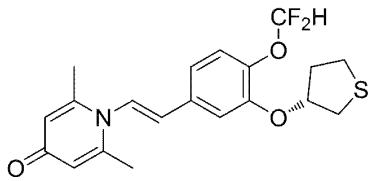
(S, *E*) -1- (3- (1, 1-二氧化四氢噻吩-3-基) 氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基) -2, 6-二甲基吡啶-4 (1*H*) -酮

具体反应方程式如下所示:



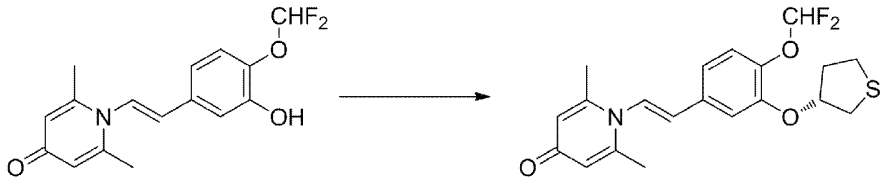
将化合物 (*E*) -1- ((3- (四氢噻吩-3-基) 氧基-4-甲氧基) -苯乙烯基) -2, 6-二甲基吡啶-4 (1*H*) -酮 (55 mg, 0.14 mmol) 溶于 5 mL 二氯甲烷中, 再加入 85%的间氯过氧苯甲酸 (85 mg, 0.42 mmol), 室温搅拌 3 小时。然后加入 10 mL 饱和亚硫酸钠水溶液搅拌 10 分钟, 用二氯甲烷萃取 (3×10 mL), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 反相 HPLC 制备得 (S, *E*) -1- (3- (1, 1-二氧化四氢噻吩-3-基) 氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基) -2, 6-二甲基吡啶-4 (1*H*) -酮 (52 mg, 产率 86%, 白色固体)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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_{H-F} = 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]$^+$.

实施例 100



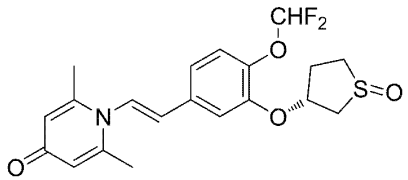
(*R*, *E*) -1- (3- (四氢噻吩-3-基) 氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基) -2, 6-二甲基吡啶-4 (1*H*) -酮

具体反应方程式如下所示:



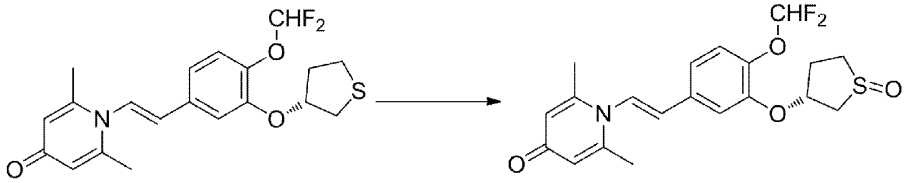
将化合物（*E*）-1-（3-羟基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（200 mg，0.58 mmol）溶于10 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中中，再加入（*S*）-四氢噻吩-3-基甲磺酸酯（212 mg，1.16 mmol）和碳酸铯（758 mg，2.3 mmol），氮气保护下于80 ℃搅拌过夜。反应结束后，加入20 mL饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×20 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*R*,*E*）-1-（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（30 mg，产率13%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）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 $[M + H]^+$.

实施例101

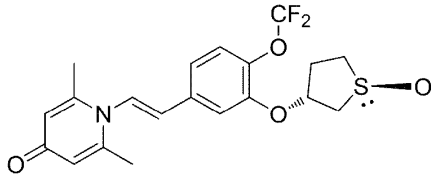


1-（（*E*）-4-二氟甲氧基-3-（（（3*R*）-1-氧化四氢噻吩-3-基）氧基）苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

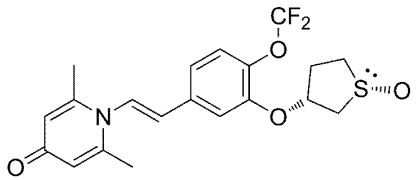
具体反应方程式如下所示：



将化合物（*R*,*E*）-1-（3-（四氢噻吩-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（55 mg，0.14 mmol）溶于5 mL二氯甲烷中，再加入85%的间氯过氧苯甲酸（26 mg，0.13 mmol），0 ℃搅拌3小时。然后加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得1-（（*E*）-4-二氟甲氧基-3-（（（3*R*）-1-氧化四氢噻吩-3-基）氧基）苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮的一对非对映异构体，如下所示：

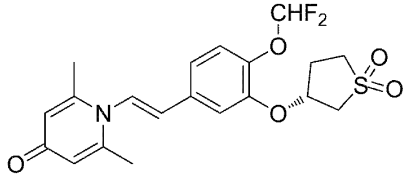


（20 mg，产率35%，淡黄色油状物）^{1}H NMR（400 MHz，CD_3Cl）δ 7.50（s，1H），7.20（d，J = 12.8 Hz，1H），7.24（d，J = 8.4 Hz，1H），7.07（d，J = 8.4 Hz，1H），6.95（s，2H），6.82（s，1H），6.80（m，J = 76.4 Hz，1H），5.43（m，1H），3.44-3.38（m，2H），3.29-3.16（m，2H），2.92-2.89（m，1H），2.54（s，6H），2.41-2.33（m，1H）；LC-MS：m/z 410.0 $[M + H]^+$.



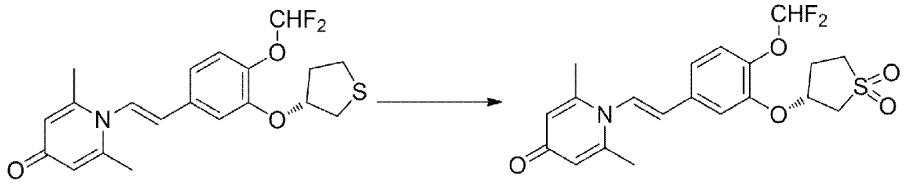
（10 mg，产率17%，淡黄色油状物）^{1}H NMR（400 MHz，CD_3Cl）δ 7.34（s，1H），7.30（d，J = 14.4 Hz，1H），7.23（d，J = 8.4 Hz，1H），7.15（d，J = 8.4 Hz，1H），6.94（s，2H），6.82（d，J = 14.4 Hz，1H），6.48（t，J = 73.6 Hz，1H），5.55（m，1H），3.59（d，J = 14.8 Hz，1H），3.19-3.14（m，1H），3.11-3.08（m，2H），2.90-2.81（m，1H），2.64-2.61（m，1H），2.54（s，6H）；LC-MS：m/z 410.0 [M + H]$^+$.

实施例102



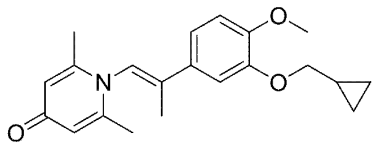
（*R*,*E*）-1-（3-（1,1-二氧化四氢噻吩-3-基）氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮

具体反应方程式如下所示：



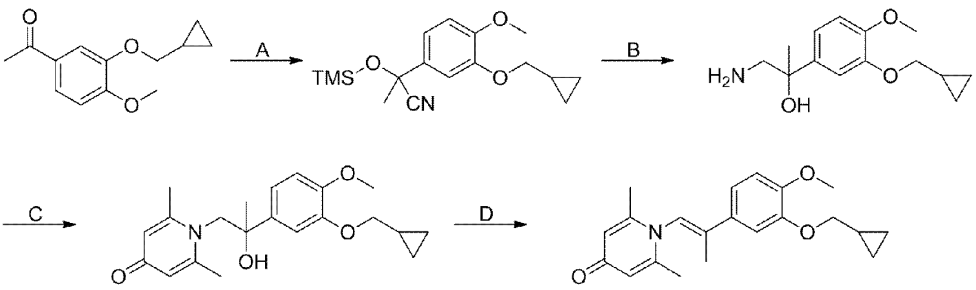
将化合物（*R*,*E*）-1-（3-（四氢噻吩-3-基）氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（40 mg，0.1 mmol）溶于5 mL二氯甲烷中，再加入85%的间氯过氧苯甲酸（61 mg，0.3 mmol），室温搅拌2小时。反应结束后，加入10 mL饱和亚硫酸钠水溶液搅拌10分钟，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC制备得（*R*,*E*）-1-（3-（1,1-二氧化四氢噻吩-3-基）氧基-4-二氟甲氧基苯乙烯基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（33 mg，产率75%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）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]$^+$.

实施例103



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

具体反应方程式如下所示



步骤 A:

将 3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基苯乙酮（220 mg，1.0 mmol）溶解在 2 mL 乙腈中，氮气保护下，加入氟化铯（76 mg，0.50 mmol），在 0 ℃下缓慢滴加三甲基氯硅烷（149 mg，1.50 mmol），搅拌 5 小时。过滤、旋干得到 2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-三甲基硅氧基-丙腈粗产品。LC-MS: m/z 320.2 $[M+H]^+$.

步骤 B:

将化合物 2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-三甲基硅氧基-丙腈（319 mg，1.0 mmol)溶解在 3 mL 无水四氢呋喃中，氮气保护下，在 0 ℃下缓慢加入四氢铝锂（96 mg，2.0 mmol），溶液在室温下搅拌 1 小时。反应结束后，加入十水硫酸钠将反应淬灭。然后将反应液过滤，滤液旋干得到 1-氨基-2-(3-(环丙甲氧基)-4-甲氧苯基)-2-丙醇粗产物。 LC-MS: m/z 252.2 $[M+H]^+$.

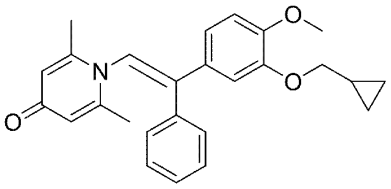
步骤 C:

将化合物 1-氨基-2-(3-(环丙甲氧基)-4-甲氧苯基)-2-丙醇（251 mg，1.0 mmol）溶解在 3 mL 乙醇溶液中，随后加入 2.6-二甲基-4*H*-吡喃-4-酮（186 mg，1.5 mmol）和氢氧化钠（80 mg，2.0 mmol）。在 60 ℃下搅拌过夜。LCMS 监测到反应完全，将反应液旋干、纯化得 1-(2-(3-(环丙甲氧基)-4-甲氧苯基)-2-羟基丙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（40 mg，产率 11%）。LC-MS: m/z 358.0 $[M+H]^+$.

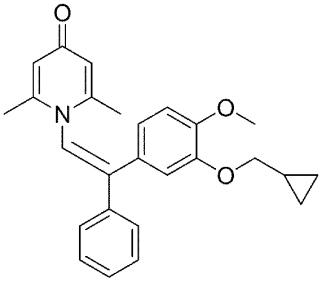
步骤 D:

将化合物 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基丙基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（36 mg，0.1 mmol）溶解在 3 mL 甲苯中，加入对甲苯磺酸（29 mg，0.15 mmol），在 110℃下搅拌过夜。TLC 监测到反应完全后,将反应液旋干,方向 HPLC 纯化得(*E*)-1-(2-(3-环丙甲氧基-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，产率 80%，白色固体）。 ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 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 $[M+H]^+$.

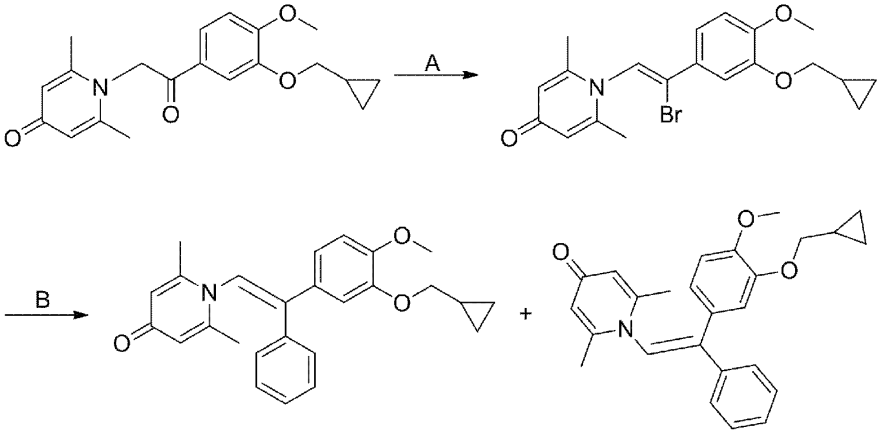
实施例 104



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



步骤A:

将三苯基亚磷酸酯（1.49 g，4.80 mmol）溶解在15 mL无水四氢呋喃中，-60 ℃下将三乙胺（0.53 mg，5.20 mmol）和化合物1-(2-(3-环丙甲氧基-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）缓慢加入到反应液中搅拌15分钟，将溴素（0.77 mg，4.80 mmol）缓慢加入反应液中。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，把反应液直接旋干，柱层析纯化得1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-溴乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（708 mg，产率44%）。LC-MS: m/z 403.9 $[M+H]^+$.

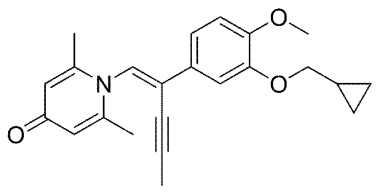
步骤B:

化合物1-(2-(3-环丙甲氧基-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四氢呋喃和1mL水溶液中，氮气保护下将醋酸钯（5.5 mg，5 mol%）、碳酸钠（5 mg，0.50 mmol）和苯硼酸（73.0 mg，0.60 mmol）加入到反应液中，80 ℃搅拌1小时。反应结束后，加入10 mL饱和氯化铵水溶液，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相HPLC纯化得(*E*)-1-(2-(3-环丙甲氧基-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，产率34%，白色固体）和(*Z*)-1-(2-(3-环丙甲氧基-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，产率15%，白色固体）。

(*E*)-1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯基乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) 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* = 6.8Hz, 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 $[M+H]^+$.

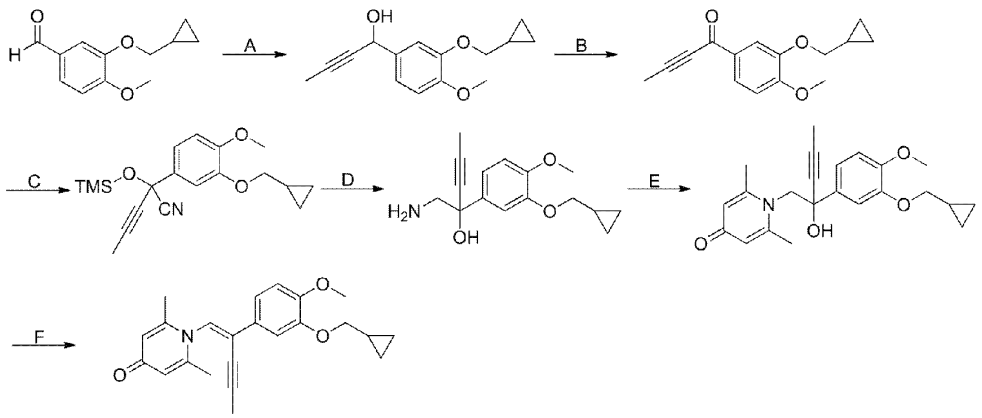
(*Z*)-1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯基乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 3.86(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.83 (s, 6H), 0.89-0.82 (m, 1H), 0.62-0.58 (m, 2H), 0.34-0.30 (m, 2H); LC-MS: m/z 401.9 $[M+H]^+$.

实施例105



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

具体反应方程式如下所示:



步骤A：

将3-(环丙甲氧基)-4-甲氧基苯甲醛（1.03 g，5 mmol）溶解在5 mL无水四氢呋喃中，氮气保护下，在0 ℃下滴加1-乙炔基溴化镁（0.5 M，12 mL，6 mmol），将温度升到室温,保持室温搅拌3小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用二氯甲烷萃取（3×30 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-炔基-1-丁醇粗产物（1.50 g）。LC-MS：m/z 228.9 [M - 17]$^+$.

步骤B：

将化合物1-(3-环丙甲氧基-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 ℃下加入戴斯-马丁氧化剂（3.18g，7.5 mmol）和固体碳酸氢钠（6.30 g，75 mmol），搅拌1小时。反应结束后，加入饱和碳酸氢钠溶液，用二氯甲烷萃取（3×30 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤、旋干、纯化得1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-炔基-1-丁酮粗产品，直接投入下一步反应。LC-MS：m/z 249.9 [M + H]$^+$.

步骤C：

将化合物1-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-炔基-1-丁酮（336 mg，1.5 mmol）溶解在5 mL乙腈中，氮气保护下，加入氟化铯（114 mg，0.75 mmol），在0 ℃下缓慢滴加三甲基氯硅烷（225 mg，2.25 mmol），搅拌1.5小时。反应结束后，将反应液过滤、旋干得到2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-(三甲基硅氧基)戊-3-炔腈粗产品。LC-MS：m/z 344.2 [M + H]$^+$.

步骤D：

将化合物2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-(三甲基硅氧基)-3-炔基戊腈（413 mg,1.5 mmol)溶解在4 mL无水四氢呋喃中，氮气保护下，在0℃下缓慢加入四氢铝锂（114 mg，3.0 mmol），溶液在室温下搅拌1小时。反应结束后，加入十水硫酸钠将反应淬灭。将反应液过滤，滤液旋干得到1-氨基-2-(3-环丙甲氧基)4-甲氧苯基)-3-炔基-2-戊醇粗产物。LC-MS：m/z 276.2 [M + H]$^+$.

步骤E：

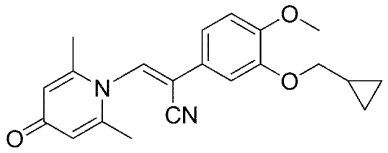
将化合物1-氨基-2-(3-(环丙甲氧基)-4-甲氧苯基)-3-炔基-2-戊醇（413 mg，1.5 mmol）溶解在5 mL乙醇溶液中，随后加入2.6-二甲基吡喃-4-酮（279 mg，2.25 mmol）和氢氧化钠（120 mg，3.0 mmol）。在60℃下搅拌过夜。LCMS监测到反应完全,将反应液旋干、纯化得到1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基戊-3-炔-1-基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（20 mg，产率3%）。^{1}H NMR(400 MHz，$CDCl_3$) δ 7.12-7.07 (m，2H)，6.86 (d，*J* = 8.4 Hz,1H)，6.20 (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]$^+$.

步骤F：

将化合物1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羟基戊-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，加入对甲苯磺酸（15 mg，0.08 mmol），在60 ℃下搅拌过夜。TLC监测到反应完全后，将反应液旋干、纯化得(*Z*)-1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)戊-1-烯-3-炔-1-基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮 （18 mg，产率90%，白色固体）。^{1}H NMR(400 MHz，$CDCl_3$) δ 7.27 (dd,

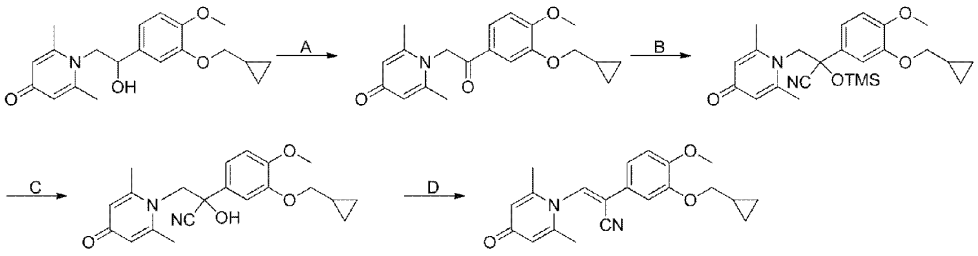
J = 8.4, 2.0 Hz,1H), 7.16 (*J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.31 (s, 2H), 3.92-3.90 (m, 5H), 2.25 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.40-1.31 (m, 1H), 0.70-0.65 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H). LC-MS: m/z 363.9 $[M + H]^+$.

实施例 106



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

具体反应方程式如下所示：



步骤 A：

将化合物 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基)-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 ℃下缓慢加入戴斯马丁氧化剂（4.80 g，11.0 mmol）和碳酸氢钠（9.00 g，110 mmol），搅拌 1 小时。反应结束后，加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用二氯乙烷萃取（3×30 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤、旋干、纯化得 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2，6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（1.98 g，产率 80%，白色固体）。LC-MS: m/z 342.4 $[M + H]^+$.

步骤 B：

将化合物 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2，6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（500 mg，1.5 mmol）溶解在 25 mL 乙腈中，氮气保护下，加入三乙胺（456 mg，4.5 mmol），在 0 ℃下缓慢滴加三甲基氯硅烷（600 mg，6.0 mmol）搅拌 4 小时。将反应液旋干得 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氰基-2-（三甲基硅基氧基）乙基)-2，6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮粗产品。LC-MS: m/z 441.4 $[M + H]^+$.

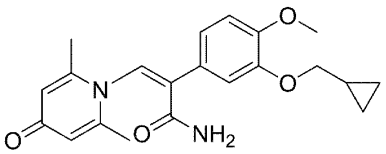
步骤 C：

将化合物 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氰基-2-（三甲基硅基氧基）乙基)-2，6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（660 mg，1.5 mmol）溶解在 25 mL 乙腈溶液中，加入盐酸水溶液（3M，1.5 mL），在 80℃下搅拌 0.5 小时。TLC 监测到反应完全后，将反应液旋干得 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氰基-2-羟基乙基)-2，6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮粗产品。LC-MS: m/z 369.4 $[M + H]^+$.

步骤 D：

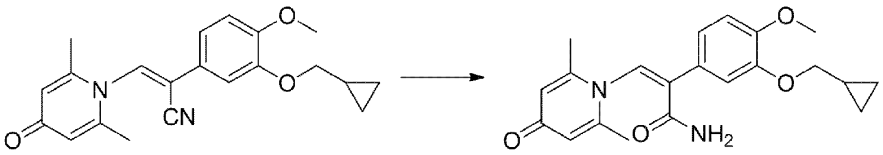
将化合物 1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氰基-2-羟基乙基)-2，6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（552 mg，1.5 mmol）溶解在 25 mL 氯仿中，加入二氯亚砜（1.0 mL），在 80 ℃下搅拌 0.5 小时。TLC 监测到反应完全后，将反应液旋干、纯化得到(*E*)-1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（283 mg，54%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *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 $[M + H]^+$.

实施例 107



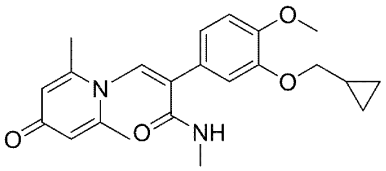
(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-丙烯酰胺

具体反应方程式如下所示：



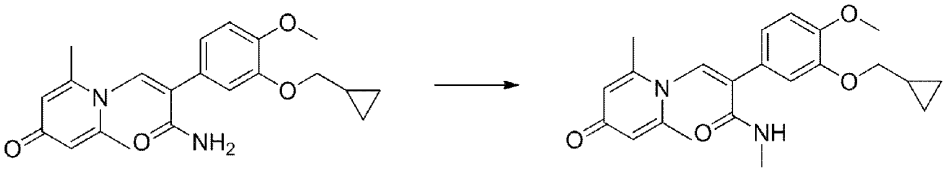
将(*E*)-1-(2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（500 mg, 1.4 mmol）溶于10 mL乙腈中，在室温下加入的氢氧化钾（10 wt%,10 mL），在80 ℃下搅拌2小时。TLC监测到反应完全后，把反应液直接旋干，柱层析纯化得(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-丙烯酰胺（140 mg，27%，白色固体）。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (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 $[M + H]^+$.

实施例108



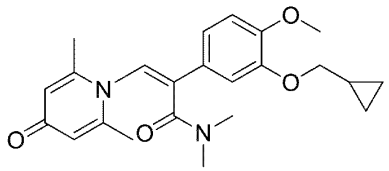
(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-*N*-甲基丙烯酰胺

具体反应方程式如下所示：

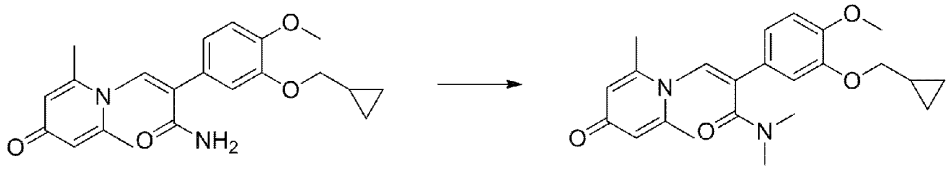


将化合物(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-丙烯酰胺(30 mg,0.08 mmol)溶入0.5 mL的*N*, *N*-二甲基甲酰胺中，加入60%的氢化钠（16 mg,0.4 mmol），在70 ℃下搅拌0.5小时。将碘甲烷（12 mg, 0.08 mmol）加入到反应液中，继续在70 ℃下搅拌1小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，把反应液直接旋干，柱层析纯化得到(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2, 6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基)-*N*-甲基丙烯酰胺(5 mg,17%,白色固体) ^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$) 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 $[M + H]^+$.

实施例109

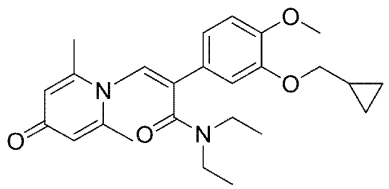


(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-*N*,*N*-二甲基丙烯酰胺
具体反应方程式如下所示：

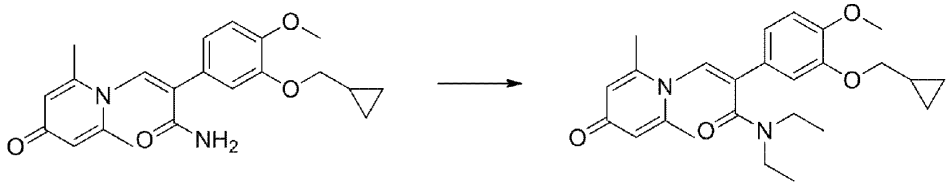


将化合物(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-丙烯酰胺(30 mg,0.08 mmol)溶入0.5 mL的*N*, *N*-二甲基甲酰胺中，加入60%的氢化钠（16 mg,0.4 mmol），在70℃下搅拌0.5小时。将碘甲烷（24 mg, 0.16 mmol）加入到反应液中，继续在70 ℃下搅拌1小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，把反应液直接旋干，柱层析纯化得(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-*N*,*N*-二甲基丙烯酰胺（10 mg, 50%, 白色固体）。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) 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 $[M + H]^+$.

实施例110

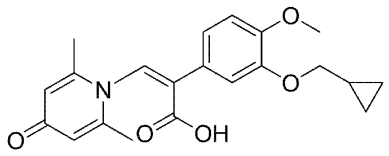


(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-*N*,*N*-二乙基丙烯酰胺
具体反应方程式如下所示：



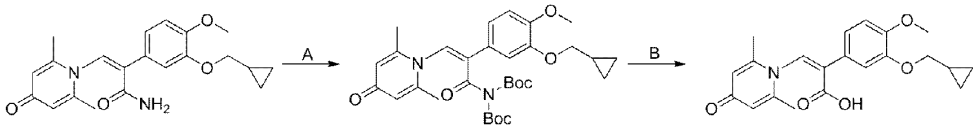
将化合物(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基)-丙烯酰胺(20 mg, 0.06 mmol)溶入0.5 mL的*N*, *N*-二甲基甲酰胺中，加入60%的氢化钠（12 mg,0.3 mmol），在70℃下搅拌0.5小时。将碘乙烷（19 mg, 0.12mmol）加入到反应液中，继续在70℃下搅拌1小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，把反应液直接旋干，柱层析纯化得(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-*N*,*N*-二乙基丙烯酰胺（6 mg, 30%, 白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 $[M + H]^+$.

实施例111



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

具体反应方程式如下所示：



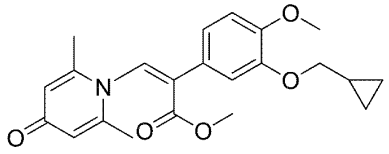
步骤A：

化合物(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-*N*,*N*-二乙基丙烯酰胺（60.0 mg，0.16 mmol）溶解在5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，在35 ℃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），然后将二碳酸二叔丁酯（71 mg，0.33 mmol）缓慢加入到反应液中搅拌2小时。反应结束后，将反应液旋干得到(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-*N*,*N*-二叔丁氧羰基丙烯酰胺粗产品。LC-MS：m/z 569.2 $[M+H]^+$.

步骤B：

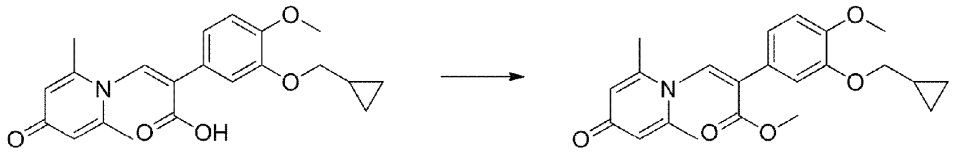
化合物(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-*N*,*N*-二叔丁氧羰基丙烯酰胺（90 mg，0.16 mmol）溶解在2 mL甲醇中，并且在35 ℃下将氢氧化钠溶液（2N，1 mL）加入到反应液中搅拌2小时。反应结束后，加入10 mL水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤、旋干、纯化得(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-丙烯酸（23.1mg，产率39%，白色固体）。^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 7.18-7.16 (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 $[M+H]^+$.

实施例112



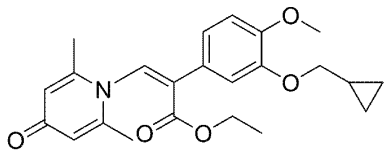
(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-丙烯酸甲酯

具体反应方程式如下所示：



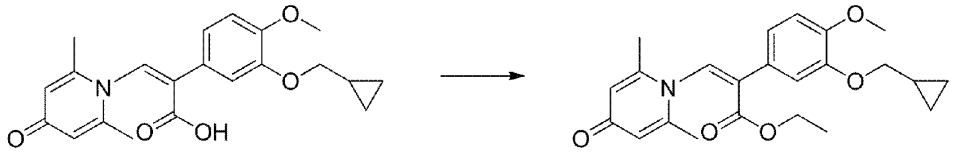
化合物(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-丙烯酸（10 mg，0.03 mmol）溶解在0.5 mL二氯甲烷中，并向反应液中加入一滴的*N*,*N*-二甲基甲酰胺，然后将草酰氯（8 mg，0.03 mmol）缓慢加入到反应液中搅拌1小时，将0.5 mL甲醇加入反应液中。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，把反应液直接旋干，柱层析纯化得(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-丙烯酸甲酯（3 mg，产率26%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 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 $[M+H]^+$.

实施例 113



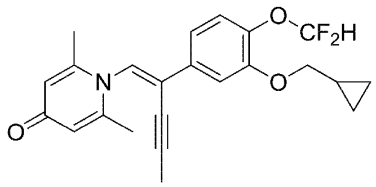
(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-丙烯酸乙酯

具体反应方程式如下所示：



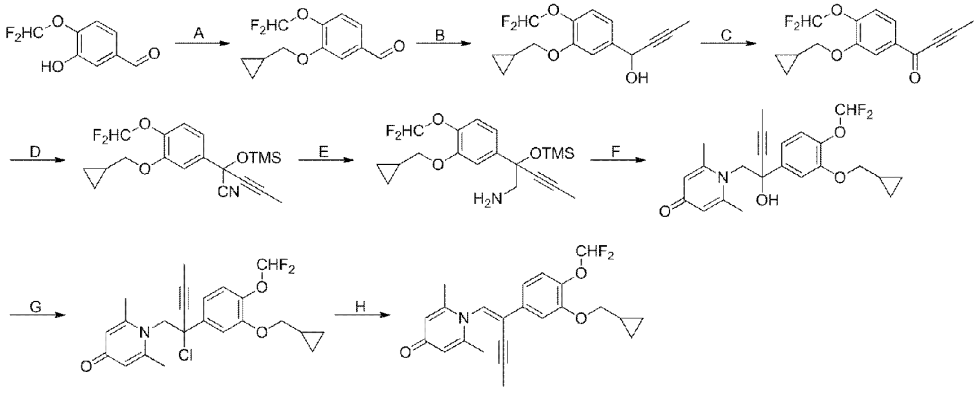
(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基)-丙烯酸(10 mg, 0.03 mmol)溶解在0.5 mL二氯甲烷溶液中,并向反应液中加入一滴*N*,*N*-二甲基甲酰胺,然后将草酰氯(8 mg, 0.03 mmol)缓慢加入到反应液中搅拌1小时，将0.5 mL乙醇溶液加入反应液中。反应结束后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，把反应液直接旋干，柱层析纯化得(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-丙烯酸乙酯（4 mg，产率34%，白色固体）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 $[M + H]^+$.

实施例 114



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

具体反应方程式如下所示：



步骤A:

在室温下，将4-(二氟甲氧基)-3-羟基苯甲醛（0.964 g，5.13 mmol）溶解在10 mL乙腈中，依次加入碳酸钾（1.06 g，7.69 mmol）和溴甲基环丙烷（0.9 g，6.67 mmol），然后在氮气保护下，升温到80 ℃搅拌3小时。反应结束后，加入30 mL水，用二氯甲烷分萃取（3×30 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干、纯化得3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛（1.16 g，产率93%）。LC-MS: m/z

343.2 [M + H]$^+$.

步骤 B：

将化合物 3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛（1.16 g，4.79 mmol）溶解在 30 mL 无水四氢呋喃中，在冰浴下，缓慢加入丙-1-炔-1-基溴化镁（0.5 N，19.2 mL，9.6 mmol），氮气保护下室温搅拌 16 小时。反应结束后，用 30 mL 水淬灭，用乙酸乙酯萃取（3×60 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干、纯化得 1-（3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）丁-2-炔-1-醇（1.01 g，74%）。

步骤 C：

将化合物 1-（3-环丙基甲氧基-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-马丁氧化剂（3.04 g，7.16 mmol），在室温下搅拌过夜。反应结束后，过滤，旋干、纯化得 1-（3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）丁-2-炔-1-酮（0.96 g，产率 96%）。

步骤 D：

将化合物 1-（3-环丙基甲氧基-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）和三甲基氯硅烷（1.02 g，10.29 mmol），氮气保护下室温搅拌 16 小时。反应结束后直接旋干得 2-（3-环丙甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-（三甲基硅氧基）戊-3-炔腈粗产品，直接用于下一步反应。

步骤 E：

将化合物 2-(3-环丙甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-(三甲基硅氧基)戊-3-炔腈(1.30 g, 3.43 mmol)溶解在 40 mL 无水四氢呋喃中，在冰浴下，分批加入四氢铝锂（0.391 g，10.29 mmol），在室温下搅拌过夜。反应结束后，依次加入加入 0.4 mL 水，0.4 mL 15%氢氧化钠水溶液和 1.2 mL 水将反应淬灭，搅拌半个小时，用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得到 1-氨基-2-（3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）戊-3-炔-2-醇粗品产物，直接用于下一步反应。

步骤 F：

将化合物 1-氨基-2-（3-环丙基甲氧基-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），氢氧化钠 （206 mg，5.15 mmol)和水（6 mL），在氮气保护下，升温到 60 ℃下搅拌 72 小时。反应结束后，将反应液旋干，柱层析纯化得 1-（2-（3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-羟基戊-3-炔-1-基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（120 mg，产率 8%）。LC-MS：m/z 418.2 [M + H]$^+$.

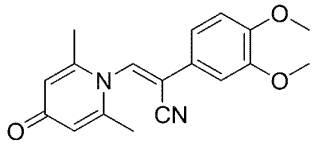
步骤 G：

将化合物 1-（2-（3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基）-2-羟基戊-3-炔-1-基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（120 mg，0.29 mmol）溶解在 10 mL 三氯甲烷中，加热到 90 ℃，随后加入氯化亚砜（0.5 mL），在 90℃搅拌 15 分钟。反应结束后，直接旋干得到 1-（2-氯-2-（3-（环丙基甲氧基）-4-（二氟甲氧基）苯基）戊-3-炔-1-基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮粗品产物。LC-MS：m/z 436.2 [M + H]$^+$.

步骤 H：

将化合物 1-（2-氯-2-（3-（环丙基甲氧基）-4-（二氟甲氧基）苯基）戊-3-炔-1-基）-2,6-二甲基吡啶-4（1*H*）-酮（125 mg，0.29 mmol）溶解在 10 mL 乙醇中，依次加入氢氧化钠 （72 mg，1.8 mmol）和水（2 mL），在氮气保护下，升温到 90 ℃下搅拌 16 小时。反应结束后，将反应液旋干，反相 HPLC 纯化得到产物(*Z*)-1-(2-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)戊-1-烯-3-炔-1-基)-2,6-二甲基吡啶-4(1*H*)-酮（2.3 mg，产率 2%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，CDCl3）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]$^+$.

实施例 115

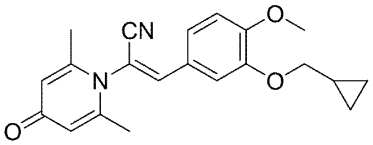


（*Z*）-2-（3,4-二甲氧基苯基）-3-（2,6二甲基-4-羰吡啶）-1（4*H*）-基）丙烯腈
具体反应方程式如下所示：

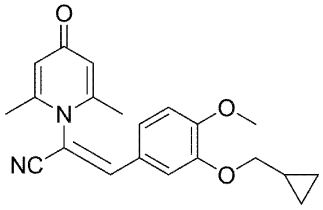


将化合物（*Z*）-3-（2,6二甲基-4-羰吡啶）-1（4*H*）-基）-2-（3-羟基4-甲氧基苯基）丙烯腈（100 mg，0.34 mmol）溶于10 mL 乙腈中，再加入碘甲烷（96 mg，0.68 mmol）和碳酸钾（187 mg，1.35 mmol），氮气保护下于85 ℃搅拌5个小时。反应结束后，将反应液过滤，滤液旋干，反相HPLC制备得（*Z*）-2-（3,4-二甲氧基苯基）-3-（2,6二甲基-4-羰吡啶）-1（4*H*）-基）丙烯腈（21 mg，产率33%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.65（s，1H），7.29（dd，J = 8.4，2.0 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 $[M + H]^+$.

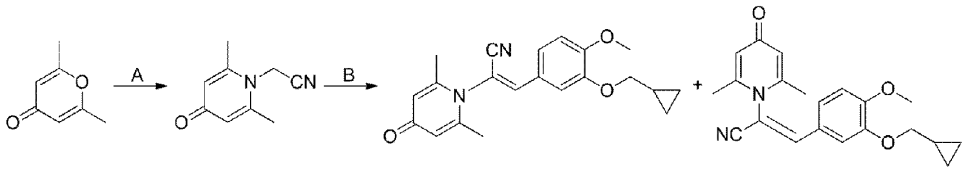
实施例116



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



（*Z*）-3-（3-环丙甲氧基-4甲氧基苯基）-2（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）丙烯腈
具体反应方程式如下所示：



步骤A

将2,6-二甲基-4*H*-吡喃-4-酮（620 mg，5 mmol）和氨基乙腈盐酸盐（463 mg，6 mmol）溶于10 mL吡啶中，在氮气保护下80℃搅拌46小时。反应结束后，将反应液旋干，柱层析纯化得2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基）乙腈（583 mg，产率72%，白色固体）。LC-MS：m/z 163.1 $[M + H]^+$.

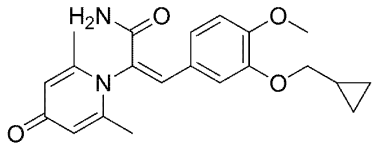
步骤B

将2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1(4*H*)-基）乙腈（162 mg，1mmol）和3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯甲醛（206 mg，1mmol）溶于10 mL吡啶中，氮气保护下100℃搅拌过夜。反应结束后，将吡啶旋干，反相HPLC纯化得（*E*）-3-（3-环丙甲氧基-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，产率36%，白色固体）和（*Z*）-3-（3-环丙甲氧基-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，产率6%，白色固体）

（*E*）-3-（3-环丙甲氧基-4甲氧基苯基）-2（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）丙烯腈 ^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 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 $[M + H]^+$.

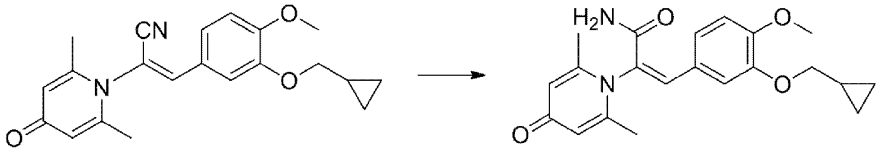
（*Z*）-3-（3-环丙甲氧基-4 甲氧基苯基）-2（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）丙烯腈 ^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6） δ 7.58（s, 1H），7.23（d, J = 8.4 Hz, 1H），6.97（dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H），6.69（d, J = 1.6 Hz, 1H），6.09（s, 2H），3.80（s, 3H），3.53（d, J = 6.8 Hz, 2H），3.34（s, 6H），2.02（s, 6H），1.16-1.11（m, 1H），0.56-0.52（m, 2H），0.27-0.23（m, 2H）；LC-MS：m/z 351.2 $[M + H]^+$.

实施例 117



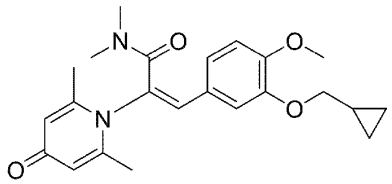
（*E*）-3-（3-丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）丙烯酰胺

具体反应方程式如下所示：



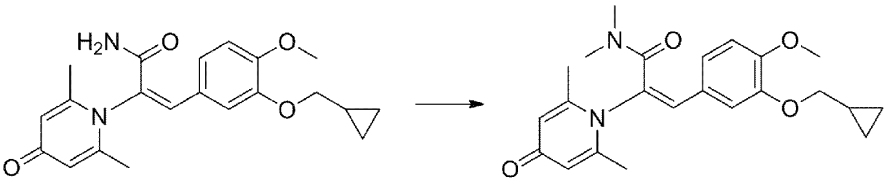
将（*E*）-3-（3-环丙甲氧基-4 甲氧基苯基）-2（2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基）丙烯腈（350 mg, 1 mmol）溶于 10 mL 乙腈中，在室温下加入的氢氧化钾（10 wt%, 10 mL），在 80 ℃下搅拌 2 小时。反应完全后，把反应液直接旋干，反相 HPLC 制备得(*Z*)-2-(3-环丙甲氧基-4-甲氧苯基)-3-(2,6-二甲基-4-羰吡啶-1（4*H*）-基)-丙烯酰胺（247 mg, 67%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6） δ 7.82（s, 1H），7.75（s, 1H），7.54（s, 1H），7.04（d, 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 $[M + H]^+$.

实施例 118



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

具体反应方程式如下所示：



将化合物（*E*）-3-（3-（环丙甲氧基）-4-甲氧基苯基）-2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶）-1（4*H*）丙烯酰胺（37 mg, 0.1 mmol）溶于 2 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，0 ℃下加入 60%氢化钠（24 mg, 0.6 mmol），搅拌半个小时，然后再加入碘甲烷（43 mg, 0.3 mmol），室温搅拌 4 小时。反应结束后，加入 10 mL 饱和食盐水，用二氯甲烷萃取（3×10 mL），合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，反相 HPLC 制备得（*E*）-3-（3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯基）-2-（2,6-二甲基-4-羰吡啶）-1（4*H*）-基）-*N*, *N*-二甲基丙烯酰胺（22 mg，产率 55%，白色固体）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6） 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 $[M + H]^+$.

实施例 119

使用 cAMP HTRF®测定法测定化合物对 PDE4B1 的活性的抑制

所述化合物对人 PDE4B1 酶活性的抑制效果通过定量由 3',5'-环单磷酸腺苷(cAMP)形成的 5'-单磷酸腺苷(5'-AMP)来获得。

将测试化合物或水(对照)与人类重组 PDE4B1 酶(4.8 U)在由 1 倍的 Hanks 平衡盐溶液(HBSS), 5 mM HEPES, 3 mM MgCl2, 0.1% BSA 组成的缓冲液(pH 7.4)中混合, 培育 10 分钟。在添加 cAMP 酶底物(最终浓度 40 nM)后, 将混合物在室温下培育 60 分钟。然后添加荧光受体(用 cAMP 标记的 Dye2)、荧光供体(用铕穴状化合物标记的抗-cAMP 抗体)和非特异性磷酸二酯酶抑制剂 IBMX(3-异丁基-1-甲基黄嘌呤; 最终浓度 1 mM)。60 分钟后, 用微孔板检测仪 (microplate reader) (Rubystar, BMG)以 λex = 337 nm、λem = 620 nm 和 λem = 665 nm 测量与剩余 cAMP 的量相关的荧光转移。从在 665nm 和 620nm 测量的信号形成的商来计算酶活性。结果表示为对照(无 PDE4 抑制剂)的酶活性的百分比抑制。省略酶用于测量基础对照。IC50 值(IC50=引起对照比活性的半数最大抑制的浓度)衍生自用八种不同浓度的剂量反应测量(n=2; 重复 2 次)

所得实验结果列在表 1 中

实施例	IC_{50}(nM)		实施例	IC_{50}(nM)		实施例	IC_{50}(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			

实施例 120

化合物对外周血单核细胞(PBMC)促炎细胞因子的释放的抑制

检验化合物对在冷冻人外周血单核细胞(PBMC)中 TNFa 细胞因子释放特性的作用。

新鲜的人 PBMC 被制备分离出来，悬浮于新鲜的培养基中。PBMC 培养基(CM)为 RPMI1640，10% FBS，1% PBS，2mM L-谷氨酰胺。将细胞 2*10^5 cells/空(100ul)。将测试化合物，溶于 DMSO 而形成 10 mM 样品(DMSO，100 %)。用 PBMC 培养液将化合物稀释到需要的浓度。将样品（50 uL）与细胞一起在在 37° C，5% CO2 下孵育 1 小时，此后添加诱导物(LPS，1ug/mL)。将诱导物+媒介物(LPS+0.05%DMSO)用作本实验的对照品。将不含诱导物的媒介物用作阴性对照。将 crisaborole 用作阳性对照。培育 24 小时后提取上清液并且储存在-80° C 下。融化上清液并且使用 Luminex4-plex 测定法测定上清液的 TNFα。

结果：

应用该实验方法，测得实施例 77 的 EC_{50} = 11 nM； 实施例 80 的 EC_{50} < 5 nM；实施例 88 的 EC_{50} < 5 nM；

实施例 121

局部佛波酯小鼠耳过敏性皮炎抑制试验

测试化合物用于治疗各种皮肤病的瘙痒，发红，干燥，结痂，脱屑，炎症和不适。

在施用(12-)十四酸佛波酯(-13-)乙酸盐(PMA)前 30 分钟和之后 15 分钟将测试物质局部施用于测试动物的右耳。给药体积就溶剂媒介物而言为 20 ul/耳或就霜剂而言为 20mg/耳。

体重为 24±2g 的雄性 CD-1 小鼠。将所有动物维持在受控温度(22° C -23° C)和湿度(70% -80%)环境中，具有 12 小时光照黑暗循环，在动物房中持续饲养至少 I 周，才用于实验测试。允许小鼠自由取实验室食物和饮用水。一般按照 Care and Use of LaboratoryAnimals (NationalAcademy Press, Washington, D.C., 1996)指导原则实施该项工作的所有方面，包括动物的寄居，实验和处理。

小鼠 5 只一组。将 PMA(4pg 在 20uL 丙酮中)局部施用于每只动物右耳的前表面和后表面。在 PMA 施用前 30 分钟和之后 15 分钟各自施用媒介物(乙醇:丙酮/1:1,20 μL/耳)和测试物质(指定剂量在 20 uL 的 1:1 丙酮:乙醇中，每只耳朵)，crisaborole 作为阳性对照同时施用。然后在 PMA 施用后 6 小时时用染色型微米测量仪测定耳肿胀作为炎症指标。按照下式计算抑制百分比:([IC-IT]/IC)X100%，其中 IC 和 IT 分别意旨对照组和治疗组小鼠中的耳厚度增加(mm)。将 30%或 30%以上 30%)抑制视为具有显著抗炎活性。

实施例 123

局部用药制剂的配置。

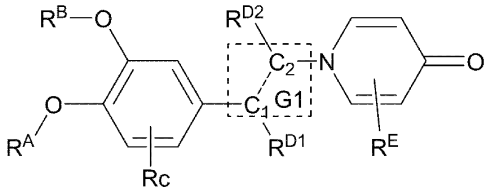
本发明中的化合物，如化合物 88，可以用于作为凝胶、洗剂、软膏 和溶液给药，给药途径包括但不限于局部、经由滴注、气雾剂、透皮贴剂、 经由插入、或者口服

下面是 1%的软膏制剂的一种配置方法（重量百分比）：

1%的化合物，15%的 PEG400，0.02%的丁基化羟基甲苯，2% 的 span80，10%的白蜡，71.98%的白矿脂，机械搅拌至软膏。

权 利 要 求 书

1、一种抗炎化合物，其特征在于，为如下结构所示的化合物：



其中，R^A为氢、烷基、芳基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、环烷基、芳基、卤素所取代；

R^B为氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、烯基、炔基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、卤素所取代，以及上述基团中的一个或多个碳原子为硫、亚砜、砜、磺酰基所取代；或R^B为羟基保护基；

R^C为氢、烷基、卤素、烷氧基、氰基；

R^{D1}为氢、氧、氮、羟基、氰基、氨基、胺基、烷基、芳基、酯基、羧基、烯基、炔基，以及上述基团中与碳原子/氧原子/氮原子相接的氢中的一个或多个为烷基、环烷基、炔基、烯基、芳基、卤素、磺酰基、亚砜基、醚基所取代，以及上述基团中的一个或多个碳原子为硫、亚砜、砜、磺酰基所取代；

C_1–R^{D1}键为单键、双键；

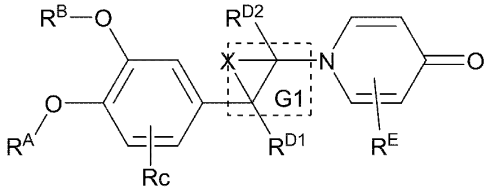
R^{D2}为氢、氰基、烷基、环烷基、芳基、酯基、羧基，以及上述基团中与碳原子/氧原子/氮原子相接的氢中的一个或多个为烷基、环烷基、炔基、烯基、芳基、卤素、磺酰基、亚砜基、醚基所取代；

G1 为包括C_1和C_2的单键、双键或环；

R^E为与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、芳基、氰基、卤素所取代。

2、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物，其特征在于：

所述 G1 为三元环，具体结构如下所示：



其中，X 为碳、氧、氮、硫。

3、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：

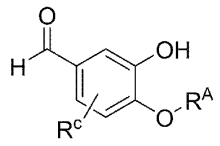
由 3-羟基苯甲醛衍生物 A 为起始，经羟基氢被R^B基团取代后获得中间产物 B；

中间产物 B 在三甲基氯硅烷的作用下获得中间产物 C；

中间产物 C 经还原获得带氨基的中间产物 D；

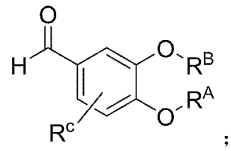
中间产物 D 上的氨基与六元含氧环合物反应得到 A 类目标产物；

其中，所述 3-羟基苯甲醛衍生物 A 为如下结构所示的化合物：



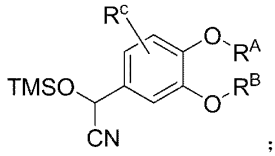
；

所述中间产物 B 为如下结构所示的化合物：



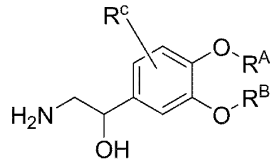
;

所述中间产物 C 为如下结构所示的化合物：

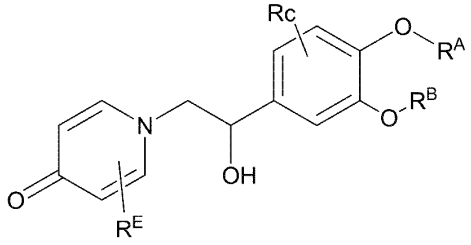


;

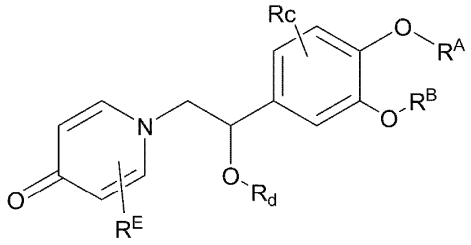
所述中间产物 D 为如下结构所示的化合物：



所述 A 类目标产物为如下结构所示的化合物：

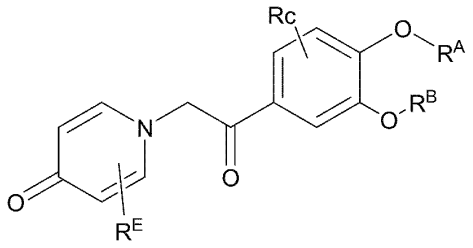


4、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
采用如权利要求 5 所述的 A 类目标产物，将其苯环上的羟基经加成/取代反应获得 A-1 类目标产物；
所述 A-1 类目标产物为如下结构所示的化合物：

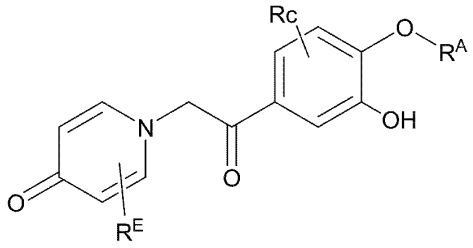


其中，R_d 为烷基、环烷基、酯基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、炔基、烯基、环烷基、芳基、卤素、羟基、硫基、氰基、硫烷基所取代。

5、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
采用如权利要求 5 所述的 A 类目标产物，将其中间桥链上的羟基氧化后获得 B 类目标产物；
所述 B 类目标产物为如下结构所示的化合物：

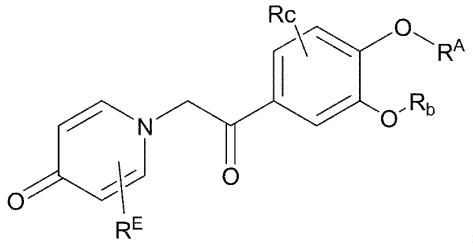


6、如权利要求 7 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
采用如权利要求 7 所述的 B 类目标产物，当其 R^B 基团为羟基保护基时，经脱保护获得 B-1 类目标产物；
所述 B-1 类目标产物为如下结构所示的化合物：



。

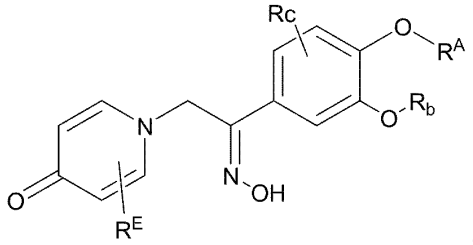
7、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
采用如权利要求 8 所述的 B-1 类目标产物，其苯环上的羟基经加成/取代反应获得 B-2 类目标产物；
所述 B-2 类目标产物为如下结构所示的化合物：



；

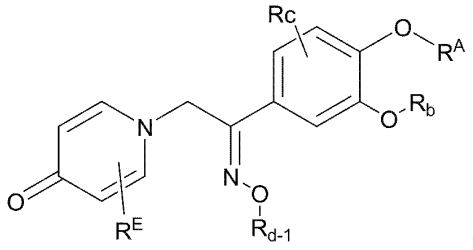
其中，R_b 为烷基、环烷基、酯基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、炔基、烯基、环烷基、芳基、卤素、羟基、硫基、氰基、硫烷基所取代。

8、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
采用如权利要求 7 所述的 B 类目标产物，将其中间桥链上的羰基肟化后获得 B-3 类目标产物；
所述 B-3 类目标产物为如下结构所示的化合物：



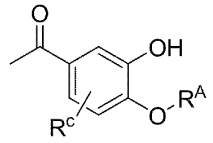
。

9、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
采用如权利要求 10 所述的 B-3 类目标产物，其肟上的羟基经加成/取代反应获得 B-4 类目标产物后获得 B-4 类目标产物；
所述 B-4 类目标产物为如下结构所示的化合物：

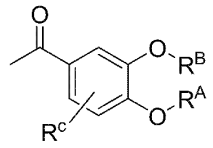


；
其中，R_{d-1} 为烷基、环烷基、酯基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、炔基、烯基、环烷基、芳基、卤素、羟基、硫基、氰基、硫烷基所取代。

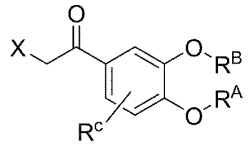
10、如权利要求 7 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
由 3-羟基苯乙酮衍生物 I 为起始，经羟基氢被 R^B 基团取代后获得中间产物 II；
中间产物 II 在卤代试剂的作用下获得中间产物 III；
中间产物 III 上的卤素与六元含氧环合物反应得到 B 类目标产物；
其中，所述 3-羟基苯甲醛衍生物 I 为如下结构所示的化合物：



；
所述中间产物 II 为如下结构所示的化合物：

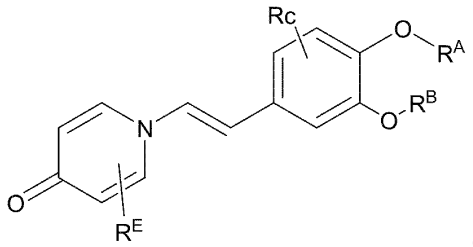


；
所述中间产物 III 为如下结构所示的化合物：



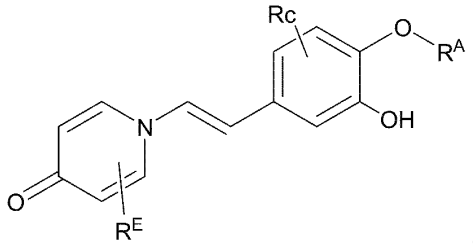
，X 为卤素。

11、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
采用如权利要求 5 所述的 A 类目标产物，将其中间桥链上的羟基消除后获得 C 类目标产物；
或
采用如权利要求 7 所述的 B 类目标产物，将其中间桥链上的羰基依次经还原和基消除后获得 C 类目标产物；
其中，所述 C 类目标产物为如下结构所示的化合物：



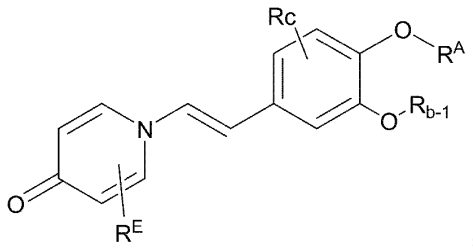
。

12、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
采用如权利要求 8 所述的 B-2 类目标产物，将其中间桥链上的羰基依次经还原和消除后获得 C-1 类目标产物；
所述 C-1 类目标产物为如下结构所示的化合物：



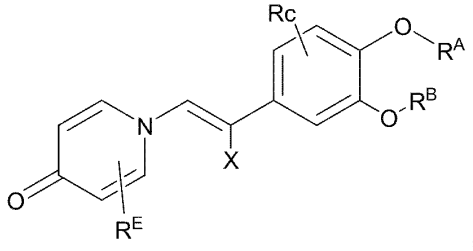
。

13、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
采用如权利要求 14 所述的 C-1 类目标产物，其苯环上的羟基经加成/取代反应获得 C-2 类目标产物；
所述 C-2 类目标产物为如下结构所示的化合物：



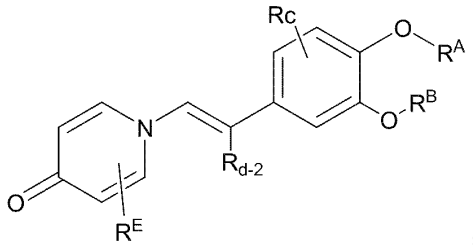
；
其中，R_{b-1} 为烷基、环烷基、酯基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、炔基、烯基、环烷基、芳基、卤素、羟基、硫基、氰基、硫烷基所取代。

14、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
采用如权利要求 7 所述的 B 类目标产物，将其中间桥链上的羰基在卤代试剂的作用下获得中间产物 X1；
将中间产物 X1 上的卤素被取代后获得 C-3 类目标产物；
其中，所述中间产物 X1 为如下结构所示的化合物：



，X 为卤素；

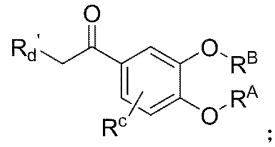
所述 C-3 类目标产物为如下结构所示的化合物：



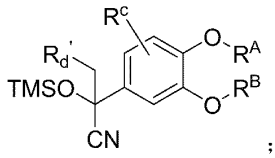
；

R_{d-2} 为芳基、烷基、环烷基、醚基、酯基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、炔基、烯基、环烷基、芳基、卤素、羟基、硫基、氰基、硫烷基所取代。

15、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
由苯乙酮衍生物 1 为起始，在三甲基氯硅烷的作用下获得中间产物 2；
中间产物 2 经还原获得中间产物 3；
中间产物 3 上的氨基与六元含氧环合物反应得到 A’类目标产物；
其中，所述 3-羟基苯甲醛衍生物 1 为如下结构所示的化合物：

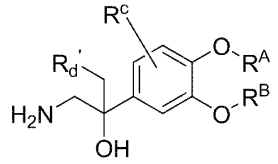


；R_d' 为氢、烷基、芳基、炔基、烯基，以及上述基团中与碳原子相接的氢中的一个或多个为烷基、炔基、烯基、环烷基、芳基、卤素、羟基、硫基、氰基、硫烷基所取代；
所述中间产物 2 为如下结构所示的化合物：



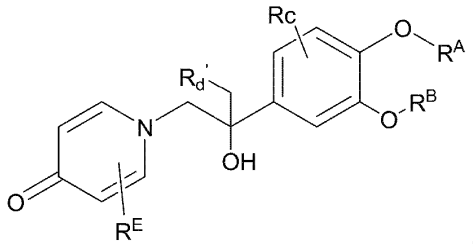
；

所述中间产物 3 为如下结构所示的化合物：



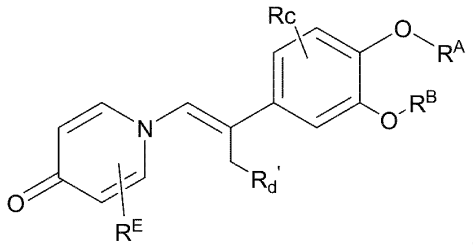
；

所述 A’类目标产物为如下结构所示的化合物：



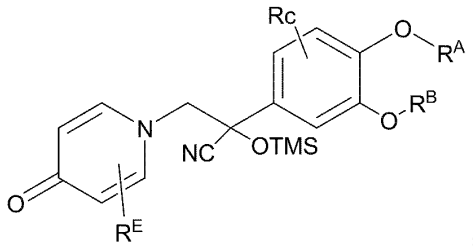
。

16、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
采用如权利要求 17 所述的 A’类目标产物，将其中间桥链上的羟基消除获得 C’类目标产物；
所述 C’类目标产物为如下结构所示的化合物：

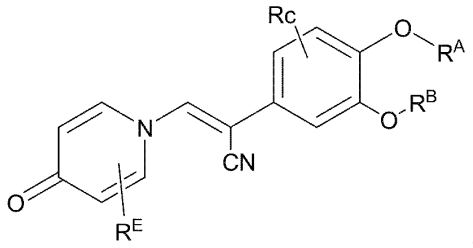


。

17、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
采用如权利要求 7 所述的 B 类目标产物，将其中间桥链上的羰基与三甲基氯硅烷的反应后获得中间产物 Y1；
该中间产物 Y1 经还原和消除后获得 C”类目标产物；
其中，所述中间产物 Y1 为如下结构所示的化合物：

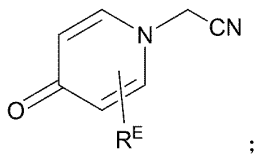


；
所述 C”类目标产物为如下结构所示的化合物：

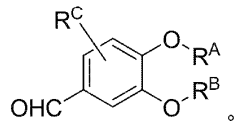


。

18、如权利要求 19 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
采用六元的 N-乙腈化合物 Z1 与苯甲醛衍生物 Z2 反应获得 C”类目标产物；
其中，所述六元的 N-乙腈化合物 Z1 为如下结构所示的化合物：



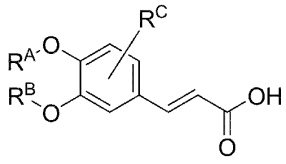
；
所述苯甲醛衍生物 Z2 为如下结构所示的化合物：



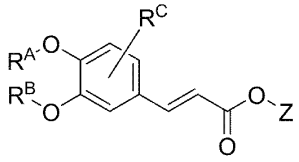
。

19、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物的制造方法，其特征在于：
由肉桂酸衍生物 1 为起始，酯化反应获得中间产物 2；
中间产物 2 上的双键成环反应获得中间产物 3；
中间产物 3 上的末端酯基水解为含羧基的中间产物 4；

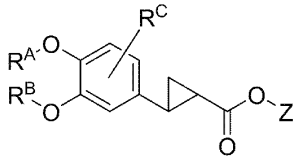
中间产物 4 中的末端羧基氨基化获得中间产物 5；
中间产物 5 与六元含氧环合物反应得到 D 类目标产物；
其中，所述肉桂酸衍生物 1 为如下结构所示的化合物：


；

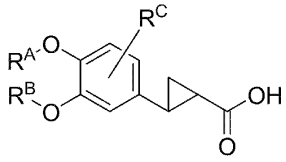
所述中间产物 2 为如下结构所示的化合物：


，Z 为烷基；

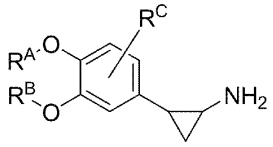
所述中间产物 3 为如下结构所示的化合物：


；

所述中间产物 4 为如下结构所示的化合物：


；

所述中间产物 5 为如下结构所示的化合物：


。

20、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物，其特征在于：作为一种 PDE4 抑制剂来使用。

21、如权利要求 1 所述的一种抗炎化合物，其特征在于：应用于治疗皮肤炎症类疾病。

22、如权利要求 23 所述的一种治疗皮肤炎症的药物，其特征在于：
包括 0.01-10%的权权利要求 1 所述的抗炎化合物；
其他组分选自表面活性剂、脂类化合物、助剂；
其中，表面活性剂的用量占药物总重量的 10-30%；
脂类化合物的用量占药物总重量的 50-85%；
助剂的用量占药物总重量的 10-30%。