



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101080404 B

(45) 授权公告日 2011. 06. 08

(21) 申请号 200580043508. 9

A61P 17/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 12. 27

A61P 3/10 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 17/06 (2006. 01)

381733/2004 2004. 12. 28 JP

A61P 9/00 (2006. 01)

A61P 19/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 9/08 (2006. 01)

2007. 06. 18

A61P 19/02 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61P 9/10 (2006. 01)

PCT/JP2005/024244 2005. 12. 27

A61P 19/04 (2006. 01)

A61P 9/12 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

A61P 19/06 (2006. 01)

W02006/070927 JA 2006. 07. 06

A61P 19/10 (2006. 01)

(73) 专利权人 ASKA 制药株式会社

A61P 35/00 (2006. 01)

地址 日本东京都

A61P 25/00 (2006. 01)

(72) 发明人 莲见幸市 太田修治 斋藤教久

A61P 35/04 (2006. 01)

佐藤秀一郎 加藤淳也 佐藤润

A61P 25/28 (2006. 01)

铃木弘幸 浅野创 冈田真美

A61P 37/02 (2006. 01)

松本康浩 代田和彦

A61P 27/00 (2006. 01)

A61P 37/08 (2006. 01)

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

A61P 29/00 (2006. 01)

司 72001

A61P 43/00 (2006. 01)

代理人 刘冬 李平英

(56) 对比文件

(51) Int. Cl.

W0 2004/022555 A1, 2004. 03. 18, 说明书第 1-34 页.

C07D 413/04 (2006. 01)

W0 03/004492 A1, 2003. 01. 16, 说明书第 1-74 页.

A61P 11/00 (2006. 01)

W0 02/083668 A1, 2002. 10. 24, 说明书第 1-50 页.

A61K 31/506 (2006. 01)

A61P 11/06 (2006. 01)

A61P 1/00 (2006. 01)

A61P 13/12 (2006. 01)

A61P 1/04 (2006. 01)

A61P 15/00 (2006. 01)

A61P 1/16 (2006. 01)

审查员 徐文亮

权利要求书 2 页 说明书 79 页

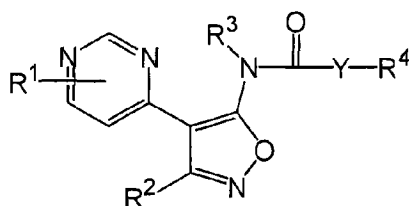
(54) 发明名称

嘧啶基异噁唑衍生物

低级烷基;R⁴表示取代或未取代的苯基等;Y表示 -CH₂-, -CO-, -CH(CH₃)-, -O-, -NH- 等。

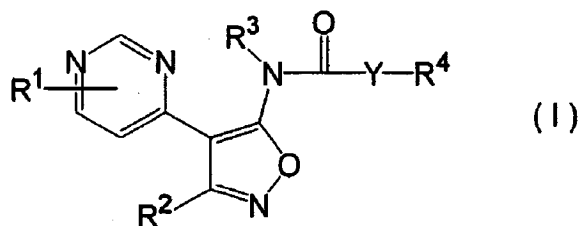
(57) 摘要

本发明公开了式(I)所示的具有优异的P38MAP激酶抑制作用的异噁唑衍生物或其制药学上可接受的盐。式中,R¹表示氢原子、低级烷基、氨基、卤素原子、低级烷氧基等;R²表示取代或未取代的芳基等;R³表示氢原子或



(I)

1. 式 (I) 所示的异噁唑啉衍生物或其制药学上可接受的盐：



式中，

R^1 表示氢原子；

R^2 表示未取代的苯基、或者被选自卤素原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的 1 ~ 3 个取代基取代的苯基；

R^3 表示氢原子；

R^4 表示未取代的苯基或者被选自卤素原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的 1 个或 2 个取代基取代的苯基；

Y 表示 $-(CH_2)_n-$ ，其中 n 表示 1 ~ 3 的整数。

2. 权利要求 1 的异噁唑啉衍生物或其制药学上可接受的盐，其中 R^2 表示被选自卤素原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的 1 ~ 3 个取代基取代的苯基。

3. 权利要求 2 的异噁唑啉衍生物或其制药学上可接受的盐，其中 R^2 为 4- 氟苯基、2,4- 二氟苯基、4- 氯苯基、3- 甲基苯基、2- 氟 -5- 甲基苯基、4- 氟 -3- 甲基苯基或 2- 氟 -4- 甲氧基苯基。

4. 权利要求 1 或 2 的异噁唑啉衍生物或其制药学上可接受的盐，其中 R^4 表示未取代的苯基、2- 卤代苯基、2,6- 二卤代苯基、2- C_{1-6} 烷基苯基、3- C_{1-6} 烷基苯基、3- C_{1-6} 烷氧基苯基或 2,5- 二 C_{1-6} 烷基苯基。

5. 选自下述的异噁唑啉衍生物或它们的制药学上可接受的盐：

5-[(2- 氯苯基) 乙酰氨基]-3-(4- 氟苯基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑、

5-[(2- 氯 -6- 氟苯基) 乙酰氨基]-3-(4- 氟苯基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑、

3-(4- 氯苯基)-5-[(2- 氯苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑、

5-[(2- 氯苯基) 乙酰氨基]-3-(2,4- 二氟苯基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑、

3-(2,4- 二氟苯基)-5-[(3- 甲基苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑、

5-[(2- 氯苯基) 乙酰氨基]-3-(2- 氟 -4- 甲氧基苯基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑、

5-[(2- 氯苯基) 乙酰氨基]-3-(3- 甲基苯基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑、

5-[(2- 溴苯基) 乙酰氨基]-3-(3- 甲基苯基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑、

3-(3- 甲基苯基)-5-[(2- 甲基苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑、

3-(3- 甲基苯基)-5-[(3- 甲基苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑、

3-(2- 氟 -5- 甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑、

5-[(3- 甲氧基苯基) 乙酰氨基]-3-(3- 甲基 -4- 氟苯基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑、和

3-(3- 甲基 -4- 氟苯基)-5-[(2- 甲基苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑。

6. P38MAP 激酶抑制剂，其特征在于：该抑制剂含有权利要求 1 ~ 5 中任一项的异噁唑

衍生物或其制药学上可接受的盐作为有效成分。

7. 药物, 该药物含有权利要求 1 ~ 5 中任一项的异噁唑衍生物或其制药学上可接受的盐。

8. 肿瘤坏死因子- α 关连疾病、白细胞介素-1 关连疾病、白细胞介素-6 关连疾病、白细胞介素-8 关连疾病或环加氧酶-11 关连疾病的处置剂, 其特征在于: 该处置剂含有权利要求 1 ~ 5 中任一项的异噁唑衍生物或其制药学上可接受的盐作为有效成分, 其中肿瘤坏死因子- α 关连疾病、白细胞介素-1 关连疾病、白细胞介素-6 关连疾病、白细胞介素-8 关连疾病或环加氧酶-11 关连疾病为急性炎症、慢性炎症、变形性膝关节症、痛风、炎症性肠疾病、胃炎、结肠息肉、哮喘、支气管炎、过敏性鼻炎、急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病、肺纤维变性、充血性心脏病、局部缺血性心脏病、心肌梗死、动脉硬化、高血压、心绞痛、早老性痴呆、再灌注损伤、血管炎、脑血管障碍、脑膜炎、多发性大脑硬化、骨质疏松症、骨硬化、贝切特氏病、骨转移、多发性骨髓瘤、急性感染、内毒素休克、败血病、毒素性休克综合征、结核、弥散性血管内凝血病、银屑病、特应性皮炎、肝硬化、肾纤维变性、恶病质、艾滋病、恶性肿瘤、自体免疫疾病、糖尿病、巨大淋巴结增生症、肾小球膜细胞增殖性肾炎、子宫内膜异位或早产。

9. 权利要求 8 所述的处置剂, 其中慢性炎症为类风湿性关节炎。

10. 权利要求 8 所述的处置剂, 其中哮喘为支气管哮喘。

11. 权利要求 8 所述的处置剂, 其中炎症性肠疾病为节段性肠炎或溃疡性大肠炎。

12. 权利要求 8 所述的处置剂, 其中恶性肿瘤为大肠癌或结肠癌。

13. 权利要求 1 ~ 5 中任一项的异噁唑衍生物或其制药学上可接受的盐在制备用于处置肿瘤坏死因子- α 关连疾病、白细胞介素-1 关连疾病、白细胞介素-6 关连疾病、白细胞介素-8 关连疾病或环加氧酶-11 关连疾病的药物中的应用。

嘧啶基异噻唑衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及新型的嘧啶基异噻唑衍生物或其盐、其制备方法以及用途。本发明的化合物具有 P38MAP 激酶抑制作用和基于该作用的肿瘤坏死因子- α (以下称为“TNF- α ”)、白细胞介素-1 (以下称为“IL-1”)、白细胞介素-6 (以下称为“IL-6”)、白细胞介素-8 (以下称为“IL-8”)、环加氧酶-II (以下称为“COX-II”) 等的生成抑制作用,作为 TNF- α 关连疾病、IL-1 关连疾病、IL-6 关连疾病、IL-8 关连疾病、COX-II 关连疾病等的处置剂有效。

背景技术

[0002] 已知 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 和 COX-II 为主要由巨噬细胞、中性粒细胞等免疫系统的细胞产生的蛋白质(细胞因子),除了具有免疫调节功能或炎症症状等之外,还是参与造血系统、内分泌系统、神经系统等的重要因子之一。

[0003] 另一方面,P38MAP 激酶具有激活 NF- κ B、AP-1、CREB 等转录因子的作用,这些转录因子与 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、COX-II 等上共通的序列的 DNA 结合,促进合成各自的细胞因子的 mRNA 的转录,因此 P38MAP 激酶具有促进 TNF- α 等细胞因子生成的作用。另外,转录的 mRNA 与特定的蛋白质结合而失活,然后迅速分解,而 P38MAP 激酶具有使 mRNA 与特定的蛋白质的结合解离的作用,单从这一点也可以说 P38MAP 激酶有助于 TNF- α 等细胞因子的产生。

[0004] 因此,P38MAP 激酶的抑制与抑制 TNF- α 等细胞因子的生成相关,结果,期待对下述的与 TNF- α 等细胞因子相关的疾病的处置或预防有效,所述疾病例如有:急性炎症、慢性炎症、类风湿性关节炎、变形性膝关节症、痛风、炎症性肠疾病、节段性肠炎、溃疡性大肠炎、胃炎、结肠息肉、大肠癌、结肠癌、哮喘、支气管炎、支气管哮喘、过敏性鼻炎、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺疾病、肺纤维变性、充血性心脏病、局部缺血性心脏病、心肌梗死、动脉硬化、高血压、心绞痛、老年性痴呆、再灌注损伤、血管炎、脑血管障碍、脑膜炎、多发性大脑硬化、骨质疏松症、骨硬化、贝切特氏病、骨转移、多发性骨髓瘤、急性感染、内毒素休克、败血病、毒素性休克综合征、结核、弥散性血管内凝血病(DIC)、银屑病、特应性皮炎、肝硬化、肾纤维变性、恶病质、艾滋病(AIDS)、恶性肿瘤、自体免疫疾病、糖尿病、巨大淋巴结增生症(Castleman 病)、肾小球膜细胞增殖性肾炎、子宫内膜异位、早产等。

[0005] 到目前为止,作为具有 P38MAP 激酶抑制作用的化合物,已提案的有:咪唑衍生物(参照 Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 5, No. 1, 49-64(1997) 和日本特表平 7-503017 号公报)、吡唑衍生物(参照 PCT 国际公开 W098/52940 小册子和 PCT 国际公开 W000/39116 小册子)、异噻唑衍生物(参照日本特表平 11-503722 号公报、日本特开 2002-179656 号公报、PCT 国际公开 W02004/17968 小册子、日本特开 2000-86657 号公报和 PCT 国际公开 W02004/22555 小册子)等。但是,这些化合物有许多副作用,还不能作为药品在市。

[0006] 最近,Katerina Leftheris 等人发表:某种三嗪衍生物既具有强力的 P38MAP 激酶抑制作用又能够迅速代谢,因此有望减轻副作用,可作为抗风湿病药(参照 J. Med. Chem.,

Vol. 47, 6283-6291 (2004))。

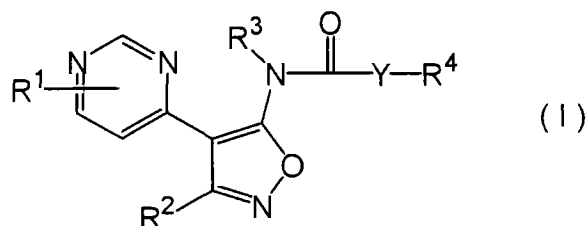
[0007] 发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供既具有优异的 P38MAP 激酶抑制作用又可以减轻副作用的嘧啶基异噁唑衍生物。

[0009] 本发明人这次发现：某种新型的 4-(4-嘧啶基)异噁唑衍生物既具有优异的 P38MAP 激酶抑制作用且在血液中的代谢消失速度迅速，因此 P38MAP 激酶抑制剂可以减轻目前成为问题的副作用，从而完成了本发明。

[0010] 因此，本发明提供式 (I) 所示的嘧啶基异噁唑衍生物或其制药学上可接受的盐：

[0011]



[0012] 式中，

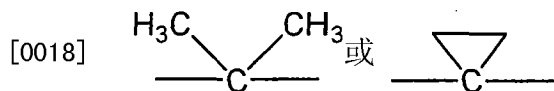
[0013] R^1 表示氢原子、低级烷基、氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基、苯基低级烷基氨基、酰基氨基、卤素原子、低级烷氧基、低级烷基硫基或低级烷基亚硫酰基；

[0014] R^2 表示未取代的芳基或杂芳基，或者被选自卤素原子、低级烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基、低级亚烷基二氧基或苄氧基的 1 ~ 3 个取代基取代的芳基或杂芳基；

[0015] R^3 表示氢原子或低级烷基；

[0016] R^4 表示取代或未取代的苯基或者取代或未取代的杂环基；

[0017] Y 表示 $-(CH_2)_n-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、



[0019] ,其中 n 表示 0 ~ 3 的整数。

[0020] 本发明还提供 P38MAP 激酶抑制剂，其特征在于：该抑制剂含有式 (I) 的嘧啶基异噁唑衍生物或其制药学上可接受的盐。

[0021] 本说明书中，所说的“低”是指带有该词语下的基团的碳原子数为 6 个以下、优选为 4 个以下。

[0022] “低级烷基”可以是直链或支链，例如有：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等，其中，优选甲基、乙基、正丙基、异丙基和正丁基，“低级烷氧基”是被该低级烷基取代的氧 (O) 基，例如有：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基等，其中，优选甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和正丁氧基。

[0023] “卤素原子”包含氟、氯、溴和碘原子，特别优选氟、氯和溴原子。

[0024] R^1 定义中的“低级烷基氨基”是指被 1 个上述的低级烷基取代的氨基，“二低级烷基氨基”是指被 2 个上述的低级烷基取代的氨基。其中，二低级烷基氨基中的 2 个低级烷基可以相同、也可以相互不同。另外，“苯基低级烷基氨基”是指上述低级烷基氨基中的低级烷基部分进一步被 1 个苯基取代的基团。

[0025] R^1 定义中的“低级烷基硫基”和“低级烷基亚硫酰基”分别是指被上述的低级烷基取代的硫(S)基和亚硫酰(SO)基。

[0026] R^1 定义中的“酰基氨基”是指酰基化的氨基,作为酰基,例如有:甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基等低级烷酰基或苯甲酰基等芳酰基等,其中,优选乙酰基和苯甲酰基。

[0027] R^2 定义中的“芳基”例如有苯基、萘基等,其中,优选苯基。 R^2 定义中的“杂芳基”包含具有选自 N、O 和 S 的 1~2 个杂原子的 5~6 元杂芳基,根据情况可与苯环稠合,例如有:吡啶基、喹啉基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基等,其中,特别优选吡啶基。

[0028] R^2 定义中的“低级卤代烷基”是指被 1 个或 1 个以上相同或不同的卤素原子取代的上述低级烷基,例如有:氟甲基、三氟甲基、1,2-二氯乙基、1-氯-2-溴乙基、五氟乙基、1-氯-正丙基、2-溴-2-甲基乙基、3-氯-正戊基、2-溴-3-氯-正己基等,其中,特别优选被 1~5 个相同或不同的卤素原子取代的碳数为 1 或 2 个的低级烷基。

[0029] R^2 定义中的“低级亚烷基二氧基”例如有:亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、三亚甲基二氧基等,特别优选亚甲基二氧基。

[0030] R^4 定义中的“杂环基”包含具有选自 N、O 和 S 的 1~3 个杂原子的饱和或不饱和的 5~7 元杂环基,可根据情况形成稠合环,例如有:吡啶基、嘧啶基、氮杂基(アゼピニル)、喹啉基、吲哚基、喹唑啉基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、噻唑基、吡咯烷基、异苯并二氢吡喃基等,其中,优选噻吩基和异噁唑基。

[0031] 作为 R^4 定义中的“取代或未取代的苯基”的苯基上的取代基例如有:卤素原子、低级烷基、低级烷氧基、硝基、低级卤代烷基、低级卤代烷基硫基、羟基、氨基等,其中,优选卤素原子、低级烷基、低级烷氧基、硝基、低级卤代烷基和低级卤代烷基硫基,特别优选卤素原子和低级烷基。作为 R^4 定义中的“取代或未取代的杂环基”的杂环基上的取代基,例如有:卤素原子、低级烷基、低级烷氧基、硝基、低级卤代烷基、氨基等,特别优选卤素原子和低级烷基。

[0032] 本发明中优选的一组化合物为 R^1 表示氢原子、氨基、低级烷基氨基或二低级烷基氨基时的式(I)化合物,其中,更优选的是 R^1 表示氢原子时的式(I)化合物。 R^1 的优选取代位置为嘧啶环的 2 位。

[0033] 本发明中优选的另一组化合物为 R^2 表示被选自卤素原子、低级烷基、低级烷氧基和低级亚烷基二氧基的 1~3 个取代基取代的苯基时的式(I)化合物,其中,更优选 R^2 表示被选自卤素原子、低级烷基和低级亚烷基二氧基的 1 或 2 个取代基取代的苯基时的式(I)化合物,特别优选 R^2 为 4-氟苯基、2,4-二氟苯基、4-氯苯基、3-甲基苯基、2-氟-5-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、2-氟-4-甲氧基苯基或 2,3-亚甲基二氧基苯基时的式(I)化合物。

[0034] 本发明中优选的又一组化合物为 R^3 表示氢原子时的式(I)化合物。

[0035] 本发明中优选的又一组化合物为 R^4 表示取代或未取代的苯基时的式(I)化合物,其中,更优选 R^4 表示未取代的苯基或被选自卤素原子、低级烷基和低级烷氧基的 1 或 2 个取代基取代的苯基时的式(I)化合物,特别优选 R^4 为未取代的苯基、2-卤代苯基、2,6-二卤代苯基、2-低级烷基苯基、3-低级烷基苯基、3-低级烷氧基苯基或 2,5-二低级烷基苯基时的式(I)化合物。

[0036] 本发明中优选的又一组化合物为 Y 表示 $-\text{CH}_2-$ 时的式 (I) 化合物。

[0037] 本发明提供的上述式 (I) 化合物的代表例除了后述实施例中揭示的例子之外, 还例举如下。

[0038] 3-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲基氨基嘧啶基)]-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑、

[0039] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲基氨基嘧啶基)]异噁唑、

[0040] 4-[4-(2-二甲基氨基嘧啶基)]-3-(4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑、

[0041] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-[4-(2-二甲基氨基嘧啶基)]-3-(4-氟苯基)异噁唑、

[0042] 4-[4-(2-苄基氨基嘧啶基)]-3-(4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑、

[0043] 4-[4-(2-苄基氨基嘧啶基)]-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)异噁唑、

[0044] 4-[4-(2-乙酰氨基嘧啶基)]-3-(4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑、

[0045] 4-[4-(2-乙酰氨基嘧啶基)]-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)异噁唑、

[0046] 4-[4-(2-苯甲酰氨基嘧啶基)]-3-(4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑、

[0047] 4-[4-(2-苯甲酰氨基嘧啶基)]-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)异噁唑、

[0048] 3-(4-氟苯基)-5-(N-甲基-苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑、

[0049] 3-(4-氟苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰基-N-甲基氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑、

[0050] 5-(N-乙基-苯基乙酰氨基)-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑、

[0051] 5-[(2-氯苯基)乙酰基-N-乙基氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑、

[0052] 3-[4-(2-甲基吡啶基)]-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑、

[0053] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-[4-(2-甲基吡啶基)]-4-(4-嘧啶基)异噁唑、

[0054] 3-[2-(6-甲基吡啶基)]-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑、

[0055] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-[2-(6-甲基吡啶基)]-4-(4-嘧啶基)异噁唑、

[0056] 3-[2-(4-甲基吡啶基)]-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑、

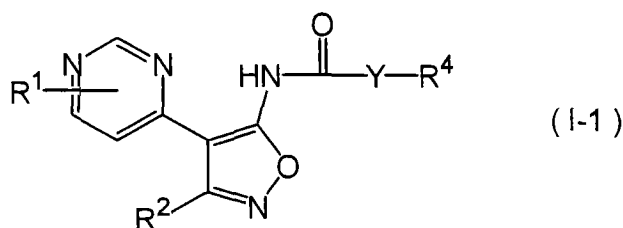
[0057] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-[2-(4-甲基吡啶基)]-4-(4-嘧啶基)异噁唑等。

[0058] 本发明的式 (I) 化合物根据情况可以以盐的形态存在, 其盐例如有: 与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸的盐; 与乙酸、草酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、对甲苯磺酸等有机酸的盐等, 其中, 优选制药学上可接受的盐。

[0059] 本发明的式 (I) 化合物例如可以通过下述方法 (a) 或 (b) 来制备。

[0060] 方法 (a): 上述式 (I) 中 R^3 表示氢原子时的化合物, 即, 下述式的化合物:

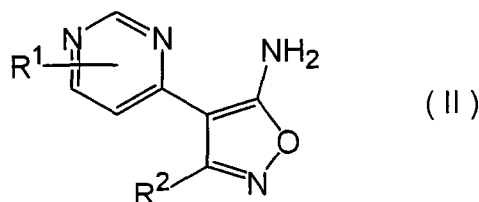
[0061]



[0062] 式中, R^1 、 R^2 、 R^4 和 Y 具有上述的定义,

[0063] 可以通过使下述式的化合物:

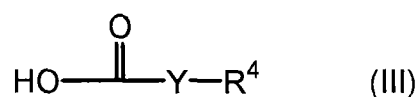
[0064]



[0065] 式中, R^1 和 R^2 具有上述的定义,

[0066] 与下述式的羧酸化合物或其反应性衍生物 (例如酰卤、酸酐、混合酸酐、活性酰胺、活性酯等) 反应制备。

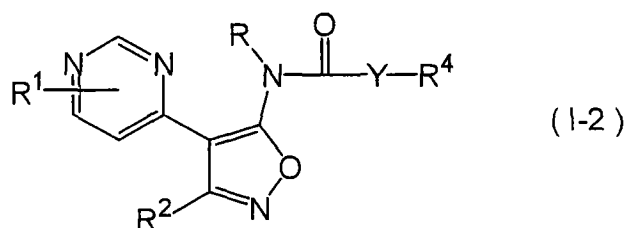
[0067]



[0068] 式中, R^4 和 Y 具有上述的定义。

[0069] 方法 (b): 上述式 (I) 中 R^3 表示低级烷基时的式 (I) 化合物, 即, 下述式的化合物:

[0070]



[0071] 式中, R^1 、 R^2 、 R^4 和 Y 具有上述的定义, R 表示低级烷基,

[0072] 可以通过将上述式 (I-1) 的化合物进行 N- 低级烷基化来制备。

[0073] 方法 (a) 中, 式 (III) 的羧酸化合物优选事先利用例如 1,1-羰基二咪唑 (CDI)、1,1-亚硫酸二咪唑等进行处理, 然后再变换为活性酰胺等反应性衍生物。使用酰基卤、例如酰基氯作为上述式 (III) 的羧酸化合物的反应性衍生物时, 该酰基卤可以事先利用例如咪唑和 DBU 等进行处理, 然后再变换为咪唑烷酮 (イミダゾリド) 等其它反应性衍生物。

[0074] 应说明的是, 上述式 (II) 的化合物中 R^1 表示氨基或低级烷基氨基时, 根据需要, 该氨基或该低级烷基氨基可以是事先利用适当的保护基进行保护的状态, 例如制成使用二碳酸二叔丁基酯 (BOC)、丙酮基丙酮、苄氧基羰基氯 (Z-氯) 等进行保护的状态, 反应结束后将该保护基脱离。

[0075] 上述式 (II) 的化合物与上述式 (III) 的羧酸化合物或其反应性衍生物的反应通常在惰性有机溶剂, 例如二噁烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷等醚类; 苯、甲苯、二甲苯等芳族烃类; 二氯甲烷、氯仿等卤代烃类; 二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等酰胺类; 二甲基亚砜等中, 根据需要在碱例如 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7-烯 (DBU)、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等存在下进行。反应温度通常适合在 0°C 至反应混合物的回流温度, 优选冰冷却下至 50°C 范围内的温度。

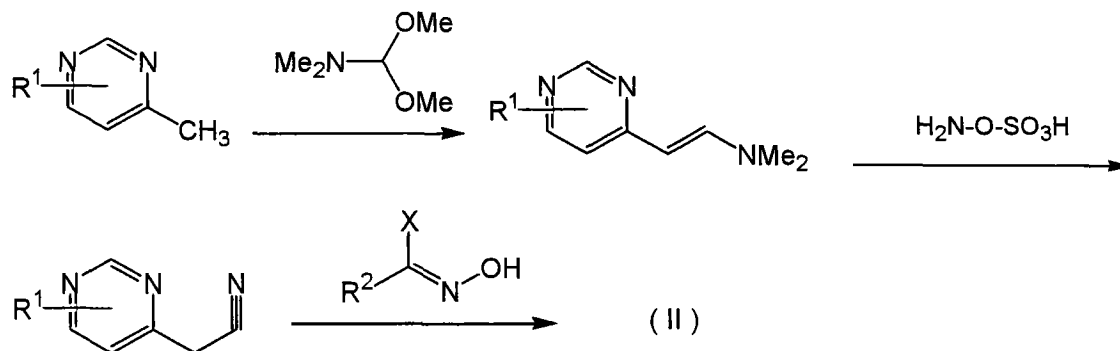
[0076] 通常每 1 摩尔式 (II) 的化合物中, 式 (III) 的羧酸化合物或其反应性衍生物可以在至少 1 摩尔、优选 1.5 ~ 10 摩尔、进一步优选 2 ~ 5 摩尔的范围内使用。另外, 通常每 1

摩尔式 (III) 的羧酸化合物或其反应性衍生物中, 碱的使用比例可以为至少 1 摩尔、优选 1 ~ 2 摩尔的范围。

[0077] 应说明的是, 作为起始物质使用的上述式 (II) 的化合物可以按照其本身已知的合成方法, 例如下述反应式 1 中所示的途径容易地合成。关于反应式 1 中的反应条件等细节请参照后述实施例 1 的 a) ~ c)。

[0078] 反应式 1:

[0079]



[0080] 式中, R^1 和 R^2 具有上述的定义、X 表示卤素原子。

[0081] 方法 (b) 中, 上述式 (I-1) 的化合物的 N-低级烷基化反应通常在惰性有机溶剂, 例如甲醇、乙醇、异丙醇等醇类; 二噁烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷等醚类; 苯、甲苯、二甲苯等芳族烃类; 二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等酰胺类; 二甲基亚砷等中, 在适当的碱例如氢氧化钠、碳酸钾、吡啶等存在下, 使低级烷基卤, 例如碘甲烷、溴乙烷、溴丙烷等反应。反应温度, 通常在 0℃ 至反应混合物的回流温度, 优选室温至 50℃ 范围内的温度。

[0082] 通常每 1 摩尔式 (I-1) 的化合物中, 低级烷基卤可以在至少 1 摩尔、优选 1.1 ~ 5 摩尔、进一步优选 1.2 ~ 4 摩尔的范围内使用。另外, 通常每 1 摩尔式 (I-1) 的化合物中, 碱的使用比例可以为至少 1 摩尔、优选 1 ~ 5 摩尔的范围。

[0083] 按照上述方法制备的本发明的式 (I) 化合物可以通过其本身已知的手段, 例如重结晶、柱层析、薄层色谱等方法, 从反应混合物中分离、纯化。

[0084] 本发明的由式 (D) 所示的嘧啶基异噁唑衍生物或其制药学上可接受的盐既具有优异的 P38MAP 激酶抑制作用又可以减轻副作用, 对处置或预防人、其他哺乳动物的下述的与 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、COX-II 等相关的疾病有效, 所述疾病例如: 急性炎症、慢性炎症、类风湿性关节炎、变形性膝关节症、痛风、炎症性肠疾病、节段性肠炎、溃疡性大肠炎、胃炎、结肠息肉、大肠癌、结肠癌、哮喘、支气管炎、支气管哮喘、过敏性鼻炎、急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病、肺纤维变性、充血性心脏病、局部缺血性心脏病、心肌梗死、动脉硬化、高血压、心绞痛、早老性痴呆、再灌注损伤、血管炎、脑血管障碍、脑膜炎、多发性大脑硬化、骨质疏松症、骨硬化、贝切特氏病、骨转移、多发性骨髓瘤、急性感染、内毒素休克、败血症、毒素性休克综合征、结核、弥散性血管内凝血病、银屑病、特应性皮炎、肝硬化、肾纤维变性、恶病质、艾滋病、恶性肿瘤、自体免疫疾病、糖尿病、巨大淋巴结增生症、肾小球膜细胞增殖性肾炎、子宫内膜异位、早产等。

[0085] 本发明的式 (I) 化合物所具有的 TNF- α 生成抑制作用、本发明的式 (I) 化合物在血液中的代谢消失速度和本发明的式 (I) 化合物所具有的 P38MAP 激酶抑制作用可以通过下述实验显示。

[0086] (1) TNF- α 生成抑制作用的测定:

[0087] 将来自人的培养细胞 THP-1 (购自大日本制药) 悬浮在 RPMI 1640 培养基 (含有 10% 胎牛血清、100 单位 /mL 青霉素) (1×10^5 细胞 /mL) 中。在培养用 24 孔板上接种 1.6mL THP-1 细胞悬浮液, 再加入溶解于 RPMI 1640 培养基的 0.2mL 受试物质和 0.2mL $10 \mu\text{g/mL}$ 浓度的 LPS (E. coli 055: 来自 B5、溶解于 RPMI 1640 培养基、Difco), 然后在 37°C 、5% CO_2 条件下培养 2 小时。离心 ($500 \times g$ 、5 分钟), 利用 ELISA (酶联免疫吸附测定, Amersham Biosciences, TNF- α Human, ELISABiotrak System) 法测定得到的上清液, 进行 TNF- α 的定量。各受试物质的 50% 抑制浓度 (IC_{50}) 如下求出。首先, 通过下式求出各种浓度下的 TNF- α 的生成抑制率 (%)。

[0088]

$$\left(1 - \frac{\text{使用各受试物质时的 TNF-}\alpha\text{量}}{\text{对照实验中的 TNF-}\alpha\text{量}} \right) \times 100$$

[0089] 由该式得到的 TNF- α 的生成抑制率 (%) 和此时的受试物质浓度通过 Prism 4 for Windows Ver 4.02 (Graph Pad Software, Inc) 计算, 算出 IC_{50} 值。其结果与下述 (2) 化合物代谢速度的测定结果一起如后述表 A 所示。

[0090] (2) 化合物的代谢速度的测定:

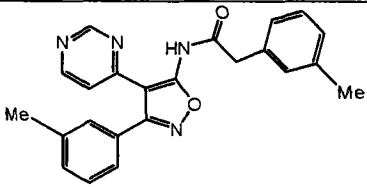
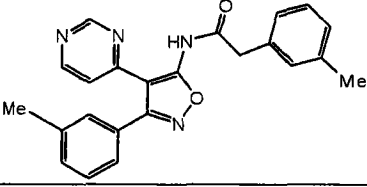
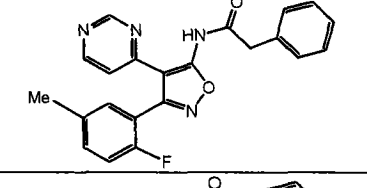
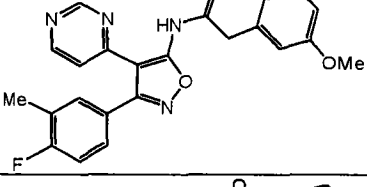
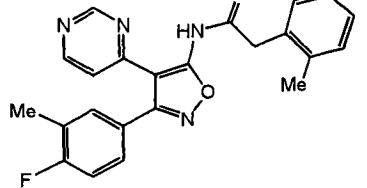
[0091] 向含有 NADPH 生成物 (含有 3.3mmol/L MgCl_2 、 3.3mmol/L 葡萄糖-6-磷酸酯、 1.3mmol/L $\beta\text{-NADP}^+$ 和 0.4 单位 /mL 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶) 的磷酸钾缓冲液 (50mmol/L , $\text{pH}7.4$) 中添加化合物 (此时, 使终浓度为 $1 \mu\text{mol/L}$), 在 37°C 下温育 2 分钟。温育后, 添加人肝脏 S9 (人肝脏细胞破碎液在 $9000 \times g$ 下离心而得到的上清液组分) 的磷酸钾缓冲液悬浮液, 使终浓度为 0.5mg 蛋白 /mL。将该反应混合液在 37°C 下温育 5 分钟, 然后添加反应混合液的 4 倍容积的乙腈, 混合、冰冷却。冰冷却后离心 ($2000 \times g$ 、10 分钟), 采集上清液的一部分, 利用 LC/MS/MS 进行分析, 算出反应溶液中的未变化体的残留率。其结果与上述 (1) 的 TNF- α 生成抑制作用的测定结果一起如下述表 A 所示。

[0092] 表 A

[0093]

化合物	结构式	TNF- α 生成抑制作用 (IC ₅₀ 值:nM)	代谢速度 (未变化体残留率:%)
实施例 5		36.1	5.8
实施例 13		67.9	16.1
实施例 61		48.7	53.1
实施例 105		32.1	20.4
实施例 121		139	46.6
实施例 174		28.5	24.1
实施例 201		36.7	21.2
实施例 202		49.2	43.6

[0094]

实施例 214		13.4	59.9
实施例 215		152	38.5
实施例 224		90.5	39.8
实施例 253		52.6	33.1
实施例 257		13.7	52.6

[0095] (3) P38MAP 激酶抑制活性的测定：

[0096] 使用人 P38MAP 激酶在大杆菌中表达的重组蛋白作为酶源，使用 10 μg/mL 髓鞘碱性蛋白 (MBP) 作为底物。温育缓冲液使用 50mmol/L HEPES、20mmol/L MgCl₂、0.2mmol/L Na₃VO₄、1mmol/L 二硫苏糖醇 (DTT)、pH7.4。利用 ELISA 法测定 P38MAP 激酶引起的 MBP 的磷酸化。温育温度和时间分别为：25℃下预温育 15 分钟、25℃下温育 60 分钟。各化合物的浓度为 1nmol/L ~ 10 μmol/L，使用 1% DMSO 作为载体。测定结果如下述表 B 所示。

[0097] 表 B

[0098]

化合物	对 P38MAP 激酶 α 的 IC ₅₀ 值 (nM)
-----	---

[0099]

实施例 13	19.0
实施例 201	9.32

[0100] 因此，本发明的式 (I) 表示的嘧啶基异噁唑衍生物或其制药学上可接受的盐作为既具有优异的作用代谢速度又快的 P38MAP 激酶抑制剂，作为用于人或人以外的哺乳物的疾病的治疗、处置、疾病预防等药品，可以对患者口服或肠道外给药（例如肌肉注射、静脉注射、直肠给药、经皮给药等）。

[0101] 本发明的化合物作为药品使用时，根据其用途，可以与无毒性的添加剂一起制成下述任一种制剂形态：固体形态（例如片剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、颗粒剂、散剂、细粒剂、丸剂、糖锭等）、半固体形态（例如栓剂、软膏等）或液体形态（例如注射剂、乳剂、悬浮液、洗

液、喷雾剂等)。上述制剂中可使用的无毒性添加物例如有:淀粉、明胶、葡萄糖、乳糖、果糖、麦芽糖、碳酸镁、滑石粉、硬脂酸镁、甲基纤维素、羧甲基纤维素或其盐、阿拉伯树胶、聚乙二醇、对羟基苯甲酸烷基酯、糖浆、乙醇、丙二醇、凡士林、聚乙二醇、甘油、氯化钠、亚硫酸钠、磷酸钠、柠檬酸等。该制剂还可以含有治疗学上有效的其它药物。

[0102] 该制剂中本发明的化合物的含量根据其剂型而不同,通常,固体和半固体形态时优选为 0.1 ~ 50% 重量的范围内,液体形态时优选为 0.05 ~ 10% 重量的范围内。

[0103] 本发明的化合物的给药量可以根据对象为以人为代表的恒温动物的种类、年龄、体重、给药途径、症状的轻重、医师的诊断等可广范围地改变,一般来说,每日给药量可以在 0.02 ~ 20mg/kg、优选 0.2 ~ 8mg/kg 的范围内。但是,根据患者症状的轻重、医师的诊断等,当然可以给予低于上述范围下限的量或高于上限的量。上述给药量可以每日给药 1 次或分数次给药。

[0104] 实施例

[0105] 以下,通过实施例和制剂例更具体地说明本发明。

[0106] 实施例 1

[0107] 3-(4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0108] a:二甲基-[(E)-2-(4-嘧啶基)乙烯基]胺的合成

[0109] 将 10g 4-甲基嘧啶与 38g N, N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMFDMA) 和 46.6g DMF 的混合物在 140℃ 密封管中搅拌 24 小时。将反应溶液冷却,然后减压下馏去溶剂,得到 15.08g (收率:95%) 茶色结晶的标题化合物。

[0110] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.73 (bs, 1H), 8.22 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 12.9\text{Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J = 5.5\text{Hz}$, 12.9Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 12.9\text{Hz}$, 1H), 2.96 (s, 6H)。

[0111] b:4-嘧啶基乙腈的合成

[0112] 向 5g 二甲基-[(E)-2-(4-嘧啶基)乙烯基]胺的 70mL 水溶液中加入 9.48g 羟胺-O-磺酸, 50℃ 下搅拌 30 分钟。冰冷却下向反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,使溶液呈碱性,然后用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯萃取液,然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用 30g 硅胶柱层析(洗脱溶剂,氯仿:甲醇 = 30 : 1)纯化,得到 1.56g (收率:39%) 淡黄色结晶的标题化合物。

[0113] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.21 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.80 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 3.93 (s, 2H)。

[0114] c:5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑的合成

[0115] 将 2.50g 甲醇钠溶解于 50mL 甲醇中,滴入 5g 4-嘧啶基乙腈的 50mL THF 溶液,然后室温下搅拌 30 分钟。接着,滴入 7.29g 4-氟苯甲酰氯 (4-フルオロベンズヒドロキシモイルクロリド) 的 50mL 甲醇溶液,然后室温下搅拌 7 小时。减压下馏去反应溶液中的溶剂,然后加水、滤取析出的残余物,水洗后减压下干燥。将所得残余物用 80g 硅胶柱层析(洗脱溶剂,氯仿:甲醇 = 50 : 1 ~ 30 : 1)纯化,用乙醚洗涤,得到 7.86g (收率:73%) 淡灰色结晶的标题化合物。

[0116] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.03 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.49 (m, 2H), 7.24 ~ 7.18 (m, 2H), 6.88 (bs, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H)。

[0117] Mass, m/e : 256 (M^+), 111 (base)。

[0118] d:3-(4- 氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑的合成

[0119] 将 0.43g 咪唑和 1.9g DBU 溶解于 40mL THF 中,冰冷却搅拌下,滴入 0.97g 苯乙酰氯,然后室温下搅拌 20 分钟。随后,滴入 0.8g 5-氨基-3-(4- 氟苯基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑的 40mL THF 溶液,然后室温下搅拌 6 小时。减压下馏去反应溶液中的溶剂,加水,用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥有机层,然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用 40g 硅胶柱层析(洗脱溶剂,氯仿: 甲醇= 100 : 1) 纯化,然后用乙醚洗涤,得到 0.77g(收率 :66%) 无色结晶的标题化合物。

[0120] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.39(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.36(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.38(m, 7H), 7.20(t, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 6.73(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.94(s, 2H)。

[0121] Mass, m/e :374 (M^+), 240 (base)。

[0122] 实施例 2

[0123] 3-(4- 氟苯基)-5-[(2- 氟苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0124] 向 0.12g 2'- 氟苯基乙酸的 5mL THF 溶液中加入 0.126g CDI, 室温下搅拌 1 小时。接着,加入 0.237g DBU 与 0.1g 5-氨基-3-(4- 氟苯基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑的 5mL THF 溶液, 室温下搅拌 11 小时。减压下馏去反应溶液中的溶剂,加水用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥有机层,然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用 15g 硅胶柱层析(洗脱溶剂,氯仿: 甲醇= 100 : 1) 纯化,然后用乙醚·己烷洗涤,得到 0.090g(收率 :59%) 无色结晶的标题化合物。

[0125] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.57(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.39(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.40(m, 4H), 7.30 ~ 7.17(m, 4H), 6.76(dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 3.97(s, 2H)。

[0126] Mass, m/e :392 (M^+), 109 (base)。

[0127] 以下,与实施例 2 进行同样地操作,合成实施例 3 ~ 43 的化合物。

[0128] 实施例 3

[0129] 3-(4- 氟苯基)-5-[(3- 氟苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0130] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.42(bs, 1H), 8.66(s, 1H), 8.39(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 ~ 7.43(m, 3H), 7.22 ~ 7.18(m, 3H), 7.15 ~ 7.12(m, 2H), 6.76(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.94(s, 2H)。

[0131] Mass, m/e :392 (M^+), 109 (base。)

[0132] 实施例 4

[0133] 3-(4- 氟苯基)-5-[(4- 氟苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0134] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.40(bs, 1H), 8.65(s, 1H), 8.40(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.48 ~ 7.44(m, 2H), 7.39 ~ 7.36(m, 2H), 7.22 ~ 7.13(m, 4H), 6.76(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.91(s, 2H)。

[0135] Mass, m/e :392 (M^+), 109 (base)。

[0136] 实施例 5

[0137] 5-[(2- 氯苯基) 乙酰氨基]-3-(4- 氟苯基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0138] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.45(bs, 1H), 8.54(s, 1H), 8.38(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.55 ~ 7.38(m, 6H), 7.20(t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.75(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 4.06(s, 2H)。

[0139] Mass, m/e :408 (M^+), 240 (base)。

[0140] 实施例 6

[0141] 5-[(3-氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0142] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.42 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.38 (m, 5H), 7.29 (dt, $J = 1.9\text{Hz}$, 6.6Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.77 (dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.92 (s, 2H)。

[0143] Mass, m/e : 408 (M^+), 240 (base)。

[0144] 实施例 7

[0145] 5-[(4-氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0146] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.39 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.42 (m, 4H), 7.35 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.21 (t, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 6.77 (dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 3.92 (s, 2H)。

[0147] Mass, m/e : 408 (M^+), 240 (base)。

[0148] 实施例 8

[0149] 5-[(2-溴苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0150] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.42 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.72 (dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.7Hz, 1H), 7.50 ~ 7.43 (m, 4H), 7.37 ~ 7.31 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.75 (dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 4.09 (s, 2H)。

[0151] Mass, m/e : 454 (M^+), 240 (base)。

[0152] 实施例 9

[0153] 5-[(2-碘苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0154] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.38 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.52 ~ 7.43 (m, 4H), 7.24 ~ 7.13 (m, 3H), 6.75 (dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 4.10 (s, 2H)。

[0155] Mass, m/e : 500 (M^+), 240 (base)。

[0156] 实施例 10

[0157] 3-(4-氟苯基)-5-[(2,5-二氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0158] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.62 (bs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.46 (m, 2H), 7.23 ~ 7.06 (m, 5H), 6.79 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.94 (s, 2H)。

[0159] Mass, m/e : 410 (M^+), 240 (base)。

[0160] 实施例 11

[0161] 5-[(2,6-二氟苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0162] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.65 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J = 5.2\text{Hz}$, 8.6Hz, 2H), 7.45 ~ 7.36 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.04 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 6.79 (dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.02 (s, 2H)。

[0163] Mass, m/e : 410 (M^+), 240 (base)。

[0164] 实施例 12

[0165] 5-[(2-氯-4-氟苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0166] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.48 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 ~ 7.43 (m, 4H), 7.30 ~ 7.18 (m, 2H), 7.12 (dt, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$,

5. 4Hz, 1H), 4. 04 (s, 2H)。

[0167] Mass, m/e :426 (M^+), 240 (base)。

[0168] 实施例 13

[0169] 5-[(2-氯-6-氟苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0170] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11. 55 (s, 1H), 8. 64 (s, 1H), 8. 40 (d, $J = 5. 7\text{Hz}$, 1H), 7. 51 ~ 7. 45 (m, 2H), 7. 43 ~ 7. 34 (m, 2H), 7. 26 ~ 7. 13 (m, 3H), 6. 78 (dd, $J = 1. 3\text{Hz}$, 5. 7Hz, 1H), 4. 14 (s, 2H)。

[0171] Mass, m/e :426 (M^+), 240 (base)。

[0172] 实施例 14

[0173] 5-[(2,4-二氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0174] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11. 47 (s, 1H), 8. 71 (s, 1H), 8. 42 (d, $J = 5. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 54 (d, $J = 1. 9\text{Hz}$, 1H), 7. 48 (dd, $J = 5. 4\text{Hz}$, 8. 9Hz, 2H), 7. 43 ~ 7. 35 (m, 2H), 7. 21 (t, $J = 8. 9\text{Hz}$, 2H), 6. 79 (dd, $J = 5. 6\text{Hz}$, 1H), 4. 04 (s, 2H)。

[0175] Mass, m/e :442 (M^+), 240 (base)。

[0176] 实施例 15

[0177] 5-[(3,4-二氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0178] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11. 44 (s, 1H), 8. 78 (s, 1H), 8. 43 (d, $J = 5. 7\text{Hz}$, 1H), 7. 54 ~ 7. 51 (m, 2H), 7. 48 (dd, $J = 5. 2\text{Hz}$, 8. 7Hz, 2H), 7. 27 ~ 7. 19 (m, 3H), 6. 79 (dd, $J = 1. 4\text{Hz}$, 5. 7Hz, 1H), 3. 91 (s, 2H)。

[0179] Mass, m/e :442 (M^+), 240 (base)。

[0180] 实施例 16

[0181] 5-[(2,6-二氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0182] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11. 49 (s, 1H), 8. 62 (s, 1H), 8. 41 (d, $J = 5. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 49 (t, $J = 7. 5\text{Hz}$, 4H), 7. 37 (dd, $J = 7. 3\text{Hz}$, 8. 5Hz, 1H), 7. 2 ~ 7. 1 (t, $J = 8. 5\text{Hz}$, 2H), 6. 79 (dd, $J = 1. 5\text{Hz}$, 5. 6Hz, 1H), 4. 33 (s, 2H)。

[0183] Mass, m/e :442 (M^+), 240 (base)。

[0184] 实施例 17

[0185] 3-(4-氟苯基)-5-[(2-甲氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0186] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11. 34 (s, 1H), 8. 46 (s, 1H), 8. 35 (d, $J = 5. 5\text{Hz}$, 1H), 7. 49 ~ 7. 42 (m, 3H), 7. 34 (dd, $J = 1. 7\text{Hz}$, 7. 5Hz, 1H), 7. 19 (t, $J = 8. 6\text{Hz}$, 2H), 7. 09 (dt, $J = 1. 0\text{Hz}$, 7. 5Hz, 1H), 6. 99 (d, $J = 8. 6\text{Hz}$, 1H), 6. 72 (dd, $J = 1. 3\text{Hz}$, 5. 5Hz, 1H), 3. 88 (s, 2H), 3. 81 (s, 3H)。

[0187] Mass, m/e :404 (M^+), 148 (base)。

[0188] 实施例 18

[0189] 5-[(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0190] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11. 41 (s, 1H), 8. 60 (d, $J = 1. 3\text{Hz}$, 1H), 8. 37 (d, $J = 5. 5\text{Hz}$, 1H), 7. 49 ~ 7. 43 (m, 2H), 7. 40 (t, $J = 7. 9\text{Hz}$, 1H), 7. 20 (t, $J = 8. 7\text{Hz}$, 2H), 7. 00 ~ 6. 93 (m, 3H), 6. 73 (dd, $J = 1. 3\text{Hz}$, 5. 5Hz, 1H), 3. 90 (s, 2H), 3. 84 (s, 3H)。

[0191] Mass, m/e :404 (M^+), 240 (base)。

[0192] 实施例 19

[0193] 5-[(4-甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0194] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.38(s, 1H), 8.57(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.49 ~ 7.43(m, 2H), 7.31(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.20(t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.00(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 6.74(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 3.87(s, 2H), 3.86(s, 3H)。

[0195] Mass, m/e :404(M^+), 148(base)。

[0196] 实施例 20

[0197] 5-[(2-乙氧基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0198] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.33(bs, 1H), 8.43(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.34(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.48 ~ 7.40(m, 3H), 7.34(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 7.22 ~ 7.16(m, 2H), 7.07(dt, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.7Hz, 1H), 6.97(d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.71(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 4.03(q, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.88(s, 2H), 1.32(t, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0199] Mass, m/e :418(M^+), 240(base)。

[0200] 实施例 21

[0201] 5-[(3-乙氧基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0202] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.41(bs, 1H), 8.61(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.48 ~ 7.43(m, 2H), 7.27(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.22 ~ 7.16(m, 2H), 6.97 ~ 6.92(m, 3H), 6.73(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 4.05(q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 3.88(s, 2H), 1.41(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0203] Mass, m/e :418(M^+), 162(base)。

[0204] 实施例 22

[0205] 3-(4-氟苯基)-5-[(2-丙氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0206] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.33(bs, 1H), 8.42(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.34(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.47 ~ 7.41(m, 3H), 7.34(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 7.21 ~ 7.16(m, 2H), 7.07(dt, $J = 0.8\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 6.97(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.71(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.92 ~ 3.88(m, 4H), 3.88(s, 2H), 1.72(dt, $J = 7.3\text{Hz}$, 13.8Hz, 2H), 0.92(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0207] Mass, m/e :432(M^+), 107(base)。

[0208] 实施例 23

[0209] 3-(4-氟苯基)-5-[(3-丙氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0210] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.42(bs, 1H), 8.61(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.47 ~ 7.44(m, 2H), 7.37(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.21 ~ 7.17(m, 2H), 6.98 ~ 6.94(m, 3H), 6.73(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.94(t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.88(s, 2H), 1.85 ~ 1.76(m, 2H), 1.02(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0211] Mass, m/e :432(M^+), 240(base)。

[0212] 实施例 24

[0213] 3-(4-氟苯基)-5-[(2-异丙氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0214] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.31(bs, 1H), 8.39(d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 8.34(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.48 ~ 7.40(m, 3H), 7.33(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 7.7Hz, 1H), 7.20 ~ 7.16(m, 2H), 7.02(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.97(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.70(dd, $J = 1.0\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 4.55(m, $J = 6.2\text{Hz}$,

1H), 3.85 (s, 2H), 1.24 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 6H)。

[0215] Mass, m/e : 432 (M^+), 134 (base)。

[0216] 实施例 25

[0217] 3-(4-氟苯基)-5-[(3-异丙氧基苯基)乙酰氨基]-4-(嘧啶基)异噁唑

[0218] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.43 (bs, 1H), 8.63 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 ~ 7.43 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.22 ~ 7.16 (m, 2H), 6.96 ~ 6.92 (m, 3H), 6.72 (dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.58 (m, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 2H), 1.33 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 6H)。

[0219] Mass, m/e : 432 (M^+), 240 (base)。

[0220] 实施例 26

[0221] 5-[(2,3-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0222] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.47 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.49 ~ 7.43 (m, 2H), 7.23 ~ 7.16 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 8.3Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 7.7Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。

[0223] Mass, m/e : 434 (M^+), 178 (base)。

[0224] 实施例 27

[0225] 5-[(2,5-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0226] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.35 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J = 5.2\text{Hz}$, 8.7Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.97 ~ 6.89 (m, 3H), 6.73 (dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)。

[0227] Mass, m/e : 434 (M^+), 178 (base)。

[0228] 实施例 28

[0229] 5-[(3,5-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0230] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.45 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.49 ~ 7.43 (m, 2H), 7.23 ~ 7.17 (m, 2H), 6.74 (dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 2H), 6.51 (t, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.81 (s, 6H)。

[0231] Mass, m/e : 434 (M^+), 178 (base)。

[0232] 实施例 29

[0233] 3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)-5-[(3,4,5-三甲氧基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[0234] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.38 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.44 (m, 2H), 7.24 ~ 7.17 (m, 2H), 6.75 (dd, $J = 1.0\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.86 (s, 3H)。

[0235] Mass, m/e : 464 (M^+), 208 (base)。

[0236] 实施例 30

[0237] 3-(4-氟苯基)-5-[(2-甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0238] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.35 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.48 ~ 7.30 (m, 6H), 7.19 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)。

[0239] Mass, m/e :388 (M^+), 240 (base)。

[0240] 实施例 31

[0241] 3-(4-氟苯基)-5-[(3-甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0242] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.37(bs, 1H), 8.48(s, 1H), 8.36(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.45(dd, $J = 5.4\text{Hz}$, 8.5Hz, 2H), 7.37(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.27(s, 1H), 7.21 ~ 7.17(m, 4H), 6.73(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.88(s, 2H), 2.39(s, 3H)。

[0243] Mass, m/e :388 (M^+), 240 (base)。

[0244] 实施例 32

[0245] 5-[(2,5-二甲基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0246] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.32(s, 1H), 8.39(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.35(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.49 ~ 7.43(m, 2H), 7.23 ~ 7.14(m, 5H), 6.72(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.88(s, 2H), 2.39(s, 3H), 2.31(s, 3H)。

[0247] Mass, m/e :402 (M^+), 240 (base)。

[0248] 实施例 33

[0249] 5-[(3,5-二甲基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0250] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.36(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.36(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.49 ~ 7.43(m, 2H), 7.20(t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.08(s, 1H), 7.00(s, 2H), 6.73(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 3.84(s, 2H), 2.35(s, 6H)。

[0251] Mass, m/e :402 (M^+), 283 (base)。

[0252] 实施例 34

[0253] 3-(4-氟苯基)-5-[(2-硝基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0254] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.67(s, 1H), 8.89(bs, 1H), 8.89(s, 1H), 8.44(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 8.20(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.72(dt, $J = 1.5\text{Hz}$, 7.7Hz, 1H), 7.59(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 7.53 ~ 7.47(m, 2H), 7.22(t, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.80(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.31(s, 2H)。

[0255] Mass m/e :419 (M^+), 240 (base)。

[0256] 实施例 35

[0257] 3-(4-氟苯基)-5-[(4-硝基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0258] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.57(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.45(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 8.29(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.59(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.52 ~ 7.46(m, 2H), 7.25 ~ 7.20(m, 2H), 6.82(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 4.10(s, 2H)。

[0259] Mass, m/e :419 (M^+), 240 (base)。

[0260] 实施例 36

[0261] 3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)-5-[(2-三氟甲基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[0262] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.38(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.39(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.82(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.67(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.61 ~ 7.53(m, 2H), 7.50 ~ 7.44(m, 2H), 7.20(t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.76(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 4.12(s, 2H)。

[0263] Mass, m/e :442 (M^+), 240 (base)。

[0264] 实施例 37

[0265] 3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)-5-[(3-三氟甲基苯硫基)乙酰氨基]异噁唑

[0266] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.47(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.41(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.74 ~ 7.68(m, 2H), 7.57 ~ 7.45(m, 4H), 7.25 ~ 7.18(m, 2H), 6.78(dd, $J = 1.3\text{Hz}, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.99(s, 2H)。

[0267] Mass, m/e :474 (M^+), 240 (base)。

[0268] 实施例 38

[0269] 3-(4-氟苯基)-5-(2-苯基丙酰基氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0270] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.40(bs, 1H), 8.57(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.35(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.38(m, 7H), 7.19(t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.72(dd, $J = 1.4\text{Hz}, 5.6\text{Hz}$, 1H), 3.93(q, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 1.68(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0271] Mass, m/e :388 (M^+), 240 (base)。

[0272] 实施例 39

[0273] 3-(4-氟苯基)-5-(2-甲基-2-苯基丙酰基氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0274] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.32(s, 1H), 8.43(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.33(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.52 ~ 7.42(m, 6H), 7.41 ~ 7.36(m, 1H), 7.19(t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.70(dd, $J = 1.4\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$, 1H), 1.74(s, 6H)。

[0275] Mass, m/e :402 (M^+), 240 (base)。

[0276] 实施例 40

[0277] 3-(4-氟苯基)-5-[2-(4-异丁基苯基)丙酰基氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0278] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.42(s, 1H), 8.62(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.46(dd, $J = 5.4\text{Hz}, 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.31(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.22(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.18(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 6.72(dd, $J = 1.4\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.89(q, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 2.51(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 1.94 ~ 1.82(m, 1H), 1.66(d, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 0.89(dd, $J = 3.9\text{Hz}, 6.6\text{Hz}$, 6H)。

[0279] Mass, m/e :444 (M^+), 240 (base)。

[0280] 实施例 41

[0281] 3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)-5-[(2-噻吩基)乙酰氨基]异噁唑

[0282] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.62(bs, 1H), 8.68(s, 1H), 8.39(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.47(dd, $J = 5.4\text{Hz}, 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.42(dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.22 ~ 7.14(m, 4H), 6.76(dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.6\text{Hz}$, 1H), 4.13(s, 2H)。

[0283] Mass, m/e :380 (M^+), 240 (base)。

[0284] 实施例 42

[0285] 3-(4-氟苯基)-5-{[5-(3-甲基异噁唑基)]乙酰氨基}-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0286] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.96(bs, 1H), 9.13(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.46(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.49(dd, $J = 5.4\text{Hz}, 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.22(t, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 6.81(dd, $J = 1.4\text{Hz}, 5.6\text{Hz}$, 1H), 6.21(s, 1H), 4.09(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

[0287] Mass, m/e :379 (M^+), 240 (base)。

[0288] 实施例 43

[0289] 3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)-5-[(3-噻吩基)乙酰氨基]异噁唑

[0290] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.44(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.40(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.44(m, 3H), 7.37 ~ 7.35(m, 1H), 7.20(t, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.13(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H),

6.76 (dd, $J = 1.2\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.97 (s, 2H)。

[0291] Mass, m/e : 380 (M^+), 240 (base)。

[0292] 以下, 与实施例 1 和实施例 2 进行同样地操作, 合成实施例 44 ~ 299 的化合物。

[0293] 实施例 44

[0294] 3- 苯基 -5-(苯基乙酰氨基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0295] a: 5- 氨基 -3- 苯基 -4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0296] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.99 (d, $J = 1.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.35 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.29 (bs, 2H), 7.59 ~ 7.50 (m, 5H), 6.56 (dd, $J = 1.4\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$)。

[0297] Mass, m/e : 238 (M^+), 77 (base)。

[0298] b: 3- 苯基 -5-(苯基乙酰氨基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0299] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.42 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.53 ~ 7.39 (m, 10H), 6.73 (dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.94 (s, 2H)。

[0300] Mass, m/e : 356 (M^+), 222 (base)。

[0301] 实施例 45

[0302] 5-[(2- 氯苯基) 乙酰氨基]-3- 苯基 -4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0303] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.47 (bs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.54 ~ 7.39 (m, 9H), 6.75 (dd, $J = 0.8\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.06 (s, 2H)。

[0304] Mass, m/e : 390 (M^+), 222 (base)。

[0305] 实施例 46

[0306] 5-[(2,6- 二氯苯基) 乙酰氨基]-3- 苯基 -4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0307] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.50 (bs, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.55 ~ 7.46 (m, 7H), 7.35 (dd, $J = 7.3\text{Hz}, 8.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.79 (dd, $J = 1.6\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.32 (s, 2H)。

[0308] Mass, m/e : 424 (M^+), 222 (base)。

[0309] 实施例 47

[0310] 5-[(3- 甲基苯基) 乙酰氨基]-3- 苯基 -4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0311] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.41 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.56 ~ 7.44 (m, 5H), 7.40 ~ 7.36 (m, 1H), 7.28 ~ 7.18 (m, 3H), 6.74 (dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.90 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[0312] Mass, m/e : 370 (M^+), 77 (base)。

[0313] 实施例 48

[0314] 5-[(2,5- 二甲基苯基) 乙酰氨基]-3- 苯基 -4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0315] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.35 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 1.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.33 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.56 ~ 7.44 (m, 5H), 7.40 ~ 7.36 (m, 1H), 7.21 ~ 7.16 (m, 2H), 6.74 (dd, $J = 1.4\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.88 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

[0316] Mass, m/e : 384 (M^+), 222 (base)。

[0317] 实施例 49

[0318] 3-(3- 氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0319] a: 5- 氨基 -3-(3- 氟苯基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0320] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.03 (d, $J = 1.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.33 (d, $J = 5.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.53 ~

7.46(m, 1H), 7.31(dt, $J = 1.3\text{Hz}, 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.28 ~ 7.21(m, 3H), 6.92 ~ 6.82(bs, 2H), 6.71(dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.7\text{Hz}, 1\text{H}$)。

[0321] Mass, m/e : 256 (M^+), 111 (base)。

[0322] b: 3-(3-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0323] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.40(s, 1H), 8.52 ~ 8.47(bs, 1H), 8.37(d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.52 ~ 7.39(m, 6H), 7.28 ~ 7.17(m, 3H), 6.74(dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.94(s, 2H)。

[0324] Mass, m/e : 374 (M^+), 91 (base)。

[0325] 实施例 50

[0326] 3-(3-氟苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0327] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.58(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.40(d, $J = 5.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.52 ~ 7.39(m, 3H), 7.29 ~ 7.17(m, 5H), 6.77(dd, $J = 1.3\text{Hz}, 5.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.97(s, 2H)。

[0328] Mass, m/e : 392 (M^+), 109 (base)。

[0329] 实施例 51

[0330] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0331] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.46(s, 1H), 8.57 ~ 8.52(bs, 1H), 8.39(d, $J = 5.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.55 ~ 7.38(m, 5H), 7.28 ~ 7.18(m, 3H), 6.76(dd, $J = 1.3\text{Hz}, 5.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.07(s, 2H)。

[0332] Mass, m/e : 408 (M^+), 240 (base)。

[0333] 实施例 52

[0334] 3-(2-氯苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0335] a: 5-氨基-3-(2-氯苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0336] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.00(d, $J = 1.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.29(d, $J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.58 ~ 7.40(m, 4H), 6.92(bs, 2H), 6.41(dd, $J = 1.3\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}$)。

[0337] Mass, m/e : 272 (M^+), 237 (base)。

[0338] b: 3-(2-氯苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0339] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.50(s, 1H), 8.47(bs, 1H), 8.33(d, $J = 5.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.55 ~ 7.40(m, 9H), 6.46(dd, $J = 1.3\text{Hz}, 5.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.95(s, 2H)。

[0340] Mass, m/e : 390 (M^+), 91 (base)。

[0341] 实施例 53

[0342] 3-(2-氯苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0343] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.67(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.36(d, $J = 5.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.56 ~ 7.40(m, 5H), 7.29 ~ 7.18(m, 3H), 6.49(dd, $J = 1.3\text{Hz}, 5.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.98(s, 2H)。

[0344] Mass, m/e : 408 (M^+), 109 (base)。

[0345] 实施例 54

[0346] 3-(2-氯苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0347] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.55(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.35(d, $J = 5.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.56 ~ 7.38(m, 8H), 6.49(dd, $J = 1.3\text{Hz}, 5.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.08(s, 2H)。

[0348] Mass, m/e : 424 (M^+), 256 (base)。

[0349] 实施例 55

[0350] 3-(3-氯苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0351] a:5-氨基-3-(3-氯苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0352] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.03(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.34(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.56 ~ 7.50(m, 2H), 7.45(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.41(dt, $J = 1.5\text{Hz}$, 7.5Hz, 1H), 6.88(bs, 2H), 6.69(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H)。

[0353] Mass, m/e : 272(M^+), 127(base)。

[0354] b:3-(3-氯苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0355] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.40(s, 1H), 8.50(bs, 1H), 8.38(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.55 ~ 7.32(m, 9H), 6.73(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 3.94(s, 2H)。

[0356] Mass, m/e : 390(M^+), 91(base)。

[0357] 实施例 56

[0358] 3-(3-氯苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0359] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.59(s, 1H), 8.62(bs, 1H), 8.41(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 ~ 7.34(m, 6H), 7.29 ~ 7.17(m, 2H), 6.76(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 3.97(s, 2H)。

[0360] Mass, m/e : 408(M^+), 256(base)。

[0361] 实施例 57

[0362] 3-(3-氯苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0363] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.46(s, 1H), 8.55(bs, 1H), 8.40(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.56 ~ 7.33(m, 8H), 6.75(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 4.07(s, 2H)。

[0364] Mass, m/e : 424(M^+), 256(base)。

[0365] 实施例 58

[0366] 3-(4-氯苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0367] a:5-氨基-3-(4-氯苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0368] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.02(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.32(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 ~ 7.45(m, 4H), 6.88(s, 2H), 6.70(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H)。

[0369] Mass, m/e : 272(M^+), 127(base)。

[0370] b:3-(4-氯苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0371] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.38(bs, 1H), 8.49(s, 1H), 8.37(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.51 ~ 7.39(m, 9H), 6.73(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.93(s, 2H)。

[0372] Mass, m/e : 390(M^+), 91(base)。

[0373] 实施例 59

[0374] 3-(4-氯苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0375] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.57(bs, 1H), 8.61(s, 1H), 8.40(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.40(m, 6H), 7.27 ~ 7.17(m, 2H), 6.77(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.96(s, 2H)。

[0376] Mass, m/e : 408(M^+), 109(base)。

[0377] 实施例 60

[0378] 3-(4-氯苯基)-5-[(3-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0379] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.42(bs, 1H), 8.66(s, 1H), 8.40(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.49(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.46 ~ 7.40(m, 1H), 7.42(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.20 ~ 7.12(m, 3H), 6.77(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.94(s, 2H)。

[0380] Mass, m/e :408 (M^+), 109 (base)。

[0381] 实施例 61

[0382] 3-(4-氯苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0383] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.44 (bs, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.39 (m, 8H), 6.76 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 4.06 (s, 2H)。

[0384] Mass, m/e :424 (M^+), 256 (base)。

[0385] 实施例 62

[0386] 5-[(2-溴苯基)乙酰氨基]-3-(4-氯苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0387] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.42 (bs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.40 (m, 6H), 7.36 ~ 7.31 (m, 1H), 6.76 (dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.08 (s, 2H)。

[0388] Mass, m/e :468 (M^+), 256 (base)。

[0389] 实施例 63

[0390] 3-(4-氯苯基)-5-[(2-碘苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0391] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.37 (bs, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.46 (m, 4H), 7.42 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.18 ~ 7.14 (m, 1H), 6.76 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 4.09 (s, 2H)。

[0392] Mass, m/e :516 (M^+), 256 (base)。

[0393] 实施例 64

[0394] 3-(4-氯苯基)-5-[(2,5-二氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0395] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.61 (bs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.17 ~ 7.06 (m, 3H), 6.80 (dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.94 (s, 2H)。

[0396] Mass, m/e :426 (M^+), 127 (base)。

[0397] 实施例 65

[0398] 3-(4-氯苯基)-5-[(3,5-二氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0399] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.46 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 6.98 ~ 6.93 (m, 2H), 6.90 ~ 6.84 (m, 1H), 6.80 (dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.93 (s, 2H)。

[0400] Mass, m/e :426 (M^+), 256 (base)。

[0401] 实施例 66

[0402] 3-(4-氯苯基)-5-[(2,6-二氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0403] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.64 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.40 ~ 7.37 (m, 1H), 7.07 ~ 7.01 (m, 2H), 6.80 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.01 (s, 2H)。

[0404] Mass, m/e :426 (M^+), 127 (base)。

[0405] 实施例 67

[0406] 5-[(2-氯-4-氟苯基)乙酰氨基]-3-(4-氯苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0407] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.47 (bs, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.51 ~

7.41 (m, 5H), 7.27 (dd, $J = 2.7\text{Hz}, 8.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.11 (dt, $J = 2.7\text{Hz}, 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.73 (dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.03 (s, 2H)。

[0408] Mass, m/e : 442 (M^+), 256 (base)。

[0409] 实施例 68

[0410] 5-[(2-氯-6-氟苯基)乙酰氨基]-3-(4-氯苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0411] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.54 (bs, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.49 (d, $J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H}$), 7.43 (d, $J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H}$), 7.40 ~ 7.34 (m, 2H), 7.17 (dt, $J = 1.2\text{Hz}, 8.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.79 (dd, $J = 1.2\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.13 (s, 2H)。

[0412] Mass, m/e : 442 (M^+), 256 (base)。

[0413] 实施例 69

[0414] 3-(4-氯苯基)-5-[(2,4-二氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0415] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.47 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.54 ~ 7.48 (m, 3H), 7.44 ~ 7.36 (m, 4H), 6.79 (dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.04 (s, 2H)。

[0416] Mass, m/e : 458 (M^+), 256 (base)。

[0417] 实施例 70

[0418] 3-(4-氯苯基)-5-[(2,6-二氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0419] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.47 (bs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.51 ~ 7.47 (m, 4H), 7.42 (d, $J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H}$), 7.35 (dd, $J = 7.3\text{Hz}, 8.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.78 (dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.31 (s, 2H)。

[0420] Mass, m/e : 458 (M^+), 256 (base)。

[0421] 实施例 71

[0422] 3-(4-氯苯基)-5-[(2-甲氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0423] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.33 (bs, 1H), 8.46 (d, $J = 1.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.37 (d, $J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.49 ~ 7.40 (m, 5H), 7.34 (dd, $J = 1.4\text{Hz}, 7.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.08 (dt, $J = 1.4\text{Hz}, 7.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.99 (d, $J = 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.73 (dd, $J = 1.4\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。

[0424] Mass, m/e : 420 (M^+), 91 (base)。

[0425] 实施例 72

[0426] 3-(4-氯苯基)-5-[(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0427] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.41 (bs, 1H), 8.60 (d, $J = 1.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.38 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.48 (d, $J = 8.9\text{Hz}, 2\text{H}$), 7.42 ~ 7.37 (m, 3H), 6.99 ~ 6.94 (m, 3H), 6.74 (dd, $J = 1.4\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.89 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。

[0428] Mass, m/e : 420 (M^+), 148 (base)。

[0429] 实施例 73

[0430] 3-(4-氯苯基)-5-[(2,3-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0431] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.46 (bs, 1H), 8.61 (d, $J = 1.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.36 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.47 (d, $J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H}$), 7.27 (d, $J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H}$), 7.14 (t, $J = 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.00 (dd, $J = 1.5\text{Hz}, 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.95 (dd, $J = 1.5\text{Hz}, 7.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.72 (dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.89 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

[0432] Mass, m/e : 450 (M^+), 178 (base)。

[0433] 实施例 74

[0434] 3-(4-氯苯基)-5-[(2,5-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0435] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.34(bs,1H),8.58(d,J=1.3Hz,1H),8.37(d,J=5.4Hz,1H),7.48(d,J=8.5Hz,2H),7.41(d,J=8.5Hz,2H),6.96~6.89(m,3H),6.74(dd,J=1.3Hz,5.4Hz,1H),3.85(s,2H),3.81(s,3H),3.76(s,3H)。

[0436] Mass,m/e :450(M^+),178(base)。

[0437] 实施例 75

[0438] 3-(4-氯苯基)-5-[(3,5-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0439] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.44(bs,1H),8.70(d,J=1.3Hz,1H),8.39(d,J=5.4Hz,1H),7.48(d,J=8.5Hz,2H),7.41(d,J=8.5Hz,2H),6.74(dd,J=1.3Hz,5.4Hz,1H),6.54~6.50(m,3H),3.84(s,2H),3.81(s,6H)。

[0440] Mass,m/e :450(M^+),178(base)。

[0441] 实施例 76

[0442] 3-(4-氯苯基)-5-[(2-甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0443] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.35(bs,1H),8.41(d,J=1.4Hz,1H),8.36(d,J=5.6Hz,1H),7.48(d,J=8.5Hz,2H),7.40(d,J=8.5Hz,2H),7.37~7.31(m,4H),6.74(dd,J=1.4Hz,5.6Hz,1H),3.92(s,2H),2.35(s,3H)。

[0444] Mass,m/e :404(M^+),256(base)。

[0445] 实施例 77

[0446] 3-(4-氯苯基)-5-[(3-甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0447] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.38(s,1H),8.48(d,J=1.2Hz,1H),8.38(d,J=5.8Hz,1H),7.50~7.47(m,2H),7.43~7.36(m,3H),7.27~7.19(m,3H),6.74(dd,J=1.5Hz,5.8Hz,1H),3.89(s,2H),2.39(s,3H)。

[0448] Mass,m/e :404(M^+),105(base)。

[0449] 实施例 78

[0450] 3-(4-氯苯基)-5-[(2,5-二甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0451] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.31(bs,1H),8.38(d,J=1.4Hz,1H),8.36(d,J=5.4Hz,1H),7.48(d,J=8.5Hz,2H),7.40(d,J=8.5Hz,2H),7.20(s,2H),7.15(s,1H),6.73(dd,J=1.4Hz,5.4Hz,1H),3.87(s,2H),2.38(s,3H),2.30(s,3H)。

[0452] Mass,m/e :418(M^+),146(base)。

[0453] 实施例 79

[0454] 3-(4-氯苯基)-4-(4-嘧啶基)-5-[(2-三氟苯基)乙酰氨基]异噁唑

[0455] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.37(bs,1H),8.57(s,1H),8.40(d,J=5.6Hz,1H),7.81(d,J=8.1Hz,1H),7.68~7.54(m,3H),7.49(d,J=8.5Hz,2H),7.42(d,J=8.5Hz,2H),6.77(dd,J=1.5Hz,5.6Hz,1H),4.12(s,2H)。

[0456] Mass,m/e :458(M^+),256(base)。

[0457] 实施例 80

[0458] 3-(4-氯苯基)-5-(2-苯基丙酰基氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0459] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.39(bs,1H),8.56(d,1.3Hz,1H),8.36(d,J=5.4Hz,1H),

7.49 ~ 7.38 (m, 9H), 6.72 (dd, $J = 1.3\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.92 (q, $J = 7.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 1.68 (d, $J = 7.1\text{Hz}, 3\text{H}$)。

[0460] Mass, m/e : 404 (M^+), 91 (base)。

[0461] 实施例 81

[0462] 3-(4-氯苯基)-5-(3-苯基丙酰基氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0463] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.42 (bs, 1H), 9.07 (d, $J = 1.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.46 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.51 (d, $J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H}$), 7.45 (d, $J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H}$), 7.31 ~ 7.27 (m, 4H), 7.20 ~ 7.16 (m, 1H), 6.77 (dd, $J = 1.3\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.12 (t, $J = 7.5\text{Hz}, 2\text{H}$), 2.97 (t, $J = 7.5\text{Hz}, 2\text{H}$)。

[0464] Mass, m/e : 404 (M^+), 105 (base)。

[0465] 实施例 82

[0466] 3-(4-氯苯基)-5-[(1-苯基-环丙烷)羰基氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0467] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.38 (bs, 1H), 8.21 (d, $J = 1.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.32 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.56 ~ 7.45 (m, 7H), 7.40 ~ 7.37 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.4\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 1.81 (q, $J = 3.5\text{Hz}, 2\text{H}$), 1.31 (q, $J = 3.5\text{Hz}, 2\text{H}$)。

[0468] Mass, m/e : 416 (M^+), 117 (base)。

[0469] 实施例 83

[0470] 3-(3-溴苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0471] a: 5-氨基-3-(3-溴苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0472] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.03 (d, $J = 1.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.34 (d, $J = 5.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.71 ~ 7.66 (m, 2H), 7.46 (dt, $J = 1.3\text{Hz}, 7.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.39 (t, $J = 7.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.90 (bs, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.4\text{Hz}, 5.7\text{Hz}, 1\text{H}$)。

[0473] Mass, m/e : 316 (M^+), 76 (base)。

[0474] b: 3-(3-溴苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0475] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.40 (s, 1H), 8.50 (bs, 1H), 8.39 (d, $J = 5.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.68 (dt, $J = 1.9\text{Hz}, 6.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.65 ~ 7.63 (m, 1H), 7.52 ~ 7.35 (m, 7H), 6.73 (dd, $J = 1.3\text{Hz}, 5.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.94 (s, 2H)。

[0476] Mass, m/e : 434 (M^+), 91 (base)。

[0477] 实施例 84

[0478] 3-(3-溴苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0479] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.58 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.69 (dt, $J = 1.9\text{Hz}, 7.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.66 ~ 7.64 (m, 1H), 7.47 ~ 7.36 (m, 4H), 7.29 ~ 7.17 (m, 2H), 6.77 (dd, $J = 1.3\text{Hz}, 5.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.97 (s, 2H)。

[0480] Mass, m/e : 452 (M^+), 109 (base)。

[0481] 实施例 85

[0482] 3-(3-溴苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0483] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.46 (s, 1H), 8.55 (dd, $J = 1.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.40 (d, $J = 5.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.68 (dt, $J = 1.9\text{Hz}, 7.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.67 ~ 7.64 (m, 1H), 7.56 ~ 7.45 (m, 2H), 7.45 ~ 7.35 (m, 4H), 6.76 (dd, $J = 1.3\text{Hz}, 5.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.07 (s, 2H)。

[0484] Mass, m/e : 468 (M^+), 125 (base)。

[0485] 实施例 86

[0486] 3-(3-溴苯基)-5-[(2-溴苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0487] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.44(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.40(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.72(dd, $J = 0.8\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 7.68(dt, $J = 1.9\text{Hz}$, 6.9Hz, 1H), 7.67 ~ 7.64(m, 1H), 7.51 ~ 7.31(m, 5H), 6.76(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 4.09(s, 2H)。

[0488] Mass, m/e :512(M^+), 300(base)。

[0489] 实施例 87

[0490] 3-(3-溴苯基)-5-[(2-氯-4-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0491] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.49(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.44(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.69(dt, $J = 1.9\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 7.67 ~ 7.65(m, 1H), 7.48 ~ 7.36(m, 3H), 7.28(dd, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 7.12(td, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 6.79(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.04(s, 2H)。

[0492] Mass, m/e :486(M^+), 143(base)。

[0493] 实施例 88

[0494] 3-(3-溴苯基)-5-[(2-氯-6-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0495] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.56(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.43(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.69(dt, $J = 1.8\text{Hz}$, 7.1Hz, 1H), 7.67 ~ 7.64(m, 1H), 7.44 ~ 7.34(m, 4H), 7.17(td, $J = 1.7\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 6.79(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 4.15(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 2H)。

[0496] Mass, m/e :486(M^+), 143(base)。

[0497] 实施例 89

[0498] 3-(3-溴苯基)-5-[(2,6-二氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0499] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.48(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.42(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.69(dt, $J = 1.9\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 7.67 ~ 7.64(m, 1H), 7.49(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.44 ~ 7.33(m, 3H), 6.78(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 4.32(s, 2H)。

[0500] Mass, m/e :502(M^+), 300(base)。

[0501] 实施例 90

[0502] 3-(3-溴苯基)-5-[(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0503] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.43(s, 1H), 8.61(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.68(dt, $J = 2.1\text{Hz}$, 6.9Hz, 1H), 7.66 ~ 7.62(m, 1H), 7.43 ~ 7.36(m, 3H), 7.00 ~ 6.93(m, 3H), 6.74(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 3.90(s, 2H), 3.84(s, 3H)。

[0504] Mass, m/e :464(M^+), 148(base)。

[0505] 实施例 91

[0506] 3-(3-溴苯基)-5-[(2,5-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0507] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.36(s, 1H), 8.59(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.67(dt, $J = 1.9\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 7.66 ~ 7.63(m, 1H), 7.42 ~ 7.34(m, 2H), 6.98 ~ 6.89(m, 3H), 6.74(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 3.86(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.77(s, 3H)。

[0508] 实施例 92

[0509] 3-(3-溴苯基)-5-[(2-甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0510] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.37(s, 1H), 8.42(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.68(dt, $J = 2.1\text{Hz}$, 6.6Hz, 1H), 7.65 ~ 7.62(m, 1H), 7.43 ~ 7.31(m, 6H), 6.72(dd, $J =$

1. 4Hz, 5. 5Hz, 1H), 3. 93 (s, 2H), 2. 36 (s, 3H)。

[0511] Mass, m/e :448 (M^+), 132 (base)。

[0512] 实施例 93

[0513] 3-(3- 溴苯基)-5-[(3- 甲基苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0514] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11. 39 (s, 1H), 8. 49 (s, 1H), 8. 39 (d, $J = 5. 7\text{Hz}$, 1H), 7. 68 (dt, $J = 2. 1\text{Hz}$, 6. 9Hz, 1H), 7. 66 ~ 7. 63 (m, 1H), 7. 42 ~ 7. 35 (m, 3H), 7. 29 ~ 7. 18 (m, 3H), 6. 74 (dd, $J = 1. 3\text{Hz}$, 5. 7Hz, 1H), 3. 89 (s, 2H), 2. 40 (s, 3H)。

[0515] Mass, m/e :448 (M^+), 132 (base)。

[0516] 实施例 94

[0517] 3-(3- 溴苯基)-5-[(2, 5- 二甲基苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0518] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11. 33 (s, 1H), 8. 39 (d, $J = 1. 4\text{Hz}$, 1H), 8. 37 (d, $J = 5. 7\text{Hz}$, 1H), 7. 68 (dt, $J = 1. 9\text{Hz}$, 6. 9Hz, 1H), 7. 65 ~ 7. 62 (m, 1H), 7. 41 ~ 7. 34 (m, 2H), 7. 21 (bs, 2H), 7. 15 (bs, 1H), 6. 72 (dd, $J = 1. 4\text{Hz}$, 5. 7Hz, 1H), 3. 88 (s, 2H), 2. 39 (s, 3H), 2. 31 (s, 3H)。

[0519] Mass, m/e :462 (M^+), 119 (base)。

[0520] 实施例 95

[0521] 3-(3- 溴苯基)-4-(4- 嘧啶基)-5-[(2- 三氟甲基苯基) 乙酰氨基] 异噁唑

[0522] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11. 39 (s, 1H), 8. 58 (s, 1H), 8. 41 (d, $J = 5. 4\text{Hz}$, 1H), 7. 82 (d, $J = 8. 1\text{Hz}$, 1H), 7. 71 ~ 7. 63 (m, 3H), 7. 61 ~ 7. 54 (m, 2H), 7. 43 ~ 7. 36 (m, 2H), 6. 76 (dd, $J = 1. 5\text{Hz}$, 5. 4Hz, 1H), 4. 13 (s, 2H)。

[0523] Mass, m/e :502 (M^+), 159 (base)。

[0524] 实施例 96

[0525] 3-(4- 溴苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0526] a :5- 氨基-3-(4- 溴苯基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0527] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :9. 03 (d, $J = 1. 5\text{Hz}$, 1H), 8. 34 (d, $J = 5. 8\text{Hz}$, 1H), 7. 66 (dt, $J = 2. 3\text{Hz}$, 8. 5Hz, 2H), 7. 41 (dt, $J = 2. 3\text{Hz}$, 8. 5Hz, 2H), 6. 87 (bs, 2H), 6. 80 (dd, $J = 1. 5\text{Hz}$, 5. 8Hz, 1H)。

[0528] Mass, m/e :315 (M^+), 173 (base)。

[0529] b :3-(4- 溴苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0530] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11. 39 (s, 1H), 8. 50 (s, 1H), 8. 38 (d, $J = 5. 8\text{Hz}$, 1H), 7. 66 ~ 7. 63 (m, 2H), 7. 51 ~ 7. 34 (m, 7H), 6. 74 (dd, $J = 1. 5\text{Hz}$, 5. 8Hz, 1H), 3. 94 (s, 2H)。

[0531] Mass, m/e :434 (M^+), 91 (base)。

[0532] 实施例 97

[0533] 3-(4- 溴苯基)-5-[(2- 氟苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0534] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11. 57 (s, 1H), 8. 62 (s, 1H), 8. 42 (d, $J = 5. 4\text{Hz}$, 1H), 7. 67 ~ 7. 63 (dt, $J = 2. 1\text{Hz}$, 8. 5Hz, 2H), 7. 47 ~ 7. 40 (m, 2H), 7. 38 ~ 7. 34 (m, 2H), 7. 28 ~ 7. 18 (m, 2H), 6. 78 (dd, $J = 1. 5\text{Hz}$, 5. 4Hz, 1H), 3. 97 (s, 2H)。

[0535] Mass, m/e :452 (M^+), 109 (base)。

[0536] 实施例 98

[0537] 3-(4- 溴苯基)-5-[(2- 氯苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[0538] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.44 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.67 ~ 7.63 (m, 2H), 7.54 ~ 7.40 (m, 4H), 7.37 ~ 7.34 (m, 2H), 6.77 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 4.07 (s, 2H)。

[0539] Mass, m/e :468 (M^+), 125 (base)。

[0540] 实施例 99

[0541] 3-(2,3-二氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0542] a:5-氨基-3-(2,3-二氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0543] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :9.03 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.41 ~ 7.24 (m, 3H), 6.92 (bs, 2H), 6.60 (dt, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H)。

[0544] Mass, m/e :274 (M^+), 52 (base)。

[0545] b:3-(2,3-二氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0546] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.45 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.52 ~ 7.35 (m, 6H), 7.30 ~ 7.24 (m, 2H), 6.74 (dt, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.95 (s, 2H)。

[0547] Mass, m/e :392 (M^+), 91 (base)。

[0548] 实施例 100

[0549] 3-(2,3-二氟苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0550] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.63 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.47 ~ 7.36 (m, 3H), 7.31 ~ 7.19 (m, 4H), 6.68 (dt, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H)。

[0551] Mass, m/e :410 (M^+), 109 (base)。

[0552] 实施例 101

[0553] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2,3-二氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0554] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.51 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.43 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 ~ 7.36 (m, 5H), 7.29 ~ 7.24 (m, 2H), 6.67 (dt, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.08 (s, 2H)。

[0555] Mass, m/e :426 (M^+), 125 (base)。

[0556] 实施例 102

[0557] 3-(2,4-二氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0558] a:5-氨基-3-(2,4-二氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0559] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :9.02 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dt, $J = 6.6\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.08 ~ 6.97 (m, 2H), 6.92 (bs, 2H), 6.60 (td, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H)。

[0560] Mass, m/e :274 (M^+), 129 (base)。

[0561] b:3-(2,4-二氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0562] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.44 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.39 (m, 6H), 7.06 (dt, $J = 1.9\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 6.97 (dt, $J = 2.3\text{Hz}$, 9.3Hz, 1H), 6.65 (td, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.94 (s, 2H)。

[0563] Mass, m/e :392 (M^+), 91 (base)。

[0564] 实施例 103

[0565] 3-(2,4-二氟苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0566] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.61 (bs, 1H), 8.61 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J = 5.6\text{Hz}$,

1H), 7.51 (dt, $J = 6.2\text{Hz}, 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.44 ~ 7.41 (m, 2H), 7.28 ~ 7.24 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 9.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.09 ~ 7.04 (m, 1H), 7.00 ~ 6.95 (m, 1H), 6.71 (td, $J = 1.4\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.96 (s, 2H)。

[0567] Mass, m/e : 410 (M^+), 109 (base)。

[0568] 实施例 104

[0569] 3-(2,4-二氟苯基)-5-[(3-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0570] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.47 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.52 (dt, $J = 6.2\text{Hz}, 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.47 ~ 7.43 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 7.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.16 ~ 7.12 (m, 2H), 7.07 (dt, $J = 2.3\text{Hz}, 7.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.98 (dt, $J = 2.3\text{Hz}, 8.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.68 (td, $J = 1.9\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.94 (s, 2H)。

[0571] Mass, m/e : 410 (M^+), 258 (base)。

[0572] 实施例 105

[0573] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2,4-二氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0574] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.49 (bs, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.54 ~ 7.40 (m, 5H), 7.09 ~ 7.04 (m, 1H), 6.98 (dt, $J = 2.3\text{Hz}, 8.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.67 (td, $J = 1.5\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.07 (s, 2H)。

[0575] Mass, m/e : 426 (M^+), 258 (base)。

[0576] 实施例 106

[0577] 5-[(2-溴苯基)乙酰氨基]-3-(2,4-二氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0578] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.47 (bs, 1H), 9.02 (d, $J = 1.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.72 (d, $J = 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.54 ~ 7.45 (m, 3H), 7.36 ~ 7.32 (m, 1H), 7.09 ~ 6.95 (m, 1H), 6.67 (td, $J = 1.5\text{Hz}, 5.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.09 (s, 2H)。

[0579] Mass, m/e : 470 (M^+), 258 (base)。

[0580] 实施例 107

[0581] 3-(2,4-二氟苯基)-5-[(2-碘苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0582] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.00 (d, $J = 7.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.52 (dt, $J = 6.2\text{Hz}, 8.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.49 ~ 7.48 (m, 2H), 7.18 ~ 7.14 (m, 1H), 7.06 (dt, $J = 2.7\text{Hz}, 8.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.98 (dt, $J = 2.3\text{Hz}, 8.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.67 (td, $J = 1.5\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.10 (s, 2H)。

[0583] Mass, m/e : 518 (M^+), 258 (base)。

[0584] 实施例 108

[0585] 3-(2,4-二氟苯基)-5-[(2,4-二氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0586] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.64 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 1.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.46 (d, $J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.53 (dt, $J = 6.2\text{Hz}, 8.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.40 (dt, $J = 6.6\text{Hz}, 8.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.10 ~ 7.05 (m, 1H), 7.01 ~ 6.92 (m, 3H), 6.72 (td, $J = 1.2\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.93 (s, 2H)。

[0587] Mass, m/e : 428 (M^+), 254 (base)。

[0588] 实施例 109

[0589] 3-(2,4-二氟苯基)-5-[(2,5-二氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0590] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.67 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.53 (dt, J

= 6.2Hz, 8.5Hz, 1H), 7.18 ~ 7.05(m, 4H), 6.99(dt, J = 2.7Hz, 8.9Hz, 1H), 6.72(td, J = 1.9Hz, 5.6Hz, 1H), 3.95(s, 2H)。

[0591] Mass, m/e :428 (M^+), 258 (base)。

[0592] 实施例 110

[0593] 3-(2,4-二氟苯基)-5-[(2,6-二氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0594] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.69(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.46(d, J = 5.4Hz, 1H), 7.53(dt, J = 6.2Hz, 8.1Hz, 1H), 7.45 ~ 7.37(m, 1H), 7.10 ~ 6.96(m, 4H), 6.71(td, J = 1.5Hz, 5.4Hz, 1H), 4.01(s, 2H)。

[0595] Mass, m/e :428 (M^+), 258 (base)。

[0596] 实施例 111

[0597] 5-[(2-氯-4-氟苯基)乙酰氨基]-3-(2,4-二氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0598] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.52(bs, 1H), 8.71(s, 1H), 8.45(d, J = 5.4Hz, 1H), 7.53(dt, J = 6.2Hz, 8.1Hz, 1H), 7.45(dd, J = 5.8Hz, 8.5Hz, 1H), 7.28(dd, J = 2.7Hz, 8.1Hz, 1H), 7.14 ~ 7.05(m, 2H), 6.99(dt, J = 2.3Hz, 9.6Hz, 1H), 6.71(td, J = 1.9Hz, 5.4Hz, 1H), 4.04(s, 2H)。

[0599] Mass, m/e :444 (M^+), 258 (base)。

[0600] 实施例 112

[0601] 3-(2,4-二氟苯基)-5-[(2-氯-6-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0602] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.59(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.44(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.53(dt, J = 6.2Hz, 8.1Hz, 1H), 7.42 ~ 7.35(m, 2H), 7.16(dt, J = 1.5Hz, 8.9Hz, 1H), 7.10 ~ 7.05(m, 1H), 6.99(dt, J = 2.3Hz, 8.5Hz, 1H), 6.78(td, J = 1.9Hz, 5.2Hz, 1H), 4.14(s, 2H)。

[0603] Mass, m/e :444 (M^+), 258 (base)。

[0604] 实施例 113

[0605] 5-[(2,4-二氯苯基)乙酰氨基]-3-(2,4-二氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0606] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :10.11(bs, 1H), 8.70(s, 1H), 8.46(d, J = 5.6Hz, 1H), 7.55 ~ 7.50(m, 2H), 7.42 ~ 7.36(m, 2H), 7.10 ~ 7.05(m, 1H), 7.01 ~ 6.96(m, 1H), 6.71(td, J = 1.6Hz, 5.6Hz, 1H), 4.04(s, 2H)。

[0607] Mass, m/e :460 (M^+), 258 (base)。

[0608] 实施例 114

[0609] 5-[(2,6-二氯苯基)乙酰氨基]-3-(2,4-二氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0610] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.51(bs, 1H), 8.60(s, 1H), 8.43(d, J = 5.4Hz, 1H), 7.55 ~ 7.48(m, 3H), 7.35(dd, J = 7.7Hz, 8.5Hz, 1H), 7.07(dt, J = 1.5Hz, 7.7Hz, 1H), 6.98(dt, J = 2.7Hz, 9.6Hz, 1H), 6.70(td, J = 1.9Hz, 5.4Hz, 1H), 4.31(s, 2H)。

[0611] Mass, m/e :460 (M^+), 258 (base)。

[0612] 实施例 115

[0613] 3-(2,4-二氟苯基)-5-[(2-甲氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0614] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.48(s, 1H), 8.46(d, J = 1.2Hz, 1H), 8.38(d, J = 5.6Hz, 1H), 7.51(dt, J = 6.6Hz, 8.5Hz, 1H), 7.45(dt, J = 1.5Hz, 8.1Hz, 1H), 7.34(dd, J = 1.5Hz, 7.3Hz, 1H), 7.11 ~ 7.03(m, 2H), 7.00 ~ 6.94(m, 2H), 6.64(td, J = 1.5Hz, 5.6Hz, 1H),

3.88(s, 2H), 3.81(s, 3H)。

[0615] Mass, m/e :422 (M^+), 91 (base)。

[0616] 实施例 116

[0617] 3-(2,4-二氟苯基)-5-[(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0618] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.46(s, 1H), 8.59(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.51(dt, $J = 6.6\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.40(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.06(dt, $J = 1.5\text{Hz}$, 7.7Hz, 1H), 6.99 ~ 6.94(m, 4H), 6.66(td, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.90(s, 2H), 3.83(s, 3H)。

[0619] Mass, m/e :422 (M^+), 148 (base)。

[0620] 实施例 117

[0621] 3-(2,4-二氟苯基)-5-[(2,3-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0622] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.51(s, 1H), 8.62(d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.50(dt, $J = 6.2\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.14(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.08 ~ 7.03(m, 1H), 7.01 ~ 6.94(m, 3H), 6.64(td, $J = 1.7\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.90(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.89(s, 3H)。

[0623] Mass, m/e :452 (M^+), 178 (base)。

[0624] 实施例 118

[0625] 3-(2,4-二氟苯基)-5-[(2,5-二甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0626] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.39(s, 1H), 8.58(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.40(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.51(dt, $J = 6.2\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.06(dt, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 6.99 ~ 6.90(m, 4H), 6.65(td, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.86(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.77(s, 3H)。

[0627] Mass, m/e :452 (M^+), 178 (base)。

[0628] 实施例 119

[0629] 3-(2,4-二氟苯基)-5-[(3,5-二甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0630] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.49(s, 1H), 8.70(d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.41(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.51(dt, $J = 6.2\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.09 ~ 7.04(m, 1H), 7.00 ~ 6.95(m, 1H), 6.66(td, $J = 1.7\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 6.54(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 2H), 6.51(t, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 3.84(s, 2H), 3.81(s, 6H)。

[0631] Mass, m/e :452 (M^+), 178 (base)。

[0632] 实施例 120

[0633] 3-(2,4-二氟苯基)-5-[(2-甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0634] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.40(s, 1H), 8.41(d, $J = 1.54\text{Hz}$, 1H), 8.38(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.50(dt, $J = 6.2\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.42 ~ 7.31(m, 4H), 7.08 ~ 7.03(m, 1H), 6.97(dt, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.9Hz, 1H), 6.64(td, $J = 1.9\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.92(s, 2H), 2.36(s, 3H)。

[0635] Mass, m/e :406 (M^+), 258 (base)。

[0636] 实施例 121

[0637] 3-(2,4-二氟苯基)-5-[(3-甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0638] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.43(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.40(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.49(m, 1H), 7.40 ~ 7.36(m, 1H), 7.28 ~ 7.20(m, 3H), 7.09 ~ 7.04(m, 1H), 7.00 ~ 6.95(m, 1H), 6.76(dt, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.89(s, 2H), 2.40(s, 3H)。

[0639] Mass, m/e :406 (M^+), 258 (base)。

[0640] 实施例 122

[0641] 3-(2,4-二氟苯基)-5-[(2,5-二甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0642] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.36(s, 1H), 8.39(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 8.38(s, 1H), 7.50(dt, $J = 6.2\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 7.20(bs, 2H), 7.15(s, 1H), 7.06(dt, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.9Hz, 1H), 6.97(dt, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.9Hz, 1H), 6.64(td, $J = 1.9\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.88(s, 2H), 2.38(s, 3H), 2.31(s, 3H)。

[0643] Mass, m/e :420 (M^+), 258 (base)。

[0644] 实施例 123

[0645] 3-(2,4-二氟苯基)-4-(4-嘧啶基)-5-[(2-三氟甲基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[0646] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.42(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.42(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.82(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.67(t, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.59 ~ 7.49(m, 3H), 7.07(dt, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.9Hz, 1H), 6.98(dt, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.9Hz, 1H), 6.68(td, $J = 1.9\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.12(s, 2H)。

[0647] Mass, m/e :460 (M^+), 258 (base)。

[0648] 实施例 124

[0649] 3-(2,4-二氟苯基)-5-(3-苯基丙酰基氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0650] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.49(bs, 1H), 9.07(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.48(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.55(dt, $J = 6.2\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.31 ~ 7.26(m, 5H), 7.11 ~ 7.06(m, 1H), 7.03 ~ 6.98(m, 1H), 6.73(td, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.12(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.98(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H)。

[0651] Mass, m/e :406 (M^+), 91 (base)。

[0652] 实施例 125

[0653] 3-(2,4-二氟苯基)-5-(1-苯基环丙烷羰基氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0654] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.44(bs, 1H), 8.35(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 8.21(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.57 ~ 7.46(m, 6H), 7.05(dt, $J = 2.5\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 6.95(dt, $J = 2.5\text{Hz}$, 9.3Hz, 1H), 6.61(td, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 1.85(q, $J = 3.9\text{Hz}$, 2H), 1.31(q, $J = 3.9\text{Hz}$, 2H)。

[0655] Mass, m/e :418 (M^+), 117 (base)。

[0656] 实施例 126

[0657] 3-(2,6-二氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0658] a:5-氨基-3-(2,6-二氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0659] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.02(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.34(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.58 ~ 7.50(m, 1H), 7.11 ~ 7.07(m, 2H), 6.94(bs, 2H), 6.57 ~ 6.54(m, 1H)。

[0660] Mass, m/e :274 (M^+), 129 (base)。

[0661] b:3-(2,6-二氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0662] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.48(s, 1H), 8.48(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.38(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.58 ~ 7.41(m, 6H), 7.11 ~ 7.06(m, 2H), 6.60(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.95(s, 2H)。

[0663] Mass, m/e :392 (M^+), 91 (base)。

[0664] 实施例 127

[0665] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2,6-二氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0666] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.53(s, 1H), 8.54(bs, 1H), 8.40(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.59 ~ 7.38(m, 5H), 7.10 ~ 7.06(m, 2H), 6.62(d, $J = 4.6\text{Hz}$, 1H), 4.08(s, 2H)。

[0667] Mass, m/e :426 (M^+), 258 (base)。

[0668] 实施例 128

[0669] 3-(3,4-二氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0670] a:5-氨基-3-(3,4-二氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0671] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.04(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.55 ~ 7.10(m, 3H), 6.90(bs, 2H), 6.71(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H)。

[0672] Mass, m/e :274 (M^+), 129 (base)。

[0673] b:3-(3,4-二氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0674] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.37(s, 1H), 8.50(d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.40(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 ~ 7.20(m, 8H), 6.74(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 3.94(s, 1H)。

[0675] Mass, m/e :392 (M^+), 91 (base)。

[0676] 实施例 129

[0677] 3-(2-氯-4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0678] a:5-氨基-3-(2-氯-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0679] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.00(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.32(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.47(dd, $J = 6.2\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.31(dd, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.16(dt, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 6.93(bs, 2H), 6.42(dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 2.41(s, 3H)。

[0680] Mass, m/e :290 (M^+), 255 (base)。

[0681] b:3-(2-氯-4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0682] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.48(bs, 1H), 8.47(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.51 ~ 7.40(m, 6H), 7.29(dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 7.15(dt, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 6.47(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.94(s, 2H)。

[0683] Mass, m/e :408 (M^+), 91 (base)。

[0684] 实施例 130

[0685] 3-(2-氯-4-氟苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0686] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.65(s, 1H), 8.60(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.40(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.46 ~ 7.41(m, 3H), 7.31 ~ 7.16(m, 4H), 6.50(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.96(s, 2H)。

[0687] Mass, m/e :426 (M^+), 109 (base)。

[0688] 实施例 131

[0689] 3-(2-氯-4-氟苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0690] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.52(s, 1H), 8.52(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.41(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.52(m, 1H), 7.49 ~ 7.40(m, 4H), 7.29(dd, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.3Hz, 1H), 7.16(td, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.3Hz, 1H), 6.49(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 4.07(s, 2H)。

[0691] Mass, m/e :442 (M^+), 274 (base)。

[0692] 实施例 132

[0693] 3-(3-氯-4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0694] a:5-氨基-3-(3-氯-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0695] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.04(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.75 ~ 7.15(m, 3H), 6.89(bs, 2H), 6.71(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H)。

[0696] Mass, m/e :290 (M^+), 145 (base)。

[0697] b :3-(3-氯-4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0698] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.38(s, 1H), 8.50(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.41(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.56(dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 6.9Hz, 1H), 7.52 ~ 7.32(m, 6H), 7.28(t, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.74(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.94(s, 2H)。

[0699] Mass, m/e :408 (M^+), 91 (base)。

[0700] 实施例 133

[0701] 3-(3-氯-4-氟苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0702] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.55(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.44(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.55(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.47 ~ 7.40(m, 2H), 7.30(dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 8.9Hz, 1H), 7.27(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.7Hz, 1H), 7.24 ~ 7.17(m, 2H), 6.78(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.96(s, 2H)。

[0703] Mass, m/e :426 (M^+), 109 (base)。

[0704] 实施例 134

[0705] 3-(2-氟-4-氯苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0706] a :5-氨基-3-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0707] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.02(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.47(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.32(dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.28(dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 9.2Hz, 1H), 6.91(bs, 2H), 6.61(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H)。

[0708] Mass, m/e :290 (M^+), 145 (base)。

[0709] b :3-(2-氟-4-氯苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0710] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.44(bs, 1H), 8.49(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.41(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 ~ 7.39(m, 6H), 7.32(dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.25(dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 9.3Hz, 1H), 6.66(td, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.94(s, 2H)。

[0711] Mass, m/e :384 (M^+), 91 (base)。

[0712] 实施例 135

[0713] 3-(4-氯-2-氟苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0714] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.62(s, 1H), 8.61(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.44(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.49 ~ 7.40(m, 3H), 7.33(dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 7.7Hz, 1H), 7.28 ~ 7.24(m, 2H), 7.20(t, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.69(td, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 3.96(s, 2H)。

[0715] Mass, m/e :426 (M^+), 109 (base)。

[0716] 实施例 136

[0717] 3-(4-氯-2-氟苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0718] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.49(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.42(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.52(m, 1H), 7.49 ~ 7.45(m, 2H), 7.42 ~ 7.40(m, 2H), 7.32(dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.26(dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.9Hz, 1H), 6.49(td, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 4.07(s, 2H)。

[0719] Mass, m/e :442 (M^+), 274 (base)。

[0720] 实施例 137

[0721] 3-(4-氯-3-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0722] a :5-氨基-3-(4-氯-3-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0723] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.03(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.55(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.35(dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 9.3Hz, 1H), 7.28 ~ 7.26(m, 1H), 6.91(bs, 2H), 6.72(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H)。

[0724] Mass, m/e :290(M^+), 145(base)。

[0725] b :3-(4-氯-3-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0726] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.37(bs, 1H), 8.50(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.41(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.54(t, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.49 ~ 7.45(m, 3H), 7.41 ~ 7.39(m, 2H), 7.29(dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 8.9Hz, 1H), 7.22 ~ 7.20(m, 1H), 6.75(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.93(s, 2H)。

[0727] Mass, m/e :408(M^+), 91(base)。

[0728] 实施例 138

[0729] 3-(4-氯-3-氟苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0730] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.43(s, 1H), 8.55(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.42(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.57 ~ 7.52(m, 2H), 7.48 ~ 7.46(m, 1H), 7.43 ~ 7.40(m, 2H), 7.30(dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 8.9Hz, 1H), 7.23 ~ 7.21(m, 1H), 6.77(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 4.06(s, 2H)。

[0731] Mass, m/e :442(M^+), 274(base)。

[0732] 实施例 139

[0733] 3-(3-溴-4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0734] a :5-氨基-3-(3-溴-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0735] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.04(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.77(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 6.4Hz, 1H), 7.48 ~ 7.44(m, 1H), 7.28 ~ 7.25(m, 1H), 6.88(bs, 2H), 6.71(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H)。

[0736] Mass, m/e :334(M^+), 94(base)。

[0737] b :3-(3-溴-4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0738] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.38(s, 1H), 8.51(bs, 1H), 8.41(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.71(dd, $J = 6.6\text{Hz}$, 2.3Hz, 1H), 7.51 ~ 7.39(m, 6H), 7.25 ~ 7.23(m, 1H), 6.74(dd, $J = 5.4\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 3.94(s, 2H)。

[0739] Mass, m/e :452(M^+), 91(base)。

[0740] 实施例 140

[0741] 3-(3-溴-4-氟苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0742] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :10.09(s, 1H), 8.55(bs, 1H), 8.42(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.72(dd, $J = 2.1\text{Hz}$, 6.4Hz, 1H), 7.54 ~ 7.52(m, 1H), 7.47 ~ 7.39(m, 4H), 7.28 ~ 7.24(m, 1H), 6.76(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.06(s, 2H)。

[0743] Mass, m/e :486(M^+), 125(base)。

[0744] 实施例 141

[0745] 3-(3,4-二氯苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0746] a :5-氨基-3-(3,4-二氯苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0747] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.04(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.37(dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 6.89(bs, 2H), 6.72(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H)。

[0748] Mass, m/e :305 (M^+), 161 (base)。

[0749] b :3-(3,4-二氯苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0750] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.38 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.60 ~ 7.57 (m, 2H), 7.52 ~ 7.39 (m, 5H), 7.30 (dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.94 (s, 2H)。

[0751] Mass, m/e :424 (M^+), 91 (base)。

[0752] 实施例 142

[0753] 3-(3,4-二氯苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0754] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.56 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.62 ~ 7.59 (m, 2H), 7.47 ~ 7.41 (m, 2H), 7.32 (dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 7.28 ~ 7.18 (m, 2H), 6.79 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.96 (s, 2H)。

[0755] Mass, m/e :442 (M^+), 109 (base)。

[0756] 实施例 143

[0757] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(3,4-二氯苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0758] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.43 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.43 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 ~ 7.58 (m, 2H), 7.55 ~ 7.38 (m, 4H), 7.32 (dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 4.07 (s, 2H)。

[0759] Mass, m/e :459 ($M^+ + 1$), 125 (base)。

[0760] 实施例 144

[0761] 3-(3,5-二氯苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0762] a :5-氨基-3-(3,5-二氯苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0763] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :9.05 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 2H), 6.91 (bs, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H)。

[0764] Mass, m/e :306 (M^+), 161 (base)。

[0765] b :3-(3,5-二氯苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0766] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.39 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.52 ~ 7.39 (m, 5H), 7.37 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 2H), 6.74 (dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.94 (s, 2H)。

[0767] Mass, m/e :424 (M^+), 91 (base)。

[0768] 实施例 145

[0769] 3-(3,5-二氯苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0770] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.57 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 (t, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.48 ~ 7.40 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 2H), 7.30 ~ 7.24 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H)。

[0771] Mass, m/e :442 (M^+), 109 (base)。

[0772] 实施例 146

[0773] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(3,5-二氯苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0774] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.45 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.56 ~ 7.52 (m, 2H), 7.50 ~ 7.40 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 6.75 (dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H),

4.07 (s, 2H)。

[0775] Mass, m/e :458 (M^+), 125 (base)。

[0776] 实施例 147

[0777] 3-(2,6-二氯苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0778] a:5-氨基-3-(2,6-二氯苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0779] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.00 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.43 (m, 3H), 7.00 (bs, 2H), 6.29 (dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H)。

[0780] Mass, m/e :306 (M^+), 271 (base)。

[0781] b:3-(2,6-二氯苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0782] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.50 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.52 ~ 7.42 (m, 8H), 6.34 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.96 (s, 2H)。

[0783] Mass, m/e :424 (M^+), 91 (base)。

[0784] 实施例 148

[0785] 3-(2,6-二氯苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0786] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.43 (m, 5H), 7.29 ~ 7.19 (m, 2H), 6.37 (dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.99 (s, 2H)。

[0787] Mass, m/e :442 (M^+), 109 (base)。

[0788] 实施例 149

[0789] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2,6-二氯苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0790] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.55 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.55 ~ 7.40 (m, 7H), 6.36 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 4.09 (s, 2H)。

[0791] Mass, m/e :460 (M^+), 125 (base)。

[0792] 实施例 150

[0793] 5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑

[0794] a:5-氨基-4-(4-嘧啶基)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑

[0795] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.04 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 ~ 7.25 (m, 1H), 7.21 ~ 7.13 (m, 1H), 6.92 (bs, 2H), 6.60 (dt, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H)。

[0796] Mass, m/e :292 (M^+), 147 (base)。

[0797] b:5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑

[0798] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.43 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 ~ 7.39 (m, 5H), 7.30 ~ 7.13 (m, 2H), 6.64 (dt, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.95 (s, 2H)。

[0799] Mass, m/e :410 (M^+), 91 (base)。

[0800] 实施例 151

[0801] 5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑

[0802] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.61 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 ~ 7.41 (m, 2H), 7.31 ~ 7.14 (m, 4H), 6.68 (dt, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.97 (s, 2H)。

[0803] Mass, m/e :428 (M^+), 109 (base)。

[0804] 实施例 152

[0805] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑

[0806] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.49(s, 1H), 8.56(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.46(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 ~ 7.41(m, 3H), 7.31 ~ 7.25(m, 2H), 7.20 ~ 7.13(m, 1H), 6.67(dt, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.07(s, 2H)。

[0807] Mass, m/e :444(M^+), 125(base)。

[0808] 实施例 153

[0809] 3-(2,4,5-三氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0810] a:5-氨基-4-(4-嘧啶基)-3-(2,4,5-三氟苯基)异噁唑

[0811] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.04(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.43 ~ 7.37(m, 1H), 7.16 ~ 7.09(m, 1H), 6.91(bs, 2H), 6.63(dt, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H)。

[0812] Mass, m/e :292(M^+), 147(base)。

[0813] b:3-(2,4,5-三氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0814] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.43(s, 1H), 8.50(bs, 1H), 8.44(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.52 ~ 7.36(m, 6H), 7.13 ~ 7.07(m, 1H), 6.68 ~ 6.67(m, 1H), 3.94(s, 2H)。

[0815] Mass, m/e :410(M^+), 91(base)。

[0816] 实施例 154

[0817] 5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-3-(2,4,5-三氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0818] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.61(s, 1H), 8.63(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.46(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.45 ~ 7.37(m, 3H), 7.29 ~ 7.18(m, 2H), 7.14 ~ 7.09(m, 1H), 6.71(dt, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.97(s, 2H)。

[0819] Mass, m/e :428(M^+), 109(base)。

[0820] 实施例 155

[0821] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2,4,5-三氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0822] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.48(s, 1H), 8.55(bs, 1H), 8.45(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 ~ 7.36(m, 5H), 7.14 ~ 7.08(m, 1H), 6.71 ~ 6.69(m, 1H), 4.07(s, 2H)。

[0823] Mass, m/e :444(M^+), 276(base)。

[0824] 实施例 156

[0825] 5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)-3-(2,4,6-三氟苯基)异噁唑

[0826] a:5-氨基-4-(4-嘧啶基)-3-(2,4,6-三氟苯基)异噁唑

[0827] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.03(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.38(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.07 ~ 6.50(m, 5H)。

[0828] Mass, m/e :292(M^+), 147(base)。

[0829] b:5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)-3-(2,4,6-三氟苯基)异噁唑

[0830] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.46(s, 1H), 8.49(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.42(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.52 ~ 7.40(m, 5H), 6.89 ~ 6.82(m, 2H), 6.61(dd, $J = 5.4\text{Hz}$, 1.2Hz, 1H), 3.95(s, 2H)。

[0831] Mass, m/e :410(M^+), 91(base)。

[0832] 实施例 157

[0833] 5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)-3-(2,4,6-三氟苯基)异噁唑

[0834] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.64(s, 1H), 8.62(bs, 1H), 8.45(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.47 ~ 7.41(m, 2H), 7.29 ~ 7.18(m, 2H), 6.90 ~ 6.83(m, 2H), 6.65(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H),

3. 98 (s, 2H)。

[0835] Mass, m/e :428 (M^+), 276 (base)。

[0836] 实施例 158

[0837] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2,4,6-三氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0838] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.52 (s, 1H), 8.55 (bs, 1H), 8.44 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 ~ 7.53 (m, 1H), 7.49 ~ 7.47 (m, 1H), 7.43 ~ 7.40 (m, 2H), 6.87 (dd, $J = 7.3\text{Hz}$, 8.5Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.08 (s, 2H)。

[0839] Mass, m/e :444 (M^+), 276 (base)。

[0840] 实施例 159

[0841] 5-[(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)-3-(2,4,6-三氟苯基)异噁唑

[0842] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.48 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.43 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.00 ~ 6.95 (m, 3H), 6.89 ~ 6.84 (m, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

[0843] Mass, m/e :440 (M^+), 148 (base)。

[0844] 实施例 160

[0845] 5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)-3-(3,4,5-三氟苯基)异噁唑

[0846] a:5-氨基-4-(4-嘧啶基)-3-(3,4,5-三氟苯基)异噁唑

[0847] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :9.04 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.19 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 6.94 (bs, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H)。

[0848] Mass, m/e :292 (M^+), 147 (base)。

[0849] b:5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)-3-(3,4,5-三氟苯基)异噁唑

[0850] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.35 (bs, 1H), 8.51 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 ~ 7.44 (m, 3H), 7.41 ~ 7.38 (m, 2H), 7.14 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 6.75 (dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.93 (s, 2H)。

[0851] Mass, m/e :410 (M^+), 91 (base)。

[0852] 实施例 161

[0853] 5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)-3-(3,4,5-三氟苯基)异噁唑

[0854] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.54 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.47 ~ 7.39 (m, 2H), 7.28 ~ 7.13 (m, 4H), 6.73 (dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.96 (s, 2H)。

[0855] Mass, m/e :428 (M^+), 109 (base)。

[0856] 实施例 162

[0857] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)-3-(3,4,5-三氟苯基)异噁唑

[0858] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.41 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.52 (m, 1H), 7.48 ~ 7.40 (m, 3H), 7.15 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 6.77 (dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.10 (s, 2H)。

[0859] Mass, m/e :444 (M^+), 125 (base)。

[0860] 实施例 163

[0861] 3-(2-甲氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0862] a:5-氨基-3-(2-甲氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0863] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.99(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.26(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.51(td, $J = 1.7\text{Hz}$, 7.7Hz, 1H), 7.42(dd, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.09(ddd, $J = 1.0\text{Hz}$, 7.7Hz, 15.7Hz, 1H), 7.02(d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.83(bs, 2H), 6.55(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H)。

[0864] Mass, m/e :268(M^+), 123(base)。

[0865] b :3-(2-甲氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0866] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.46(s, 1H), 8.47(bs, 1H), 8.31(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.55 ~ 7.22(m, 6H), 7.16 ~ 7.05(m, 2H), 6.98(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.60(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 3.94(s, 2H), 3.62(s, 3H)。

[0867] Mass, m/e :386(M^+), 252(base)。

[0868] 实施例 164

[0869] 5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-3-(2-甲氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0870] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.63(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.33(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 ~ 7.49(m, 1H), 7.47 ~ 7.39(m, 3H), 7.29 ~ 7.16(m, 2H), 7.09(td, $J = 1.0\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 6.99(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.63(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 3.63(s, 3H)。

[0871] Mass, m/e :404(M^+), 252(base)。

[0872] 实施例 165

[0873] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2-甲氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0874] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.51(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.32(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 ~ 7.45(m, 3H), 7.44 ~ 7.38(m, 3H), 7.09(td, $J = 0.9\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 6.99(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.63(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 4.07(s, 2H)。

[0875] Mass, m/e :420(M^+), 252(base)。

[0876] 实施例 166

[0877] 3-(3-甲氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0878] a :5-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0879] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.01(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.30(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.42(t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.11(m, 3H), 6.87(bs, 2H), 6.76(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 3.83(s, 3H)。

[0880] Mass, m/e :268(M^+), 77(base)。

[0881] b :3-(3-甲氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0882] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.42(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.35(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 ~ 7.37(m, 6H), 7.10 ~ 6.95(m, 3H), 6.78(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 3.94(s, 2H), 3.81(s, 3H)。

[0883] Mass, m/e :386(M^+), 91(base)。

[0884] 实施例 167

[0885] 5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0886] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.60(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.37(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.47 ~ 7.38(m, 3H), 7.29 ~ 7.16(m, 2H), 7.09 ~ 6.97(m, 3H), 6.81(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 3.82(s, 3H)。

[0887] Mass, m/e :404(M^+-1), 252(base)。

[0888] 实施例 168

[0889] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0890] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.48(s, 1H), 8.56 ~ 8.50(bs, 1H), 8.36(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.56 ~ 7.37(m, 5H), 7.09(m, 3H), 6.79(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 4.07(s, 2H), 3.81(s, 3H)。

[0891] Mass, m/e :420 (M^+), 252 (base)。

[0892] 实施例 169

[0893] 3-(4-甲氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0894] a:5-氨基-3-(4-甲氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0895] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.01(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.30(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.46 ~ 7.43(m, 2H), 7.04 ~ 7.00(m, 2H), 6.84(bs, 2H), 6.79(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.88(s, 3H)。

[0896] Mass, m/e :268 (M^+), 123 (base)。

[0897] b:3-(4-甲氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0898] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.40(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.35(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.36(m, 7H), 7.02 ~ 6.98(m, 2H), 6.82(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.93(s, 2H), 3.87(s, 3H)。

[0899] Mass, m/e :386 (M^+), 91 (base)。

[0900] 实施例 170

[0901] 5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-3-(4-甲氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0902] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.57(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.38(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.46 ~ 7.38(m, 4H), 7.27 ~ 7.17(m, 2H), 7.03 ~ 6.99(m, 2H), 6.83(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.96(s, 2H), 3.87(s, 3H)。

[0903] Mass, m/e :404 (M^+), 109 (base)。

[0904] 实施例 171

[0905] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-甲氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0906] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.45(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.36(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.52(m, 1H), 7.48 ~ 7.46(m, 1H), 7.42 ~ 7.38(m, 4H), 7.03 ~ 7.00(m, 2H), 6.84(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.06(s, 2H), 3.87(s, 3H)。

[0907] Mass, m/e :420 (M^+), 135 (base)。

[0908] 实施例 172

[0909] 3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0910] a:5-氨基-3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0911] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.98(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.41(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 8.31(bs, 2H), 7.47(t, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.06(dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 11.9Hz, 1H), 6.97(dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 6.57(td, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H)。

[0912] Mass, m/e :286 (M^+), 141 (base)。

[0913] b:3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0914] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.44(bs, 1H), 8.47(s, 1H), 8.38(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.51 ~ 7.38(m, 6H), 6.83(dd, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 6.75 ~ 6.71(m, 2H), 3.93(s, 2H), 3.86(s,

3H)。

[0915] Mass, m/e :404 (M^+), 91 (base)。

[0916] 实施例 173

[0917] 3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0918] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.62(bs, 1H), 8.59(s, 1H), 8.41(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.45 ~ 7.39(m, 3H), 7.27 ~ 7.24(m, 1H), 7.19(t, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.84(dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 6.77 ~ 6.72(m, 2H), 3.96(s, 2H), 3.87(s, 3H)。

[0919] Mass, m/e :422 (M^+), 270 (base)。

[0920] 实施例 174

[0921] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0922] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.49(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.39(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.51(m, 1H), 7.48 ~ 7.46(m, 1H), 7.43 ~ 7.39(m, 3H), 6.84(dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 6.76 ~ 6.72(m, 2H), 4.06(s, 2H), 3.87(s, 3H)。

[0923] Mass, m/e :438 (M^+), 270 (base)。

[0924] 实施例 175

[0925] 3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-5-[(2-甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0926] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.40(bs, 1H), 8.40(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.42 ~ 7.31(m, 5H), 6.83(dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 6.75 ~ 6.70(m, 2H), 3.92(s, 2H), 3.86(s, 3H), 2.36(s, 3H)。

[0927] Mass, m/e :418 (M^+), 270 (base)。

[0928] 实施例 176

[0929] 3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-5-[(3-甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0930] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.42(bs, 1H), 8.46(s, 1H), 8.38(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.40(t, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.37(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.21(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.83(dd, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.9Hz, 1H), 6.75 ~ 6.71(m, 2H), 3.88(s, 2H), 3.86(s, 3H), 2.39(s, 3H)。

[0931] Mass, m/e :418 (M^+), 270 (base)。

[0932] 实施例 177

[0933] 5-[(2,5-二甲基苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0934] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.36(bs, 1H), 8.37(s, 1H), 8.37(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.40(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.20(s, 2H), 7.15(s, 1H), 6.83(dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 6.75 ~ 6.71(m, 2H), 3.87(s, 2H), 3.86(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.31(s, 3H)。

[0935] Mass, m/e :432 (M^+), 270 (base)。

[0936] 实施例 178

[0937] 3-(4-乙基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0938] a :5-氨基-3-(4-乙氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0939] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.01(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.30(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.45 ~ 7.41(m, 2H), 7.02 ~ 6.99(m, 2H), 6.83(bs, 2H), 6.79(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 4.11(q, J

= 6.9Hz, 2H), 1.46 (t, J = 6.9Hz, 3H)。

[0940] Mass, m/e :282 (M^+), 137 (base)。

[0941] b:3-(4-乙基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0942] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.39 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.8Hz, 1H), 7.50 ~ 7.35 (m, 7H), 7.00 ~ 6.97 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 1.5Hz, 5.8Hz, 1H), 4.09 (q, J = 6.9Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.45 (t, J = 6.9Hz, 3H)。

[0943] Mass, m/e :400 (M^+), 266 (base)。

[0944] 实施例 179

[0945] 3-(4-乙氧基苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0946] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.57 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.46 ~ 7.36 (m, 4H), 7.27 ~ 7.17 (m, 2H), 7.01 ~ 6.97 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 1.5Hz, 5.4Hz, 1H), 4.09 (q, J = 6.9Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.45 (t, J = 6.9Hz, 3H)。

[0947] Mass, m/e :418 (M^+), 266 (base)。

[0948] 实施例 180

[0949] 3-(4-乙氧基苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0950] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.45 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.54 ~ 7.36 (m, 6H), 7.01 ~ 6.97 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 1.5Hz, 5.4Hz, 1H), 4.12 ~ 4.06 (m, 4H), 1.45 (t, J = 6.9Hz, 3H)。

[0951] Mass, m/e :434 (M^+), 266 (base)。

[0952] 实施例 181

[0953] 3-(3-苄氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0954] a:5-氨基-3-(3-苄氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0955] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :8.99 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6Hz, 1H), 7.43 ~ 7.29 (m, 7H), 7.11 ~ 7.07 (m, 2H), 6.95 (bs, 2H), 6.45 (dd, J = 1.5Hz, 5.6Hz, 1H), 5.06 (s, 2H)。

[0956] Mass, m/e :344 (M^+), 91 (base)。

[0957] b:3-(3-苄氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0958] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.48 (bs, 1H), 8.46 (d, J = 1.4Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.6Hz, 1H), 7.51 ~ 7.29 (m, 12H), 7.09 (dd, J = 3.1Hz, 8.9Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.1Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 1.4Hz, 5.6Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.94 (s, 2H)。

[0959] Mass, m/e :461 (M^+), 91 (base)。

[0960] 实施例 182

[0961] 3-(3-苄氧基苯基)-5-[(2-氯-4-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0962] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.56 (bs, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.6Hz, 1H), 7.48 ~ 7.26 (m, 9H), 7.14 ~ 7.09 (m, 2H), 7.06 (d, J = 3.1Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.5Hz, 5.6Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.05 (s, 2H)。

[0963] Mass, m/e :513 (M^+), 91 (base)。

[0964] 实施例 183

[0965] 3-(3-苄氧基苯基)-5-[(2,4-二氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0966] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.57(bs,1H),8.68(s,1H),8.39(d, $J = 5.6\text{Hz}$,1H),7.54(d, $J = 1.9\text{Hz}$,1H),7.43 ~ 7.31(m,9H),7.10(dd, $J = 3.1\text{Hz}$,8.9Hz,1H),7.06(d, $J = 3.1\text{Hz}$,1H),6.56(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,5.6Hz,1H),5.06(s,2H),4.05(s,2H)。

[0967] Mass, m/e :529(M^+),91(base)。

[0968] 实施例 184

[0969] 3-(3-苄氧基苯基)-5-[(2,6-二氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0970] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.55(bs,1H),8.58(s,1H),8.37(d, $J = 5.6\text{Hz}$,1H),7.49(d, $J = 8.1\text{Hz}$,2H),7.42 ~ 7.29(m,8H),7.10(dd, $J = 3.1\text{Hz}$,8.9Hz,1H),7.06(d, $J = 3.1\text{Hz}$,1H),6.55(dd, $J = 1.2\text{Hz}$,5.6Hz,1H),5.06(s,2H),4.32(s,2H)。

[0971] Mass, m/e :529(M^+),91(base)。

[0972] 实施例 185

[0973] 3-(2,3-二甲氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0974] a:5-氨基-3-(2,3-二甲氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0975] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.97(d, $J = 1.3\text{Hz}$,1H),8.26(d, $J = 5.8\text{Hz}$,1H),7.19(t, $J = 7.8\text{Hz}$,1H),7.10(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,8.5Hz,1H),6.97(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,7.8Hz,1H),6.86(bs,2H),6.56(dd, $J = 1.3\text{Hz}$,5.8Hz,1H),3.93(s,3H),3.72(s,3H)。

[0976] Mass, m/e :298(M^+),267(base)。

[0977] b:3-(2,3-二甲氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0978] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.51(s,1H),8.44(s,1H),8.31(d, $J = 5.7\text{Hz}$,1H),7.52 ~ 7.40(m,5H),7.18(t, $J = 7.8\text{Hz}$,1H),7.10(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,8.5Hz,1H),6.93(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,7.8Hz,1H),6.61(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,5.7Hz,1H),3.95(s,2H),3.91(s,3H),3.65(s,3H)。

[0979] Mass, m/e :416(M^+),91(base)。

[0980] 实施例 186

[0981] 3-(2,3-二甲氧基苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0982] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.69(s,1H),8.56(s,1H),8.34(d, $J = 5.5\text{Hz}$,1H),7.47 ~ 7.40(m,2H),7.31 ~ 7.15(m,4H),6.94(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,7.3Hz,1H),6.64(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,5.5Hz,1H),3.98(s,2H),3.92(s,3H),3.66(s,3H)。

[0983] Mass, m/e :434(M^+),109(base)。

[0984] 实施例 187

[0985] 3-(2,3-二甲氧基苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0986] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.32(s,1H),8.49(s,1H),8.32(d, $J = 5.4\text{Hz}$,1H),7.55 ~ 7.38(m,4H),7.19(t, $J = 8.5\text{Hz}$,1H),7.10(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,8.5Hz,1H),6.94(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,7.2Hz,1H),6.64(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,5.4Hz,1H),4.08(s,2H),3.92(s,3H),3.66(s,3H)。

[0987] Mass, m/e :450(M^+),282(base)。

[0988] 实施例 188

[0989] 3-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0990] a:5-氨基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0991] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.02(d, $J = 1.3\text{Hz}$,1H),8.31(d, $J = 5.5\text{Hz}$,1H),7.08(dd, $J = 1.9\text{Hz}$,8.4Hz,1H),7.02(s,1H),7.00(t, $J = 8.4\text{Hz}$,1H),6.85(bs,2H),6.81(dd, $J = 1.3\text{Hz}$,

5. 5Hz, 1H), 3. 96 (s, 3H), 3. 87 (s, 3H)。

[0992] Mass, m/e :298 (M^+), 153 (base)。

[0993] b :3-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0994] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11. 40 (s, 1H), 8. 50 (bs, 1H), 8. 36 (d, $J = 5. 7\text{Hz}$, 1H), 7. 52 ~ 7. 38 (m, 5H), 7. 04 ~ 6. 93 (m, 3H), 6. 84 (dd, $J = 1. 3\text{Hz}$, 5. 7Hz, 1H), 3. 94 (s, 3H), 3. 94 (s, 2H), 3. 84 (s, 3H)。

[0995] Mass, m/e :416 (M^+), 91 (base)。

[0996] 实施例 189

[0997] 3-(3,4-二甲氧基苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[0998] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11. 58 (s, 1H), 8. 61 (s, 1H), 8. 38 (d, $J = 5. 5\text{Hz}$, 1H), 7. 47 ~ 7. 39 (m, 2H), 7. 30 ~ 7. 16 (m, 2H), 7. 03 (dd, $J = 1. 9\text{Hz}$, 8. 1Hz, 1H), 6. 99 ~ 6. 95 (m, 2H), 6. 87 (dd, $J = 1. 3\text{Hz}$, 5. 5Hz, 1H), 3. 97 (s, 2H), 3. 95 (s, 3H), 3. 85 (s, 3H)。

[0999] Mass, m/e :434 (M^+), 282 (base)。

[1000] 实施例 190

[1001] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1002] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11. 46 (s, 1H), 8. 54 (s, 1H), 8. 37 (d, $J = 5. 5\text{Hz}$, 1H), 7. 55 ~ 7. 50 (m, 1H), 7. 49 ~ 7. 45 (m, 1H), 7. 45 ~ 7. 38 (m, 2H), 7. 02 (dd, $J = 1. 7\text{Hz}$, 8. 3Hz, 1H), 6. 99 ~ 6. 94 (m, 2H), 6. 86 (dd, $J = 5. 5\text{Hz}$, 1H), 4. 07 (s, 2H), 3. 95 (s, 3H), 3. 84 (s, 3H)。

[1003] Mass, m/e :450 (M^+), 282 (base)。

[1004] 实施例 191

[1005] 3-(2,3-亚甲基二氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1006] a :5-氨基-3-(2,3-亚甲基二氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1007] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9. 02 (d, $J = 1. 5\text{Hz}$, 1H), 8. 39 (d, $J = 5. 8\text{Hz}$, 1H), 7. 04 ~ 6. 91 (m, 1H), 6. 83 ~ 6. 81 (m, 2H), 6. 87 (bs, 2H), 6. 63 (dd, $J = 1. 5\text{Hz}$, 5. 8Hz, 1H), 5. 95 (s, 2H)。

[1008] Mass, m/e :282 (M^+), 137 (base)。

[1009] b :3-(2,3-亚甲基二氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1010] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11. 43 (s, 1H), 8. 50 (bs, 1H), 8. 41 (d, $J = 5. 8\text{Hz}$, 1H), 7. 51 ~ 7. 40 (m, 5H), 6. 99 ~ 6. 95 (m, 3H), 6. 84 (dd, $J = 1. 4\text{Hz}$, 5. 8Hz, 1H), 5. 89 (s, 2H), 3. 94 (s, 2H)。

[1011] Mass, m/e :400 (M^+), 91 (base)。

[1012] 实施例 192

[1013] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2,3-亚甲基二氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1014] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11. 48 (s, 1H), 8. 54 (bs, 1H), 8. 42 (d, $J = 5. 4\text{Hz}$, 1H), 7. 54 ~ 7. 52 (m, 1H), 7. 48 ~ 7. 46 (m, 1H), 7. 42 ~ 7. 39 (m, 2H), 6. 99 ~ 6. 96 (m, 3H), 6. 87 (dd, $J = 1. 5\text{Hz}$, 5. 4Hz, 1H), 5. 89 (s, 2H), 4. 07 (s, 2H)。

[1015] Mass, m/e :434 (M^+), 266 (base)。

[1016] 实施例 193

[1017] 3-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1018] a:5-氨基-3-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1019] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.02 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.05 ~ 6.70 (m, 6H), 6.06 (s, 2H)。

[1020] Mass, m/e : 282 (M^+), 137 (base)。

[1021] b:3-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1022] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.39 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 ~ 7.38 (m, 5H), 6.97 ~ 6.85 (m, 4H), 6.05 (s, 2H), 3.93 (s, 1H)。

[1023] Mass, m/e : 400 (M^+), 91 (base)。

[1024] 实施例 194

[1025] 3-(3,4-亚乙基二氧基苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1026] a:5-氨基-3-(3,4-亚乙基二氧基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1027] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.03 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.98 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H), 6.86 (dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 6.82 (bs, 2H), 4.35 ~ 4.30 (m, 4H)。

[1028] Mass, m/e : 296 (M^+), 151 (base)。

[1029] b:3-(3,4-亚乙基二氧基苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1030] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.57 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.46 ~ 7.40 (m, 2H), 7.28 ~ 7.17 (m, 2H), 7.00 ~ 6.91 (m, 4H), 4.34 ~ 4.28 (m, 4H), 3.96 (s, 2H)。

[1031] Mass, m/e : 432 (M^+), 280 (base)。

[1032] 实施例 195

[1033] 3-(2-甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1034] a:5-氨基-3-(2-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1035] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.99 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.46 ~ 7.43 (m, 1H), 7.36 ~ 7.29 (m, 3H), 6.90 (bs, 2H), 6.34 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 2.22 (s, 3H)。

[1036] Mass, m/e : 252 (M^+), 130 (base)。

[1037] b:3-(2-甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1038] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.50 (s, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.28 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.52 ~ 7.40 (m, 6H), 7.34 ~ 7.25 (m, 3H), 6.39 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.13 (s, 3H)。

[1039] Mass, m/e : 370 (M^+), 91 (base)。

[1040] 实施例 196

[1041] 5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-3-(2-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1042] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.48 ~ 7.40 (m, 3H), 7.35 ~ 7.18 (m, 5H), 6.42 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H), 2.14 (s, 3H)。

[1043] Mass, m/e : 388 (M^+), 236 (base)。

[1044] 实施例 197

- [1045] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑
- [1046] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.55(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.29(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.56 ~ 7.19(m, 8H), 6.41(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 4.09(s, 2H), 2.14(s, 3H)。
- [1047] Mass, m/e :404(M^+), 236(base)。
- [1048] 实施例 198
- [1049] 3-(3-甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑
- [1050] a:5-氨基-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑
- [1051] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.00(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.28(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.40 ~ 7.28(m, 4H), 6.86(bs, 2H), 6.73(dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 2.41(s, 3H)。
- [1052] Mass, m/e :252(M^+), 91(base)。
- [1053] b:3-(3-甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑
- [1054] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.42(bs, 1H), 8.48(s, 1H), 8.32(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.48 ~ 7.21(m, 9H), 6.75(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.93(s, 2H), 2.39(s, 3H)。
- [1055] Mass, m/e :370(M^+), 91(base)。
- [1056] 实施例 199
- [1057] 5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑
- [1058] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.60(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.35(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.45 ~ 7.17(m, 8H), 6.79(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.96(s, 2H), 2.39(s, 3H)。
- [1059] Mass, m/e :388(M^+), 236(base)。
- [1060] 实施例 200
- [1061] 5-[(3-氟苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑
- [1062] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.45(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.36(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.47 ~ 7.33(m, 3H), 7.29(s, 1H), 7.24 ~ 7.13(m, 4H), 6.79(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.94(s, 2H), 2.40(s, 3H)。
- [1063] Mass, m/e :388(M^+), 236(base)。
- [1064] 实施例 201
- [1065] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑
- [1066] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.52(s, 1H), 8.34(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.20(m, 8H), 6.78(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.07(s, 2H), 2.39(s, 3H)。
- [1067] Mass, m/e :404(M^+), 236(base)。
- [1068] 实施例 202
- [1069] 5-[(2-溴苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑
- [1070] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.45(bs, 1H), 8.51(s, 1H), 8.34(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.41(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.49 ~ 7.31(m, 5H), 7.29(s, 1H), 7.23(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.77(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 4.09(s, 2H), 2.39(s, 3H)。
- [1071] Mass, m/e :448(M^+), 236(base)。
- [1072] 实施例 203
- [1073] 5-[(2-碘苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑
- [1074] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.40(bs, 1H), 8.49(s, 1H), 8.33(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.00(d,

$J = 7.7\text{Hz}, 1\text{H}), 7.48(\text{d}, J = 3.9\text{Hz}, 2\text{H}), 7.39 \sim 7.32(\text{m}, 2\text{H}), 7.29(\text{s}, 1\text{H}), 7.24(\text{d}, J = 9.3\text{Hz}, 1\text{H}), 7.18 \sim 7.12(\text{m}, 1\text{H}), 6.77(\text{dd}, J = 1.2\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 4.12(\text{s}, 2\text{H}), 2.39(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[1075] Mass, m/e : 496 (M^+), 236 (base)。

[1076] 实施例 204

[1077] 5-[(2,4-二氟苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1078] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 11.62(bs, 1H), 8.78(s, 1H), 8.39(d, $J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.42 \sim 7.34(\text{m}, 3\text{H}), 7.30(\text{s}, 1\text{H}), 7.24(\text{d}, J = 6.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.00 \sim 6.91(\text{m}, 2\text{H}), 6.82(\text{dd}, J = 1.6\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 3.94(\text{s}, 2\text{H}), 2.40(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[1079] Mass, m/e : 406 (M^+), 236 (base)。

[1080] 实施例 205

[1081] 5-[(2,5-二氟苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1082] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 11.65(bs, 1H), 8.79(s, 1H), 8.39(d, $J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.40 \sim 7.34(\text{m}, 2\text{H}), 7.30(\text{bs}, 1\text{H}), 7.25 \sim 7.24(\text{m}, 1\text{H}), 7.17 \sim 7.05(\text{m}, 3\text{H}), 6.82(\text{dd}, J = 1.2\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 3.95(\text{s}, 2\text{H}), 2.40(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[1083] Mass, m/e : 406 (M^+), 236 (base)。

[1084] 实施例 206

[1085] 5-[(2-氯-4-氟苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1086] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 11.50(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.38(d, $J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.45(\text{dd}, J = 5.8\text{Hz}, 8.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.40 \sim 7.33(\text{m}, 2\text{H}), 7.30 \sim 7.23(\text{m}, 3\text{H}), 7.11(\text{dt}, J = 2.3\text{Hz}, 7.7\text{Hz}, 1\text{H}), 6.81(\text{dd}, J = 1.5\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 4.04(\text{s}, 2\text{H}), 2.40(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[1087] Mass, m/e : 422 (M^+), 236 (base)。

[1088] 实施例 207

[1089] 5-[(2-氟-6-氯苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1090] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 11.58(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.37(d, $J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.41 \sim 7.33(\text{m}, 4\text{H}), 7.30(\text{s}, 1\text{H}), 7.24(\text{d}, J = 5.8\text{Hz}, 1\text{H}), 7.16(\text{dt}, J = 1.5\text{Hz}, 8.9\text{Hz}, 1\text{H}), 6.80(\text{dd}, J = 1.5\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 4.14(\text{d}, J = 1.5\text{Hz}, 2\text{H}), 2.40(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[1091] Mass, m/e : 422 (M^+), 236 (base)。

[1092] 实施例 208

[1093] 5-[(2,6-二氯苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1094] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 11.50(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.36(d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.48(\text{d}, J = 7.7\text{Hz}, 2\text{H}), 7.40 \sim 7.32(\text{m}, 3\text{H}), 7.30(\text{s}, 1\text{H}), 7.25 \sim 7.23(\text{m}, 1\text{H}), 6.80(\text{dd}, J = 1.9\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}), 4.32(\text{s}, 2\text{H}), 2.40(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[1095] Mass, m/e : 438 (M^+), 236 (base)。

[1096] 实施例 209

[1097] 5-[(2-甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1098] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 11.36(s, 1H), 8.44(d, $J = 1.2\text{Hz}, 1\text{H}), 8.31(\text{d}, J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.44(\text{dt}, J = 1.5\text{Hz}, 8.1\text{Hz}, 1\text{H}), 7.38 \sim 7.31(\text{m}, 3\text{H}), 7.28(\text{s}, 1\text{H}), 7.22(\text{d}, J = 7.3\text{Hz}, 1\text{H}), 7.08(\text{t}, J = 7.3\text{Hz}, 1\text{H}), 6.99(\text{d}, J = 8.1\text{Hz}, 1\text{H}), 6.74(\text{dd}, J = 1.2\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 3.88(\text{s}, 2\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 2.38(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[1099] Mass, m/e :400 (M^+), 91 (base)。

[1100] 实施例 210

[1101] 5-[(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1102] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.44(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.33(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.41 ~ 7.32(m, 3H), 7.28(s, 1H), 7.22(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.99 ~ 6.94(m, 3H), 6.76(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.89(s, 2H), 3.83(s, 3H), 2.39(s, 3H)。

[1103] Mass, m/e :400 (M^+), 236 (base)。

[1104] 实施例 211

[1105] 5-[(2,5-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1106] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.37(s, 1H), 8.56(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.33(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.38 ~ 7.31(m, 2H), 7.28(s, 1H), 7.22(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.94 ~ 6.92(m, 3H), 6.76(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.86(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.77(s, 3H), 2.39(s, 3H)。

[1107] Mass, m/e :430 (M^+), 178 (base)。

[1108] 实施例 212

[1109] 5-[(2,3-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1110] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.49(s, 1H), 8.59(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.32(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.38 ~ 7.31(m, 2H), 7.28(s, 1H), 7.22(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.14(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.00(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 6.95(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 6.74(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.90(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.88(s, 3H), 2.42(s, 3H)。

[1111] Mass, m/e :430 (M^+), 178 (base)。

[1112] 实施例 213

[1113] 5-[(3,5-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1114] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.47(bs, 1H), 8.69(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.34(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.36(q, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.33(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.28(s, 1H), 7.22(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.76(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 6.54(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 2H), 6.50(t, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 3.84(s, 2H), 3.81(s, 6H), 2.39(s, 3H)。

[1115] Mass, m/e :430 (M^+), 178 (base)。

[1116] 实施例 214

[1117] 3-(3-甲基苯基)-5-[(2-甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1118] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.38(s, 1H), 8.40(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.31(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.41 ~ 7.31(m, 6H), 7.27(bs, 1H), 7.21(dd, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.74(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.92(s, 2H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H)。

[1119] Mass, m/e :384 (M^+), 236 (base)。

[1120] 实施例 215

[1121] 3-(3-甲基苯基)-5-[(3-甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1122] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.49(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.33(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 ~ 7.32(m, 3H), 7.28 ~ 7.19(m, 5H), 6.76(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.89(s, 2H), 2.39(s, 6H)。

[1123] Mass, m/e :384 (M^+), 236 (base)。

[1124] 实施例 216

[1125] 5-[(2,5-二甲基苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1126] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.34(s, 1H), 8.31(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.38 ~ 7.32(m, 2H), 7.28(s, 1H), 7.22 ~ 7.20(m, 3H), 7.15(s, 1H), 6.74(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.87(s, 2H), 2.39(s, 6H), 2.31(s, 3H)。

[1127] Mass, m/e :398(M^+), 236(base)。

[1128] 实施例 217

[1129] 3-(3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)-5-[(2-三氟甲基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1130] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.41(bs, 1H), 8.56(s, 1H), 8.35(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.81(d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.66(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.54(d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.39 ~ 7.32(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.23(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 6.78(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

[1131] Mass, m/e :438(M^+), 236(base)。

[1132] 实施例 218

[1133] 3-(3-甲基苯基)-5-(3-苯基丙酰基氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1134] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.46(bs, 1H), 9.06(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.41(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.41 ~ 7.25(m, 8H), 7.20 ~ 7.17(m, 1H), 6.83(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.12(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.98(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.41(s, 3H)。

[1135] Mass, m/e :384(M^+), 91(base)。

[1136] 实施例 219

[1137] 3-(3-甲基苯基)-5-[(1-苯基-环丙烷)羰基氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1138] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.41(bs, 1H), 8.28(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.19(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.57 ~ 7.50(m, 5H), 7.37 ~ 7.30(m, 2H), 7.26(s, 1H), 7.20(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.72(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 2.38(s, 3H), 1.84(q, $J = 3.9\text{Hz}$, 2H), 1.30(q, $J = 3.9\text{Hz}$, 2H)。

[1139] Mass, m/e :396(M^+), 117(base)。

[1140] 实施例 220

[1141] 3-(4-甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1142] a:5-氨基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1143] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.01(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.29(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.20(m, 4H), 6.87(bs, 2H), 6.76(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 2.45(s, 3H)。

[1144] Mass, m/e :252(M^+), 107(base)。

[1145] b:3-(4-甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1146] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.41(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.33(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.51 ~ 7.38(m, 5H), 7.36 ~ 7.27(m, 4H), 6.79(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.94(s, 2H), 2.43(s, 3H)。

[1147] Mass, m/e :370(M^+), 236(base)。

[1148] 实施例 221

[1149] 3-(4-乙基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1150] a:5-氨基-3-(4-乙基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1151] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.01 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 6.85 (bs, 2H), 6.77 (dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 2.74 (q, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 1.30 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 3H)。

[1152] Mass, m/e :266 (M^+), 106 (base)。

[1153] b :3-(4-乙基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1154] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.42 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.49 ~ 7.30 (m, 9H), 6.80 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.56 (q, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 1.27 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 3H)。

[1155] Mass, m/e :384 (M^+), 250 (base)。

[1156] 实施例 222

[1157] 3-(4-乙基苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1158] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.60 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.46 ~ 7.17 (m, 8H), 6.84 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.73 (q, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 3H)。

[1159] Mass, m/e :402 (M^+), 250 (base)。

[1160] 实施例 223

[1161] 3-(4-乙基苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1162] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.48 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.31 (m, 8H), 6.83 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.73 (q, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 1.28 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 3H)。

[1163] Mass, m/e :418 (M^+), 250 (base)。

[1164] 实施例 224

[1165] 3-(2-氟-5-甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1166] a :5-氨基-3-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1167] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.00 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.34 ~ 7.30 (m, 2H), 6.88 (bs, 2H), 6.65 (td, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H)。

[1168] Mass, m/e :270 (M^+), 125 (base)。

[1169] b :3-(2-氟-5-甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1170] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.46 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 ~ 7.40 (m, 5H), 7.34 ~ 7.28 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.70 (td, $J = 1.9\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)。

[1171] Mass, m/e :388 (M^+), 254 (base)。

[1172] 实施例 225

[1173] 3-(2-氟-5-甲基苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1174] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 7.33 ~ 7.26 (m, 3H), 7.20 (t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。

[1175] Mass, m/e :406 (M^+), 254 (base)。

[1176] 实施例 226

[1177] 3-(2-氟-5-甲基苯基)-5-[(3-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1178] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.50(bs,1H),8.64(s,1H),8.40(d, $J = 6.0\text{Hz}$,1H),7.47 ~ 7.42(m,1H),7.35 ~ 7.29(m,2H),7.20(d, $J = 7.7\text{Hz}$,1H),7.16 ~ 7.11(m,2H),7.08(t, $J = 9.3\text{Hz}$,1H),6.73(td, $J = 1.5\text{Hz}$,6.0Hz,1H),3.94(s,2H),2.38(s,3H)。

[1179] Mass, m/e :406(M^+),254(base)。

[1180] 实施例 227

[1181] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1182] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.51(s,1H),8.52(s,1H),8.38(d, $J = 5.6\text{Hz}$,1H),7.54 ~ 7.51(m,1H),7.49 ~ 7.46(m,1H),7.42 ~ 7.39(m,2H),7.34 ~ 7.29(m,2H),7.07(t, $J = 9.3\text{Hz}$,1H),6.72(td, $J = 1.5\text{Hz}$,5.6Hz,1H),4.07(s,2H),2.37(s,3H)。

[1183] Mass, m/e :422(M^+),254(base)。

[1184] 实施例 228

[1185] 5-[(2-溴苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1186] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.49(bs,1H),8.51(s,1H),8.38(d, $J = 5.2\text{Hz}$,1H),7.72(dd, $J = 1.2\text{Hz}$,7.7Hz,1H),7.50 ~ 7.43(m,2H),7.35 ~ 7.29(m,3H),7.08(t, $J = 9.3\text{Hz}$,1H),6.72(td, $J = 1.9\text{Hz}$,5.2Hz,1H),4.09(s,2H),2.38(s,3H)。

[1187] Mass, m/e :466(M^+),254(base)。

[1188] 实施例 229

[1189] 3-(2-氟-5-甲基苯基)-5-[(2-碘苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1190] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.44(bs,1H),8.49(s,1H),8.38(d, $J = 5.4\text{Hz}$,1H),8.00(d, $J = 7.7\text{Hz}$,1H),7.48(d, $J = 4.2\text{Hz}$,2H),7.34 ~ 7.30(m,2H),7.18 ~ 7.13(m,1H),7.08(t, $J = 8.5\text{Hz}$,1H),6.72(td, $J = 1.9\text{Hz}$,5.4Hz,1H),4.10(s,2H),2.38(s,3H)。

[1191] Mass, m/e :514(M^+),254(base)。

[1192] 实施例 230

[1193] 3-(2-氟-5-甲基苯基)-5-[(2,4-二氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1194] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.66(bs,1H),8.77(s,1H),8.43(d, $J = 5.6\text{Hz}$,1H),7.40(dt, $J = 6.2\text{Hz}$,8.5Hz,1H),7.36 ~ 7.30(m,2H),7.09(t, $J = 8.9\text{Hz}$,1H),7.01 ~ 6.92(m,2H),6.78(d, $J = 5.6\text{Hz}$,1H),3.94(s,2H),2.38(s,3H)。

[1195] Mass, m/e :424(M^+),254(base)。

[1196] 实施例 231

[1197] 5-[(2,5-二氟苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1198] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.69(bs,1H),8.78(s,1H),8.43(d, $J = 5.4\text{Hz}$,1H),7.36 ~ 7.29(m,2H),7.18 ~ 7.06(m,4H),6.77(td, $J = 1.9\text{Hz}$,5.4Hz,1H),3.95(s,2H),2.39(s,3H)。

[1199] Mass, m/e :424(M^+),254(base)。

[1200] 实施例 232

[1201] 5-[(2-氯-4-氟苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1202] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.54(bs,1H),8.70(s,1H),8.42(d, $J = 5.6\text{Hz}$,1H),7.45(dd, J

= 6.2Hz, 8.9Hz, 1H), 7.36 ~ 7.26 (m, 3H), 7.14 ~ 7.06 (m, 2H), 6.75 (td, J = 1.5Hz, 5.6Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。

[1203] Mass, m/e :440 (M^+), 254 (base)。

[1204] 实施例 233

[1205] 5-[(2-氯-6-氟苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1206] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.61 (bs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.42 ~ 7.29 (m, 4H), 7.16 (dd, J = 2.3Hz, 6.9Hz, 1H), 7.09 (t, J = 9.3Hz, 1H), 6.75 (td, J = 1.9Hz, 5.4Hz, 1H), 4.14 (d, J = 1.9Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)。

[1207] Mass, m/e :440 (M^+), 254 (base)。

[1208] 实施例 234

[1209] 5-[(2,6-二氯苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1210] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.54 (bs, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.37 ~ 7.30 (m, 3H), 7.09 (t, J = 8.9Hz, 1H), 6.74 (td, J = 1.9Hz, 5.4Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。

[1211] Mass, m/e :456 (M^+), 254 (base)。

[1212] 实施例 235

[1213] 3-(2-氟-5-甲基苯基)-5-[(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1214] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.48 (bs, 1H), 8.58 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.34 ~ 7.28 (m, 2H), 7.07 (t, J = 9.2Hz, 1H), 7.00 ~ 6.94 (m, 3H), 6.70 (td, J = 1.5Hz, 5.2Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[1215] Mass, m/e :418 (M^+), 148 (base)。

[1216] 实施例 236

[1217] 5-[(2,3-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1218] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.54 (bs, 1H), 8.60 (d, J = 1.7Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.6Hz, 1H), 7.33 ~ 7.28 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.06 (t, J = 9.3Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 1.4Hz, 8.1Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 1.4Hz, 7.7Hz, 1H), 6.69 (td, J = 1.7Hz, 5.6Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[1219] Mass, m/e :448 (M^+), 178 (base)。

[1220] 实施例 237

[1221] 5-[(2,5-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1222] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.41 (bs, 1H), 8.56 (J = 1.5Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.33 ~ 7.29 (m, 2H), 7.07 (t, J = 8.9Hz, 1H), 6.96 ~ 6.90 (m, 3H), 6.70 (td, J = 1.5Hz, 5.4Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[1223] Mass, m/e :448 (M^+), 178 (base)。

[1224] 实施例 238

[1225] 3-(2-氟-5-甲基苯基)-5-[(2-甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1226] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.42(bs, 1H), 8.40(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.35(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.41 ~ 7.28(m, 6H), 7.07(t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.68(td, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.92(s, 2H), 2.37(s, 3H), 2.36(s, 3H)。

[1227] Mass, m/e :402(M^+), 254(base)。

[1228] 实施例 239

[1229] 5-[(2,5-二甲基苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1230] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.39(bs, 1H), 8.37 ~ 8.35(m, 2H), 7.34 ~ 7.28(m, 2H), 7.20(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.15(s, 1H), 7.07(t, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.69(td, $J = 1.9\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.88(s, 2H), 2.38(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.31(s, 3H)。

[1231] Mass, m/e :416(M^+), 254(base)。

[1232] 实施例 240

[1233] 3-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)-5-[(2-三氟甲基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1234] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.45(bs, 1H), 8.55(s, 1H), 8.39(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.81(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.67(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.55(d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.35 ~ 7.29(m, 2H), 7.08(t, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.73(td, $J = 1.9\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 2.38(s, 3H)。

[1235] Mass, m/e :456(M^+), 254(base)。

[1236] 实施例 241

[1237] 3-(3-甲基-4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1238] a:5-氨基-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1239] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.02(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.32(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.37(dd, $J = 7.3\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 7.32 ~ 7.28(m, 1H), 7.13(t, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.89(bs, 2H), 6.73(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 2.33(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 3H)。

[1240] Mass, m/e :270(M^+), 125(base)。

[1241] b:3-(3-甲基-4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1242] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.39(bs, 1H), 8.48(s, 1H), 8.35(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.51 ~ 7.39(m, 4H), 7.34 ~ 7.30(m, 1H), 7.26 ~ 7.21(m, 2H), 7.11(t, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.76(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.93(s, 2H), 2.31(d, $J = 1.9\text{Hz}$, 3H)。

[1243] Mass, m/e :388(M^+), 91(base)。

[1244] 实施例 242

[1245] 5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1246] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.57(bs, 1H), 8.61(s, 1H), 8.38(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.46 ~ 7.40(m, 3H), 7.32(dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 7.28 ~ 7.17(m, 2H), 7.12(t, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.78(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.96(s, 2H), 2.31(d, $J = 1.9\text{Hz}$, 3H)。

[1247] Mass, m/e :406(M^+), 254(base)。

[1248] 实施例 243

[1249] 5-[(3-氟苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1250] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.43(bs,1H),8.65(s,1H),8.39(d, $J = 5.6\text{Hz}$,1H),7.47 ~ 7.40(m,2H),7.32(dd, $J = 1.9\text{Hz}$,7.3Hz,1H),7.28 ~ 7.17(m,3H),7.12(t, $J = 8.5\text{Hz}$,1H),6.78(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,5.6Hz,1H),3.96(s,2H),2.31(d, $J = 1.9\text{Hz}$,3H)。

[1251] Mass, m/e :406(M^+),254(base)。

[1252] 实施例 244

[1253] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1254] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.45(bs,1H),8.53(s,1H),8.37(d, $J = 5.6\text{Hz}$,1H),7.54 ~ 7.51(m,1H),7.48 ~ 7.45(m,1H),7.42 ~ 7.39(m,2H),7.32(d, $J = 7.3\text{Hz}$,1H),7.26 ~ 7.22(m,1H),7.12(t, $J = 8.9\text{Hz}$,1H),6.77(dd, $J = 1.6\text{Hz}$,5.6Hz,1H),4.06(s,2H),2.31(d, $J = 1.5\text{Hz}$,3H)。

[1255] Mass, m/e :422(M^+),254(base)。

[1256] 实施例 245

[1257] 5-[(2-溴苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1258] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.43(bs,1H),8.51(s,1H),8.37(d, $J = 5.8\text{Hz}$,1H),7.71(d, $J = 8.1\text{Hz}$,1H),7.49 ~ 7.43(m,2H),7.35 ~ 7.31(m,2H),7.26 ~ 7.22(m,1H),7.12(t, $J = 8.9\text{Hz}$,1H),6.77(dd, $J = 1.6\text{Hz}$,5.8Hz,1H),4.08(s,2H),2.31(d, $J = 1.9\text{Hz}$,3H)。

[1259] Mass, m/e :468(M^+),254(base)。

[1260] 实施例 246

[1261] 5-[(2-碘苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1262] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.38(bs,1H),8.50(s,1H),8.37(d, $J = 5.4\text{Hz}$,1H),8.00(d, $J = 7.7\text{Hz}$,1H),7.49 ~ 7.46(m,2H),7.32(d, $J = 6.9\text{Hz}$,1H),7.26 ~ 7.22(m,1H),7.18 ~ 7.10(m,2H),6.76(dd, $J = 1.2\text{Hz}$,5.4Hz,1H),4.09(s,2H),2.31(d, $J = 1.9\text{Hz}$,3H)。

[1263] Mass, m/e :514(M^+),254(base)。

[1264] 实施例 247

[1265] 5-[(2,4-二氟苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1266] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.59(s,1H),8.79(s,1H),8.42(d, $J = 5.4\text{Hz}$,1H),7.39(t, $J = 6.6\text{Hz}$,8.5Hz,1H),7.33(dd, $J = 1.9\text{Hz}$,7.3Hz,1H),7.29 ~ 7.24(m,1H),7.13(t, $J = 8.9\text{Hz}$,1H),7.00 ~ 6.91(m,2H),6.82(dd, $J = 1.2\text{Hz}$,5.4Hz,1H),3.97(s,2H),2.32(d, $J = 1.9\text{Hz}$,3H)。

[1267] Mass, m/e :424(M^+),254(base)。

[1268] 实施例 248

[1269] 5-[(2,5-二氟苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1270] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.62(bs,1H),8.79(s,1H),8.42(d, $J = 5.4\text{Hz}$,1H),7.33(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,7.3Hz,1H),7.28 ~ 7.24(m,1H),7.17 ~ 7.06(m,4H),6.82(dd, $J = 1.6\text{Hz}$,5.4Hz,1H),3.94(s,2H),2.32(d, $J = 1.5\text{Hz}$,3H)。

[1271] Mass, m/e :424(M^+),254(base)。

[1272] 实施例 249

[1273] 5-[(2-氯-4-氟苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1274] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.48(bs,1H),8.71(s,1H),8.41(d, $J = 5.6\text{Hz}$,1H),7.45(dd, $J = 6.2\text{Hz}$,8.9Hz,1H),7.33(dd, $J = 1.9\text{Hz}$,7.3Hz,1H),7.28~7.23(m,2H),7.15~7.09(m,2H),6.81(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,5.6Hz,1H),4.03(s,2H),2.32(d, $J = 1.9\text{Hz}$,3H)。

[1275] Mass, m/e :440(M^+),254(base)。

[1276] 实施例 250

[1277] 5-[(2-氯-6-氟苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1278] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.55(bs,1H),8.63(s,1H),8.40(d, $J = 5.4\text{Hz}$,1H),7.42~7.32(m,3H),7.27~7.23(m,1H),7.18~7.11(m,2H),6.80(dd, $J = 1.2\text{Hz}$,5.4Hz,1H),4.14(s,2H),2.32(d, $J = 1.9\text{Hz}$,3H)。

[1279] Mass, m/e :440(M^+),254(base)。

[1280] 实施例 251

[1281] 5-[(2,6-二氯苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1282] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.47(bs,1H),8.60(s,1H),8.39(d, $J = 5.6\text{Hz}$,1H),7.48(d, $J = 8.1\text{Hz}$,2H),7.37~7.32(m,2H),7.27~7.23(m,1H),7.13(t, $J = 9.3\text{Hz}$,1H),6.80(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,5.6Hz,1H),4.31(s,2H),2.32(d, $J = 1.9\text{Hz}$,3H)。

[1283] Mass, m/e :456(M^+),254(base)。

[1284] 实施例 252

[1285] 5-[(2-甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1286] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.34(bs,1H),8.45(d, $J = 1.4\text{Hz}$,1H),8.34(d, $J = 5.6\text{Hz}$,1H),7.45(dt, $J = 1.9\text{Hz}$,8.1Hz,1H),7.35~7.30(m,2H),7.24~7.20(m,1H),7.13~7.06(m,2H),6.99(d, $J = 8.1\text{Hz}$,1H),6.73(dd, $J = 1.4\text{Hz}$,5.6Hz,1H),3.88(s,2H),3.80(s,3H),2.31(d, $J = 1.9\text{Hz}$,3H)。

[1287] Mass, m/e :418(M^+),148(base)。

[1288] 实施例 253

[1289] 5-[(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1290] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.41(s,1H),8.59(s,1H),8.36(d, $J = 5.8\text{Hz}$,1H),7.39(t, $J = 8.1\text{Hz}$,1H),7.31(d, $J = 7.0\text{Hz}$,1H),7.25~7.22(m,1H),7.11(t, $J = 9.3\text{Hz}$,1H),6.98~6.94(m,3H),6.76(dd, $J = 1.2\text{Hz}$,5.8Hz,1H),3.89(s,2H),3.83(s,3H),2.31(s,3H)。

[1291] Mass, m/e :418(M^+),254(base)。

[1292] 实施例 254

[1293] 5-[(2,3-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1294] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.47(bs,1H),8.60(d, $J = 1.4\text{Hz}$,1H),8.39(d, $J = 5.6\text{Hz}$,1H),7.31(dd, $J = 1.9\text{Hz}$,6.9Hz,1H),7.24~7.21(m,1H),7.16~7.09(m,2H),7.00(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,8.1Hz,1H),6.95(dd, $J = 1.5\text{Hz}$,7.7Hz,1H),6.74(dd, $J = 1.4\text{Hz}$,5.6Hz,1H),3.90(s,2H),3.89(s,3H),3.88(s,3H),2.31(s,3H)。

[1295] Mass, m/e :448(M^+),178(base)。

[1296] 实施例 255

[1297] 5-[(2,5-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1298] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.35(bs,1H),8.57(d, J = 1.4Hz,1H),8.35(d, J = 5.4Hz,1H),7.32(dd, J = 1.5Hz,6.9Hz,1H),7.25 ~ 7.21(m,1H),7.11(t, J = 8.5Hz,1H),6.96 ~ 6.91(m,3H),6.75(dd, J = 1.4Hz,5.4Hz,1H),3.85(s,2H),3.81(s,3H),3.76(s,3H),2.31(d, J = 1.9Hz,3H)。

[1299] Mass, m/e :448(M^+),178(base)。

[1300] 实施例 256

[1301] 5-[(3,5-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1302] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.45(bs,1H),8.69(d, J = 1.5Hz,1H),8.37(d, J = 5.8Hz,1H),7.31(dd, J = 1.9Hz,7.3Hz,1H),7.25 ~ 7.21(m,1H),7.12(t, J = 8.9Hz,1H),6.76(dd, J = 1.5Hz,5.8Hz,1H),6.53(d, J = 2.3Hz,2H),6.50(t, J = 2.3Hz,1H),3.84(s,2H),3.81(s,6H),2.31(d, J = 1.9Hz,3H)。

[1303] Mass, m/e :448(M^+),178(base)。

[1304] 实施例 257

[1305] 3-(3-甲基-4-氟苯基)-5-[(2-甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1306] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.35(bs,1H),8.41(d, J = 1.4Hz,1H),8.34(d, J = 5.4Hz,1H),7.41 ~ 7.30(m,5H),7.24 ~ 7.20(m,1H),7.11(t, J = 9.3Hz,1H),6.74(dd, J = 1.4Hz,5.4Hz,1H),3.92(s,2H),2.35(s,3H),2.30(d, J = 1.9Hz,3H)。

[1307] Mass, m/e :402(M^+),254(base)。

[1308] 实施例 258

[1309] 3-(3-甲基-4-氟苯基)-5-[(3-甲基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1310] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.37(bs,1H),8.48(s,1H),8.35(d, J = 5.6Hz,1H),7.37(t, J = 7.3Hz,1H),7.31(d, J = 7.3Hz,1H),7.27 ~ 7.18(m,4H),7.11(t, J = 8.9Hz,1H),6.76(dd, J = 1.2Hz,5.6Hz,1H),3.88(s,2H),2.39(s,3H),2.31(s,3H)。

[1311] Mass, m/e :402(M^+),254(base)。

[1312] 实施例 259

[1313] 5-[(2,5-二甲基苯基)乙酰氨基]-3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1314] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.32(bs,1H),8.38(d, J = 1.2Hz,1H),8.35(d, J = 5.6Hz,1H),7.31(dd, J = 1.5Hz,7.3Hz,1H),7.24 ~ 7.20(m,3H),7.15(s,1H),7.11(t, J = 8.9Hz,1H),6.74(dd, J = 1.2Hz,5.6Hz,1H),3.87(s,2H),2.38(s,3H),2.31(s,3H),2.31(s,3H)。

[1315] Mass, m/e :416(M^+),254(base)。

[1316] 实施例 260

[1317] 3-(3-甲基-4-氟苯基)-5-[(2-硝基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1318] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.67(bs,1H),8.88(s,1H),8.43(d, J = 5.8Hz,1H),8.20(d, J = 8.5Hz,1H),7.72(t, J = 7.7Hz,1H),7.58(t, J = 7.7Hz,2H),7.35(d, J = 7.3Hz,1H),7.29 ~ 7.25(m,1H),7.14(t, J = 8.9Hz,1H),6.83(dd, J = 1.5Hz,5.8Hz,1H),4.31(s,2H),

2.33(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 3H)。

[1319] Mass, m/e : 433 (M^+), 254 (base)。

[1320] 实施例 261

[1321] 3-(3-甲基-4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)-5-[(2-三氟甲基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1322] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.38(bs, 1H), 8.57(s, 1H), 8.38(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.81(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.66(t, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.58 ~ 7.54(m, 2H), 7.32(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 6.9Hz, 1H), 7.26 ~ 7.22(m, 1H), 7.12(t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.78(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 2.31(d, $J = 1.9\text{Hz}$, 3H)。

[1323] Mass, m/e : 456 (M^+), 254 (base)。

[1324] 实施例 262

[1325] 3-(3-氟-4-甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1326] a: 5-氨基-3-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1327] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.01(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.32(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.32(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.20 ~ 7.17(m, 2H), 6.87(bs, 2H), 6.75(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 2.46(s, 3H)。

[1328] Mass, m/e : 270 (M^+), 125 (base)。

[1329] b: 3-(3-氟-4-甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1330] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.39(bs, 1H), 8.49(s, 1H), 8.37(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 ~ 7.39(m, 5H), 7.30(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.13(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 2H), 6.78(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.93(s, 2H), 2.35(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 3H)。

[1331] Mass, m/e : 388 (M^+), 254 (base)。

[1332] 实施例 263

[1333] 3-(3-氟-4-甲基苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1334] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.57(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.40(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.46 ~ 7.40(m, 2H), 7.39 ~ 7.13(m, 5H), 6.82(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.96(d, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H), 2.36(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 3H)。

[1335] Mass, m/e : 406 (M^+), 109 (base)。

[1336] 实施例 264

[1337] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1338] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.45(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.38(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.51(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.42 ~ 7.39(m, 1H), 7.33(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 7.15 ~ 7.13(m, 2H), 6.81(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.06(s, 2H), 2.35(d, $J = 1.9\text{Hz}$, 3H)。

[1339] Mass, m/e : 422 (M^+), 254 (base)。

[1340] 实施例 265

[1341] 3-(4-氯-3-甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1342] a: 5-氨基-3-(4-氯-3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1343] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.02(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.33(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.48(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.41(d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.28(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 6.86(bs, 2H), 6.74(dd,

$J = 1.5\text{Hz}, 5.8\text{Hz}, 1\text{H}), 2.43(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[1344] Mass, m/e : 286 (M^+), 141 (base)。

[1345] b: 3-(4-氯-3-甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1346] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 11.40 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.51 ~ 7.36 (m, 7H), 7.20 (dd, $J = 1.5\text{Hz}, 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.76 (dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.97 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。

[1347] Mass, m/e : 404 (M^+), 91 (base)。

[1348] 实施例 266

[1349] 3-(4-氯-3-甲基苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1350] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 11.58 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.48 ~ 7.37 (m, 5H), 7.28 ~ 7.18 (m, 2H), 6.80 (dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.96 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

[1351] Mass, m/e : 422 (M^+), 109 (base)。

[1352] 实施例 267

[1353] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氯-3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1354] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 11.45 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.54 ~ 7.36 (m, 6H), 7.21 (dd, $J = 1.9\text{Hz}, 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.79 (dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.07 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

[1355] Mass, m/e : 438 (M^+), 270 (base)。

[1356] 实施例 268

[1357] 3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1358] a: 5-氨基-3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1359] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 9.00 (bs, 1H), 8.31 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.32 ~ 7.29 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.83 ~ 6.81 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

[1360] Mass, m/e : 282 (M^+), 137 (base)。

[1361] b: 3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1362] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 11.40 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.51 ~ 7.39 (m, 5H), 7.23 ~ 7.22 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.85 (dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.67 (dt, $J = 1.5\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.93 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[1363] Mass, m/e : 400 (M^+), 91 (base)。

[1364] 实施例 269

[1365] 5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1366] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 11.58 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.45 ~ 7.40 (m, 2H), 7.27 ~ 7.17 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.80 (dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.67 (dt, $J = 1.5\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.00 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[1367] Mass, m/e : 418 (M^+), 109 (base)。

[1368] 实施例 270

[1369] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1370] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 11.46 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.54 ~

7.39(m, 4H), 7.26 ~ 7.24(m, 1H), 6.91(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.87(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 6.67(dt, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.06(s, 2H), 3.89(s, 3H), 2.24(s, 3H)。

[1371] Mass, m/e : 434 (M^+), 121 (base)。

[1372] 实施例 271

[1373] 3-(2,3-二甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1374] a: 5-氨基-3-(2,3-二甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1375] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.97(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.22(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.31(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.93(bs, 2H), 6.33(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 2.35(s, 3H), 2.11(s, 3H)。

[1376] Mass, m/e : 266 (M^+), 77 (base)。

[1377] b: 3-(2,3-二甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1378] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.49(bs, 1H), 8.45(s, 1H), 8.27(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.49 ~ 7.41(m, 5H), 7.31(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.20(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.10(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 6.39(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.95(s, 2H), 2.32(s, 3H), 2.02(s, 3H)。

[1379] Mass, m/e : 384 (M^+), 94 (base)。

[1380] 实施例 272

[1381] 3-(2,3-二甲基苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1382] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.67(bs, 1H), 8.57(s, 1H), 8.29(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.46(m, 2H), 7.32(d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.28 ~ 7.18(m, 3H), 7.11(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 6.42(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.98(s, 2H), 2.33(s, 6H), 2.04(s, 3H)。

[1383] Mass, m/e : 402 (M^+), 250 (base)。

[1384] 实施例 273

[1385] 3-(2,5-二甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1386] a: 5-氨基-3-(2,5-二甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1387] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.97(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.24(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.26 ~ 7.20(m, 2H), 7.15(s, 1H), 6.91(bs, 2H), 6.38(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 2.35(s, 3H), 2.15(s, 3H)。

[1388] Mass, m/e : 266 (M^+), 77 (base)。

[1389] b: 3-(2,5-二甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1390] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.49(bs, 1H), 8.45(s, 1H), 8.28(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.51 ~ 7.41(m, 5H), 7.24 ~ 7.18(m, 2H), 7.08(bs, 1H), 6.42(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.95(s, 2H), 2.33(s, 3H), 2.06(s, 3H)。

[1391] Mass, m/e : 384 (M^+), 91 (base)。

[1392] 实施例 274

[1393] 3-(2,5-二甲基苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1394] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.66(bs, 1H), 8.57(s, 1H), 8.31(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.45 ~ 7.41(m, 2H), 7.28 ~ 7.17(m, 4H), 7.09(bs, 1H), 6.45(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.98(s, 2H), 2.33(s, 3H), 2.07(s, 3H)。

[1395] Mass, m/e : 402 (M^+), 109 (base)。

[1396] 实施例 275

[1397] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2,5-二甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1398] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.54(bs,1H),8.50(s,1H),8.30(d, $J = 5.4\text{Hz}$,1H),7.54 ~ 7.52(m,1H),7.50 ~ 7.46(m,1H),7.44 ~ 7.38(m,2H),7.22 ~ 7.19(m,2H),7.09(bs,1H),6.45(dd, $J = 1.6\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$,1H),4.08(s,2H),2.33(s,3H),2.07(s,3H)。

[1399] Mass, m/e :418(M^+),250(base)。

[1400] 实施例 276

[1401] 3-(2,6-二甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1402] a:5-氨基-3-(2,6-二甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1403] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.97(d, $J = 1.2\text{Hz}$,1H),8.21(d, $J = 5.6\text{Hz}$,1H),7.31(t, $J = 7.5\text{Hz}$,1H),7.16(d, $J = 7.5\text{Hz}$,2H),6.96(bs,2H),6.21(dd, $J = 1.2\text{Hz}, 5.6\text{Hz}$,1H),2.15(s,6H)。

[1404] Mass, m/e :266(M^+),77(base)。

[1405] b:3-(2,6-二甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1406] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.54(bs,1H),8.45(s,1H),8.26(d, $J = 5.4\text{Hz}$,1H),7.52 ~ 7.43(m,5H),7.31(t, $J = 7.5\text{Hz}$,1H),7.14(d, $J = 7.5\text{Hz}$,2H),6.26(dd, $J = 1.6\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$,1H),3.96(s,2H),2.06(s,6H)。

[1407] Mass, m/e :384(M^+),91(base)。

[1408] 实施例 277

[1409] 3-(2,6-二甲基苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1410] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.71(s,1H),8.56(s,1H),8.29(d, $J = 5.6\text{Hz}$,1H),7.47 ~ 7.41(m,2H),7.33 ~ 7.19(m,3H),7.15(d, $J = 7.7\text{Hz}$,2H),6.29(td, $J = 1.5\text{Hz}, 5.6\text{Hz}$,1H),3.99(s,2H),2.07(s,6H)。

[1411] Mass, m/e :402(M^+),250(base)。

[1412] 实施例 278

[1413] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2,6-二甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1414] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.58(s,1H),8.50(s,1H),8.28(d, $J = 5.6\text{Hz}$,1H),7.55 ~ 7.53(m,1H),7.51 ~ 7.49(m,1H),7.44 ~ 7.39(m,2H),7.31(t, $J = 7.5\text{Hz}$,1H),7.15(d, $J = 7.5\text{Hz}$,2H),6.28(td, $J = 1.2\text{Hz}, 5.6\text{Hz}$,1H),4.09(s,2H),2.07(s,6H)。

[1415] Mass, m/e :418(M^+),250(base)。

[1416] 实施例 279

[1417] 3-(3,4-二甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1418] a:5-氨基-3-(3,4-二甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1419] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.01(d, $J = 1.3\text{Hz}$,1H),8.29(d, $J = 5.7\text{Hz}$,1H),7.34 ~ 7.12(m,3H),7.00 ~ 6.70(m,3H),2.35(s,3H),2.32(s,3H)。

[1420] Mass, m/e :266(M^+),121(base)。

[1421] b:3-(3,4-二甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1422] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.42(s,1H),8.48(bs,1H),8.33(d, $J = 5.4\text{Hz}$,1H),7.51 ~ 7.39(m,5H),7.24 ~ 7.22(m,2H),7.16 ~ 7.14(m,1H),6.85(dd, $J = 1.4\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$,1H),

4. 07 (s, 2H), 2. 34 (s, 3H), 2. 29 (s, 3H)。

[1423] Mass, m/e :384 (M^+), 91 (base)。

[1424] 实施例 280

[1425] 3-(3,4-二甲基苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1426] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11. 59 (s, 1H), 8. 60 (bs, 1H), 8. 36 (d, $J = 5. 4\text{Hz}$, 1H), 7. 45 ~ 7. 40 (m, 2H), 7. 27 ~ 7. 16 (m, 5H), 6. 82 (dd, $J = 1. 5. \text{Hz}$, 5. 4Hz, 1H), 3. 97 (s, 2H), 2. 38 (s, 3H), 2. 34 (s, 3H)。

[1427] Mass, m/e :402 (M^+), 109 (base)。

[1428] 实施例 281

[1429] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(3,4-二甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1430] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11. 47 (s, 1H), 8. 52 (bs, 1H), 8. 35 (d, $J = 5. 4\text{Hz}$, 1H), 7. 54 ~ 7. 52 (m, 1H), 7. 49 ~ 7. 46 (m, 1H), 7. 43 ~ 7. 38 (m, 2H), 7. 25 ~ 7. 23 (m, 2H), 7. 17 ~ 7. 15 (m, 1H), 6. 84 (dd, $J = 1. 4\text{Hz}$, 5. 4Hz, 1H), 4. 07 (s, 2H), 2. 34 (s, 3H), 2. 29 (s, 3H)。

[1431] Mass, m/e :418 (M^+), 250 (base)。

[1432] 实施例 282

[1433] 3-(3,5-二甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1434] a:5-氨基-3-(3,5-二甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1435] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9. 00 (d, $J = 1. 4\text{Hz}$, 1H), 8. 28 (d, $J = 5. 8\text{Hz}$, 1H), 7. 14 (s, 1H), 7. 11 (s, 2H), 6. 88 (bs, 2H), 6. 75 (dd, $J = 1. 4\text{Hz}$, 5. 8Hz, 1H), 2. 34 (s, 6H)。

[1436] Mass, m/e :266 (M^+), 121 (base)。

[1437] b:3-(3,5-二甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1438] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11. 42 (bs, 1H), 8. 48 (s, 1H), 8. 33 (d, $J = 5. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 48 ~ 7. 39 (m, 5H), 7. 14 (s, 1H), 7. 04 (s, 2H), 6. 78 (dd, $J = 1. 5\text{Hz}$, 5. 6Hz, 1H), 3. 93 (s, 2H), 2. 34 (s, 6H)。

[1439] Mass, m/e :384 (M^+), 250 (base)。

[1440] 实施例 283

[1441] 3-(3,5-二甲基苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1442] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11. 60 (s, 1H), 8. 60 (s, 1H), 8. 36 (d, $J = 5. 4\text{Hz}$, 1H), 7. 46 ~ 7. 40 (m, 2H), 7. 27 ~ 7. 23 (m, 1H), 7. 19 ~ 7. 17 (m, 1H), 7. 15 (s, 1H), 7. 06 (s, 2H), 6. 81 (dd, $J = 1. 2\text{Hz}$, 5. 4Hz, 1H), 3. 96 (d, $J = 0. 8\text{Hz}$, 2H), 2. 34 (s, 6H)。

[1443] Mass, m/e :402 (M^+), 250 (base)。

[1444] 实施例 284

[1445] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(3,5-二甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1446] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11. 48 (s, 1H), 8. 52 (s, 1H), 8. 34 (d, $J = 5. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 53 (m, 1H), 7. 48 (m, 1H), 7. 41 ~ 7. 39 (m, 2H), 7. 15 (s, 1H), 7. 05 (s, 2H), 6. 80 (dd, $J = 1. 5\text{Hz}$, 5. 6Hz, 1H), 4. 08 (s, 2H), 2. 34 (s, 6H)。

[1447] Mass, m/e :418 (M^+), 250 (base)。

[1448] 实施例 285

[1449] 3-(4-联苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1450] a:5-氨基-3-(4-联苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1451] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.03(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.32(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 ~ 7.38(m, 9H), 6.88(bs, 2H), 6.84(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H)。

[1452] Mass, m/e : 314(M^+), 169(base)。

[1453] b:3-(4-联苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1454] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.43(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.37(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.73 ~ 7.71(m, 2H), 7.65 ~ 7.63(m, 2H), 7.55 ~ 7.38(m, 10H), 6.87(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.95(s, 2H)。

[1455] Mass, m/e : 432(M^+), 298(base)。

[1456] 实施例 286

[1457] 3-(4-联苯基)-5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1458] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.61(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.40(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.74 ~ 7.72(m, 2H), 7.66 ~ 7.64(m, 2H), 7.57 ~ 7.54(m, 2H), 7.50 ~ 7.38(m, 5H), 7.29 ~ 7.18(m, 2H), 6.89(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.98(s, 2H)。

[1459] Mass, m/e : 450(M^+), 298(base)。

[1460] 实施例 287

[1461] 3-(4-联苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1462] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.49(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.38(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.75 ~ 7.72(m, 2H), 7.66 ~ 7.64(m, 2H), 7.56 ~ 7.38(m, 9H), 6.90(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 4.08(s, 2H)。

[1463] Mass, m/e : 466(M^+), 298(base)。

[1464] 实施例 288

[1465] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-3-三氟甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1466] a:5-氨基-3-(2-氟-3-三氟甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1467] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.03(d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.34(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.83(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.75(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.43(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.98(bs, 2H), 6.53(td, $J = 1.7\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H)。

[1468] Mass, m/e : 324(M^+), 179(base)。

[1469] b:5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-3-三氟甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1470] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.50(s, 1H), 8.54(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.41(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.84(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.75(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.40(m, 5H), 6.60(td, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 4.07(s, 2H)。

[1471] Mass, m/e : 476(M^+), 351(base)。

[1472] 实施例 289

[1473] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1474] a:5-氨基-3-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1475] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.04(s, 1H), 8.37(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.69(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.60(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.94(bs, 2H), 6.56(td, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H)。

[1476] Mass, m/e :324 (M^+), 52 (base)。

[1477] b :5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1478] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.50(s, 1H), 8.55(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.43(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.69(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.61(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.40(m, 5H), 6.63(td, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.10(s, 2H)。

[1479] Mass, m/e :476 (M^+), 308 (base)。

[1480] 实施例 290

[1481] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1482] a :5-氨基-3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1483] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ :8.98(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.43(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.37(bs, 2H), 8.10(m, 1H), 8.02(dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 6.2Hz, 1H), 7.69(t, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.59(td, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H)。

[1484] Mass, m/e :324 (M^+), 179 (base)。

[1485] b :5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1486] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.50(s, 1H), 8.55(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.42(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.87 ~ 7.83(m, 2H), 7.55 ~ 7.52(m, 1H), 7.49 ~ 7.47(m, 1H), 7.43 ~ 7.40(m, 2H), 7.35(t, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.62(td, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.08(s, 2H)。

[1487] Mass, m/e :476 (M^+), 308 (base)。

[1488] 实施例 291

[1489] 3-(3-氟-5-三氟甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1490] a :5-氨基-3-(3-氟-5-三氟甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1491] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.05(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.62(s, 1H), 7.51(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.46(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.00(bs, 2H), 6.65(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H)。

[1492] Mass, m/e :324 (M^+), 59 (base)。

[1493] b :3-(3-氟-5-三氟甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1494] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.38(s, 1H), 8.52(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.42(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.56(s, 1H), 7.53 ~ 7.39(m, 7H), 6.68(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 3.94(s, 2H)。

[1495] Mass, m/e :442 (M^+), 91 (base)。

[1496] 实施例 292

[1497] 5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-3-(3-氟-5-三氟甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1498] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.57(s, 1H), 8.65(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.44(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.57(s, 1H), 7.52(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.47 ~ 7.41(m, 3H), 7.28(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.20(t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 6.71(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 3.97(s, 2H)。

[1499] Mass, m/e :460 (M^+), 109 (base)。

[1500] 实施例 293

[1501] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(3-氟-5-三氟甲基苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1502] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.44(s, 1H), 8.56(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.43(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.57(s, 1H), 7.55 ~ 7.41(m, 6H), 6.70(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.07(s, 2H)。

[1503] Mass, m/e :476(M^+), 308(base)。

[1504] 实施例 294

[1505] 3-(1-萘基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1506] a:5-氨基-3-(1-萘基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1507] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.97(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.05 ~ 8.00(m, 2H), 7.95(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.73(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.62 ~ 7.58(m, 2H), 7.55 ~ 7.50(m, 1H), 7.45 ~ 7.41(m, 1H), 7.00(bs, 2H), 6.06(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H)。

[1508] Mass, m/e :288(M^+), 143(base)。

[1509] b:3-(1-萘基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1510] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.58(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.06 ~ 8.03(m, 2H), 7.93(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.60 ~ 7.37(m, 10H), 6.10(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.99(s, 2H)。

[1511] Mass, m/e :406(M^+), 91(base)。

[1512] 实施例 295

[1513] 5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-3-(1-萘基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1514] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.76(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.08(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 8.04(dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 7.94(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.61 ~ 7.20(m, 9H), 6.13(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 4.02(s, 2H)。

[1515] Mass, m/e :424(M^+), 109(base)。

[1516] 实施例 296

[1517] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(1-萘基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1518] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.63(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.07 ~ 8.03(m, 2H), 7.94(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.61 ~ 7.38(m, 9H), 6.12(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 4.12(s, 2H)。

[1519] Mass, m/e :440(M^+), 127(base)。

[1520] 实施例 297

[1521] 3-(2-萘基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1522] a:5-氨基-3-(2-萘基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1523] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.03(s, 1H), 8.23(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 8.07(s, 1H), 7.98(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.94 ~ 7.89(m, 2H), 7.62 ~ 7.55(m, 3H), 6.90(bs, 2H), 6.72(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H)。

[1524] Mass, m/e :288(M^+), 127(base)。

[1525] b:3-(2-萘基)-5-(苯基乙酰氨基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1526] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.45(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.27(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 8.01(s, 1H), 7.96(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.93 ~ 7.87(m, 2H), 7.62 ~ 7.55(m, 2H), 7.52 ~ 7.42(m, 6H), 6.74(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.96(s, 2H)。

[1527] Mass, m/e :406(M^+), 108(base)。

[1528] 实施例 298

[1529] 5-[(2-氟苯基)乙酰氨基]-3-(2-萘基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1530] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 ~ 7.88 (m, 3H), 7.62 ~ 7.55 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.47 ~ 7.42 (m, 2H), 7.29 ~ 7.18 (m, 2H), 6.78 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.00 (s, 2H)。

[1531] Mass, m/e :424 (M^+), 109 (base)。

[1532] 实施例 299

[1533] 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(2-萘基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1534] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.51 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.93 ~ 7.87 (m, 2H), 7.62 ~ 7.39 (m, 7H), 6.77 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 4.09 (s, 2H)。

[1535] Mass, m/e :440 (M^+), 272 (base)。

[1536] 实施例 300

[1537] 3-(4-氟苯基)-5-[(2-甲氧基甲氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1538] a : (2-甲氧基甲氧基苯基)乙酸乙酯的合成

[1539] 向 0.6g 2'-羟苯基乙酸乙酯的 30mL 无水丙酮溶液中加入 2g 碳酸钾, 室温下搅拌 15 分钟。接着冰冷却下滴入 1.02mL 甲氧基甲基氯, 然后升温至室温, 搅拌过夜。向反应溶液中加入水, 用醚萃取法萃取。用无水硫酸镁干燥醚萃取液, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用 60g 硅胶层析 (洗脱溶剂, 乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 3) 纯化, 得到 0.69g (收率: 93%) 油状物的标题化合物。

[1540] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :7.31 ~ 6.86 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 4.15 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。

[1541] Mass ; m/e :224 (M^+), 134 (base)。

[1542] b : (2-甲氧基甲氧基苯基)乙酸的合成

[1543] 向 0.69g (2-甲氧基甲氧基苯基)乙酸乙酯的 20mL 甲醇溶液中加入 16mL 1M 氢氧化钠水溶液, 室温下搅拌 5 小时。减压下馏去反应溶液中的溶剂, 加入 2M 柠檬酸水溶液使溶液呈酸性, 进行乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯萃取液, 然后减压下馏去溶剂, 得到 0.47g (收率: 77%) 油状物的标题化合物。

[1544] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :8.40 ~ 8.00 (bs, 1H), 7.35 ~ 6.86 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.44 (s, 3H)。

[1545] Mass ; m/e :196 (M^+), 134 (base)。

[1546] c : 3-(4-氟苯基)-5-[(2-甲氧基甲氧基苯基)乙酰氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑的合成

[1547] 将 0.47g (2-甲氧基甲氧基苯基)乙酸和 0.5g CDI 溶解于 16mL THF, 室温下搅拌 2 小时。接着, 加入 0.92g DBU、0.31g 5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-嘧啶基异噁唑的 16mL THF 溶液, 室温下搅拌 21 小时。减压下馏去反应溶液中的溶剂, 向残余物中加水, 用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯萃取液, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用 50g 硅胶层析 (洗脱溶剂, 氯仿: 甲醇 = 100 : 1) 纯化, 然后残余物用醚-己烷洗涤, 得到 0.32g (收率: 60%) 标题化合物。

[1548] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11.38 (bs, 1H), 8.44 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.47 ~ 7.41 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 7.24 ~ 7.12 (m, 4H), 6.72 (dd, $J =$

1. 5Hz, 5. 6Hz, 1H), 5. 18 (s, 2H), 3. 91 (s, 2H), 3. 32 (s, 3H)。

[1549] Mass, m/e :434 (M^+), 240 (base)。

[1550] 实施例 301

[1551] 3-(4- 氟苯基)-5-[(2- 羟基苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[1552] 将 50mg 3-(4- 氟苯基)-5-[(2- 甲氧基甲氧基苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑溶解于 30mL 二氯甲烷中, 加入 460mg 固定于硅胶上的硫酸氢钠试剂, 室温下搅拌 4 小时。向反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿萃取。用无水硫酸镁干燥氯仿萃取液, 然后减压下馏去溶剂。用醚-己烷洗涤所得残余物, 得到 16mg (收率 :34%) 标题化合物。

[1553] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11. 60 (bs, 1H), 8. 73 (s, 1H), 8. 37 (d, $J = 5. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 45 (dd, $J = 5. 4\text{Hz}$, 8. 7Hz, 2H), 7. 31 ~ 7. 26 (m, 2H), 7. 19 (t, $J = 8. 7\text{Hz}$, 2H), 7. 00 (dt, $J = 0. 8\text{Hz}$, 7. 3Hz, 1H), 6. 93 (d, $J = 8. 1\text{Hz}$, 1H), 6. 76 (dd, $J = 1. 6\text{Hz}$, 5. 6Hz, 1H), 3. 92 (s, 2H)。

[1554] Mass, m/e :390 (M^+), 78 (base)。

[1555] 实施例 302

[1556] 3-(4- 氟苯基)-5-[(3- 甲氧基甲氧基苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[1557] 与实施例 300 进行同样的操作, 合成标题化合物。

[1558] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11. 42 (bs, 1H), 8. 61 (d, $J = 1. 3\text{Hz}$, 1H), 8. 37 (d, $J = 5. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 48 ~ 7. 43 (m, 2H), 7. 39 (t, $J = 7. 7\text{Hz}$, 1H), 7. 22 ~ 7. 17 (m, 2H), 7. 12 (dd, $J = 1. 9\text{Hz}$, 8. 5Hz, 1H), 7. 70 (t, $J = 1. 9\text{Hz}$, 1H), 7. 03 (d, $J = 7. 7\text{Hz}$, 1H), 6. 73 (dd, $J = 1. 3\text{Hz}$, 5. 6Hz, 1H), 5. 19 (s, 2H), 3. 89 (s, 2H), 3. 45 (s, 3H)。

[1559] Mass, m/e :434 (M^+), 240 (base)。

[1560] 实施例 303

[1561] 3-(4- 氟苯基)-5-[(3- 羟基苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[1562] 与实施例 301 进行同样的操作, 合成标题化合物。

[1563] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :11. 36 (bs, 1H), 9. 48 (s, 1H), 8. 93 (d, $J = 1. 5\text{Hz}$, 1H), 8. 59 (d, $J = 5. 4\text{Hz}$, 1H), 7. 58 ~ 7. 54 (m, 2H), 7. 37 ~ 7. 33 (m, 2H), 7. 19 (t, $J = 7. 7\text{Hz}$, 1H), 6. 94 (dd, $J = 1. 5\text{Hz}$, 5. 4Hz, 1H), 6. 80 ~ 6. 78 (m, 2H), 6. 76 ~ 6. 73 (m, 1H), 3. 73 (s, 2H)。

[1564] Mass, m/e :390 (M^+), 240 (base)。

[1565] 实施例 304

[1566] 3-(4- 氟苯基)-5-[(4- 甲氧基甲氧基苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[1567] 与实施例 300 同样地操作, 合成标题化合物。

[1568] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :11. 40 (bs, 1H), 8. 58 (s, 1H), 8. 37 (d, $J = 5. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 47 ~ 7. 43 (m, 2H), 7. 32 ~ 7. 30 (m, 2H), 7. 22 ~ 7. 12 (m, 4H), 6. 73 (dd, $J = 1. 6\text{Hz}$, 5. 6Hz, 1H), 5. 23 (s, 2H), 3. 87 (s, 2H), 3. 52 (s, 3H)。

[1569] Mass, m/e :434 (M^+), 178 (base)。

[1570] 实施例 305

[1571] 3-(4- 氟苯基)-5-[(4- 羟基苯基) 乙酰氨基]-4-(4- 嘧啶基) 异噁唑

[1572] 与实施例 301 同样地操作, 合成标题化合物。

[1573] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :11. 31 (bs, 1H), 9. 42 (s, 1H), 8. 87 (d, $J = 1. 5\text{Hz}$, 1H), 8. 59 (d,

$J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.56(\text{dd}, J = 5.8\text{Hz}, 8.9\text{Hz}, 2\text{H}), 7.35(\text{t}, J = 8.9\text{Hz}, 2\text{H}), 7.17(\text{d}, J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H}), 6.93(\text{dd}, J = 1.5\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}), 6.79(\text{d}, J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H}), 3.70(\text{s}, 2\text{H})$ 。

[1574] Mass, m/e : 390 (M^+), 107 (base)。

[1575] 实施例 306

[1576] 5-[(4-氨基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1577] a: 4-叔丁氧基羰基氨基苯基乙酸乙酯的合成

[1578] 向 1.94g 4-氨基苯基乙酸乙酯的 23mL DMF 溶液中加入 0.15g DMAP、4.6mL 三乙胺和 3g 二碳酸二叔丁酯, 室温下搅拌 15 小时。向反应溶液中加水, 用乙醚萃取。用无水硫酸镁干燥乙醚萃取液, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用 200g 硅胶层析 (洗脱溶剂, 乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 5) 纯化, 得到 0.70g (收率: 17%) 油状物的标题化合物。

[1579] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.29(d, $J = 8.4\text{Hz}, 2\text{H}), 7.19(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 2\text{H}), 6.44(\text{bs}, 1\text{H}), 4.12(\text{q}, J = 7.3\text{Hz}, 2\text{H}), 3.53(\text{s}, 2\text{H}), 1.50(\text{s}, 9\text{H}), 1.22(\text{t}, J = 7.3\text{Hz}, 3\text{H})$ 。

[1580] Mass, m/e : 279 (M^+), 57 (base)。

[1581] b: 5-[(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑的合成

[1582] 向 0.7g 4-叔丁氧基羰基氨基苯基乙酸乙酯的 20mL 甲醇溶液中加入 13mL 1M 氢氧化钠水溶液, 室温下搅拌 24 小时。减压下浓缩反应溶液, 加入 2M 柠檬酸水溶液, 使溶液呈酸性。冰冷下, 滤取析出的结晶, 得到淡黄色结晶的 0.40g 4-叔丁氧基羰基氨基苯基乙酸。将本化合物溶解于 13mL THF, 加入 0.40g CDI, 室温下搅拌 2 小时。接着, 加入 0.71g DBU、0.26g 5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-嘧啶基异噁唑的 13mL THF 溶液, 室温下搅拌过夜。减压下馏去反应溶液中的溶剂, 向残余物中加水, 用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯萃取液, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用 30g 硅胶层析 (洗脱溶剂, 氯仿: 甲醇 = 100 : 1) 纯化, 然后用乙醚-己烷洗涤结晶残余物, 得到 0.364g (收率: 46%) 标题化合物。

[1583] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 11.41(bs, 1H), 8.61(d, 1H), 8.37(d, $J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.49 \sim 7.44(\text{m}, 4\text{H}), 7.32 \sim 7.30(\text{m}, 2\text{H}), 7.22 \sim 7.17(\text{m}, 2\text{H}), 6.73(\text{dd}, J = 1.2\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 6.59(\text{bs}, 1\text{H}), 3.86(\text{s}, 2\text{H}), 1.52(\text{s}, 9\text{H})$ 。

[1584] Mass, m/e : 489 (M^+), 57 (base)。

[1585] c: 5-[(4-氨基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑的合成

[1586] 冰冷下向 59mg 5-[(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑中加入 1mL TFA, 然后升温至室温, 搅拌 20 分钟。冰冷下, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和反应溶液, 用氯仿萃取。用无水硫酸镁干燥氯仿萃取液, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用二乙醚-己烷洗涤, 得到 24mg (收率: 51%) 标题化合物。

[1587] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 11.41(bs, 1H), 8.62(s, 1H), 8.36(d, $J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.47 \sim 7.44(\text{m}, 2\text{H}), 7.20(\text{d}, J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H}), 7.15(\text{d}, J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H}), 6.75(\text{d}, J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H}), 6.72(\text{dd}, J = 1.5\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 3.79(\text{s}, 2\text{H})$ 。

[1588] Mass, m/e : 389 (M^+), 133 (base)。

[1589] 实施例 307

[1590] 5-[(3-氨基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1591] 与实施例 306 同样地操作,合成标题化合物。

[1592] a:5-[(3-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1593] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.43(bs, 1H), 8.62(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.63(s, 1H), 7.47 ~ 7.43(m, 2H), 7.37(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.28 ~ 7.26(m, 1H), 7.22 ~ 7.16(m, 2H), 7.06(d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.72(dd, $J = 1.2\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$, 1H), 6.58(bs, 1H), 3.89(s, 2H), 1.50(s, 9H)。

[1594] Mass, m/e : 489(M^+), 57(base)。

[1595] b:5-[(3-氨基苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1596] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.42(bs, 1H), 8.68(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.47 ~ 7.44(m, 2H), 7.27 ~ 7.17(m, 3H), 6.76 ~ 6.69(m, 4H), 3.81(s, 2H)。

[1597] Mass, m/e : 389(M^+), 133(base)。

[1598] 实施例 308

[1599] 3-(4-氟苯基)-5-[2-(2-氯苯基)丙酰基氨基]-4-[4-嘧啶基]异噁唑

[1600] a:2-(2-氯苯基)丙酸的合成

[1601] 冰冷却下,向 1g 2-氯苯基乙酸中滴入 8.8mL 2M 的 LDA 庚烷、THF、乙基苯溶液,再加入 1.58g HMPA 和 5mL THF,室温下搅拌 1 小时。接着,冰冷却下加入 1.25g 甲基碘,室温下搅拌 30 分钟。向反应溶液中注入冰水,加入 10% 盐酸水溶液使溶液呈酸性,用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯萃取液,然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用 30g 硅胶柱层析(洗脱溶剂,氯仿:甲醇 = 20 : 1)纯化,得到 0.928g(收率:86%)淡黄色油性物质的标题化合物。

[1602] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.50 ~ 7.10(m, 4H), 4.27(q, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 1.52(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1603] Mass, m/e : 184(M^+), 139(base)。

[1604] b:3-(4-氟苯基)-5-[2-(2-氯苯基)丙酰基氨基]-4-[4-嘧啶基]异噁唑的合成

[1605] 将 0.144g 2-(2-氯苯基)丙酸和 0.126g CDI 溶解于 5mL THF,室温下搅拌 1 小时。接着,加入 0.237g DBU、0.1g 5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-嘧啶基异噁唑的 5mL THF 溶液,室温下搅拌 3 小时。减压下馏去反应溶液中的溶剂,向残余物中加水,用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯萃取液,然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用 20g 硅胶层析(洗脱溶剂,氯仿:甲醇 = 50 : 1)纯化,然后用乙醚洗涤残余物,得到 0.118g(收率:72%)标题化合物。

[1606] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.53(s, 1H), 8.66(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.38(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 ~ 7.43(m, 4H), 7.39 ~ 7.30(m, 2H), 7.23 ~ 7.17(m, 2H), 6.73(dd, $J = 1.5\text{Hz}, 5.8\text{Hz}$, 1H), 4.45(q, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 1.67(d, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。

[1607] Mass, m/e : 422(M^+), 240(base)。

[1608] 实施例 309

[1609] 3-(4-氟苯基)-5-[2-(2,6-二氯苯基)丙酰基氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1610] 与实施例 308 同样地操作,合成标题化合物。

[1611] a:2-(2,6-二氯苯基)丙酸

[1612] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.45 ~ 7.00 (m, 3H), 4.58 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 1.54 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1613] Mass, m/e : 218 (M^+), 183 (base)。

[1614] b:3-(4-氟苯基)-5-[2-(2,6-二氯苯基)丙酰基氨基]-4-(4-嘧啶基)异噁唑

[1615] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.65 (s, 1H), 8.37 ~ 8.34 (m, 2H), 7.52 ~ 7.38 (m, 4H), 7.31 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.75 (dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 4.77 (q, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.70 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H)。

[1616] Mass, m/e : 456 (M^+), 240 (base)。

[1617] 实施例 310

[1618] 3-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲硫基)嘧啶基]-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑

[1619] a:4-甲基-2-甲硫基嘧啶的合成

[1620] 向 25.5g 2-(4-甲基嘧啶)硫醇的 400mL 甲苯溶液加入 50mL DMFDMA, 接着加入 42mL 二异丙基乙胺, 加热回流 6.5 小时。将反应溶液冷却, 然后减压下馏去溶剂, 向残余物中加水, 用氯仿萃取。用无水硫酸镁干燥氯仿萃取液, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用 120g 硅胶柱层析 (洗脱溶剂, 氯仿) 纯化, 得到 24.13g (收率: 85%) 褐色油状性物质的标题化合物。

[1621] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.36 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

[1622] b:1-氟-4-[4-(2-甲硫基嘧啶基)乙酰基]苯的合成

[1623] 在 -78°C 下, 向 12.64g 4-甲基-2-甲硫基嘧啶的 100mL THF 溶液中滴入 54.1mL 2M 的 LDA 庚烷、THF、乙基苯溶液, 滴完后在 -78°C 下搅拌 15 分钟。接着, 在 -78°C 下滴入 15.17g 4-氟苯甲酸乙酯的 100mL THF 溶液, 滴完后一边缓慢升温至室温一边搅拌 1 小时。向反应溶液中加入 50mL 饱和氯化铵水溶液和 50mL 水, 用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯萃取液, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物溶解于氯仿, 用 120g 硅胶柱层析 (洗脱溶剂, 己烷: 乙酸乙酯 = 4 : 1) 纯化, 然后用己烷洗涤, 得到 3.39g (收率: 14%) 淡黄色结晶的标题化合物。

[1624] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 14.61 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J = 5.3\text{Hz}$, 8.9Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 6.63 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.90 (s, 1H), 2.61 (s, 3H)。

[1625] c:5-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲硫基嘧啶基)]异噁唑的合成

[1626] 将 6.12g 1-氟-4-[4-(2-甲硫基嘧啶基)乙酰基]苯和 13.90g DMFDMA 的混合物加热回流 45 分钟。将反应溶液冷却, 然后减压下馏去 DMFDMA。向残余物中加入 100mL 乙醇, 接着加入 8.12g 羟胺盐酸盐, 加热回流 30 分钟。减压下馏去反应溶液中的溶剂, 向残余物中加水, 滤取沉淀的固体。残余物水洗后溶解于氯仿, 用无水硫酸镁干燥, 减压下馏去溶剂。将所得残余物用乙醚-己烷洗涤, 得到 5.10g (收率: 76%) 无色结晶的标题化合物。

[1627] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.90 ~ 7.65 (m, 2H), 7.35 ~ 7.05 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.50 (s, 3H)。

[1628] Mass, m/e : 287 (M^+), 95 (base)。

[1629] d:3-(4-氟苯基)-2-[4-(甲硫基嘧啶基)]-3-羟丙腈的合成

[1630] 向 5.09g 5-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲硫基嘧啶基)] 异噁唑的 60mL 乙醇溶液中加入 30mL 1N NaOH 水溶液, 60℃、搅拌 2.5 小时。将反应溶液冷却, 然后减压下浓缩至约 1/3, 加入冰水 (10mL), 然后加入 10% HCl 水溶液使溶液呈中性, 滤取沉淀的固体。水洗后减压下干燥, 得到 4.95g (收率: 97%) 淡黄色结晶的标题化合物。

[1631] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.15 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J = 5.6\text{Hz}$, 9.0Hz, 2H), 7.80 ~ 7.55 (m, 1H), 7.29 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 2.64 (s, 3H)。

[1632] e: 4-(2-甲硫基嘧啶基) 乙腈的合成

[1633] 向 4.94g 2-(4-氟苯基)-[4-(2-甲硫基嘧啶基)] 乙腈的 200mL 乙醇溶液中加入 1.29g 肼一水合物, 加热回流 3.5 小时。减压下馏去反应溶液中的溶剂, 将所得残余物用 50g 硅胶柱层析 (洗脱溶剂, 氯仿) 纯化, 得到 2.44g (收率: 86%) 淡黄色结晶的标题化合物。

[1634] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.55 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)。

[1635] f: 5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲硫基) 嘧啶基] 异噁唑的合成

[1636] 向 0.54g 乙醇钠的 30mL 乙醇溶液中加入 1.20g 4-(2-甲硫基嘧啶基) 乙腈的 20mL THF 溶液, 室温下搅拌 1 小时。接着, 冰冷却下加入 1.26g 4-氟苯甲酰氯的 20mL 乙醇溶液, 室温下搅拌 1.5 小时。减压下馏去反应溶液中的溶剂, 向残余物中加水, 用氯仿萃取。用无水硫酸镁干燥氯仿萃取液, 用活性炭脱色, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用 50g 硅胶柱层析 (洗脱溶剂, 氯仿) 纯化, 然后用乙醚-己烷洗涤, 得到 1.57g (收率: 71%) 淡黄色结晶的标题化合物。

[1637] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.14 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.62 ~ 7.08 (m, 4H), 6.85 ~ 6.70 (bs, 2H), 6.36 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 2.57 (s, 3H)。

[1638] Mass, m/e : 302 (M^+ , base)。

[1639] g: 3-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲硫基) 嘧啶基]-5-(苯基乙酰氨基) 异噁唑的合成

[1640] 将 0.48g 咪唑和 4.26g DBU 溶解于 30mL THF, 冰冷却搅拌下加入 0.99g 苯乙酰氯, 室温下搅拌 1 小时。接着, 加入 1.06g 5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲硫基) 嘧啶基] 异噁唑的 20mL THF 溶液, 室温下搅拌 24 小时。向反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯萃取液, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用 60g 硅胶柱层析 (洗脱溶剂: 氯仿) 纯化, 然后用乙醚-己烷洗涤, 得到 0.080g (收率: 29%) 淡黄色结晶的标题化合物。

[1641] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.35 ~ 11.31 (bs, 1H), 8.25 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.60 ~ 7.05 (m, 9H), 6.45 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)。

[1642] 实施例 311

[1643] 3-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲基亚硫酰基) 嘧啶基]-5-(苯基乙酰氨基) 异噁唑

[1644] 向 0.18g 3-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲硫基) 嘧啶基]-5-(苯基乙酰氨基) 异噁唑的 20mL 甲醇悬浮液中加入 0.79g OXONE 的 10mL 水溶液, 室温下搅拌 2.5 小时。减压下将反应溶液浓缩至液量的约 1/4, 加入 30mL 饱和 NaHCO_3 水溶液, 用氯仿萃取。用无水硫酸镁干燥氯仿萃取液, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用乙醚洗涤, 得到 0.15g (收率: 78%) 淡黄色结晶的标题化合物。

[1645] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :12.50 ~ 12.35(bs, 1H), 8.48(d, J = 5.4Hz, 1H), 7.65 ~ 7.10(m, 9H), 6.82(d, J = 5.4Hz, 1H), 4.01(s, 2H), 2.98(s, 3H)。

[1646] Mass, m/e :436 (M^+), 91 (base)。

[1647] 实施例 312

[1648] 3-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲氧基嘧啶基)]-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑

[1649] a:5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲基亚硫酸基)嘧啶基]异噁唑的合成

[1650] 向 0.7g 5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲硫基)嘧啶基]异噁唑的 100mL 甲醇溶液中加入 1.71g OXONE 的 50mL 水溶液, 室温下搅拌 20 分钟。减压下将反应溶液浓缩至液量的约 1/3, 加入 50mL 饱和 NaHCO_3 水溶液, 用氯仿萃取。用无水硫酸镁干燥氯仿萃取液, 然后减压下馏去溶剂, 得到 0.74g (收率: 100%) 淡黄色结晶的标题化合物。

[1651] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.33(d, J = 5.6Hz, 1H), 7.70 ~ 7.05(m, 6H), 6.68(d, J = 5.6Hz, 1H), 2.93(s, 3H)。

[1652] b:5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲氧基嘧啶基)]异噁唑的合成

[1653] 向 0.055g 5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲基亚硫酸基)嘧啶基]异噁唑中加入 0.014g 甲醇钠的 5mL 甲醇溶液, 加热回流 20 分钟。将反应溶液冷却, 然后减压下馏去溶剂。向残余物中加水, 用氯仿萃取。用无水硫酸镁干燥氯仿萃取液, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用己烷洗涤, 得到 0.032g (收率: 65%) 无色结晶的标题化合物。

[1654] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.13(d, J = 5.6Hz, 1H), 7.51(dd, J = 5.4Hz, 8.7Hz, 2H), 7.20(t, J = 8.7Hz, 2H), 6.85 ~ 6.75(bs, 2H), 6.34(d, J = 5.6Hz, 1H), 4.00(s, 3H)。

[1655] Mass, m/e :286 (M^+), 111 (base)。

[1656] c:3-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲氧基嘧啶基)]-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑的合成

[1657] 将 0.014g 咪唑和 0.124g DBU 溶解于 3mL THF, 冰冷却搅拌下, 加入 0.028g 苯乙酰氯, 室温下搅拌 2 小时。接着, 加入 0.029g 5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲氧基嘧啶基)]异噁唑的 3mL THF 溶液, 室温下搅拌 26 小时。向反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯萃取液, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用薄层色谱 (展开溶剂: 氯仿) 纯化, 得到 0.019g (收率: 46%) 无色结晶的标题化合物。

[1658] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.58(s, 1H), 8.22(d, J = 5.5Hz, 1H), 7.52 ~ 7.43(m, 5H), 7.38(t, J = 7.3Hz, 2H), 7.31(t, J = 7.3Hz, 1H), 7.20(t, J = 8.6Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 3.92(s, 2H)。

[1659] Mass, m/e :404 (M^+), 270 (base)。

[1660] 实施例 313

[1661] 4-[4-(2-氨基)嘧啶基]-3-(4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑

[1662] a:2-[1-(2,5-二甲基吡咯基)]-4-甲基嘧啶的合成

[1663] 将 10.28g 2-氨基-4-甲基嘧啶和 12.90g 丙酮基丙酮的混合物在 200℃ 下搅拌 8 小时。冷却后, 向残余物中加入乙醚, 过滤固体。进一步用乙醚洗涤残余物, 然后将滤液与洗液合并, 减压下馏去溶剂。向过滤的固体中加入 8.02g 丙酮基丙酮, 200℃ 下搅拌 3 小时。冷却后, 向残余物中加入乙醚, 过滤固体, 用乙醚洗涤。将滤液与洗液合并, 减压下馏去溶剂。将二次的残余物合在一起, 溶解于氯仿, 用 150g 硅胶柱层析 (洗脱溶剂, 己烷: 乙酸乙酯 = 5 : 1 $\rightarrow$ 10 : 1) 纯化, 得到 6.97g (收率: 40%) 淡黄色油状性物质的标题化合物。

[1664] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.59(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.03(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 5.88(s, 2H), 2.55(s, 3H), 2.32(s, 6H)。

[1665] b:4-{2-[1-(2,5-二甲基吡咯基)]嘧啶基}乙腈的合成

[1666] 将 8.18g 2-[1-(2,5-二甲基吡咯基)]-4-甲基嘧啶和 22.83g 叔丁氧基双二甲氨基甲烷的混合物在 110℃ 下搅拌 45 分钟。将反应溶液冷却,然后减压下馏去叔丁氧基双二甲氨基甲烷。向所得残余物中加入 150mL 水和 12.36g 羟胺-HCl 磺酸,室温下搅拌 45 分钟。向反应溶液中加入碳酸氢钠使溶液呈碱性,然后用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯萃取液,然后减压下馏去溶剂。将所得残余物溶解于氯仿,用 120g 硅胶柱层析(洗脱溶剂,己烷:乙酸乙酯=4:1 $\rightarrow$ 2:1)纯化,得到 1.923g(收率:21%)淡黄色结晶的标题化合物。

[1667] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.79(d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.28(d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 5.91(s, 2H), 3.92(s, 2H), 2.38(s, 6H)。

[1668] c:5-氨基-4-(4-{2-[1-(2,5-二甲基吡咯基)]嘧啶基})-3-(4-氟苯基)异噁唑的合成

[1669] 向 0.12g 甲醇钠的 10mL 甲醇溶液中加入 0.38g 4-{2-[1-(2,5-二甲基吡咯基)]嘧啶基}乙腈的 10mL THF 溶液,室温下搅拌 30 分钟。接着,冰冷却下加入 0.31g 4-氟苯甲酰氯的 10mL 甲醇溶液,室温下搅拌 1 小时。减压下馏去反应溶液中的溶剂,向残余物中加水,用氯仿萃取。用无水硫酸镁干燥氯仿萃取液,用活性炭脱色,然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用 25g 硅胶柱层析(洗脱溶剂,氯仿)纯化,然后用乙醚-己烷洗涤,得到 0.21g(收率:35%)淡黄色结晶的标题化合物。

[1670] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.38(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.70~7.10(m, 4H), 6.85~6.65(bs, 2H), 6.60(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 5.91(s, 2H), 2.30(s, 6H)。

[1671] Mass, m/e :349(M^+ , base)。

[1672] d:4-(4-{2-[1-(2,5-二甲基吡咯基)]嘧啶基})-3-(4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑的合成

[1673] 将 0.058g 咪唑和 0.261g DBU 溶解于 5mL THF,冰冷却搅拌下,加入 0.121g 苯乙酰氯,室温下搅拌 30 分钟。接着,加入 0.06g 5-氨基-4-(4-{2-[1-(2,5-二甲基吡咯基)]嘧啶基})-3-(4-氟苯基)异噁唑的 5mL THF 溶液,室温下搅拌 3 小时。向反应溶液中加水,用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯萃取液,减压下馏去溶剂。将所得残余物用 10g 硅胶柱层析(洗脱溶剂,氯仿)纯化,用乙醚-己烷洗涤,得到 0.066g(收率:82%)无色结晶的标题化合物。

[1674] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.32(s, 1H), 8.49(d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.53(dd, $J = 5.3\text{Hz}$, 9.0Hz, 2H), 7.25~7.15(m, 5H), 7.07~7.02(m, 2H), 6.67(d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 6.05(s, 2H), 3.73(s, 2H), 2.34(s, 6H)。

[1675] Mass, m/e :467(M^+), 91(base)。

[1676] e:4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-3-(4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑的合成

[1677] 向 0.05g 4-(4-{2-[1-(2,5-二甲基吡咯基)]嘧啶基})-3-(4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑、1mL TFA 和 1mL 苯的混合物中加数滴水,40℃ 下搅拌过夜。冰冷却下向反应溶液中加水,加入饱和碳酸氢钠水溶液使溶液呈碱性,然后用氯仿萃取。用无水硫酸

钠干燥氯仿萃取液,然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用薄层色谱(展开溶剂,氯仿:甲醇=50:1)纯化,然后用乙醚-己烷洗涤,得到0.020g(收率:48%)无色结晶的标题化合物。

[1678] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.16(s, 1H), 7.96(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.52 ~ 7.38(m, 7H), 7.17(t, J = 8.7Hz, 2H), 6.06(d, J = 5.2Hz, 1H), 4.35 ~ 4.20(bs, 2H), 3.97(s, 2H)。

[1679] Mass, m/e : 389(M^+), 255(base)。

[1680] 实施例 314

[1681] 4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)异噁唑

[1682] a: 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-{2-[1-(2,5-二甲基吡咯基)]}嘧啶基)-3-(4-氟苯基)异噁唑的合成

[1683] 向0.195g 2'-氯苯基乙酸的10mL THF溶液中加入0.186g CDI,室温下搅拌1.5小时。接着,加入0.347g DBU与0.2g 5-氨基-4-(4-{2-[1-(2,5-二甲基吡咯基)]嘧啶基})-3-(4-氟苯基)异噁唑的10mL THF溶液,室温下搅拌2.5小时。减压下馏去反应溶液中的溶剂,加水,用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥有机层,然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用20g硅胶柱层析(洗脱溶剂,氯仿)纯化,然后用乙醚-己烷洗涤,得到0.248g(收率:86%)淡黄色结晶的标题化合物。

[1684] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.13(s, 1H), 8.49(d, J = 5.4Hz, 1H), 7.53(dd, J = 5.2Hz, 8.7Hz, 2H), 7.30 ~ 7.07(m, 6H), 6.68(d, J = 5.4Hz, 1H), 5.97(s, 2H), 3.92(s, 2H), 2.31(s, 6H)。

[1685] Mass, m/e : 501(M^+), 94(base)。

[1686] b: 4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)异噁唑的合成

[1687] 向0.2g 5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-{2-[1-(2,5-二甲基吡咯基)]}嘧啶基)-3-(4-氟苯基)异噁唑、2mL TFA和2mL苯的混合物中加入数滴水,50℃下搅拌4小时。冰冷却下向反应溶液中加入水,加入饱和碳酸氢钠水溶液使溶液呈碱性,然后用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥氯仿萃取液,然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用10g硅胶柱层析(洗脱溶剂,氯仿:甲醇=50:1)纯化,然后用乙醚洗涤,得到0.083g(收率:49%)淡黄色结晶的标题化合物。

[1688] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.17(s, 1H), 8.00(d, J = 5.4Hz, 1H), 7.54 ~ 7.45(m, 4H), 7.40 ~ 7.34(m, 2H), 7.23 ~ 7.16(m, 2H), 6.11(d, J = 5.4Hz, 1H), 4.66 ~ 4.56(bs, 2H), 4.09(s, 2H)。

[1689] Mass, m/e : 423(M^+), 255(base)。

[1690] 以下,与实施例314同样地操作,合成实施例315~317的化合物。

[1691] 实施例 315

[1692] 4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-5-[(2,6-二氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)异噁唑

[1693] a: 5-[(2,6-二氯苯基)乙酰氨基]-4-(4-{2-[1-(2,5-二甲基吡咯基)]}嘧啶基)-3-(4-氟苯基)异噁唑

[1694] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.12(s, 1H), 8.51(d, J = 5.4Hz, 1H), 7.54(dd, J = 5.4Hz, 8.8Hz, 2H), 7.28 ~ 7.21(m, 4H), 7.13(dd, J = 7.5Hz, 8.8Hz, 1H), 6.70(d, J = 5.4Hz, 1H),

5.94 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32 (s, 6H)。

[1695] Mass, m/e :535 (M^+), 94 (base)。

[1696] b : 4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-5-[(2,6-二氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯基)异噁唑

[1697] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.25 ~ 11.10 (bs, 1H), 8.03 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J = 5.2\text{Hz}$, 8.7Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.19 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.13 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.90 ~ 4.75 (bs, 2H), 4.38 (s, 2H)。

[1698] Mass, m/e :457 (M^+), 255 (base)。

[1699] 实施例 316

[1700] 4-[4-(2-氨基)嘧啶基]-3-(4-氟苯基)-5-[(2-甲氧基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1701] a : 4-(4-{2-[1-(2,5-二甲基吡咯基)]}嘧啶基)-3-(4-氟苯基)-5-[(2-甲氧基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1702] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :10.89 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J = 5.0\text{Hz}$, 8.9Hz, 2H), 7.26 ~ 7.15 (m, 3H), 7.00 (dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 6.79 ~ 6.72 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)。

[1703] Mass, m/e :497 (M^+), 91 (base)。

[1704] b : 4-[4-(2-氨基)嘧啶基]-3-(4-氟苯基)-5-[(2-甲氧基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1705] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.09 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 ~ 7.36 (m, 4H), 7.16 (t, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.05 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.05 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.37 (bs, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

[1706] Mass, m/e :419 (M^+), 148 (base)。

[1707] 实施例 317

[1708] 3-(4-氟苯基)-5-(2-苯基丙酰基氨基)-4-{4-(2-氨基嘧啶基)}异噁唑

[1709] a : 4-(4-{2-[1-(2,5-二甲基吡咯基)]}嘧啶基)-3-(4-氟苯基)-5-(2-苯基丙酰基氨基)异噁唑

[1710] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.30 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 ~ 7.48 (m, 2H), 7.25 ~ 7.12 (m, 5H), 7.02 ~ 6.97 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.66 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.54 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H)。

[1711] Mass, m/e :481 (M^+), 105 (base)。

[1712] b : 3-(4-氟苯基)-5-(2-苯基丙酰基氨基)-4-{4-(2-氨基嘧啶基)}异噁唑

[1713] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.21 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.37 (m, 7H), 7.17 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.06 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.95 (q, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.63 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H)。

[1714] Mass, m/e :403 (M^+), 255 (base)。

[1715] 实施例 318

[1716] 4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-3-(4-氟苯基)-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑

[1717] a : 2-(二-叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基嘧啶的合成

[1718] 向 9.15g 2-氨基-4-甲基嘧啶的 200mL 乙腈溶液中加入 40.26g 二碳酸二叔丁酯、18.65g 三乙胺和 1.02g DMAP, 室温下搅拌 2 小时。减压下馏去反应溶液中的溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯, 用 10% 硫酸氢钾水溶液、接着用饱和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥, 减压下馏去溶剂。将所得残余物用乙醚洗涤, 得到 15.35g (收率: 59%) 淡黄色结晶的标题化合物。

[1719] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.59 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.45 (s, 18H)。

[1720] b: 4-(2-(二-叔丁氧基羰基氨基嘧啶基))乙腈的合成

[1721] 将 15.34g 2-(二-叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基嘧啶和 25.91g 叔丁氧基双二甲氨基甲烷的混合物在 110°C 下搅拌 40 分钟。将反应溶液冷却, 然后减压下馏去叔丁氧基双二甲氨基甲烷。向所得残余物中加入 150mL 水和 16.83g 羟胺-O-磺酸, 室温下搅拌 1 小时。向反应溶液中加入碳酸氢钠使溶液呈碱性, 然后用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯萃取液, 减压下馏去溶剂。将所得残余物用 120g 硅胶柱层析 (洗脱溶剂, 氯仿: 甲醇 = 50 : 1) 纯化, 得到 5.27g (收率: 32%) 黄色结晶的标题化合物。

[1722] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.80 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.48 (s, 18H)。

[1723] c: 5-氨基-3-(4-氯苯基)-4-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]}异噁唑的合成

[1724] 向 0.136g 甲醇钠的 10mL 甲醇溶液中加入 0.7g 4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]乙腈的 10mL THF 溶液, 室温下搅拌 45 分钟。接着, 冰冷却下加入 0.439g 4-氯苯甲酰氯的 10mL 甲醇溶液, 室温下搅拌 2 小时。减压下馏去反应溶液中的溶剂, 向残余物中加水, 滤取沉淀的固体。将滤取的固体水洗, 然后溶解于氯仿-甲醇, 用无水硫酸镁干燥, 用活性炭脱色后减压下馏去溶剂。将所得残余物用乙醚-己烷洗涤, 得到 0.444g (收率: 43%) 淡黄色结晶的标题化合物。

[1725] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.21 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 4H), 7.07 (bs, 2H), 6.44 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 1.53 (s, 18H)。

[1726] Mass, m/e : 487 (M^+), 57 (base)。

[1727] d: 3-(4-氯苯基)-4-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]}-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑的合成

[1728] 将 0.042g 咪唑和 0.187g DBU 溶解于 5mL THF, 冰冷却搅拌下, 加入 0.095g 苯乙酰氯, 室温下搅拌 40 分钟。接着, 加入 0.1g 5-氨基-3-(4-氯苯基)-4-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]}异噁唑的 5mL THF 溶液, 室温下搅拌 1.5 小时。向反应溶液中加水, 用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯萃取液, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用薄层色谱 (展开溶剂, 氯仿) 纯化, 然后用乙醚-己烷洗涤, 得到 0.095g (收率: 77%) 无色固体的标题化合物。

[1729] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.61 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.24 (m, 9H), 6.52 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.05 (s, 2H), 1.57 (s, 18H)。

[1730] Mass, m/e : 605 ($M^+ - 91$), 57 (base)。

[1731] e: 4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-3-(4-氯苯基)-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑的合成

[1732] 向 0.093g 3-(4-氯苯基)-4-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]}-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑中加入 0.5mL TFA, 室温下搅拌 1 小时。冰冷下, 向反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 滤取沉淀的固体。将滤取的固体水洗后减压下干燥。用乙醚洗涤所得残余物, 得到 0.080g (收率: 90%) 无色结晶的标题化合物。

[1733] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.51 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 ~ 7.38 (m, 9H), 6.07 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.30 (bs, 2H), 3.97 (s, 2H)。

[1734] Mass, m/e : 405 (M^+), 270 (base)。

[1735] 实施例 319

[1736] 4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-3-(4-氯苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1737] a: 3-(4-氯苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]}异噁唑的合成

[1738] 向 0.094g 2'-氯苯基乙酸的 5mL THF 溶液中加入 0.09g CDI, 室温下搅拌 1.5 小时。接着, 加入 0.168g DBU 和 0.09g 5-氨基-3-(4-氯苯基)-4-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]}异噁唑的 5mL THF 溶液, 60°C 下搅拌 3.5 小时。减压下馏去反应溶液中的溶剂, 加水用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥有机层, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用薄层色谱 (展开溶剂, 氯仿) 纯化, 得到 0.088g (收率: 75%) 无色固体的标题化合物。

[1739] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.76 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.8\text{Hz}$, 12.3Hz, 4H), 7.41 ~ 7.35 (m, 2H), 7.27 ~ 7.23 (m, 2H), 6.54 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.22 (s, 2H), 1.55 (s, 18H)。

[1740] Mass, m/e : 514 ($\text{M}^+ - 125$), 57 (base)。

[1741] b: 4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-3-(4-氯苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]异噁唑的合成

[1742] 向 0.086g 3-(4-氯苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]}异噁唑中加入 0.5mL TFA, 室温下搅拌 1 小时。冰冷下向反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 滤取沉淀的固体。将滤取的固体水洗后减压下干燥。将所得残余物用乙醚洗涤, 得到 0.043g (收率: 73%) 无色结晶的标题化合物。

[1743] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.05 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 ~ 7.35 (m, 8H), 6.13 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.55 (bs, 2H)。

[1744] Mass, m/e : 439 (M^+), 271 (base)

[1745] 以下, 与实施例 318 和 319 同样地操作, 合成实施例 320 ~ 326 的化合物。

[1746] 实施例 320

[1747] 4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-3-(4-氯苯基)-5-[3-甲氧基苯基]乙酰氨基]异噁唑

[1748] a: 3-(4-氯苯基)-4-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]}-5-[(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1749] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.61 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.7\text{Hz}$, 14.8Hz, 4H), 7.25 ~ 7.21 (m, 1H), 7.00 ~ 6.94 (m, 2H), 6.81 (dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.57 (s, 18H)。

[1750] Mass, m/e : 514 ($\text{M}^+ - 121$), 56 (base)。

[1751] b:4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-3-(4-氯苯基)-5-[3-甲氧基苯基]乙酰氨基]异噁唑

[1752] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10.77(s, 1H), 7.71(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.50(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.46 ~ 7.37(m, 3H), 7.02 ~ 6.94(m, 3H), 6.16(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 3.94(s, 2H), 3.84(s, 3H), 3.60(bs, 2H)。

[1753] Mass, m/e : 435(M^+), 271(base)。

[1754] 实施例 321

[1755] 4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-5-(苯基乙酰氨基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)异噁唑

[1756] a:5-氨基-4-[4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]]-3-(4-氟-3-甲基苯基)异噁唑

[1757] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.20(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 ~ 7.34(m, 1H), 7.33 ~ 7.27(m, 1H), 7.12(t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.03(bs, 2H), 6.47(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.33(s, 3H), 1.53(s, 18H)。

[1758] Mass, m/e : 485(M^+), 57(base)。

[1759] b:4-[4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]]-3-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑

[1760] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.60(s, 1H), 8.28(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.42 ~ 7.24(m, 7H), 7.12(t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.54(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.05(s, 2H), 2.32(d, $J = 1.9\text{Hz}$, 3H), 1.57(s, 18H)。

[1761] Mass, m/e : 512($M^+ - 91$), 57(base)。

[1762] c:4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-5-(苯基乙酰氨基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)异噁唑

[1763] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.16(s, 1H), 7.95(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 ~ 7.38(m, 5H), 7.34 ~ 7.29(m, 1H), 7.27 ~ 7.20(m, 1H), 7.09(t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.09(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.36(bs, 2H), 3.98(s, 2H), 2.31(d, $J = 1.9\text{Hz}$, 3H)。

[1764] Mass, m/e : 403(M^+), 269(base)。

[1765] 实施例 322

[1766] 4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)异噁唑

[1767] a:4-[4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]]-3-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[(2-甲氧基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1768] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.74(s, 1H), 8.29(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.41 ~ 7.35(m, 3H), 7.31 ~ 7.21(m, 3H), 7.12(t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.56(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.22(s, 2H), 2.32(s, 3H), 1.55(s, 18H)。

[1769] Mass, m/e : 512($M^+ - 125$), 57(base)。

[1770] b:4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)异噁唑

[1771] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.03(s, 1H), 7.88(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.55 ~ 7.46(m, 2H), 7.42 ~ 7.36(m, 2H), 7.34 ~ 7.30(m, 1H), 7.27 ~ 7.21(m, 1H), 7.12(t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.16(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 4.09(s, 2H), 2.48(bs, 2H), 2.32(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 3H)。

[1772] Mass, m/e :437 (M^+), 125 (base)。

[1773] 实施例 323

[1774] 4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-3-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1775] a:4-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]}-3-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1776] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.60(s, 1H), 8.27(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.40 ~ 7.20(m, 3H), 7.12(t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.02 ~ 6.94(m, 2H), 6.81(dd, $J = 1.7\text{Hz}$, 8.3Hz, 1H), 6.54(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.03(s, 2H), 3.79(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.57(s, 18H)。

[1777] Mass, m/e :512 ($M^+ - 121$), 57 (base)。

[1778] b:4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-3-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1779] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :10.75(s, 1H), 7.68(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 7.43(t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.31 ~ 7.18(m, 2H), 7.14(t, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.02 ~ 6.93(m, 3H), 6.19(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.95(s, 2H), 3.85(s, 3H), 2.32(s, 3H)。

[1780] Mass, m/e :433 (M^+), 269 (base)。

[1781] 实施例 324

[1782] 4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-3-(3-苄氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑

[1783] a:5-氨基-3-(3-苄氧基苯基)-4-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]}异噁唑

[1784] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.17(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 ~ 7.27(m, 7H), 7.11 ~ 7.05(m, 4H), 6.19(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 5.07(s, 2H), 1.51(s, 18H)。

[1785] Mass, m/e :459 ($M^+ - 1$), 91 (base)。

[1786] b:3-(3-苄氧基苯基)-4-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]}-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑

[1787] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.73(s, 1H), 8.24(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 ~ 7.30(m, 12H), 7.11 ~ 7.07(m, 2H), 6.30(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.07(s, 2H), 4.07(s, 2H), 1.56(s, 18H)。

[1788] Mass, m/e :677 ($M^+ - 175$), 59 (base)。

[1789] c:4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-3-(3-苄氧基苯基)-5-(苯基乙酰氨基)异噁唑

[1790] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.23(s, 1H), 7.90(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.28(m, 12H), 7.10 ~ 7.02(m, 2H), 5.87(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.05(s, 2H), 4.43(bs, 2H), 3.99(s, 2H)。

[1791] Mass, m/e :476 ($M^+ - 1$), 91 (base)。

[1792] 实施例 325

[1793] 4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-3-(3-苄氧基苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1794] a:3-(3-苄氧基苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]-4-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]}异噁唑

[1795] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.87(s, 1H), 8.24(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.43 ~ 7.20(m, 11H), 7.12 ~ 7.07(m, 2H), 6.31(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.08(s, 2H), 4.24(s, 2H), 1.54(s, 18H)。

[1796] Mass, m/e :536 ($M^+ - 175$), 91 (base)。

[1797] b:4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-3-(3-苄氧基苯基)-5-[(2-氯苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1798] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.26 (bs, 1H), 7.95 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.54 ~ 7.48 (m, 2H), 7.43 ~ 7.29 (m, 9H), 7.10 ~ 7.03 (m, 2H), 5.91 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.69 (bs, 2H), 4.10 (s, 2H)。

[1799] Mass, m/e : 393 ($M^+ - 102$), 91 (base)。

[1800] 实施例 326

[1801] 4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-3-(3-苄氧基苯基)-5-[(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1802] a:3-(3-苄氧基苯基)-4-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)嘧啶基]}-5-[(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1803] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.73 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 ~ 7.20 (m, 8H), 7.12 ~ 7.04 (m, 2H), 7.04 ~ 6.95 (m, 2H), 6.84 ~ 6.79 (m, 1H), 6.30 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.56 (s, 18H)。

[1804] Mass, m/e : 541 ($M^+ - 166$), 91 (base)。

[1805] b:4-[4-(2-氨基嘧啶基)]-3-(3-苄氧基苯基)-5-[(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]异噁唑

[1806] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.22 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.43 ~ 7.29 (m, 8H), 7.10 ~ 6.90 (m, 5H), 5.87 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.49 (bs, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。

[1807] Mass, m/e : 420 ($M^+ - 87$), 91 (base)。

[1808] 制剂例 1

[1809]

片剂:

	<u>mg/片</u>
活性成分	5.0
淀粉	10.0
乳糖	73.0
羧甲基纤维素钙	10.0
滑石粉	1.0
<u>硬脂酸镁</u>	<u>1.0</u>
	100.0

[1810] 将活性成分粉碎成 $70\ \mu\text{m}$ 以下的粒度,向其中加入淀粉、乳糖和羧甲基纤维素钙并充分混合。将 10% 的淀粉糊加入到上述混合粉体中,搅拌混合,制造颗粒。干燥后整粒,使粒径在 $1000\ \mu\text{m}$ 左右,向其中混合滑石粉和硬脂酸镁,压片。