

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D237/14
C07D401/06 C07D403/06
C07D237/18 C07D409/06
C07D413/06 C07D405/06
A61K 31/50 C07F 11/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98808322.1

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 22 日 [11] 授权公告号 CN 1167687C

[22] 申请日 1998. 8. 10 [21] 申请号 98808322. 1
[30] 优先权
[32] 1997. 8. 22 [33] US [31] 08/917,023
[32] 1998. 8. 5 [33] US [31] 09/129,570
[86] 国际申请 PCT/US1998/016479 1998. 8. 10
[87] 国际公布 WO1999/010331 英 1999. 3. 4
[85] 进入国家阶段日期 2000. 2. 18
[71] 专利权人 艾博特公司
地址 美国伊利诺伊州
[72] 发明人 L · A · 布拉克 A · 巴沙
T · 克拉萨 M · E · 科特 H · 刘
C · M · 麦卡蒂 M · V · 帕特尔
J · J · 罗德
审查员 夏凤娟

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 杨九昌

权利要求书 17 页 说明书 311 页

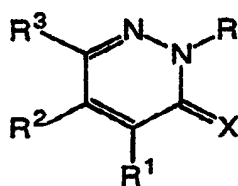
[54] 发明名称 作为前列腺素胞内过氧化物 H 合酶
生物合成抑制剂的芳基吡嗪酮

[57] 摘要

本发明描述了为环加氧酶(COX)抑制剂、特别是环加氧酶-2(COX/2)选择性抑制剂的吡嗪酮化合物, COX-2 为与炎症有关的可诱导同种型, 与组成同种型环加氧酶-1(COX-1)相反, COX-1 在包括胃肠(GI)道和肾脏在内的许多组织内为重要的“管家”酶。用于 COX-2 的这些化合物的选择性最大限度地减小用目前市售的非甾体抗炎药(NSAID)观察到的不想要的 GI 和肾副作用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物:



I

5

其中

X 是 O;

R 选自烷基、链烯基、炔基、烷基羰基烷基、烷基磺酰基烷基、
 烷基磺酰基芳烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基烷基、卤代烷基、卤
 10 代链烯基、卤代炔基、羟基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷
 基、芳基链烯基、芳基炔基、芳基卤代烷基、芳基羟基烷基、芳基羰
 基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烷氧基、 $-C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^5$ 、
 $-R^6-R^7$ 、 $-(CH_2)_nCH(OH)R^5$ 、 $-(CH_2)_nCH(OR^d)R^5$ 、 $-(CH_2)_nC(NOR^d)R^5$ 、
 $-(CH_2)_nC(NR^d)R^5$ 、 $-(CH_2)_nCH(NOR^d)R^5$ 、 $-(CH_2)_nCH(NR^dR^e)R^5$ 、
 15 $-(CH_2)_nC\equiv C-R^7$ 、 $-(CH_2)_n[CH(CX'_3)]_m-(CH_2)_n-CX'_3$ 、 $-(CH_2)_n(CX'_2)_m-(CH_2)_n-CX'_3$ 、
 $-(CH_2)_n[CH(CX'_3)]_m-(CH_2)_n-R^8$ 、 $-(CH_2)_n(CX'_2)_m-(CH_2)_n-R^8$ 、 $-(CH_2)_n(CHX')_m-(CH_2)_n-CX'_3$ 、
 $-(CH_2)_n(CHX')_m-(CH_2)_n-R^8$ 或 $-(CH_2)_n-R^{20}$;

其中 R^5 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、卤代
 烷基、卤代链烯基、卤代炔基;

20 其中 R^6 选自亚烷基或亚链烯基、或卤代亚烷基卤代亚链烯基;

R^7 和 R^8 独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、环烷
 基、芳基、芳烷基;

R^{20} 选自烷基、链烯基、卤代烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂环
 基或杂环基烷基;

25 R^d 和 R^e 独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、环烷

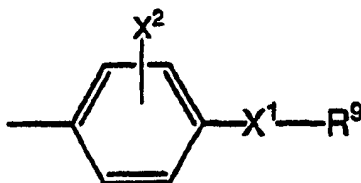
基、环烯基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基烷基；

X' 为卤素；

n 为 0 至 10，而 m 为 0 至 5；

R^2 为

5



10

其中 X^1 选自 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 或 $-SeO_2-$ ；

R^9 选自烷基、氨基、或 $-N=CH(NR^{10}R^{11})$ ；

X^2 为氢；

R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、烷基或环烷基；

15

至少 R^1 或 R^3 之一选自羟基烷基、羟基烷氧基、巯基烷氧基、羟基烷硫基或羟基烷基氨基，其中另一个基团选自氢、羟基、羟基烷基、卤素、烷基、链烯基、炔基、烷基氨基、链烯氧基、烷硫基、烷硫基烷氧基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷氧基、酰氨基、酰氨基烷基、卤代烷基、卤代链烯氧基、卤代烷氧基、环烷基、

20

环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、环烯基烷氧基、环烷基烷氧基、环烷基烷基氨基、环烷基氨基、环烷氧基、亚环烷基烷基、氨基、氨基羰基、氨基烷氧基、氨基羰基烷基、烷基氨基芳氧基、二烷基氨基、二烷基氨基芳氧基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二芳基氨基、芳基、芳烷基、芳基烷硫基、芳基链烯基、芳基炔基、芳基烷氧基、芳氧基、

25

杂环基、杂环基烷基、杂环基烷氧基、杂环基氨基、杂环基氧基、杂环基硫基、羟基、羟基烷基、羟基烷基氨基、羟基烷氧基、羟基烷硫基、巯基烷氧基、氧代烷氧基、氰基、硝基或 $-Y-R^{14}$ ，其中 Y 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{16})(R^{17})-$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N-R^{21}R^{22}-$ 或 $-NR^{19}-$ ，而 R^{14} 则选自氢、卤素、烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、链烯基、

炔基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、环烯基、氨基、氰基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基(烷基);

R^{16} 、 R^{17} 和 R^{19} 独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基; 和

5 R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基,

在上述基团中:

烷基或含有烷基的基团中的烷基含有 1-15 个碳原子;

链烯基或炔基, 或含有链烯基或炔基的基团中的链烯基或炔基含有 2-15 个碳原子;

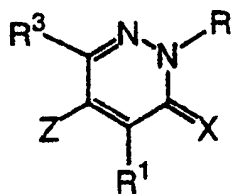
环烷基或环烯基, 或含有环烷基、亚环烷基或环烯基的基团中的环烷基、亚环烷基或环烯基含有 3-10 个碳原子;

芳基或含有芳基的基团中的芳基是指具有一个或两个芳环的单环或双环碳环系统;

15 卤素是指 I、Br、Cl 或 F, 而卤代是指被 I、Br、Cl 或 F 取代;

杂环基是指含有选自氧、氮或硫的 3-7 元环。

2. 根据权利要求 1 的式 I 化合物, 其中该化合物是以下式 II 的化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物



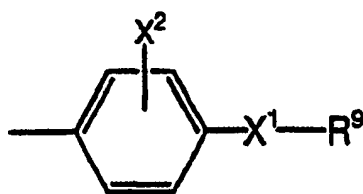
II

20

式中 X 的定义如权利要求 1 中所述,

Z 为具有下式的基团:

25



5

其中 X^1 选自 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 和 $-\text{SeO}_2-$ ，而 R^9 选自烷基或氨基；

X^2 为氢；

R 选自烷基、链烯基、炔基、烷基羰基烷基、烷基磺酰基烷基、
 烷基磺酰基芳烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基烷基、卤代烷基、卤
 10 代链烯基、卤代炔基、羟基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷
 基、芳基链烯基、芳基炔基、芳基卤代烷基、芳基羟基烷基、芳基羰
 基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR}^d)\text{R}^5$ 、
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NOR}^d)\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^d)\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NOR}^d)\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NR}^d)\text{R}^5$ 、
 15 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n[\text{CH}(\text{CX}'_3)]_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CX}'_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m(\text{CX}'_2)_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CX}'_3$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n[\text{CH}(\text{CX}'_3)]_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_m(\text{CX}'_2)_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_m(\text{CHX}')_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CX}'_3$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHX}')_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{20}$ ；

其中 R^5 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、卤代
 烷基、卤代链烯基、卤代炔基；

20 其中 R^6 选自亚烷基或亚链烯基、或卤代亚烷基卤代亚链烯基；

R^7 和 R^8 独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、环烷
 基、芳基、芳烷基；

R^{20} 选自烷基、链烯基、卤代烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂环
 基或杂环基烷基；

25 R^d 和 R^e 独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、环烷
 基、环烯基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基烷基；

X' 为卤素；

n 为 0 至 10，而 m 为 0 至 5；

R^1 选自：羟基烷基、羟基烷硫基、羟基烷氧基、羟基烷基氨基或巯基烷氧基；

R^3 选自氢、羟基、羟基烷基、卤素、烷基、链烯基、炔基、烷基氨基、链烯氧基、烷硫基、烷硫基烷氧基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷氧基、酰氨基、酰氨基烷基、卤代烷基、卤代链烯氧基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、环烯基烷氧基、环烷基烷氧基、环烷基烷基氨基、环烷基氨基、环烷氧基、氨基、氨基羰基、氨基烷氧基、氨基羰基烷基、烷基氨基芳氧基、二烷基氨基、二烷基氨基芳氧基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二芳基氨基、芳基、芳烷基、芳基烷硫基、芳基链烯基、芳基炔基、芳基烷氧基、芳氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烷氧基、杂环基氨基、杂环基氧基、杂环基硫基、羟基、羟基烷基、羟基烷基氨基、羟基烷氧基、巯基烷氧基、氧代烷氧基、氰基、硝基或 $-Y-R^{14}$ ，其中Y选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{16})(R^{17})-$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N-R^{21}R^{22}-$ 或 $-NR^{19}-$ ，而 R^{14} 则选自氢、卤素、烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、链烯基、炔基、羟基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、环烯基、氨基、氰基、芳基、芳基烷基、杂环基或杂环基(烷基)；

R^{16} 、 R^{17} 和 R^{19} 独立地选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基；和

R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基，

在上述基团中：

烷基或含有烷基的基团中的烷基含有1-15个碳原子；

链烯基或炔基，或含有链烯基或炔基的基团中的链烯基或炔基含有2-15个碳原子；

环烷基或环烯基，或含有环烷基或环烯基的基团中的环烷基或环烯基含有3-10个碳原子；

芳基或含有芳基的基团中的芳基是指具有一个或两个芳环的单

环或双环碳环系统;

卤素是指 I、Br、Cl 或 F, 而卤代是指被 I、Br、Cl 或 F 取代;

杂环基是指含有选自氧、氮或硫的 3-7 元环。

3. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物,

5 其中 X^1 选自 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SeO}_2-$, 而 R^9 选自烷基或氨基;

X^2 为氢;

R 选自烷基、链烯基、炔基、烷基羰基烷基、烷基磺酰基烷基、
烷基磺酰基芳烷基、氰基烷基、卤代烷基、羟基烷基、环烷基、环烷
基烷基、芳基、芳基链烯基、芳基炔基、杂环基、杂环基烷基、芳基
10 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^7$ 、

$-(\text{CH}_2)_n[\text{CH}(\text{CX}'_3)]_m(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{20}$;

其中 R^5 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、芳基烷基、卤
代烷基;

R^7 和 R^8 独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、
15 芳基烷基、卤代烷基;

R^{20} 选自烷基、链烯基、卤代烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂环
基或杂环基烷基;

X' 为卤素;

n 为 0 至 10, 而 m 为 0 至 5;

20 R^1 选自: 羟基烷基、羟基烷基氨基、羟基烷氧基、羟基烷硫基或
巯基烷氧基;

R^3 选自氢、羟基、羟基烷基、卤素、烷基、链烯基、炔基、烷氧
基、链烯氧基、烷氧基烷基、酰氨基、酰氨基烷基、卤代烷基、环烷
基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、氨基、氨基羰基、氨基羰基
25 烷基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二芳基氨
基、芳基、芳氧基、杂环基、杂环基烷基、氰基、硝基或 $-\text{Y}-\text{R}^{14}$, 其
中 Y 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}-\text{R}^{21}\text{R}^{22}-$
或 $-\text{NR}^{19}-$, 而 R^{14} 则选自氢、卤素、烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、

链烯基、炔基、羟基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、环烯基、氨基、氰基、芳基、芳基烷基、杂环基或杂环基(烷基);

R^{16} 、 R^{17} 和 R^{19} 独立地选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基; 和

- 5 R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基。

在上述基团中:

烷基或含有烷基的基团中的烷基含有 1-15 个碳原子;

- 10 链烯基或炔基, 或含有链烯基或炔基的基团中的链烯基或炔基含有 2-15 个碳原子;

环烷基、或环烯基, 或含有环烷基、环烯基的基团中的环烷基或环烯基含有 3-10 个碳原子;

芳基或含有芳基的基团中的芳基是指具有一个或两个芳环的单环或双环碳环系统;

- 15 卤素是指 I、Br、Cl 或 F, 而卤代是指被 I、Br、Cl 或 F 取代;
杂环基是指含有选自氧、氮或硫的 3-7 元环。

4. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物, 其中 X^1 选自 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 或 $-SeO_2-$, 而 R^9 选自烷基或氨基;

X^2 为氢;

- 20 R 选自烷基、链烯基、炔基、烷基羰基烷基、烷基磺酰基烷基、烷基磺酰基芳烷基、氰基烷基、卤代烷基、羟基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基链烯基、芳基炔基、杂环基、杂环基烷基、芳烷基、 $-(CH_2)_nC(O)R^5$ 和 $-(CH_2)_n-R^{20}$;

- 25 其中 R^5 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、卤代烷基;

R^{20} 选自烷基、链烯基、卤代烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基和杂环基烷基;

n 为 0 至 10;

R^1 选自：羟基烷基、羟基烷氧基、羟基烷基氨基、羟基烷硫基和巯基烷氧基；

- R^3 选自氢、羟基、羟基烷基、卤素、烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、芳氧基烷基、芳硫基烷基、酰氨基、
- 5 酰氨基烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、氨基、氨基羰基、氨基羰基烷基、烷基氨基、烷基氨基烷基、二烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二芳基氨基、芳基、杂环基、杂环基(烷基)、氰基、硝基或 $-Y-R^{14}$ ，其中Y选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{16})(R^{17})-$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^{19}-$ ，而 R^{14} 则选自氢、卤素、烷基、
- 10 烷氧基烷基、烷硫基烷基、链烯基、炔基、羟基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、环烯基、氨基、氰基、芳基、芳基烷基、杂环基或杂环基(烷基)，和

R^{16} 、 R^{17} 和 R^{19} 独立地选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基；

- 15 R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基。

在上述基团中：

烷基或含有烷基的基团中的烷基含有1-15个碳原子；

- 链烯基或炔基，或含有链烯基或炔基的基团中的链烯基或炔基含
- 20 有2-15个碳原子；

环烷基或环烯基，或含有环烷基或环烯基的基团中的环烷基或环烯基含有3-10个碳原子；

芳基或含有芳基的基团中的芳基是指具有一个或两个芳环的单环或双环碳环系统；

- 25 卤素是指I、Br、Cl或F，而卤代是指被I、Br、Cl或F取代；
- 杂环基是指含有选自氧、氮或硫的3-7元环。

5. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物，其中 X^1 选自 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 或 $-SeO_2-$ ，而 R^9 选自烷基或氨基；

X^2 为氢;

R 选自烷基、链烯基、炔基、烷基羰基烷基、烷基磺酰基烷基、
烷基磺酰基芳烷基、氰基烷基、卤代烷基、羟基烷基、环烷基、环烷
基烷基、芳基、芳基链烯基、芳基炔基、杂环基、杂环基烷基、芳烷
5 基或 $-(CH_2)_nC(O)R^5$;

其中 R^5 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、卤代
烷基;

n 为 0 至 10;

R^1 选自: 羟基烷基、羟基烷硫基、羟基烷基氨基、羟基烷氧基或
10 巯基烷氧基;

R^3 选自氢、羟基、卤素、烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷氧基
烷基、烷硫基烷基、芳氧基烷基、芳硫基烷基、酰氨基、酰氨基烷基、
卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、氨基、氨基
羰基、氨基羰基烷基、烷基氨基、烷基氨基烷基、二烷基氨基、芳基
15 氨基、芳基烷基氨基、二芳基氨基、芳基、杂环基、杂环基(烷基)、
氰基、硝基或 $-Y-R^{14}$, 其中 Y 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{16})(R^{17})-$ 、 $-$
 $C(O)NR^{21}R^{22}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^{19}-$, 而 R^{14} 则选自氢、卤素、烷基、
烷氧基烷基、烷硫基烷基、链烯基、炔基、羟基、环烷基、环烷基烷
基、环烯基烷基、环烯基、氨基、氰基、芳基、芳烷基、杂环基和杂
20 环基(烷基);

R^{16} 、 R^{17} 和 R^{19} 独立地选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷
氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基;

R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧
基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基。

25 在上述基团中:

烷基或含有烷基的基团中的烷基含有 1-15 个碳原子;

链烯基或炔基, 或含有链烯基或炔基的基团中的链烯基或炔基含
有 2-15 个碳原子;

环烷基或环烯基, 或含有环烷基或环烯基的基团中的环烷基烯基含有 3-10 个碳原子;

芳基或含有芳基的基团中的芳基是指具有一个或两个芳环的单环或双环碳环系统;

- 5 卤素是指 I、Br、Cl 或 F, 而卤代是指被 I、Br、Cl 或 F 取代;
 杂环基是指含有选自氧、氮或硫的 3-7 元环。

6. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物, 其中 X^1 选自 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SeO}_2-$, 而 R^9 选自烷基或氨基;

X^2 为氢;

- 10 R 选自烷基、卤代烷基、芳基、杂环基、杂环基烷基或 $-(\text{CH}_2)_n-R^{20}$, 其中 R^{20} 为取代的或未取代的芳基, 其中所述取代的芳基化合物为用卤素取代;

n 为 0 至 10;

- R^1 选自: 羟基烷基、羟基烷氧基、羟基烷基氨基、羟基烷硫基或
15 巯基烷氧基;

R^3 为氢;

R^{16} 、 R^{17} 和 R^{19} 独立地选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基; 和

- R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基。
20

在上述基团中:

烷基或含有烷基的基团中的烷基含有 1-15 个碳原子;

链烯基或炔基, 或含有链烯基或炔基的基团中的链烯基或炔基含有 2-15 个碳原子;

- 25 环烷基或环烯基, 或含有环烷基或环烯基的基团中的环烷基或环烯基含有 3-10 个碳原子;

芳基或含有芳基的基团中的芳基是指具有一个或两个芳环的单环或双环碳环系统;

卤素是指 I、Br、Cl 或 F，而卤代是指被 I、Br、Cl 或 F 取代；

杂环基是指含有选自氧、氮或硫的 3-7 元环。

7. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物，
其中 X^1 选自 $-\text{SO}_2-$ 和 $-\text{SO}-$ ，而 R^9 选自烷基或氨基；

5 X^2 为氢；

R 选自烷基、卤代烷基、芳基、杂环基、杂环基烷基和 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{20}$ ，
其中 R^{20} 为取代的或未取代的芳基，其中所述取代的芳基化合物为用
卤素取代；

n 为 0 至 10；

10 R^1 为羟基烷基氧基；和

R^3 为氢。

在上述基团中：

烷基或含有烷基的基团中的烷基含有 1-15 个碳原子；

链烯基或炔基含有 2-15 个碳原子；

15 环烷基或环烯基含有 3-10 个碳原子；

芳基是指具有一个或两个芳环的单环或双环碳环系统；

卤素是指 I、Br、Cl 或 F，而卤代是指被 I、Br、Cl 或 F 取代；

杂环基是指含有选自氧、氮或硫的 3-7 元环。

8. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物，
20 其中 X^1 为 $-\text{SO}_2-$ ，而 R^9 选自烷基或氨基；

X^2 为氢；

R 选自烷基、卤代烷基、芳基、杂环基、杂环基烷基或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{20}$ ，
其中 R^{20} 为取代的或未取代的芳基，其中所述取代的芳基化合物为用
卤素取代；

25 n 为 0 至 10；

R^1 为羟基烷氧基；和

R^3 为氢，

在上述基团中：

烷基或含有烷基的基团中的烷基含有 1-15 个碳原子；

30 链烯基或炔基含有 2-15 个碳原子；

- 环烷基或环烯基含有 3-10 个碳原子;
芳基或含有芳基的基团中的芳基是指具有一个或两个芳环的单
环或双环碳环系统;
- 卤素是指 I、Br、Cl 或 F, 而卤代是指被 I、Br、Cl 或 F 取代;
- 5 杂环基是指含有选自氧、氮或硫的 3-7 元环。
9. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物,
其中 X^1 为 $-SO_2-$, 而 R^9 选自烷基或氨基;
 X^2 为氢;
R 选自烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、芳基或芳基烷基;
- 10 R^1 为羟基烷基氧基; 和
 R^3 为氢,
在上述基团中:
烷基或含有烷基的基团中的烷基含有 1-15 个碳原子;
链烯基或炔基含有 2-15 个碳原子;
- 15 芳基或含有芳基的基团中的芳基是指具有一个或两个芳环的单
环或双环碳环系统;
卤素是指 I、Br、Cl 或 F, 而卤代是指被 I、Br、Cl 或 F 取代;
10. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物,
其中 X^1 为 $-SO_2-$, 而 R^9 选自 C_1-C_{15} 烷基或氨基;
- 20 X^2 为氢;
R 选自被选自 I、Br、Cl 或 F 取代的卤代 C_1-C_{15} 烷基、具有一个
或两个芳环的单环或双环系统的芳基或 C_1-C_{15} 烷基;
 R^1 选自 2-羟基-2-甲基-丙氧基或 3-羟基-3-甲基-丁氧基; 和
 R^3 为氢。
- 25 11. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物,
其中 X^1 为 $-SO_2-$, 而 R^9 为烷基;
 X^2 为氢;
R 选自烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、芳基或芳烷基;

- R^1 为羟基烷氧基; 和
 R^3 为氢,
在上述基团中:
烷基或含有烷基的基团中的烷基含有 1-15 个碳原子;
5 链烯基或炔基含有 2-15 个碳原子;
芳基或含有芳基的基团中的芳基是指具有一个或两个芳环的单环或双环碳环系统;
卤代是指被 I、Br、Cl 或 F 取代。
12. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物,
10 其中 X^1 为 $-\text{SO}_2-$, 而 R^9 为氨基;
 X^2 选自氢和氟;
R 选自烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、芳基或芳基烷基;
 R^1 为羟基烷氧基; 和
 R^3 为氢,
15 在上述基团中:
烷基或含有烷基的基团中的烷基含有 1-15 个碳原子;
链烯基或炔基含有 2-15 个碳原子;
芳基或含有芳基的基团中的芳基是指具有一个或两个芳环的单环或双环碳环系统;
20 卤代是指被 I、Br、Cl 或 F 取代。
13. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物,
其中 X^1 为 $-\text{SO}_2-$, 而 R^9 为甲基;
 X^2 为氢;
R 选自叔丁基、3-氯苯基、3,4-二氟苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟-
25 苯基、3-氯-4-氟-苯基和 CF_3CH_2- ;
 R^1 选自 2-羟基-2-甲基-丙氧基、3-羟基-3-甲基-丁氧基; 和
 R^3 为氢。
14. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物,

其中 X^1 为 $-SO_2-$ ，而 R^9 为氨基；

X^2 选自氢；

R 选自叔丁基、3-氯苯基、3,4-二氟苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟-苯基、3-氯-4-氟-苯基和 CF_3CH_2- ；

- 5 R^1 选自 2-羟基-2-甲基-丙氧基和 3-羟基-3-甲基-丁氧基；和
 R^3 为氢。

15. 权利要求 1 的化合物，选自下列化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物：

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-羟基-2-甲基-1-丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮；

2-(4-氟苯基)-4-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮；

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮；

(R)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮；

(S)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮；

(R)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮；

(S)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮；

- 10 16. 用于抑制前列腺素生物合成的药用组合物，包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物和一种药学上可接受的载体。

17. 用于抑制前列腺素生物合成的药用组合物，包含治疗有效量的权利要求 2 的化合物和一种药学上可接受的载体。

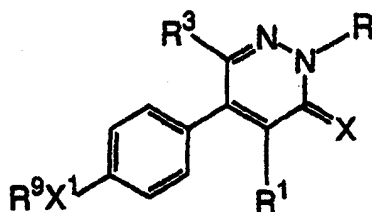
18. 权利要求 1 的化合物的应用，其中将该化合物用于制备用作抑制哺乳动物前列腺素生物合成的药物。

19. 权利要求 2 的化合物的应用, 其中将该化合物用于制备用作抑制哺乳动物前列腺素生物合成的药物。

20. 权利要求 1 的化合物的应用, 其中将该化合物用于制备用作治疗疼痛、发热、炎症、类风湿性关节炎、骨关节炎、粘连和癌症的
5 药物。

21. 权利要求 2 的化合物的应用, 其中将该化合物用于制备用作治疗疼痛、发热、炎症、类风湿性关节炎、骨关节炎、粘连和癌症的药物。

22. 制备权利要求 1 的具有下式的化合物或其药学上可接受的
10 盐、酯或前体药物的方法,



III

其中 X、X¹、X²、R、R¹、R³和 R⁹如权利要求 1 定义;

包括使具有式 III、其中 R 为氢的化合物与烷化剂反应的步骤。

23. 按照权利要求 22 的方法, 其中所述烷化剂具有式 R⁹⁹-Q, 其
15 中 Q 为离去基团, 而 R⁹⁹选自甲基、乙基、1,1,1-三氟乙基、环丙基甲基、3-(2-甲基)-丙烯基、4-(2-甲基)丁-2-烯基、1,1-二氯丙烯-3-基、2,2,-二甲基-3-氧代-4-丁基、2,3,3,4,4,4-六氟-正丁烯-1-基、炔丙基、苯基炔丙基、苯基、苄基、1-苄基丙烯-3-基、苄基、 α -甲基-4-氟苄基、2,3,4,5,6-五氟苄基、4-三氟甲氧基苯甲酰甲基、4-氟苄基、4-氟苯基、2-三氟甲基苄基、2,4-二氟苄基、2,4-二氟苯甲酰甲基、4-三氟甲基苯甲酰甲基、
20 苯甲酰甲基、4-羧基苯甲酰甲基、4-氯苯甲酰甲基、4-氟基苯甲酰甲基、4-二乙氨基苯甲酰甲基、3-噻吩基甲基、5-甲基噻吩-2-基甲基、5-氯噻吩-2-基甲基、2-苯并[b]噻吩基甲基、3-苯并噻吩甲酰甲基(thienacyl)、5-氯噻唑-2-基甲基、5-甲基噻唑-2-基甲基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲

基、4-吡啶基甲基、喹啉-2-基甲基和氟代喹啉-2-基甲基。

24. 按照权利要求 22 的方法，其中所述烷化剂具有式 R^{99} -Q，其中 Q 为离去基团，而 R^{99} 选自甲基、乙基、1,1,1-三氟乙基、环丙基甲基、3-(2-甲基)-丙烯基、4-(2-甲基)丁-2-烯基、1,1-二氟丙烯-3-基、
5 2,3,3,4,4,4-六氟-正丁烯-1-基、炔丙基、苯基炔丙基、苯基、苄基、1-苄基丙烯-3-基、苄基、 α -甲基-4-氟苄基、2,3,4,5,6-五氟苄基、4-三氟甲氧基苯甲酰甲基、4-氟苄基、4-氟苯基、2,4-二氟苄基、2,4-二氟苯甲酰甲基、4-三氟甲基苯甲酰甲基、苯甲酰甲基、4-羧基苯甲酰甲基、4-氯苯甲酰甲基、4-氟基苯甲酰甲基、4-二乙氧基苯甲酰甲基、3-
10 噻吩基甲基、5-甲基噻吩-2-基甲基、5-氯噻吩-2-基甲基、2-苯并[b]噻吩基甲基和 3-苯并噻吩甲酰甲基。

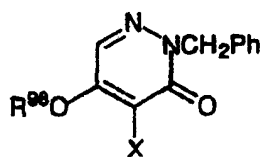
25. 按照权利要求 22 的方法，其中所述烷化剂具有式 R^{99} -Q，其中 Q 为离去基团，而 R^{99} 选自 1,1,1-三氟乙基、3-(2-甲基)-丙烯基、4-(2-甲基)丁-2-烯基、1,1-二氟丙烯-3-基、2,3,3,4,4,4-六氟-正丁烯-1-基、
15 炔丙基、苯基炔丙基、苯基、苄基、 α -甲基-4-氟苄基、2,3,4,5,6-五氟苄基、4-氟苄基、4-氟苯基、2,4-二氟苄基、3-噻吩基甲基、5-甲基噻吩-2-基甲基、5-氯噻吩-2-基甲基和 2-苯并[b]噻吩基甲基。

26. 按照权利要求 22 的方法，其中所述烷化剂具有式 R^{99} -Q，其中 Q 为离去基团，而 R^{99} 选自 1,1,1-三氟乙基、苯基、苄基、 α -甲基-
20 4-氟苄基、4-氟苄基、4-氟苯基和 2,4-二氟苄基。

27. 按照权利要求 22 的方法，其中所述烷化剂具有式 R^{99} -Q，其中 Q 为离去基团，而 R^{99} 选自 1,1,1-三氟乙基、苄基和 4-氟苯基。

28. 区域选择性地制备 4,5-取代的吡嗪酮或其药学上可接受的盐、酯或前体药物的方法，包括以下步骤：

25 a) 使具有下式的化合物



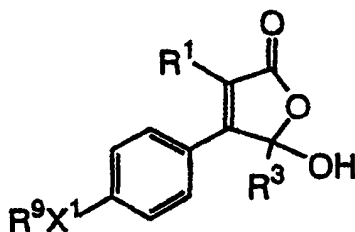
其中 R^{98} 为烷基或芳基, 而 X 为离去基团,
与亲核试剂反应, 以取代 X 基团;

b) 将 $-OR^{98}$ 转化为离去基团; 和

5 c) 使所述化合物与第二种亲核试剂反应, 以提供 4,5-取代的嘧啶酮。

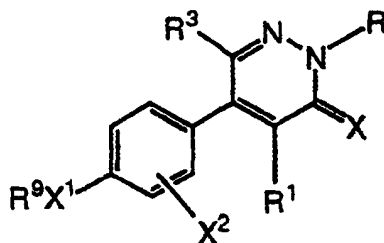
29. 按照权利要求 28 的方法, 其中将该化合物的 $-CH_2Ph$ 基团用 Lewis 酸去除。

30. 区域选择性地制备 4,5-取代的嘧啶酮或其药学上可接受的
10 盐、酯或其前体药物的方法, 包括使具有下式的化合物



用具有式 $RNHNH_2$ 的肼进行肼解, 然后再进烷基化, 以提供具有下式的嘧啶酮:

15



III

其中 X、 X^1 、 X^2 、R、 R^1 、 R^3 和 R^9 如权利要求 1 定义。

R 、 R^1 、 R^3 和 R^9 如权利要求 1 定义。

作为前列腺素胞内过氧化物 H 合酶生物合成抑制剂的芳基吡嗪酮

5 本申请为 1997 年 8 月 22 日递交的美国专利申请序列第 08/917,023 号的部分继续申请, 后一申请基于 1997 年 8 月 22 日递交的临时申请 60/056,733。

技术领域

10 本发明包括可用于治疗环加氧酶-2 介导的疾病的新的吡嗪酮化合物。更具体地讲, 本发明涉及抑制前列腺素生物合成的方法, 特别是抑制诱导的前列腺素胞内过氧化物 H 合酶(PGHS-2, 环加氧酶-2, COX-2)蛋白生物合成的方法。

15 发明背景

前列腺素是通常在纳摩尔浓度至皮摩尔浓度范围内产生多种生物效应的极其有效的物质。人们已发现了两种形式的前列腺素胞内过氧化物 H 合酶, 即同工酶 PGHS-1 和 PGHS-2, 它们催化导致前列腺素生物合成的花生四烯酸的氧化, 这一发现已经导致描述这两种同工酶在生理学和病理学中作用的更新的研究。已经显示这些同工酶具有不同的基因调节, 代表明显不同的前列腺素生物合成途径。PGHS-1 途径在大多数细胞类型中组成型表达。它响应于产生调节血管内环境稳定中急性事件的前列腺素, 也在维持正常的胃和肾功能方面具有作用。PGHS-2 途径涉及已经与炎症、有丝分裂发生和排卵现象相联系的诱导机制。

25 前列腺素抑制剂提供对于疼痛、发热和炎症的治疗, 在类风湿性关节炎和骨关节炎的治疗中是有用的疗法。诸如布洛芬、萘普生和灭酸盐的非甾体抗炎药(NSAID)抑制这两种同工酶。组成型酶 PGHS-1

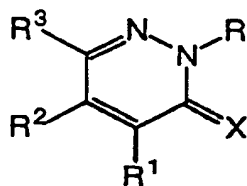
的抑制导致包括溃疡和出血在内的胃肠副作用和长期治疗下发生肾脏问题。诱导的酶 PGHS-2 的抑制可能提供抗炎活性，而无 PGHS-1 抑制剂的副作用。

5 过去，与给予 NSAID 有关的副作用问题从未完全解决过。已试过用肠衣片剂和与前列腺素衍生物米索前列醇共同给药来最大限度地减小胃毒性。最好是提供为诱导同工酶 PGHS-2 选择性抑制剂的化合物。

本发明公开了为 PGHS-2 的选择性抑制剂的新型化合物。

10 发明概述

本发明公开了为环加氧酶-2 (COX-2)选择性抑制剂的吡嗪酮化合物。本发明的化合物具有式 I：



其中

15 X 选自 O、S、NR⁴、N-OR^a和 N-NR^bR^c，其中 R⁴ 选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基、杂环基、杂环基烷基和芳烷基；而 R^a、R^b和 R^c独立地选自烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基和芳烷基；

20 R 选自氢、烷基、链烯基、炔基、烷基羰基烷基、烷基磺酰基烷基、烷基磺酰基芳烷基、烷氧基、烷氧基烷基、羧基、羧烷基、氰基烷基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代炔基、羟基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基、芳烷基、芳基链烯基、芳基炔基、芳基烷氧基、芳基卤代烷基、芳基羟基烷基、芳氧基、芳氧基羟基烷基、芳氧基卤代烷基、芳基羰基烷基、
25 卤代烷氧基羟基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烷氧基、杂

环氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{R}^5$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR}^d)\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NOR}^d)\text{R}^5$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^d)\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NOR}^d)\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NR}^d\text{R}^e)\text{R}^5$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n[\text{CH}(\text{CX}'_3)]_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CX}'_3$ 、-
 5 $(\text{CH}_2)_n(\text{CX}'_2)_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CX}'_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n[\text{CH}(\text{CX}'_3)]_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ 、-
 $(\text{CH}_2)_n(\text{CX}'_2)_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHX}')_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CX}'_3$ 、-
 $(\text{CH}_2)_n(\text{CHX}')_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ 和 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{20}$ ，

其中 R^5 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、
 芳烷基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代炔基、杂环基和杂环基烷
 10 基；

其中 R^6 选自亚烷基或亚链烯基、或卤代亚烷基卤代亚链烯
 基；

R^7 和 R^8 独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、
 环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、杂环基和杂环基烷基；

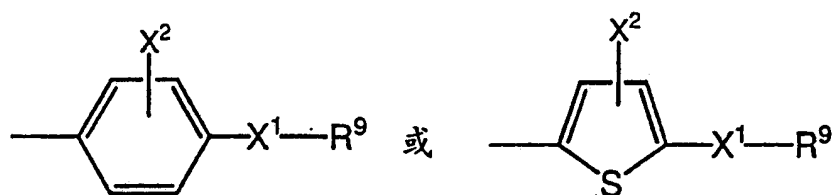
15 R^{20} 选自烷基、链烯基、卤代烷基、环烷基、环烯基、芳基、
 杂环基和杂环基烷基；

R^d 和 R^e 独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、
 环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、杂环基和杂环基烷基；

X' 为卤素；

20 n 为 0 至约 10，而 m 为 0 至约 5；

R^1 、 R^2 和 R^3 中至少一个为



其中 X^1 选自 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}(\text{NR}^{10})-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SeO}_2-$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^{11})$
 和 $-\text{PO}(\text{NR}^{12}\text{R}^{13})-$ ，

25 R^9 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、 $-\text{NHNH}_2$ 、

-N=CH(NR¹¹R¹²)、二烷基氨基、烷氧基、硫羰基、烷基硫羰基、
保护基团和通过一个亚烷基连接至 X¹ 的保护基团；

X² 选自氢、卤素、烷基、链烯基和炔基；

5 R¹⁰、R¹¹、R¹²和R¹³独立地选自氢、烷基和环烷基，或R¹²
和R¹³可以与它们连接的氮一起形成3-6个原子的杂环；

R¹、R²和R³基团中的其余两个独立地选自氢、羟基、羟基
烷基、卤素、烷基、链烯基、炔基、烷基氨基、链烯氧基、烷硫
基、烷硫基烷氧基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷基氨基、烷
氧基烷氧基、酰氨基、酰氨基烷基、卤代烷基、卤代链烯氧基、
10 卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、环烯
基烷氧基、环烷基烷氧基、环烷基烷基氨基、环烷基氨基、环烷
氧基、亚环烷基烷基、氨基、氨基羰基、氨基烷氧基、氨基羰基
烷基、烷基氨基芳氧基、二烷基氨基、二烷基氨基芳氧基、芳基
氨基、芳基烷基氨基、二芳基氨基、芳基、芳烷基、芳基烷硫基、
15 芳基链烯基、芳基炔基、芳基烷氧基、芳氧基、杂环基、杂环基
烷基、杂环基(烷基)氨基、杂环基烷氧基、杂环基氨基、杂环基
氧基、杂环基硫基、羟基、羟基烷基、羟基烷基氨基、羟基烷硫
基、羟基烷氧基、硫基烷氧基、氧代烷氧基、氰基、硝基和-Y-
R¹⁴，其中Y选自-O-、-S-、-C(R¹⁶)(R¹⁷)-、-C(O)NR²¹R²²-、-C(O)-、
20 -C(O)O-、-NH-、-NC(O)-、-N=CR²¹R²²、N-R²¹R²²和-NR¹⁹-，R¹⁴
选自氢、卤素、烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、链烯基、炔基、
羟基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、环烯基、氨基、氰基、
芳基、芳烷基、杂环基和杂环基(烷基)，

25 R¹⁶、R¹⁷和R¹⁹独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环
烯基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基；和

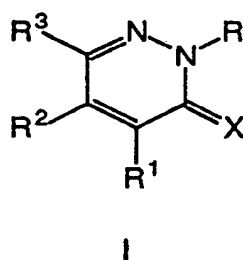
R²¹和R²²独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环烯基、
烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基；
或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

发明详述

本说明书中引用的所有专利、专利申请和文献全部通过引用结合到本文中。在不一致的情况下，以包括定义在内的本说明书为准。

5 本发明公开了为环加氧酶(COX)抑制剂和环加氧酶-2 (COX-2)的选择性抑制剂的吡嗪酮化合物。COX-2 为与炎症有关的可诱导的同工型，与组成型同工型环加氧酶-1 (COX-1)相对，在包括胃肠(GI)道和肾在内的许多组织中，COX-1 为重要的“管家”酶。

在一个实施方案中，本发明的化合物具有式 I：



10 其中

X 选自 O、S、NR⁴、N-OR^a和 N-NR^bR^c，其中 R⁴选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基、杂环基、杂环基烷基和芳烷基；而 R^a、R^b和 R^c独立地选自烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基和芳烷基；

15 R 选自氢、烷基、链烯基、炔基、烷基羰基烷基、烷基磺酰基烷基、烷基磺酰基芳烷基、烷氧基、烷氧基烷基、羧基、羧烷基、氰基烷基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代炔基、羟基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基、芳烷基、芳基链烯基、芳基炔基、芳基烷氧基、芳基卤代烷基、芳基羟基烷基、芳氧基、芳氧基羟基烷基、芳氧基卤代烷基、芳基羰基烷基、
20 卤代烷氧基羟基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烷氧基、杂环基氧基、-C(O)R⁵、-(CH₂)_nC(O)R⁵、-R⁶-R⁷、-(CH₂)_nCH(OH)R⁵、-(CH₂)_nCH(OR^d)R⁵、-(CH₂)_nC(NOR^d)R⁵、-(CH₂)_nC(NR^d)R⁵、-(CH₂)_nCH(NOR^d)R⁵、-(CH₂)_nCH(NR^dR^e)R⁵、-(CH₂)_nC≡C-R⁷、

$-(\text{CH}_2)_n[\text{CH}(\text{CX}'_3)]_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CX}'_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CX}'_2)_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CX}'_3$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n[\text{CH}(\text{CX}'_3)]_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CX}'_2)_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHX}')_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CX}'_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHX}')_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ 和
 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{20}$ ，

5 其中 R^5 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代炔基、杂环基和杂环基烷基；

其中 R^6 选自亚烷基或亚链烯基、或卤代亚烷基卤代亚链烯基；

10 R^7 和 R^8 独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、杂环基和杂环基烷基；

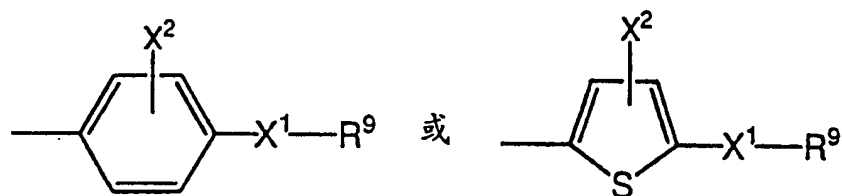
R^{20} 选自烷基、链烯基、卤代烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基和杂环基烷基；

15 R^d 和 R^e 独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、杂环基和杂环基烷基；

X' 为卤素；

n 为 0 至约 10，而 m 为 0 至约 5；

R^1 、 R^2 和 R^3 中至少一个为



20 其中 X^1 选自 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}(\text{NR}^{10})-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SeO}_2-$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^{11})$ 和 $-\text{PO}(\text{NR}^{12}\text{R}^{13})-$ ，

R^9 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CH}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})$ 、二烷基氨基、烷氧基、硫羟基、烷基硫羟基、保护基团和通过一个亚烷基连接至 X^1 的保护基团；

25 X^2 选自氢、卤素、烷基、链烯基和炔基；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、烷基和环烷基，或 R^{12} 和 R^{13} 可以与它们连接的氮一起形成3-6个原子的杂环；

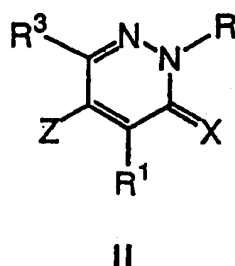
R^1 、 R^2 和 R^3 基团中的其余两个独立地选自氢、羟基、羟基烷基、卤素、烷基、链烯基、炔基、烷基氨基、链烯氧基、烷硫基、烷硫基烷氧基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷氧基、酰氨基、酰氨基烷基、卤代烷基、卤代链烯氧基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、环烯基烷氧基、环烷基烷氧基、环烷基烷基氨基、环烷基氨基、环烷氧基、亚环烷基烷基、氨基、氨基羰基、氨基烷氧基、氨基羰基烷基、烷基氨基芳氧基、二烷基氨基、二烷基氨基芳氧基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二芳基氨基、芳基、芳烷基、芳基烷硫基、芳基链烯基、芳基炔基、芳基烷氧基、芳氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烷基氨基、杂环基烷氧基、杂环基氨基、杂环基氧基、杂环基硫基、羟基、羟基烷基、羟基烷基氨基、羟基烷硫基、羟基烷氧基、硫基烷氧基、氧代烷氧基、氰基、硝基和 $-Y-R^{14}$ ，其中Y选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{16})(R^{17})-$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NC(O)-$ 、 $-N=CR^{21}R^{22}$ 、 $N-R^{21}R^{22}$ 和 $-NR^{19}-$ ， R^{14} 选自氢、卤素、烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、链烯基、炔基、羟基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、环烯基、氨基、氰基、芳基、芳烷基、杂环基和杂环基(烷基)，

R^{16} 、 R^{17} 和 R^{19} 独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基；和

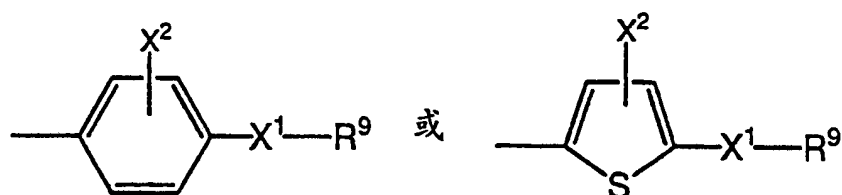
R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基；

或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

在另一实施方案中，本发明的化合物具有式II：



其中 Z 为具有下式的基团：



其中 X^1 选自 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SeO}_2-$ 、 $-\text{SO}(\text{NR}^{10})-$ ，而 R^9 选自烷基、
 5 链烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、 $-\text{NHNH}_2$ 、二烷基氨基、
 烷氧基、硫羟基、烷基硫羟基、保护基团和通过一个亚烷基连接
 至 X^1 的保护基团；

R^{10} 选自氢、烷基和环烷基；

X^2 选自氢、卤素、烷基、链烯基和炔基；

10 R 选自氢、烷基、链烯基、炔基、烷基羰基烷基、烷基磺酰
 基烷基、烷基磺酰基芳烷基、烷氧基、烷氧基烷基、羧基、羧烷
 基、氰基烷基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代炔基、羟基烷基、
 环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基、芳烷基、芳
 基链烯基、芳基炔基、芳基烷氧基、芳基卤代烷基、芳基羟基烷
 基、芳氧基、芳氧基羟基烷基、芳氧基卤代烷基、芳基羰基烷基、
 15 卤代烷氧基羟基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烷氧基、杂
 环基氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^6-\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{R}^5$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR}^d)\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NOR}^d)\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^d)\text{R}^5$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NOR}^d)\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NR}^d\text{R}^e)\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^7$ 、
 20 $-(\text{CH}_2)_n[\text{CH}(\text{CX}'_3)]_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CX}'_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CX}'_2)_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CX}'_3$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n[\text{CH}(\text{CX}'_3)]_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CX}'_2)_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ 、

$-(\text{CH}_2)_n(\text{CHX}')_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CX}'_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHX}')_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ 和
 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{20}$ ，

其中 R^5 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、
 芳烷基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代炔基、杂环基和杂环基烷
 基；

其中 R^6 选自亚烷基或亚链烯基、或卤代亚烷基卤代亚链烯
 基；

R^7 和 R^8 独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、
 环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、杂环基和杂环基烷基；

R^{20} 选自烷基、链烯基、卤代烷基、环烷基、环烯基、芳基、
 杂环基和杂环基烷基；

R^d 和 R^e 独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、
 环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、杂环基和杂环基烷基；

X' 为卤素；

n 为 0 至约 10，而 m 为 0 至约 5；

R^1 和 R^3 独立地选自氢、羟基、羟基烷基、卤素、烷基、链
 烯基、炔基、烷基氨基、链烯氧基、烷硫基、烷硫基烷氧基、烷
 氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷氧基、酰氨基、
 酰氨基烷基、卤代烷基、卤代链烯氧基、卤代烷氧基、环烷基、
 环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、环烯基烷氧基、环烷基烷氧
 基、环烷基烷基氨基、环烷基氨基、环烷氧基、氨基、氨基羰基、
 氨基烷氧基、氨基羰基烷基、烷基氨基芳氧基、二烷基氨基、二
 烷基氨基芳氧基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二芳基氨基、芳基、
 芳烷基、芳基烷硫基、芳基链烯基、芳基炔基、芳基烷氧基、芳
 氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基(烷基)氨基、杂环基烷氧基、
 杂环基氨基、杂环基氧基、杂环基硫基、羟基、羟基烷基、羟基
 烷基氨基、羟基烷氧基、硫基烷氧基、氧代烷氧基、氰基、硝基
 和 $-\text{Y}-\text{R}^{14}$ ，其中 Y 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}-$ 、

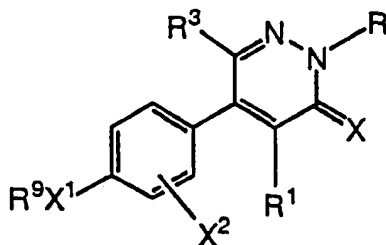
-C(O)-、-C(O)O-、-NH-、-NC(O)-、-N=CR²¹R²²、N-R²¹R²²和-NR¹⁹-, R¹⁴选自氢、卤素、烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、链烯基、炔基、羟基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、环烯基、氨基、氰基、芳基、芳烷基、杂环基和杂环基(烷基),

5 R¹⁶、R¹⁷和R¹⁹独立地选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基;和

R²¹和R²²独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基;

或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

10 在另一实施方案中,本发明的化合物具有式 III:



III

其中X、X¹、X²、R、R¹、R³和R⁹如式I所定义;或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

15 在一个优选实施方案中,本发明的化合物具有式III,其中X¹选自-SO₂-、-SO-、-SeO₂-和-SO(NR¹⁰)-,而R⁹选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基;

X²选自氢和卤素;

20 X选自O、S、NR⁴、N-OR^a和N-NR^bR^c,其中R⁴选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基、杂环基、杂环基烷基和芳烷基;而R^a、R^b和R^c独立地选自烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基和芳烷基;

R选自氢、烷基、链烯基、炔基、烷基羰基烷基、烷基磺酰基烷基、烷基磺酰基芳烷基、羧烷基、氰基烷基、卤代烷基、羟基烷基、

环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基链烯基、芳基炔基、杂环基、杂环
基烷基、芳烷基、 $-(CH_2)_nC(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_nC\equiv C-R^7$ 、 $-(CH_2)_n[CH(CX'_3)]_m-(CH_2)_n-R^8$ 和 $-(CH_2)_n-R^{20}$ ，

其中 R^5 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷
基、卤代烷基、杂环基和杂环基烷基；

R^7 和 R^8 独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、
芳基、芳烷基、卤代烷基、杂环基和杂环基烷基；

R^{20} 选自烷基、链烯基、卤代烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂环
基和杂环基烷基；

X' 为卤素；

n 为 0 至约 10，而 m 为 0 至约 5；

R^1 和 R^3 独立地选自氢、羟基、羟基烷基、卤素、烷基、链烯基、
炔基、烷氧基、链烯氧基、烷氧基烷基、酰氨基、酰氨基烷基、卤代
烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、氨基、氨基羰基、
氨基羰基烷基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、
二芳基氨基、芳基、芳氧基、杂环基、杂环基烷基、氰基、硝基和 $-Y-R^{14}$ ，
其中 Y 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{16})(R^{17})-$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、
 $-NH-$ 、 $-NC(O)-$ 、 $-N=CR^{21}R^{22}$ 、 $N-R^{21}R^{22}$ 和 $-NR^{19}-$ ， R^{14} 选自氢、卤素、
烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、链烯基、炔基、羟基、环烷基、环
烷基烷基、环烯基烷基、环烯基、氨基、氰基、芳基、芳烷基、杂环
基和杂环基(烷基)，

R^{16} 、 R^{17} 和 R^{19} 独立地选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷
氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基；和

R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧
基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基；
或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

在另一优选实施方案中，本发明的化合物具有式 III，其中 X^1 选
自 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-SeO_2-$ 和 $-SO(NR^{10})-$ ，而 R^9 选自烷基、链烯基、炔基、

环烷基、环烯基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基；

X^2 选自氢和卤素；

X 选自 O 、 S 、 NR^4 、 $N-OR^a$ 和 $N-NR^bR^c$ ，其中 R^4 选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、烷基环烯基、芳基、杂环基和芳烷基；而 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基和芳烷基；

R 选自氢、烷基、链烯基、炔基、烷基羰基烷基、烷基磺酰基烷基、烷基磺酰基芳烷基、羧烷基、氰基烷基、卤代烷基、羟基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基链烯基、芳基炔基、杂环基、杂环基烷基、芳烷基、 $-(CH_2)_nC(O)R^5$ 和 $-(CH_2)_n-R^{20}$ ，

其中 R^5 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、卤代烷基、杂环基和杂环基烷基；

R^{20} 选自烷基、链烯基、卤代烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基和杂环基烷基；

n 为 0 至约 10；

R^1 和 R^3 独立地选自氢、羟基、羟基烷基、卤素、烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、芳氧基烷基、芳硫基烷基、酰氨基、酰氨基烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、氨基、氨基羰基、氨基羰基烷基、烷基氨基、烷基氨基烷基、二烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二芳基氨基、芳基、杂环基、杂环基(烷基)、氰基、硝基和 $-Y-R^{14}$ ，其中 Y 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{16})(R^{17})-$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NC(O)-$ 和 $-NR^{19}-$ ， R^{14} 选自氢、卤素、烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、链烯基、炔基、羟基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、环烯基、氨基、氰基、芳基、芳烷基、杂环基和杂环基(烷基)，和

R^{16} 、 R^{17} 和 R^{19} 独立地选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基；

R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基

基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基；
或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

在另一优选实施方案中，本发明的化合物具有式 III，其中 X^1 选自 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SeO}_2-$ 和 $-\text{SO}(\text{NR}^{10})-$ ，而 R^9 选自烷基、链烯基、炔基、
5 环烷基、环烯基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基；

X^2 选自氢和卤素；

X 选自 O 、 S 、 NR^4 、 N-OR^a 和 $\text{N-NR}^b\text{R}^c$ ，其中 R^4 选自烷基、
链烯基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、烷基环烯基、芳基、杂环基
和芳烷基；而 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自烷基、环烷基、环烷基烷基、
10 芳基和芳烷基；

R 选自氢、烷基、链烯基、炔基、烷基羰基烷基、烷基磺酰基烷
基、烷基磺酰基芳烷基、羧烷基、氰基烷基、卤代烷基、羟基烷基、
环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基链烯基、芳基炔基、杂环基、杂环
基烷基、芳烷基和 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ，

15 其中 R^5 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷
基、卤代烷基、杂环基和杂环基烷基；

n 为 0 至约 10；

R^1 和 R^3 独立地选自氢、羟基、羟基烷基、卤素、烷基、链烯基、
炔基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、芳氧基烷基、芳硫基烷基、
20 酰氨基、酰氨基烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环
烯基烷基、氨基、氨基羰基、氨基羰基烷基、烷基氨基、烷基氨基烷
基、二烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二芳基氨基、芳基、杂
环基、杂环基(烷基)、氰基、硝基和 $-\text{Y-R}^{14}$ ，其中 Y 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NC}(\text{O})-$ 和 $-\text{NR}^{19}-$ ， R^{14} 选自氢、卤素、烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、链烯基、
25 炔基、羟基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、环烯基、氨基、氰
基、芳基、芳烷基、杂环基和杂环基(烷基)，

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{19} 独立地选自烷基、链烯基、环烷基、环烯

基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基；

R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基；
或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

5 在另一优选实施方案中，本发明的化合物具有式 III，其中 X^1 选自 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-SeO_2-$ 和 $-SO(NR^{10})-$ ，而 R^9 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基；

X^2 选自氢和卤素；

10 X 选自 O、S、 NR^4 、 $N-OR^a$ 和 $N-NR^bR^c$ ，其中 R^4 选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、烷基环烯基、芳基、杂环基和芳烷基；而 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基和芳烷基；

15 R 选自烷基、卤代烷基、芳基、杂环基、杂环基烷基和 $-(CH_2)_n-$ ， R^{20} ，其中 R^{20} 为取代的或未取代的芳基，其中所述取代的芳基化合物为用卤素取代；

n 为 0 至约 10；

20 R^1 选自烷氧基、链烯氧基、羟基烷氧基、芳氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基和 $-Y-R^{14}$ ，其中 Y 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{16})(R^{17})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NC(O)-$ 和 $-NR^{19}-$ ， R^{14} 选自氢、卤素、烷基、链烯基、炔基、羟基、环烷基、环烯基、氨基、氰基、芳基、芳烷基、杂环基和杂环基烷基；

R^3 为氢；

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{19} 独立地选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基；和

25 R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环烯基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基或氰基；
或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

在另一优选实施方案中，本发明的化合物具有式 III，其中 X^1 选

自-SO₂-、-SO-和-SO(NR¹⁰)-, 而R⁹选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基;

X²选自氢和卤素;

5 X选自O、S、NR⁴、N-OR^a和N-NR^bR^c, 其中R⁴选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、烷基环烯基、芳基、杂环基和芳烷基; 而R^a、R^b和R^c独立地选自烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基和芳烷基;

R选自烷基、卤代烷基、芳基、杂环基、杂环基烷基和-(CH₂)_n-R²⁰, 其中R²⁰为取代的或未取代的芳基, 其中所述取代的芳基化合物
10 为用卤素取代;

n为0至约10;

R¹选自烷氧基、链烯氧基、羟基烷氧基、芳氧基、芳基、芳烷基、杂环基和杂环基烷基; 和

R³为氢;

15 或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

在另一优选实施方案中, 本发明的化合物具有式III, 其中X¹为-SO₂-, 而R⁹选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基;

X²选自氢和卤素;

20 X选自O、S、NR⁴、N-OR^a和N-NR^bR^c, 其中R⁴选自烷基、链烯基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、烷基环烯基、芳基、杂环基和芳烷基; 而R^a、R^b和R^c独立地选自烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基和芳烷基;

R选自卤代烷基、芳基、杂环基、杂环基烷基和-(CH₂)_n-R²⁰, 其中
25 中R²⁰为取代的或未取代的芳基, 其中所述取代的芳基化合物为用卤素取代;

n为0至约10;

R¹选自未取代的芳基和用选自氟或氯的一个、两个或三个取代基

取代的芳基，包括但不限于对氟苯基、对氯苯基、3,4-二氟苯基、3-氟-4-氟-苯基等；和

R^3 为氢；

或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

- 5 在另一优选实施方案中，本发明的化合物具有式 III，其中 X^1 为 $-SO_2-$ ，而 R^9 选自烷基和氨基；

X^2 选自氢和卤素；

X 为 O；

R 选自烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、芳基和芳烷基；

- 10 R^1 选自烷氧基、芳基、链烯氧基、羟基烷氧基、卤代烷氧基、芳烷基、烷基和芳氧基；和

R^3 为氢；

或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

- 15 在另一优选实施方案中，本发明的化合物具有式 III，其中 X^1 为 $-SO_2-$ ，而 R^9 选自烷基和氨基；

X^2 选自氢和氟；

R 选自卤代烷基、芳基和烷基；

n 为 0 至约 10；

- 20 R^1 选自异丁氧基、异戊氧基、1-(3-甲基-3-丁烯基)氧基、2-羟基-2-甲基-丙氧基、3-羟基-3-甲基-丁氧基、新戊氧基、异戊基、芳氧基包括 4-氟苯氧基、未取代的芳基和用选自氟和氯的一个、两个或三个取代基取代的芳基，包括但不限于 4-氟苯基、4-氯苯基、4-氟-3-氟-苯基、3-氟-4-氟-苯基；和

R^3 为氢；

- 25 或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

在另一优选实施方案中，本发明的化合物具有式 III，其中 X^1 选自 $-SO_2-$ 和 $-SO(NR^{10})-$ ，而 R^9 为烷基；

X^2 选自氢和氟；

X 为 O ;

R 选自烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、芳基和芳烷基;

R¹ 选自烷氧基、芳基、链烯氧基、羟基烷氧基、烷基和芳氧基;

和

5 R³ 为氢;

或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

在另一优选实施方案中,本发明的化合物具有式 III, 其中 X¹ 为 -SO₂-, 而 R⁹ 为氨基;

X² 选自氢和氟;

10 X 为 O ;

R 选自烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、芳基和芳烷基;

R¹ 选自烷氧基、芳基、链烯氧基、羟基烷氧基、烷基和芳氧基;

和

R³ 为氢;

15 或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

在另一优选实施方案中,本发明的化合物具有式 III, 其中 X¹ 为 -SO₂-, 而 R⁹ 为甲基;

X² 选自氢;

X 为 O ;

20 R 选自叔丁基、3-氯苯基、3,4-二氟苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟-苯基和 CF₃CH₂-;

R¹ 选自芳氧基(包括 4-氟苯氧基)、异丁氧基、异戊氧基、1-(3-甲基-3-丁烯基)氧基、2-羟基-2-甲基-丙氧基、3-羟基-3-甲基-丁氧基、新戊氧基、异戊基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-氯-3-氟-苯基、3-氯-4-氟-苯基; 和

25

R³ 为氢;

或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

在另一优选实施方案中,本发明的化合物具有式 III, 其中 X¹ 为

-SO₂-, 而 R⁹ 为氨基;

X² 选自氢;

X 为 O;

5 R 选自叔丁基、3-氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氟苯基、4-氟-3-氟-苯基、3-氟-4-氟-苯基和 CF₃CH₂-;

R¹ 选自芳氧基包括(4-氟苯氧基)、异丁氧基、异戊氧基、1-(3-甲基-3-丁烯基)氧基、2-羟基-2-甲基-丙氧基、3-羟基-3-甲基-丁氧基、新戊氧基、异戊基、4-氟苯基、4-氟苯基、4-氟-3-氟-苯基、3-氟-4-氟-苯基; 和

10 R³ 为氢;

或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

术语的定义

15 在本说明书全文和所附权利要求书所用的以下术语具有特定的含义。

术语“保护基团”包括“羧基保护基团”和“N-保护基团”。本文所用的“羧基保护基团”是指用来封闭或保护羧酸官能度、同时进行所述化合物涉及其它官能位点的反应的羧酸保护酯基。在 Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis” 第 152-186 (1981) (该文献通过引用结合到本文中)中描述了羧基保护基团。另外, 羧基保护基团可以用作前体药物, 藉此该羧基保护基团可以在体内例如通过酶促水解容易地切下, 以释放生物活性母体。T. Higuchi 和 V. Stella 在 “Prodrugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series 的第 14 卷, American Chemical Society (1975) (该文献通过引用结合到本文中)中, 提供了前体药物概念的全面讨论。这类羧基保护基团是本领域技术人员熟知的, 在青霉素和头孢菌素领域中已经广泛用于保护羧基, 如美国专利第 3,840,556 号和第 3,719,667 号, 其公开内容通过引用结合到本文中。可用作含羧基化合物前体药物的酯的实例可以在

20

25

“ Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application ” (E.B. Roche, Pergamon Press, New York (1987))的第 14-21 页中找到,该文献通过引用结合到本文中。代表性的羧基保护基团为 C_1 - C_8 烷基(例如甲基、乙基或叔丁基等);卤代烷基;链烯基;环烷基及其取代的衍生物, 5 诸如环己基、环戊基等;环烷基烷基及其取代的衍生物, 诸如环己基甲基、环戊基甲基等;芳烷基, 例如苄基或苄基, 及其取代的衍生物, 诸如烷氧基苄基或硝基苄基等;芳基链烯基, 例如苯乙烯基等;芳基及其取代的衍生物, 例如 5-茚满基等;二烷基氨基烷基(例如二甲基氨基乙基等);链烷酰氧基烷基, 诸如乙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基、戊酰氧基甲基、异丁酰氧基甲基、异戊酰氧基甲基、 1-(丙酰氧基)-1-乙基、 1-(戊酰氧基)-1-乙基、 1-甲基-1-(丙酰氧基)-1-乙基、新戊酰氧基甲基、丙酰氧基甲基等;环烷酰氧基烷基, 诸如环丙基羰基氧基甲基、环丁基羰基氧基甲基、环戊基羰基氧基甲基、环己基羰基氧基甲 10 基等;芳酰氧基烷基, 诸如苄甲酰氧基甲基、苄甲酰氧基乙基等;芳烷基羰基氧基烷基, 诸如苄基羰基氧基甲基、 2-苄基羰基氧基乙基等;烷氧基羰基烷基, 诸如甲氧基羰基甲基、环己氧基羰基甲基、 1-甲氧基羰基-1-乙基等;烷氧基羰基氧基烷基, 诸如甲氧基羰基氧基甲基、叔丁氧基羰基氧基甲基、 1-乙氧基羰基氧基-1-乙基、 1-环己氧基羰基氧基-1-乙基等;烷氧基羰基氨基烷基, 诸如叔丁氧基羰基氨基甲 20 基等;烷基氨基羰基氨基烷基, 诸如甲基氨基羰基氨基甲基等;链烷酰氨基烷基, 诸如乙酰氨基甲基等;杂环基羰基氧基烷基, 诸如 4-甲基哌嗪基羰基氧基甲基等;二烷基氨基羰基烷基, 诸如二甲基氨基羰基甲基、二乙基氨基羰基甲基等;(5-(低级烷基)-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)烷基, 诸如(5-叔丁基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲 25 基等;和(5-苄基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)烷基, 诸如(5-苄基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲基等。

本文所用的术语“ N-保护基团”或“ N-保护的”是指在合成步骤期间计划保护氨基酸或肽的 N 末端或保护氨基不进行不希望的反应

的那些基团。在 Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York (1981), 该文献通过引用结合到本文中) 公开了常用的保护基团。N-保护基团包括酰基, 诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氯乙酰基、三溴乙酰基、邻苯二甲酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基等; 磺酰基, 诸如苯磺酰基、对甲苯磺酰基等; 氨基甲酸酯形成基团, 诸如苄氧基羰基、对氯苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、对硝基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基、对溴苄氧基羰基、3,4-二甲氧基苄氧基羰基、3,5-二甲氧基苄氧基羰基、2,4-二甲氧基苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧基羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧基羰基、二苯甲氧基羰基、叔丁氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基、异丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基、环戊氧基羰基、金刚烷氧基羰基、环己氧基羰基、苯硫基羰基等; 烷基, 诸如苄基、三苯基甲基、苄氧基甲基等; 和甲硅烷基, 诸如三甲硅烷基等。优选的 N-保护基团为甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、苯基磺酰基、苄基、叔丁氧基羰基(t-Boc)和苄氧基羰基(Cbz)。

本文所用的术语“链烷酰基”是指通过一个羰基(-C(O)-)连接至母体分子部分的先前定义的烷基。

本文所用的术语“链烷酰氨基”是指连接至氨基的先前定义的链烷酰基。链烷酰氨基的实例包括乙酰氨基、丙酰氨基等。

本文所用的术语“链烯基”是指含有 2-15 个碳原子、也含有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。链烯基包括例如乙烯基、烯丙基(丙烯基)、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。

术语“亚链烯基”是指含有 2-15 个碳原子、并也含有至少一个碳

-碳双键的直链或支链烃衍生物的二价基团。亚链烯基的实例包括-CH=CH-、-CH₂CH=CH-、-C(CH₃)=CH-、-CH₂CH=CHCH₂-等。

5 本文所用的术语“链烯氧基”是通过一个氧(-O-)键连接至母体分子部分的先前定义的链烯基。链烯氧基的实例包括丙烯氧基、丁烯氧基等。

本文所用的术语“烷氧基”是指 R₄₁O-，其中 R₄₁ 为本文定义的低级烷基。烷氧基的实例包括但不限于乙氧基、异丁氧基、异戊氧基、叔丁氧基等。

10 本文所用的术语“烷氧基氨基氨基”是指通过一个本文所定义的烷基氨基连接至母体分子部分的本文定义的烷氧基。烷氧基烷基氨基的实例包括但不限于乙氧基甲基氨基、异丁氧基乙基氨基等。

本文所用的术语“烷氧基烷氧基”是指 R₈₀O-R₈₁O-，其中 R₈₀ 为以上定义的低级烷基，而 R₈₁ 为亚烷基。烷氧基烷氧基的典型实例包括甲氧基甲氧基、乙氧基甲氧基、叔丁氧基甲氧基等。

15 本文所用的术语“烷氧基羰基”是指通过一个羰基连接至母体分子部分的先前定义的烷氧基。烷氧基羰基的实例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基等。

20 本文所用的术语“烷氧基羰基链烯基”是指通过一个亚链烯基连接至母体分子部分的先前定义的烷氧基羰基。烷氧基羰基链烯基的实例包括甲氧基羰基亚乙烯基、乙氧基羰基亚丙烯基等。

本文所用的术语“烷氧基烷氧基烷基”是指连接至一个烷基的先前定义的烷氧基烷氧基。烷氧基烷氧基烷基的典型实例包括甲氧基乙氧基乙基、甲氧基甲氧基甲基等。

25 本文所用的术语“烷氧基烷氧基链烯基”是指连接至一个链烯基的先前定义的烷氧基烷氧基。烷氧基烷氧基链烯基的典型实例包括甲氧基乙氧基乙烯基、甲氧基甲氧基次甲基等。

本文所用的术语“烷氧基烷基”是指连接至一个先前定义的烷基的先前定义的烷氧基。烷氧基烷基的典型实例包括但不限于甲氧基甲

基、甲氧基乙基、异丙氧基甲基等。

本文所用的术语“(烷氧基羰基)硫代烷氧基”是指连接至一个硫代烷氧基的如前所述的烷氧基羰基。(烷氧基羰基)硫代烷氧基的典型实例包括甲氧基羰基硫代甲氧基、乙氧基羰基硫代甲氧基等。

5 本文所用的术语“烷基”和“低级烷基”是指含有 1-15 个碳原子的直链或支链烷基，包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、2,2-二甲基丙基、正己基等。

本文所用的术语“烷基氨基”是指 $R_{51}NH-$ ，其中 R_{51} 为低级烷基，
10 例如乙基氨基、丁基氨基等。

本文所用的术语“烷基氨基烷基”是指一个烷基氨基连接的低级烷基。

本文所用的术语“烷基氨基羰基”是指通过一个羰基($-C(O)-$)键连接至母体分子部分的先前定义的烷基氨基。烷基氨基羰基的实例包括
15 甲氨基羰基、乙氨基羰基、异丙氨基羰基等。

本文所用的术语“烷基氨基羰基链烯基”是指一个烷基氨基羰基连接的一个链烯基。

本文所用的术语“烷基羰基烷基”是指 $R_{40}(C(O)-R_{41}-$ ，其中 R_{40} 为烷基，而 R_{41} 为亚烷基。

20 术语“亚烷基”是指具有 1-15 个碳原子的直链或支链烃通过去除两个氢原子衍生的二价基团，例如 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 等。

本文所用的术语“烷基磺酰基”是指通过一个磺酰基($-S(O)_2-$)基团连接至母体分子部分的先前定义的烷基。烷基磺酰基的实例包括甲
25 磺酰基、乙磺酰基、异丙磺酰基等。

本文所用的术语“烷基磺酰基烷基”是指通过一个磺酰烷基($-S(O)_2-R-$)基团连接至母体分子部分的先前定义的烷基。烷基磺酰基烷基的实例包括甲磺酰甲基、乙磺酰甲基、异丙磺酰乙基等。

本文所用的术语“烷基磺酰氨基”是指通过一个磺酰氨基($\text{S(O)}_2\text{-NH-}$)基团连接至母体分子部分的先前定义的烷基。烷基磺酰氨基的实例包括甲磺酰氨基、乙磺酰氨基、异丙磺酰氨基等。

5 本文所用的术语“烷基磺酰基芳烷基”是指通过一个磺酰烷基($\text{S(O)}_2\text{-R}_{45}\text{R}_{33}\text{-}$)基团连接至母体分子部分的先前定义的烷基，其中 R_{45} 为芳基，而 R_{33} 为亚烷基。烷基磺酰基芳烷基的实例包括甲磺酰基苯甲基、乙磺酰基苯甲基、异丙磺酰基苯乙基等。

本文所用的术语“烷硫基”是指 $\text{R}_{53}\text{S-}$ ，其中 R_{53} 为烷基。

10 本文所用的术语“烷硫基烷基”是指通过一个亚烷基连接至母体分子部分的本文定义的烷硫基。

本文所用的术语“烷硫基烷氧基”是指通过一个本文定义的烷氧基连接至母体分子部分的本文定义的烷硫基。

15 本文所用的术语“炔基”是指含有 2-15 个碳原子、并也含有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。炔基的实例包括 $\text{-C}\equiv\text{C-H-}$ 、 $\text{H-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{H-C}\equiv\text{C-CH(CH}_3\text{)-}$ 等。

本文所用的术语“酰氨基”是指 $\text{R}_{54}\text{-C(O)-NH-}$ ，其中 R_{54} 为烷基。

本文所用的术语“酰氨基烷基”是指 $\text{R}_{34}\text{-C(O)-NHR}_{35}\text{-}$ ，其中 R_{34} 为烷基， R_{35} 为亚烷基。

本文所用的术语“氨基”是指 -NH_2 。

20 本文所用的术语“氨基烷氧基”是指通过一个本文定义的烷氧基连接至母体分子部分的本文定义的氨基。

本文所用的术语“氨基羰基”是指 $\text{H}_2\text{N-C(O)-}$ 。

本文所用的术语“氨基羰基烷基”是指通过一个亚烷基连接至母体分子部分的上述的氨基羰基。

25 本文所用的术语“氨基羰基链烯基”是指一个氨基羰基($\text{H}_2\text{N-C(O)-}$)基团连接的一个链烯基。

本文所用的术语“氨基羰基烷氧基”是指连接至先前定义的烷氧基的 $\text{H}_2\text{N-C(O)-}$ 。氨基羰基烷氧基的实例包括氨基羰基甲氧基、氨基

羰基乙氧基等。

本文所用的术语“芳酰氧基烷基”是指 $R_{32}-C(O)-O-R_{33}$ ，其中 R_{32} 为芳基，而 R_{33} 为亚烷基。芳酰氧基烷基的实例包括苯甲酰氧基甲基、苯甲酰氧基乙基等。

5 本文所用的术语“芳基”是指具有一个或两个芳环的单环或双环碳环系统，包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、茛满基、茛基等。芳基可以是未取代的或用独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代的：低级烷基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氧代(=O)、羟基烷基、链烯氧基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基链烯基、(烷氧基羰基)硫代烷氧基、硫代烷氧基、烷基亚氨基($R^*N=$ ，其中 R^* 为低级烷基)、氨基、烷基氨基、烷基磺酰基、二烷基氨基、氨基羰基、氨基羰基烷氧基、链烷酰氨基、芳基、芳烷基、芳基烷氧基、芳氧基、巯基、氰基、硝基、羧基、甲醛(carboxaldehyde)、甲酰胺(carboxamide)、环烷基、羧基链烯基、羧基烷氧基、烷基磺酰氨基、氰基烷氧基、杂环基烷氧基、 $-SO_3H$ 、羟基烷氧基、苯基和四唑基烷氧基。在卤代的情况下，芳基可以具有多至 5 个卤代取代基。取代的芳基的实例包括 3-氯苯基、3-氟苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟-苯基、4-甲基磺酰苯基、五氟苯基等。

10

15

20 本文所用的术语“芳基链烯基”是指芳基连接的链烯基，例如苯乙基等。

本文所用的术语“芳基炔基”是指芳基连接的一个炔基，例如苯基乙炔基等。

本文所用的术语“芳基烷氧基”是指 $R_{42}O-$ ，其中 R_{42} 为芳烷基，例如苄氧基等。

25 本文所用的术语“芳基烷氧基烷基”是指芳基烷氧基连接的低级烷基，例如苄氧基甲基等。

本文所用的术语“芳烷基”是指连接至低级烷基的先前定义的芳基，例如苄基等。

本文所用的术语“芳烷基氨基”是指通过一个氨基连接至母体分子部分的先前定义的芳烷基。

本文所用的术语“芳基烷硫基”是指通过一个硫羟基连接至母体分子部分的先前定义的芳烷基。

5 本文所用的术语“芳基氨基”是指 $R_{45}NH_2-$ ，其中 R_{45} 为芳基。

本文所用的术语“芳基羰基烷基”是指 $R_{45}C(O)R_{33}-$ ，其中 R_{45} 为芳基，而 R_{33} 为亚烷基。

10 本文所用的术语“芳基卤代烷基”是指通过一个本文定义的卤代烷基连接至母体分子部分的先前定义的芳基。芳基卤代烷基的实例包括苯基-2-氟丙基等。

本文所用的术语“芳基羟基烷基”是指通过一个本文定义的羟基烷基连接至母体分子部分的先前定义的芳基。芳基羟基烷基的实例包括苯基-2-羟基丙基等。

15 本文所用的术语“芳氧基”是指 $R_{45}O-$ ，其中 R_{45} 为芳基，例如苯氧基等。

本文所用的术语“芳氧基烷基”是指连接至一个烷基的先前定义的芳氧基。芳氧基烷基的实例包括苯氧基甲基、2-苯氧基乙基等。

20 本文所用的术语“芳氧基卤代烷基”是指通过一个本文定义的卤代烷基连接至母体分子部分的先前定义的芳氧基。芳氧基卤代烷基的实例包括苯氧基-2-氟丙基等。

本文所用的术语“芳氧基羟基烷基”是指通过一个本文定义的羟基烷基连接至母体分子部分的先前定义的芳氧基。芳氧基羟基烷基的实例包括苯氧基-2-羟基丙基等。

本文所用的术语“甲醛”是指甲醛基团 $-C(O)H$ 。

25 本文所用的术语“甲酰胺”是指 $-C(O)NH_2$ 。

本文所用的术语“羧基”是指羧酸基团 $-C(O)OH$ 。

本文所用的术语“羧基烷基”是指连接至一个先前定义的烷基的先前定义的羧基。羧基烷基的实例包括 2-羧基乙基、3-羧基-1-丙基

等。

本文所用的术语“羧基链烯基”是指连接至一个先前定义的链烯基的先前定义的羧基。羧基链烯基的实例包括 2-羧基乙烯基、3-羧基-1-乙烯基等。

5 本文所用的术语“羧基烷氧基”是指连接至一个先前定义的烷氧基的先前定义的羧基。羧基烷氧基的实例包括羧基甲氧基、羧基乙氧基等。

本文所用的术语“氰基”是指氰基(-CN)。

10 本文所用的术语“氰基烷基”是指一个氰基(-CN)连接的先前定义的烷基。氰基烷基的实例包括 3-氰基丙基、4-氰基丁基等。

本文所用的术语“氰基烷氧基”是指通过一个烷氧基连接至母体分子部分的氰基(-CN)。氰基烷氧基的实例包括 3-氰基丙氧基、4-氰基丁氧基等。

15 本文所用的术语“环烷酰氧基烷基”是指环烷酰氧基(即 $R_{60}-C(O)-$ ，其中 R_{60} 为环烷基)的低级烷基。

20 本文所用的术语“环烷基”是指具有 3-10 个碳原子和 1-3 个环的脂环系统，包括但不限于环丙基、环戊基、环己基等。环烷基可以是未取代的，或用独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代的：羟基、卤代、氧代(=O)、烷基亚氨基($R^*N=$ ，其中 R^* 为低级烷基)、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基羰基、硫代烷氧基、卤代烷基、巯基、羧基、甲醛、甲酰胺、环烷基、芳基、芳烷基、 $-SO_3H$ 、硝基、氰基和低级烷基。

25 本文所用的术语“环烯基”是指具有 3-10 个碳原子和 1-3 个环、在所述环结构中含有至少一个双键的脂环系统。环烯基可以是未取代的，或用独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代的：羟基、卤代、氧代(=O)、烷基亚氨基($R^*N=$ ，其中 R^* 为低级烷基)、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基羰基、硫代烷氧基、卤代烷基、巯基、羧基、甲醛、甲酰胺、环烷基、芳基、芳烷基

基、-SO₃H、硝基、氰基和低级烷基。

本文所用的术语“环烷基烷基”是指连接至一个低级烷基的环烷基，包括但不限于环己基甲基。

5 本文所用的术语“环烷基烷氧基”是指连接至本文定义的烷氧基的环烷基，包括但不限于环己基甲氧基。

本文所用的术语“环烷基氨基”是指通过一个本文定义的氨基连接至母体分子部分的环烷基，包括但不限于环己基氨基等。

10 本文所用的术语“环烷基烷基氨基”是指通过一个本文定义的烷基氨基连接至母体分子部分的环烷基，包括但不限于环己基甲基氨基等。

本文所用的术语“亚环烷基烷基”是指通过连接至亚烷基的一个双键(=CH₂)_n-连接至母体分子部分的环烷基。实例包括亚环丙基乙基、亚环丁基丙基等。

15 本文所用的术语“环烷氧基”是指通过一个氧原子连接至母体分子部分的环烷基，包括但不限于环己氧基。

本文所用的术语“环烯基烷基”是指连接至低级烷基的环烯基，包括但不限于环己烯基甲基等。

本文所用的术语“环烯基烷氧基”是指连接至本文所定义的烷氧基的环烯基，包括但不限于环己烯基甲氧基等。

20 本文所用的术语“二烷基氨基”是指 R₅₆R₅₇N-，其中 R₅₆ 和 R₅₇ 独立地选自低级烷基，例如二乙基氨基、甲基丙基氨基等。

本文所用的术语“二烷基氨基芳氧基”是指通过一个本文定义的芳氧基连接至母体分子部分的二烷基氨基。

25 本文所用的术语“二芳基氨基”是指(R₄₅)(R₄₆)N-，其中 R₄₅ 和 R₄₆ 为独立的芳基，例如二苯基氨基等。

本文所用的术语“二烷基氨基烷基”是指二烷基氨基连接的低级烷基。

本文所用的术语“二烷基氨基羰基”是指通过一个羰基(-C(O)-)

键连接至母体分子部分的二烷基氨基。二烷基氨基羰基的实例包括二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基等。

本文所用的术语“二烷基氨基羰基链烯基”是指二烷基氨基羰基连接的链烯基。

5 本文所用的术语“二烷基氨基羰基烷基”是指 $R_{50}-C(O)-R_{51}-$ ，其中 R_{50} 为二烷基氨基，而 R_{51} 为亚烷基。

本文所用的术语“卤代”或“卤素”是指 I、Br、Cl 或 F。

10 本文所用的术语“卤代烷基”是指上文定义的烷基，它至少具有一个卤素取代基，例如氯代甲基、氟代乙基、三氟甲基或五氟乙基、2,3-二氟戊基等。

本文所用的术语“卤代链烯基”是指具有至少一个卤素取代基的链烯基，例如氯代次甲基、氟代乙烯基、三氟次甲基或五氟乙烯基、2,3-二氟戊烯基等。

15 本文所用的术语“卤代链烯氧基”是指通过一个氧原子连接至母体分子部分的卤代链烯基。

本文所用的术语“卤代炔基”是指具有至少一个卤素取代基的炔基，例如；氯代次甲基、氟代乙炔基、三氟次甲基或五氟乙炔基、2,3-二氟戊炔基等。

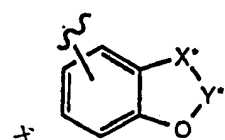
20 本文所用的术语“卤代烷氧基”是指上文定义的带有至少一个卤素取代基的烷氧基，例如 2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、三氟甲氧基、2,2,3,3,3-五氟丙氧基等。

本文所用的术语“卤代烷氧基烷基”是指卤代烷氧基连接的低级烷基。

25 本文所用的术语“卤代烷氧基羟基烷基”是指通过一个本文定义的羟基烷基连接至母体分子部分的本文定义的卤代烷氧基。

本文所用的术语“杂环环系”或“杂环基”或“杂环”是指含有一个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-或 4-元环；或以下的 5-、6-或 7-元环：含有一个、两个或三个氮原子；一个氧原子；一个硫原子、一

个氮原子和一个硫原子、一个氮原子和一个氧原子；在非相邻位置的两个氧原子；在非相邻位置的一个氧原子和一个硫原子；或在非相邻位置的两个硫原子。杂环的实例包括但不限于噻吩、吡咯和呋喃。5元环具有0-2个双键，而6元环和7元环具有0-3个双键。氮杂原子可以任选地季铵化。术语“杂环基”也包括其中上述杂环中的任一个与苯环或环烷或另一杂环(例如吲哚基、二氢吲哚基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基或苯并噻吩基)稠合的双环基。杂环基包括吡丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、哌啶基、高哌啶基、吡嗪基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、oxetanyl、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噻唑烷基、异噻唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、嘧啶基和苯并噻吩基。杂环基也包括



式 的化合物，其中 X^* 为 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ，而 Y^* 为 $-C(O)-$ 或 $[C(R'')_2]_v$ ，其中 R'' 为氢或 C_1-C_4 烷基，而 v 为 1、2 或 3，诸如 1,3-间二氧杂环戊烯基、1,4-苯并二噁烷基等。杂环基也包括诸如奎宁环基等的双环。

杂环基可以是未取代的，或用独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代的：羟基、卤代、氧代($=O$)、烷基亚氨基($R^*N=$ ，其中 R^* 为低级烷基)、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基羰基、硫代烷氧基、卤代烷基、巯基、羧基、甲醛、甲酰胺、环烷基、芳基、芳烷基、 $-SO_3H$ 、硝基、氰基和低级烷基。另外，

含氮杂环可以被 N-保护。

本文所用的术语“杂环基烷氧基”是指连接至上文定义的烷氧基的上文定义的杂环基。杂环基(烷氧基)的实例包括 4-吡啶基甲氧基、2-吡啶基甲氧基等。

5 本文所用的术语“杂环基氨基”是指连接至上文定义的氨基的上文定义的杂环基。杂环基氨基的实例包括 4-吡啶基氨基、2-吡啶基氨基等。

本文所用的术语“杂环基氧基”是指是通过一个氧原子连接至母体分子部分的上文定义的杂环基。杂环基氧基的实例包括 4-吡啶基氧基、2-吡啶基氧基等。

本文所用的术语“杂环基烷基”是指连接至上文定义的低级烷基的上文定义的杂环基。

本文所用的术语“杂环基烷基氨基”是指连接至上文定义的烷基氨基的上文定义的杂环基。

15 本文所用的术语“杂环基羰基氧基烷基”是指 $R_{46}-C(O)-O-R_{47}$ ，其中 R_{46} 为杂环基，而 R_{47} 为亚烷基。

本文所用的术语“杂环基硫基”是指是指通过一个硫羟基连接至母体分子部分的上文定义的杂环基。杂环基硫基的实例包括 4-吡啶硫基、2-吡啶硫基等。

20 本文所用的术语“羟基”是指-OH。

本文所用的术语“羟基链烯基”是指羟基连接的链烯基。羟基链烯基的实例包括 3-羟基丙烯基、3,4-二羟基丁烯基等。

本文所用的术语“羟基烷氧基”是指羟基(-OH)连接的上文定义的烷氧基。羟基烷氧基的实例包括 3-羟基丙氧基、4-羟基丁氧基等。

25 本文所用的术语“羟基烷基”是指羟基连接的低级烷基。羟基烷基的实例包括 1-羟基丙基、4-羟基丁基、1,3-二羟基异戊基等。

本文所用的术语“羟基烷基氨基”是指通过一个氨基连接至母体分子部分的羟基烷基。羟基烷基氨基的实例包括 1-羟基丙氨基、4-羟

基丁氨基、1,3-二羟基异戊氨基等。

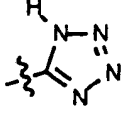
本文所用的术语“羟基烷硫基”是指通过一个硫羟基连接至母体分子部分的羟基烷基。羟基烷基氨基的实例包括1-羟基丙硫基、4-羟基丁硫基、1,3-二羟基异戊硫基等。

5 本文所用的术语“硫基”或“硫羟基”是指-SH。

本文所用的术语“硝基”是指-NO₂。

术语氧代烷氧基是指通过一个烷氧基连接至母体分子部分的羰基。

10 本文所用的术语“巯基烷氧基”或“硫代烷氧基”是指R₇₀S-，其中R₇₀为烷氧基。硫代烷氧基的实例包括但不限于甲硫基、乙硫基等。

本文所用的术语“四唑基”是指式  的基团或其互变体。

本文所用的术语“四唑基烷氧基”是指连接至上文定义的烷氧基的四唑基。四唑基烷氧基的实例包括四唑基甲氧基、四唑基乙氧基等。

15 本文所用的术语“硫代烷氧基烷氧基”是指R₈₀S-R₈₁O-，其中R₈₀为上文定义的低级烷基，而R₈₁为亚烷基。烷氧基烷氧基的典型实例包括CH₃SCH₂O-、EtSCH₂O-、t-BuSCH₂O-等。

本文所用的术语“硫代烷氧基烷氧基烷基”是指连接至烷基的硫代烷氧基烷氧基。烷氧基烷氧基烷基的典型实例包括CH₃SCH₂CH₂OCH₂CH₂-、EtSCH₂OCH₂O-等。

20 本发明的化合物可以以由无机酸或有机酸衍生的盐形式使用。这些盐包括但不限于以下盐：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十一基硫酸盐、乙磺酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、延胡索酸盐、25 盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酯酸

盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐和十一酸盐。此外，含氮碱性基团可以用诸如以下的试剂季铵化：低级烷基卤，诸如甲基、乙基、丙基和丁基氯、溴和碘；硫酸二烷基酯，如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯；长链卤化物，诸如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯、溴和碘；芳烷基卤，如苄基和苯乙基溴；及其它试剂。由此获得水溶性或油溶性或可分散的产物。

可以用来形成药学上可接受的酸加成盐的酸的实例包括：有机酸，诸如盐酸、硫酸和磷酸；和有机酸，诸如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。

在最后分离和纯化式(I)化合物期间可以现场制备碱加成盐，或通过使羧酸官能团与合适的碱(诸如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)或与氨或有机伯胺、仲胺或叔胺反应分别制备碱加成盐。这类药学上可接受的盐包括但不限于：基于碱金属和碱土金属的阳离子，诸如钠、锂、钾、钙、镁、铝盐等的盐；以及无毒的铵、季铵和胺阳离子的阳离子，包括但不限于铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等的盐。可用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。

本文所用的术语“药学上可接受的酯”是指在体内水解的酯，包括易于在人体内分解留下母体化合物或其盐的那些酯。合适的酯基包括例如由药学上可接受的脂族羧酸(特别是链烷酸、链烯酸、环烷酸和链烷二酸)衍生的酯基，其中每个烷基部分或链烯基部分最好具有不超过6个的碳原子。具体酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

本文所用的术语“药学上可接受的前体药物”是指那些本发明化合物的前体药物，它们是在正确的医疗判断范围内适用于与人类和低等动物的组织接触，而无不当的毒性、刺激、过敏反应等并具有合理

的利益/风险比、且对其目的用途有效，可能时为本发明化合物的两性离子形式。术语“前体药物”是指在体内快速转化例如通过在血液中水解提供具有上式的母体化合物的化合物。在 T. Higuchi 和 V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, A.C.S. Symposium Series 的第 14 卷和在 Edward B. Roche 编辑的 Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 (这两个文献通过引用结合到本文中)中，提供了全面的讨论。

本说明书全文和所附权利要求书中所用的术语代谢上可裂解的基团，是指在体内易于从具有该基团的化合物裂解的部分，其中所述化合物在裂解后仍为或成为有药用活性的。代谢上可裂解的基团形成一类与本发明化合物的羧基反应的基团，是本领域技术人员熟知的。它们包括但不限于诸如以下的基团：链烷酰基例如乙酰基、丙酰基、丁酰基等；未取代和取代的芳酰基，诸如苯甲酰基和取代的苯甲酰基；烷氧基羰基，诸如乙氧基羰基；三烷基硅烷基，诸如三甲基硅烷基和三乙基硅烷基；与二羧酸形成的一酯，诸如琥珀酰基等。因为本发明化合物的代谢上可裂解的基团易于在体内裂解，所以带有这类基团的化合物可作为其它前列腺素生物合成抑制剂的前体药物。带有所述代谢上可裂解基团的化合物的优点是：由于母体化合物凭借所述代谢上可裂解基团的存在而使得溶解度增加和/或吸收速率提高，它们可能表现出生物利用度的提高。

本发明化合物中可能存在不对称中心。本发明包括了各种立体异构体及其混合物。通过由含所述手性中心的原料开始，或通过制备对映体产物的混合物、然后例如通过转化为非对映体混合物、随后通过再结晶或层析技术分离，或通过直接在手性层柱上分离旋光对映体，可以制备本发明化合物的各个立体异构体。特定立体化学的起始化合物或者是市售的，或者可通过以下详述的方法制备，并通过有机化学领域熟知的技术进行拆分。

优选实施方案

可用于实施本发明的化合物包括(但不限于)下列化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物:

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氯苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-
吡嗪酮;

2-(4-氟苯基)-4-(3-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪
酮;

2-(3-氯苯基)-4-(3-甲基-3-丁烯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-
3(2H)-吡嗪酮;

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氯-3-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-
3(2H)-吡嗪酮;

2-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪
酮;

2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡
嗪酮;

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-羟基-2-甲基-1-丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)
苯基]-3(2H)-吡嗪酮;

2-(4-氟苯基)-4-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-
3(2H)-吡嗪酮;

2-(叔丁基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡
嗪酮;

2-(叔丁基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡
嗪酮;

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,2-二甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯
基]-3(2H)-吡嗪酮;

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-
3(2H)-吡嗪酮;

2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-

3(2H)-哒嗪酮；
2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒
嗪酮；
2-(3-氟苯基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮；
2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮；
2-(3-氟苯基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮；
2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-
3(2H)-哒嗪酮；
2-(3-氟苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮；
2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮；
2-(4-氟苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮；
2-(4-氟苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮；
2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-
3(2H)-哒嗪酮；
2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮；
2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-
3(2H)-哒嗪酮；
2-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒
嗪酮；
2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,2-二甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯

基]-3(2H)-哒嗪酮;

2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮;

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮;

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮;

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮;

2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮;

2,4-双(4-氟苯基)-5-(4-甲基磺酰基苯基)-3(2H)-哒嗪酮;

2-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮;

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯
基]-3(2H)-哒嗪酮;

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-氧代丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-
3(2H)-哒嗪酮;

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-甲氧基-亚氨基-丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰
基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮;

(R)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰
基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮;

(S)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰
基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮;

(R)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰
基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮;

(S)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰
基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮;

2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氧代-丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮;
2-(4-氟苯基)-4-(3-氧代-丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮; 和
2,4-双(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮。

本发明更优选的化合物包括(但不限于)下列化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物:

2-苯基-4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基磺酰基苯基)-3(2H)-吡嗪酮;
2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基磺酰基苯基)-3(2H)-吡嗪酮;
2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基磺酰基苯基)-3(2H)-吡嗪酮;
2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮;
2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮; 和
2,4-双(4-氟苯基)-5-(4-甲基磺酰基苯基)-3(2H)-吡嗪酮。

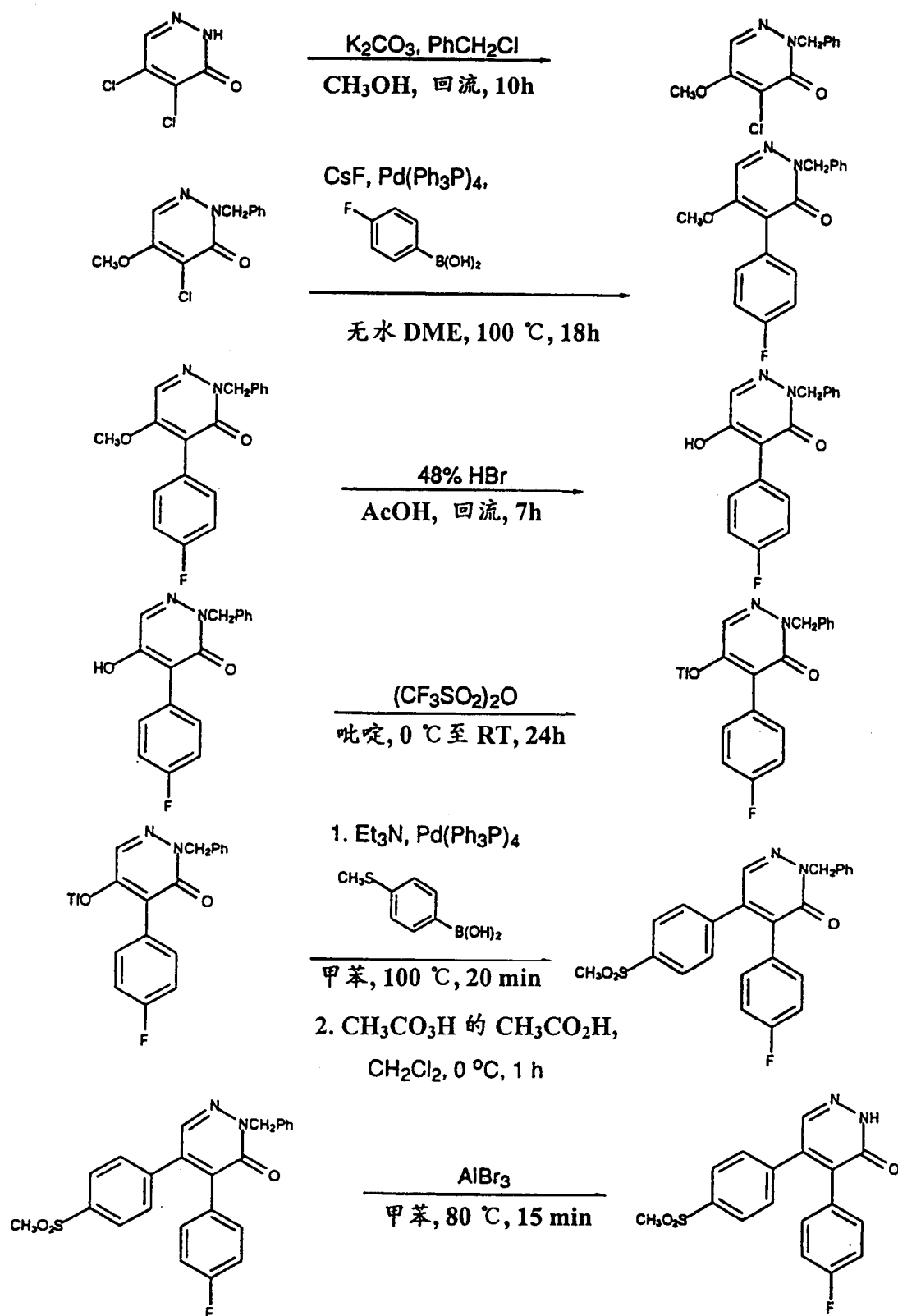
5 本发明化合物的制备

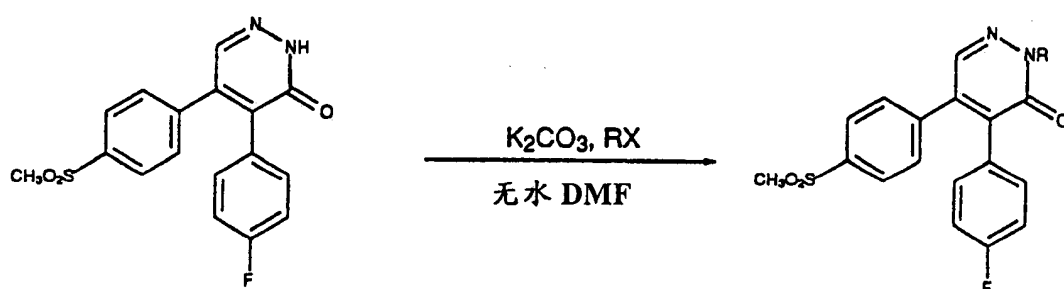
本发明化合物可以通过多种合成途径制备。以下在流程 1-3 概述了代表性的方法。

以下在流程 1 中描述了具有式 III (其中吡嗪酮环上 5 位的芳基被一个磺酰基取代)的本发明化合物的一般途径。使二氟-3(2H)-吡嗪酮与苄基氯和碳酸钾在甲醇中反应。然后, 将 2-苄基-4-氟-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮用硼酸诸如 4-氟苯硼酸(已显示)和钨催化剂处理。用 48% 的氢溴酸水解所述甲氧基, 得到 5-羟基吡嗪酮化合物。用三氟甲磺酸酐处理 5-羟基吡嗪酮产物, 然后在吡嗪酮环上用 4-甲磺基苯硼酸取代。所

得的甲基硫醚化合物与过乙酸的乙酸和二氯甲烷溶液反应，得到甲基砜。用溴化铝或另一种合适的 Lewis 酸去除苄基。可以通过用合适的烷化剂和碱取代加入 R 基团。

流程 1



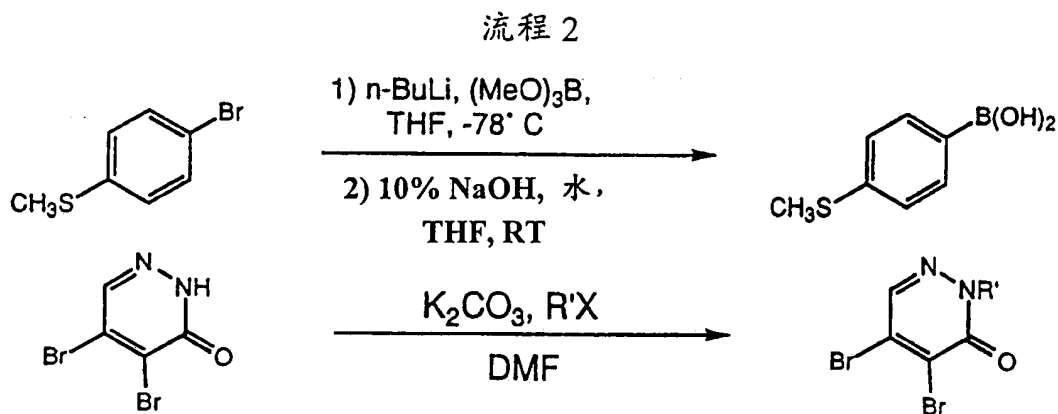


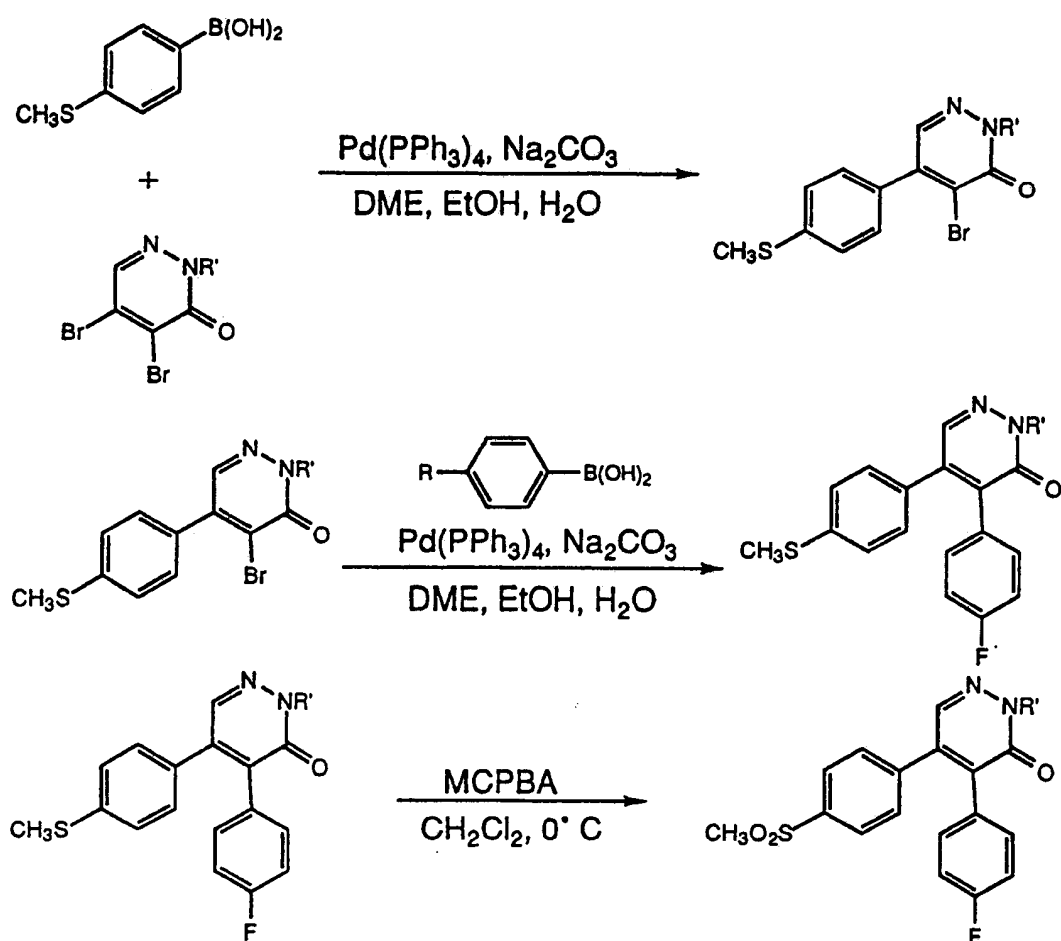
在以下流程 2 中描述了具有式 III 的本发明化合物的另一途径。

使 4-溴硫代茴香醚或另一种合适的硫醚与三烷氧基硼酸酯诸如三甲氧基硼酸酯或三异丙基硼酸酯反应，将其转化为 4-(甲硫基)苯硼酸。用

5 四(三苯基膦)-钯(0)的二甲氧基乙烷溶液，使该硼酸与 2-苄基-4,5-二溴-3(2H)-咪唑酮反应。然后将该产物与第二硼酸诸如 4-氟苯硼酸(所示的)和钯催化剂反应，得到硫醚。将所得的甲基硫醚化合物与间氯过苯甲酸(MCPBA)的二氯甲烷溶液反应，提供甲基砜。用溴化铝或另一种合适的 Lewis 酸去除苄基。可以通过用合适的烷化剂和碱取代加入 R 基

10 团。



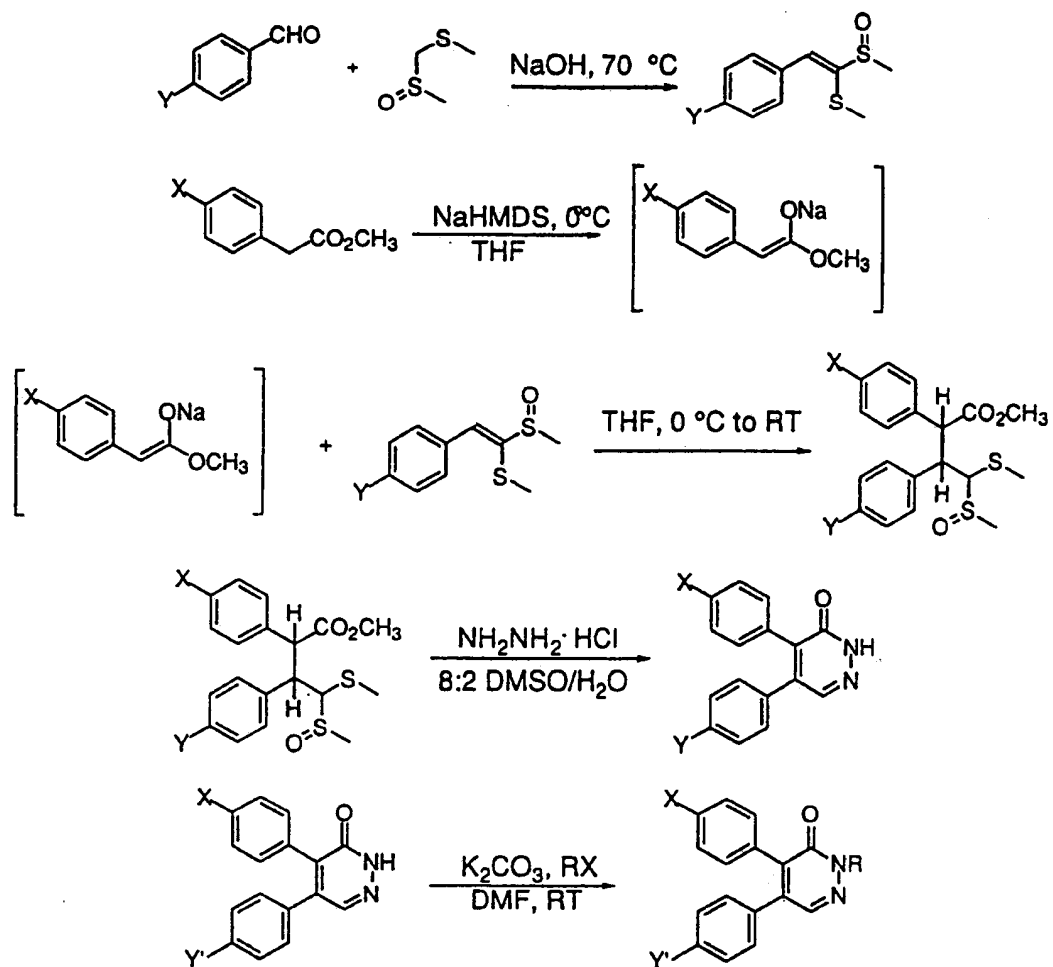


在以下流程 3 中描述了具有式 III 的本发明化合物的第三种途径。通过使 4-硫代甲基苯甲醛(Y 为 CH₃S)与甲基(甲基亚磺酰甲基)硫化物和氢氧化钠反应，制备(4-硫代甲基苯基)缩二甲基硫代乙烯酮

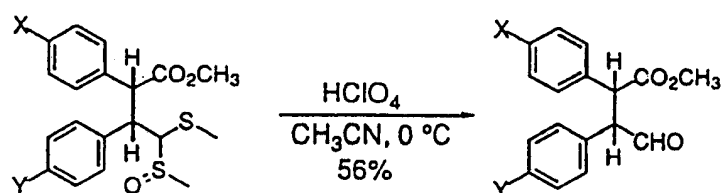
5 ((4-Thiomethylphenyl)dimethylthioacetone)一-S-氧化物。用强碱诸如六甲基二硅叠氮化钠的 THF 溶液处理所述硫代乙烯酮缩二乙醇和 4-氟苯乙酸甲酯或合适的酯(X 为氟)，提供丁酸酯。用肼和盐将缩二硫代乙烯酮直接环化为未取代的吡嗪酮。用过乙酸氧化吡嗪酮，提供磺酰基吡嗪酮。在一种替代的途径流程 3-A 中，用过氯酸处理所述缩硫代乙烯酮，提供作为非对映体混合物的酯-醛。用肼处理氧化产物，然后用过乙酸处理，得到磺酰基二氢吡嗪酮。可以通过用诸如乙酸中的溴处理，将所述二氢吡嗪酮脱氢，形成所述吡嗪酮。可以通过用合适的烷化剂和碱取代加入 R 基团。

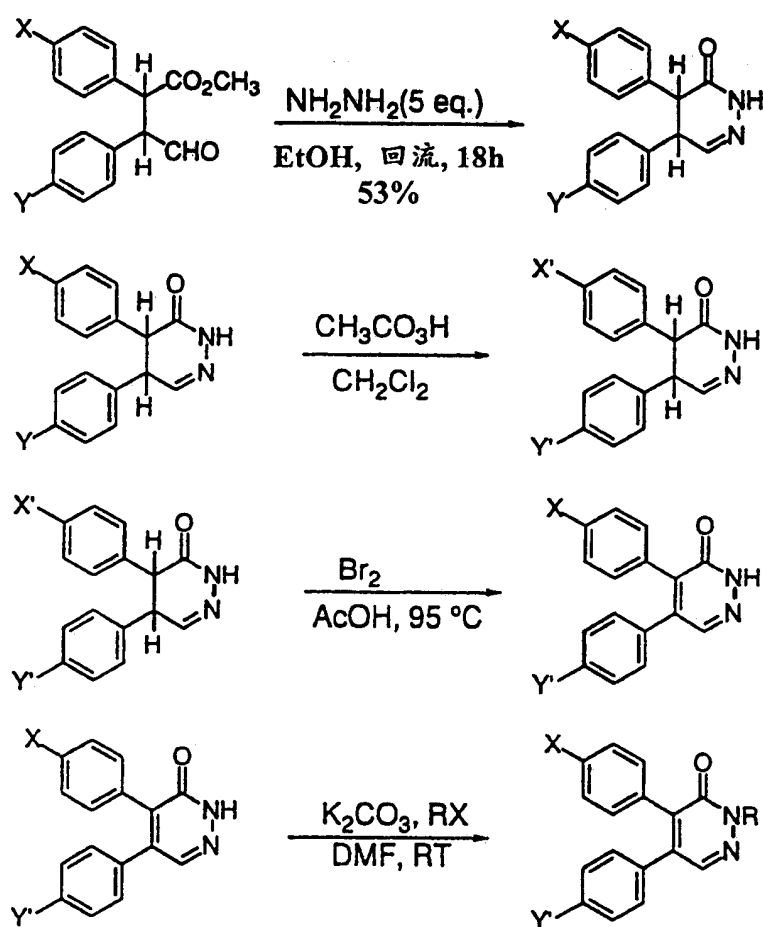
10

流程 3



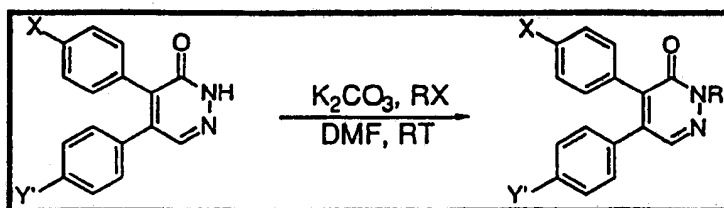
流程 3A



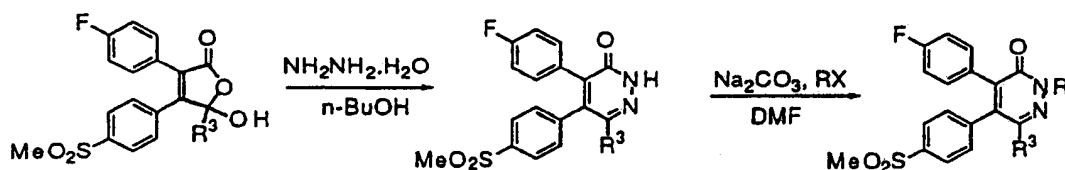


通过应用在包括 J. Med. Chem., 1987, 30, 239-249 和 WO 96/36623 (这些文献通过引用结合到本文中)在内的多种来源中公开的以及示于流程 4 的方法, 可以完成 5-羟基-2(5H)-呋喃酮的制备。

流程 4

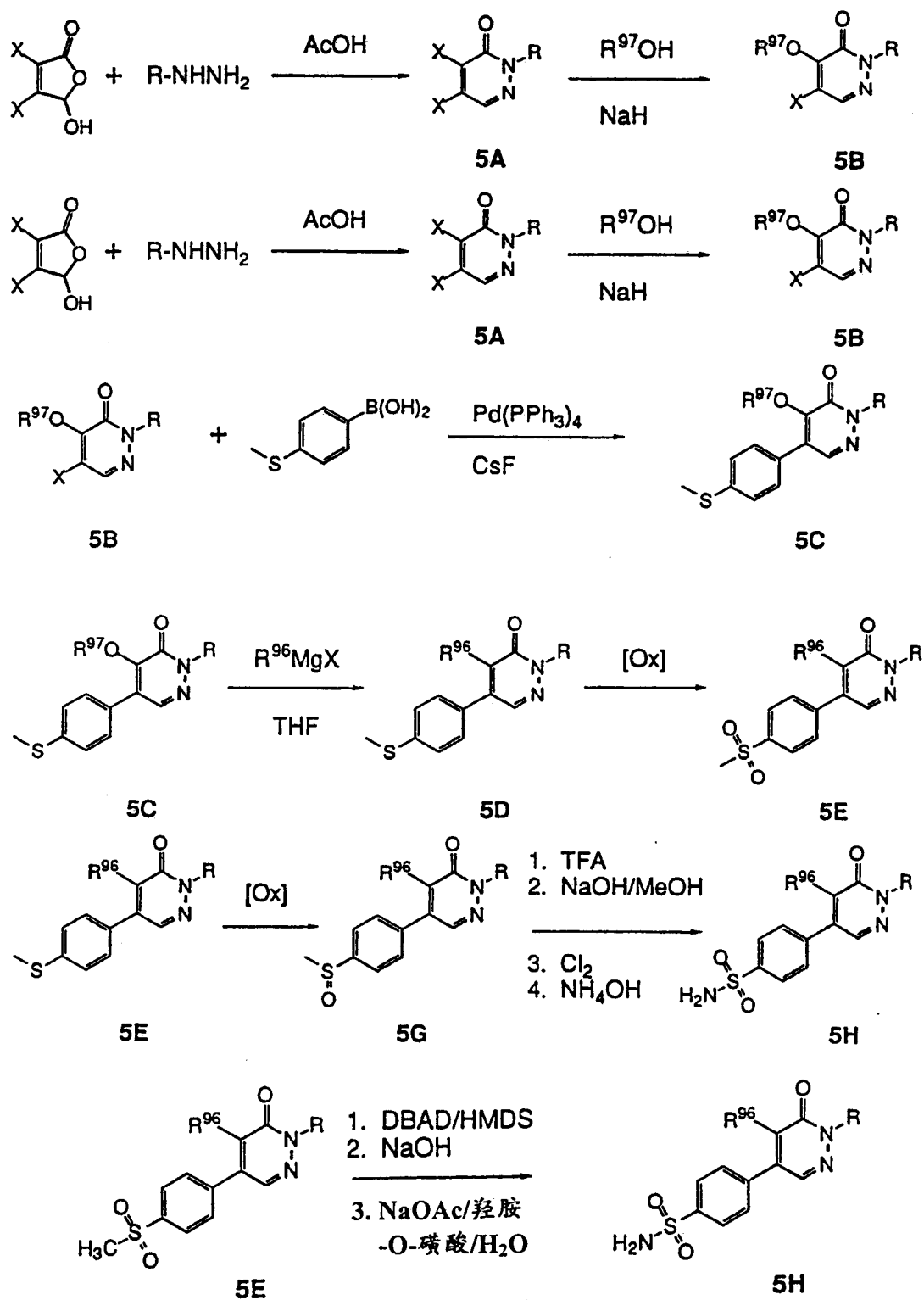


方法 IV :



以下在流程 5 中描述了具有式 III (其中吡嗪酮环上 5 位的芳基被一个磺酰基取代) 的本发明化合物的一般途径。使卤代酸诸如溴代酸或
 5 氯代酸与具有所需 R 基团的肼反应, 提供二卤代吡嗪酮化合物 5A。在碱例如氢化钠或氢化钾存在下, 用醇处理二卤代化合物, 提供醇盐 5B。(如果所述烷氧基将在随后去除, 则甲醇为优选的醇)。烷氧基-卤化物与甲磺基苯硼酸的反应, 提供烷氧基-吡嗪酮 5C。通过用 Grignard 试剂处理, 将所述烷氧基转化为烃基, 提供硫醚 5D。可以用
 10 氧化剂诸如过乙酸、间氯过苯甲酸等氧化所述硫醚, 形成亚磺酰化合物 5G 或甲基磺化合物 5E。亚磺酰化合物 5G 的重排和水解, 提供苯磺酚。然后将所述苯磺酚氧化, 活化并胺化, 将其转化为氨基-磺酰基化合物 5H。或者, 通过用重氮二羧酸酯诸如 DBAD、DIAD、DEAD 等和二硅氮烷阴离子诸如 HMDS 锂等处理甲磺酰基化合物, 然后用水
 15 中的乙酸钠和羟胺-O-磺酸处理, 可以将甲磺酰基化合物 5E 转化为氨基磺酰基化合物 5H, 得到氨基磺酰基化合物 5H。

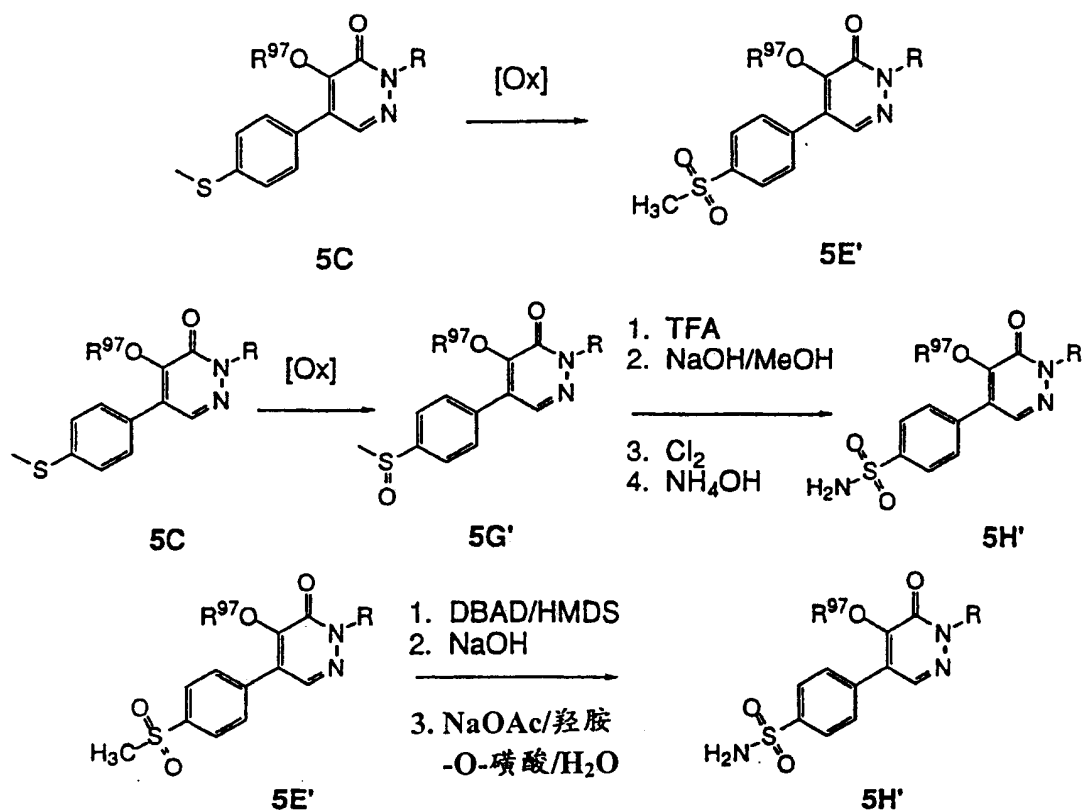
流程 5



或者, 如流程 5A 所示, 可以将烷氧基-哒嗪酮 5C 氧化。第一步, 用氧化剂诸如过乙酸、间氯过苯甲酸等, 形成亚磺酰基化合物 5G' 或甲基磺化合物 5E'。该亚磺酰基化合物的重排和水解提供苯磺酚。然后将苯磺酚氧化、活化并胺化, 将其转化为氨基-磺酰基化合物 5H'。最后, 通过用重氮二羧酸酯诸如 DBAD、DIAD、DEAD 等和二硅氮烷阴离子诸如 HMDS 锂等处理甲磺酰基化合物, 然后用水中的乙酸钠和羟胺-O-磺酸处理, 可以将甲基磺酰基化合物 5E' 转化为氨基磺酰基化合物 5H'。

10

流程 5A



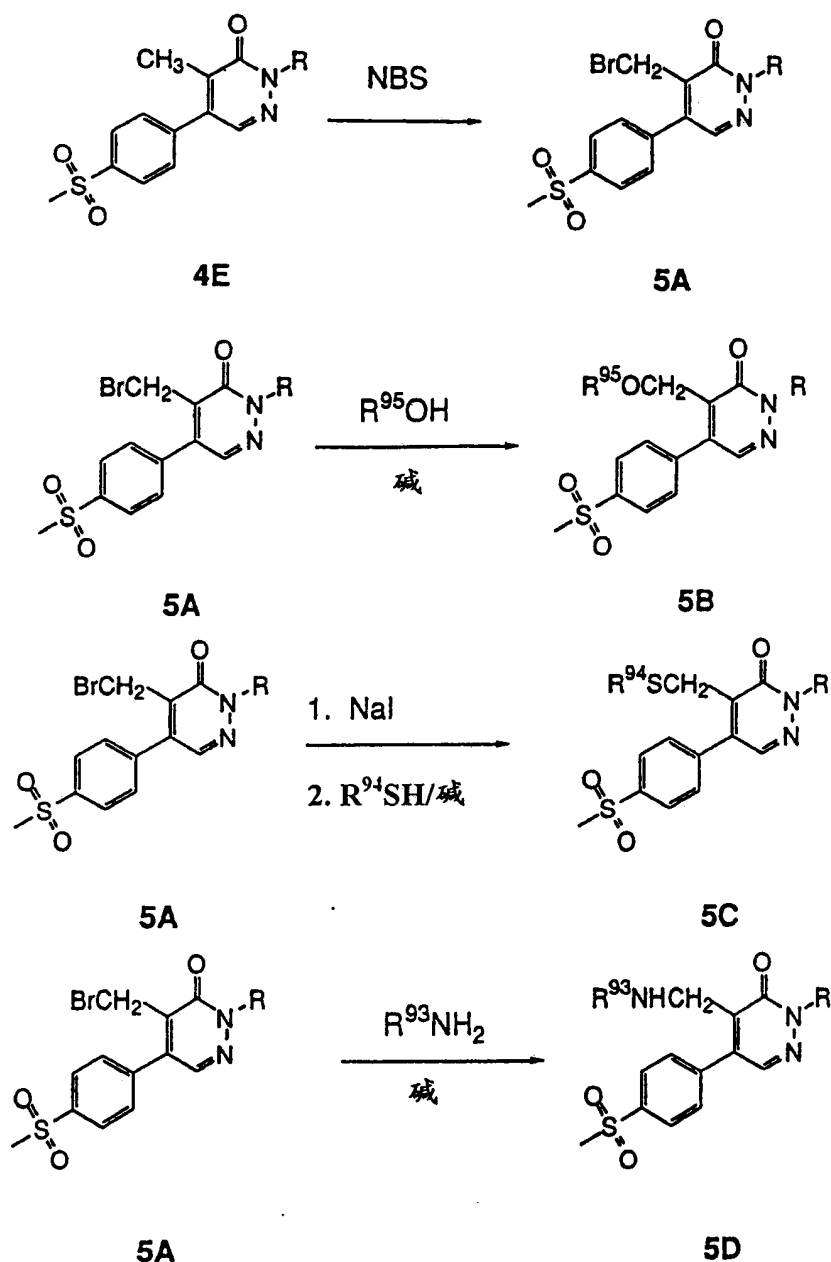
以下流程 6 描述了具有式 III (其中哒嗪酮环上 4 位的基团为取代的烷基或链烯基) 的本发明化合物的制备。用卤化剂例如 NBS 和过氧化物将所示的 R⁹⁶ 为烷基 (例如甲基) 的硫醚 5E 卤化, 提供溴代化合物 6A。使溴代化合物与醇和弱碱诸如碳酸钠或碳酸钾反应, 提供 4-烷基

15

-醚 6B。在碱诸如碳酸银存在下，使溴代化合物与硫代化合物反应，提供 4-烷基-硫醚 6C。使溴代化合物与胺和弱碱诸如碳酸钠或碳酸钾反应，提供 4-烷基氨基-烷基化合物 6D。

5

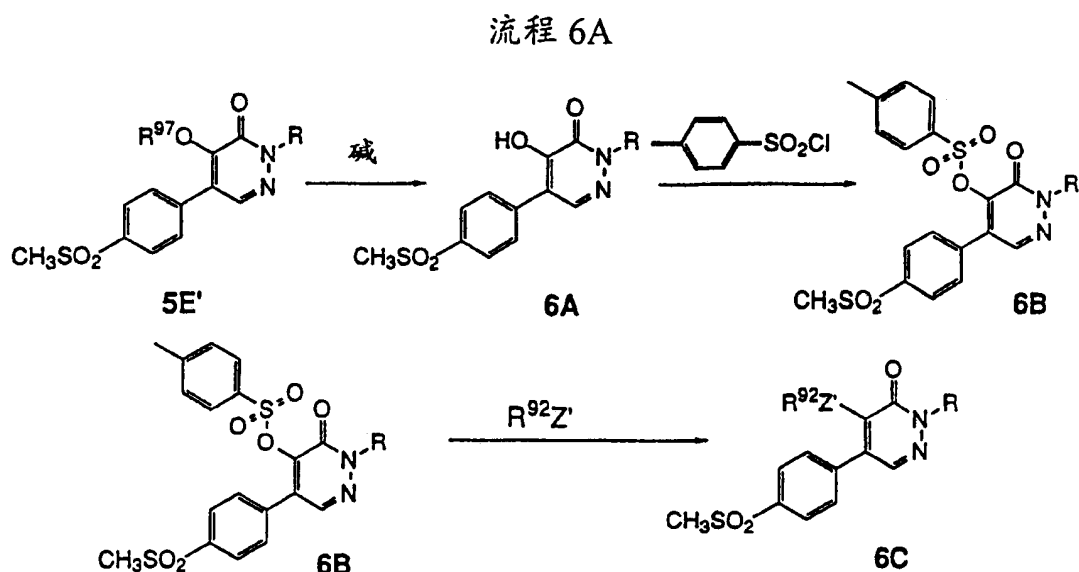
流程 6



以上流程 6 描述了具有式 III (其中吡嗪酮环上 4 位的基团可以容易地取代) 的本发明化合物的一般途径。由 R^{97} 为甲基的醇盐 5E' 开始

合成。用碱诸如氢氧化钠或氢氧化钾处理所述甲氧基化合物，提供 4-羟基-吡嗪酮 **6A**。用对甲苯磺酰氯处理所述醇，提供甲苯磺酰氧基化合物 **6B**。可以用可以经历 S_N2 反应的化合物 $R^{92}Z'$ 容易地取代所述甲苯磺酰氧基化合物。这些化合物的实例为诸如醇、硫醇、胺或烃基阴离子的化合物。

5



如本说明书全文和所附权利要求书中所用的，使用了以下缩写：

ACD 代表柠檬酸葡萄糖，CAP 代表角叉藻聚糖诱导的气囊(air pouch)前列腺素，CIP 代表大鼠角叉藻聚糖胸膜炎症模型，COX-2 代表环加氧酶-2，CPE 代表角叉藻聚糖诱导的大鼠爪水肿，DBAD 代表二叔丁基偶氮二羧酸酯，DEAD 代表偶氮二羧酸二乙酯，DIAD 代表偶氮二羧酸二丙酯，DMAP 代表 4-(二甲基氨基)吡啶，DME 代表 1,2-二甲氧基乙烷，DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺，DMSO 代表二甲基亚砷，EDTA 代表乙二胺四乙酸，EIA 代表酶免疫测定，FAB 代表快原子轰击，GI 代表胃肠的，HMDS、锂或 Li HMDS 代表 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅叠氮化锂，HWPX 代表人全血血小板环加氧酶-1，MCPBA 代表间氯过苯甲酸，NSAID 代表非甾体抗炎药，PEG 400 代表聚乙二醇，PGE₂ 代表前列腺素 E₂，PGHS 代表前列腺素胞内过氧化物 H

10

15

20

合酶，RHUCX1 代表重组人环加氧酶-1，RHUCX2 代表重组人环加氧酶-2，r-hu Cox1 代表重组人 Cox-1，TEA 代表三乙胺，TFA 代表三氟乙酸，而 THF 代表四氢呋喃，WISH 代表人羊膜全细胞环加氧酶-2。以下实施例描述本发明的方法，为非限制性的。

5 本发明的化合物包括但不限于以下实施例：

实施例 1

4-(甲硫基)苯硼酸

10 将 4-溴硫代茴香醚(5.0 g, 0.0246 mol)的无水四氢呋喃(THF)搅拌溶液在氮气氛围下冷却至-78 °C。将正丁基锂(12 ml, 0.030 mol)的 2.5 M 己烷溶液滴加至所述冷却的溶液中。当加入完成时，将反应混合物于-78 °C 搅拌约 45 分钟。通过注射器导入硼酸三甲酯(8.5 ml, 0.0748)。然后让反应混合物温至室温过夜。用 10%氢氧化钠水溶液(50 ml)和水(33.5 ml)连续处理室温的溶液，并于室温下搅拌 1 小时。用 10%柠檬酸水溶液将反应混合物的 pH 降至 4-5，并减压去除 THF。用氯化钠使残留的水溶液饱和，并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液，得到白色固体，将其用己烷洗涤，得到所述产物，为白色固体(产量：1.5 g; 36%)。M.p. 170 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.47 (s, 3H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.96 (br s, 2H)。

15 20

实施例 2

2-苄基-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮

25 将苄基溴(0.59 ml, 0.005 mol)加至 4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮(1.27 g, 0.005 mol)和碳酸钾(0.76 g, 0.0055 mol)的 20 ml 无水二甲基甲酰胺(DMF)搅拌溶液中。将溶液于室温下搅拌过夜，并分配于柠檬酸水溶液和乙酸乙酯之间。水层用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机萃取物用盐水洗涤，经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液，得到米色固体，将

其经柱层析纯化(硅胶, 9:1 己烷/乙酸乙酯)。得到为白色固体的所述产物(产量: 1.32 g; 76.7%)。M.p. 95-96 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.31 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.79 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 345 (M+H)⁺。IR (KBr) 1645 cm⁻¹。

5

实施例 3

2-苄基-4-溴-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

制备按照实施例 1 的方法制备的硼酸(0.318 g, 0.001889 mol)、按照实施例 2 的方法制备的二溴吡嗪酮(0.975 g, 0.002834 mol)和四(三苯基磷)-钼(0) (0.16 g, 0.0142 mmol)的二甲氧基乙烷(30 ml)溶液。将 2 M 碳酸钠水溶液(2.83 ml, 0.005668 mol)加至二甲氧基乙烷溶液中, 将混合物在回流下加热。16 小时后, 层析(TLC)检查(9:1 己烷/乙酸乙酯)表明仍存在两种原料, 加入一等份新的钼催化剂。将反应混合物再于回流下搅拌 5 小时, 让其冷却至室温, 在周末期间静置。减压去除挥发性物质, 将残余物分配于水和乙酸乙酯之间。水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液, 得到油状物, 将其经柱层析纯化(硅胶, 95:5 己烷/乙酸乙酯)。合并含所需产物的流分, 并减压浓缩。将该物质再层析(95:5 己烷/乙酸乙酯), 得到 0.200 g 米色固体。所述固体从乙醚/己烷中结晶, 得到白色晶体(产量: 110 mg, 15%)。M.p. 115-118 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.53 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 7.30-7.42 (m, 7H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.65 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 387 (M+H)⁺。

15

20

实施例 4

2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

25

将实施例 3 中制备的产物(0.100 g, 0.000258 mol)、4-氟代苯硼酸(0.072 g, 0.000516 mol)、四(三苯基磷)-钼(0) (0.015 g, 0.000013 mol)和 2 M 碳酸钠水溶液(0.64 ml, 0.001291 mol)的 30 ml 二甲氧基乙烷(DME)

溶液回流下搅拌 16 小时。加入一等份新的钨催化剂和另外一份相当量的所述硼酸。将反应物保持回流 24 小时。减压去除挥发性物质，将残余物分配于水和乙酸乙酯之间。水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤，经硫酸镁干燥并过滤。将滤液吸附至硅胶上。将硅胶/产物置于硅胶柱顶部，用 93:7 己烷/乙酸乙酯洗脱产物。合并含产物的流分并减压浓缩。将该残留物经第二个柱层析（硅胶，95:5 己烷/乙酸乙酯）进一步纯化。减压浓缩含产物的流分，得到粘性油状物(产量：0.028 g, 27%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.46 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.95 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.86 (s, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 403 (M+H)⁺。

实施例 5

2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

向按照实施例 4 的方法制备的硫化物(0.027 g, 0.000067 mol)的冷(0 °C)二氯甲烷(10 ml)的搅拌溶液中，滴加间氯过苯甲酸(MCPBA)(0.039 g, 0.00013 mol)的二氯甲烷(5 ml)溶液。5 分钟后，TLC (1:1 己烷/乙酸乙酯)表明已经耗尽起始硫化物。用亚硫酸钠水溶液骤冷反应物。有机层用氢氧化钠水溶液洗涤 2 次，用盐水洗涤 1 次。二氯甲烷溶液经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液。残余物经柱层析（硅胶，7:3 己烷/乙酸乙酯）纯化，得到所需的砜产物。用 100%乙酸乙酯进一步洗脱，从该柱洗脱出所述亚砜。亚砜产物再经受 MCPBA 氧化剂处理(0.04 g, 1 小时，0 °C)并如上述处理。获得的残余物与从第一柱中洗脱出的砜混合，将混合物经柱层析纯化（硅胶，7:3 己烷/乙酸乙酯）纯化。合并含产物的流分并减压浓缩。将残余物从乙醚/己烷中结晶，得到所述产物，为白色晶体(产量：13 mg, 44.6%)。M.p. 101-103 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.95 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.28-7.41 (m, 3H), 7.31 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.58-

7.53 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 435 (M+H)⁺. MS (FAB, 高分辨率)计算值: m/z 435.1179 (M+H)⁺, 实测值: m/z 435.1184 (M+H)⁺.

5

实施例 6

2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-甲氧基-3(2H)-哒嗪酮

在氮气下, 向按照 S. Cho 等在 *J. Het. Chem.*, 1996, 33, 1579-1582 中描述的方法制备的 2-苄基-5-甲氧基-4-溴-3(2H)-哒嗪酮(2.94 g; 10 mmol)、4-氟苯硼酸(1.54 g; 11 mmol)和 CsF (3.04 g; 22 mmol)的 25 ml 无水 DME 混合物中加入 Pd(Ph₃P)₄ (347 mg 0.3 mmol)。加入后, 将混合物于 100 °C 回流下加热 18 小时。真空浓缩混合物, 将残余物分配于乙酸乙酯和水之间。乙酸酯层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并真空浓缩。将固体残余物悬浮于乙醚-己烷中并过滤, 得到固体产物(产量: 3.1 g; 约 100%; > 95%纯度)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 7.09 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.50 (m, 4H), 7.91 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 311 (M+H)⁺, 328 (M+NH₄)⁺.

15

实施例 7

2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-羟基-3(2H)-哒嗪酮

用 48% HBr (25 ml)处理按照实施例 6 的方法制备的产物(1.24g, 4mmol)在 20 ml 乙酸中的混合物。将混合物回流下加热约 5 小时至约 8 小时(TLC 分析)。真空浓缩混合物。将产物溶于乙酸乙酯中, 用 10% 碳酸氢盐和盐水洗涤, 真空浓缩。用乙醚-己烷(2:1)处理残余物, 将固体过滤, 得到几乎纯的产物(产量: 1.16 g; 98%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.24 (2H), 7.21 (m, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.55 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 11.31 (宽 s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 296 (M+H)⁺, 314 (M+NH₄)⁺.

25

实施例 8

2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-(三氟甲基磺酰氧基)-3(2H)-吡嗪酮

在氮气下，制备按照实施例 7 的方法制备的产物(89mg, 0.3mmol)在 2.5 ml 无水吡啶中的溶液，并于 0 °C 保持。将三氟甲磺酸酐(Tf₂O; 0.06 ml; 0.32 mmol)滴加至该溶液中。将所得的混合物于 0 °C 搅拌 5 小时，于室温下搅拌 16 小时。(吡啶和 Tf₂O 应该是纯的，以得到良好的结果。有时必需加入额外量的 Tf₂O，以使反应完成)。然后将混合物倾至柠檬酸的冷溶液中并用乙酸乙酯萃取，获得几乎纯的产物(产量：127 mg, 约 99%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.34 (s, 2H), 7.35 (m, 7H), 7.60 (m, 2H), 8.48 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 429 (M+H)⁺, 446 (M+NH₄)⁺。

实施例 9

2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将按照实施例 8 的方法制备的产物(154 mg, 0.36 mmol)、4-(甲硫基)苯硼酸(67 mg, 0.4 mmol)、Et₃N (0.11 mmol; 0.8 mmol)和 Pd(Ph₃P)₄ (30 mg, 0.025 mmol)在 15 ml 甲苯中的混合物于约 100 °C 回流下加热约 45 分钟。真空浓缩混合物，将残余物经柱层析纯化(己烷-乙酸乙酯 3:1)，得到标题化合物(产量：98 mg, 68%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.47 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.98 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 7.86 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 403 (M+H)⁺, 420 (M+NH₄)⁺。

实施例 10

2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

于 0 °C 向按照实施例 9 的方法制备的产物(140 mg, 0.348 mmol)在 10 ml 二氯甲烷中的溶液中加入过乙酸(CH₃COOOH; 0.5 ml; 30%)。将混合物于 0 °C 搅拌 90 分钟。然后真空去除二氯甲烷。将残余物溶于乙

酸乙酯中，用 10%碳酸氢钠和盐水洗涤。减压去除乙酸乙酯。将残余物经层析(硅胶，二氯甲烷-乙醚 19:1)，得到标题化合物(产量：130 mg, 86%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.04 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.55 (m, 2H), 7.86 (m, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 434 (M+H)⁺, 452 (M+NH₄)⁺。

实施例 11

4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将按照实施例 10 的方法制备的产物(37 mg, 0.085 mmol)和 AlBr₃ (70 mg, 0.26 mmol)在 10 ml 甲苯中的混合物于约 80 °C 回流下搅拌约 15 分钟，并冷却至 0 °C。用 1 N HCl 处理冷却的混合物，并用乙酸乙酯萃取。乙酸酯层用水、盐水洗涤并真空浓缩。残余物在硅胶柱(乙酸乙酯作为洗脱剂)上纯化，得到标题化合物(产量：22 mg, 76%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.07 (s, 3H), 7.00 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.56 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 10.94 (宽 s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 345 (M+H)⁺, 362 (M+NH₄)⁺。

实施例 12

2-苯基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

12A. 2-苯基-4-氯-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮

按照 S. Cho 等在 *J. Het. Chem.*, 1996, 33, 1579-1582 中描述的方法，由 N-苯基-二氯吡嗪酮开始，制备 2-苯基-4-氯-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮。将 2-苯基-4,5-二氯-3(2H)-吡嗪酮(1 g, 4.1 mmol)和细粉状无水碳酸钾(580 mg, 4.2 mmol)在 50 ml 甲醇中的混合物回流下加热 5 小时，并真空浓缩。将残余物分配于水和乙酸乙酯之间。乙酸酯层用水和盐水洗涤，得到 2-苯基-4-氯-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮(产量：920 mg, 95%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.15 (s, 3H), 7.50 (m, 5H), 8.43 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 237 (M+H)⁺, 254 (M+NH₄)⁺。

12B. 2-苯基-4-(4-氟苯基)-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 6 的方法, 将 2-苯基-4-氟-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮与 4-氟苯硼酸偶合, 得到 2-苯基-4-(4-氟苯基)-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮(产量: 1.1 g; 96%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.00 (s, 3H), 7.10 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.60 (m, 4H), 8.06 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 297 (M+H)⁺。

12C. 2-苯基-4-(4-氟苯基)-5-羟基-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 7 的方法, 用 48% HBr 处理 2-苯基-4-(4-氟苯基)-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮产物, 得到 2-苯基-4-(4-氟苯基)-5-羟基-3(2H)-吡嗪酮(产量: 957 mg, 92%)。MS (DCI-NH₃) m/z 283 (M+H)⁺, 300 (M+NH₄)⁺。

12D. 2-苯基-4-(4-氟苯基)-5-三氟甲磺酰氧基-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 8 的方法, 将 2-苯基-4-(4-氟苯基)-5-羟基-3(2H)-吡嗪酮产物磺酰化, 得到 2-苯基-4-(4-氟苯基)-5-三氟甲磺酰氧基-3(2H)-吡嗪酮(产量: 1.35 g, 96%)。MS (DCI-NH₃) m/z 415 (M+H)⁺, 432 (M+NH₄)⁺。

12E. 2-苯基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

如实施例 9 所述, 将 2-苯基-4-(4-氟苯基)-5-三氟甲磺酰氧基-3(2H)-吡嗪酮与 4-(甲磺基)苯硼酸偶合, 得到 2-苯基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲磺基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(产量: 915 mg, 92%), 如实施例 9 所述立即将其用过乙酸氧化, 在柱层析(硅胶, 1:1 己烷-乙酸乙酯)并从乙醚/己烷中结晶后, 得到标题化合物(产量: 288 mg, 69%)。M.P. 219-220 °C。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3H), 7.15 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.64 (m, 2H), 7.90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 421 (M+H)⁺, 438

$(M+NH_4)^+$ 。

实施例 13

4-氟苯乙酸甲酯

5 将催化量(0.5 ml)的浓硫酸加至 4-氟苯乙酸(30.8 g, 0.20 ml)的 500 ml 甲醇溶液中。将溶液于回流下搅拌 4 小时。减压去除挥发性物质, 得到无色油状物, 将其溶于乙醚/乙酸乙酯中, 用 2 N 碳酸钠水溶液、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液, 得到油状物, 将其在高度真空下干燥过夜(产量: 33.6; 95%)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.59 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 7.01 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.20-7.28 (m, 2H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 186 $(M+H)^+$ 。

10

实施例 14

[4-(甲硫基)苯基]缩二甲基硫代乙烯酮-S-氧化物

15 将甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫化物(50 g, 0.40 mol)和细粉状氢氧化钠(3.12 g, 0.078 mol)的混合物于 70 °C 搅拌 4 小时。然后一批加入 4-(甲硫基)苯甲醛(27.4 ml, 0.195 mol), 将反应混合物于 70 °C 再搅拌 4 小时。将混合物冷却至室温, 分配于 10%柠檬酸水溶液和二氯甲烷中。有机层经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液, 得到棕色油状物。油状物经柱层析纯化(7:3 己烷/乙酸乙酯), 得到固体。将该固体从乙醚/己烷中结晶(产量: 24.7 g; 72%)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.33 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 7.17 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 259 $(M+H)^+$ 和 m/z 276 $(M+NH_4)^+$ 。

20

25

实施例 15

2-(4-氟苯基)-3-[4-(甲硫基)苯基]-4-甲硫基-4-甲基亚磺酰基-正丁酸甲酯

5 将按照实施例 13 的方法制备的酯产物(16.24 g, 0.0966 mol)的 50 ml THF 溶液滴加至 1.0 M 六甲基二硅叠氮化钠的 THF (96.6 ml, 0.0966 mol)的搅拌溶液中, 在干燥氮气氛围下于 0 °C 保持。30 分钟后, 将按照实例 14 的方法制备的缩硫代乙烯酮(ketene thioacetal)(20.8g, 0.0805mol)的 50 ml THF 溶液滴加至于 0 °C 保持的反应混合物中。4 小时后, 反应混合物用 10%柠檬酸水溶液酸化。水层用乙酸乙酯洗涤 2 次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液, 得到棕色油状物, 将其经柱层析纯化(85:15 至 1:1 二氯甲烷/乙酸乙酯梯度)。分离得到具有不同 R_f 值和 NMR 光谱的几种产物。这些化合物具有相同的质谱。在随后的反应中处理化合物的混合物(产量: 22.4 g; 65%)。MS (DCI-NH₃) m/z 444 ($M+NH_4$)⁺。

15

实施例 16

2-(4-氟苯基)-3-[4-(甲硫基)苯基]-3-甲酰基-正丙酸甲酯

20 将按照实施例 17 制备的化合物的混合物(9.0 g, 0.021 mol)溶于乙腈(80 ml)中, 并冷却至 0 °C。将过氯酸(60%; 1.06 g, 0.006 mol)加至搅拌的溶液中。于 0 °C 搅拌反应混合物 8 小时, 用 2 N 碳酸氢钠水溶液骤冷。减压去除乙腈, 所得的混合物水溶液用乙酸乙酯萃取。有机溶液经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液, 得到黄色油状物, 将其经柱层析纯化(硅胶, 7:3 己烷/乙酸乙酯)。真空浓缩来自产物混合物的具有最高 R_f 的非对映体的流分, 使残留物从甲醇中结晶, 得到标题醛-酯化合物, 为白色晶体(产量: 0.27 g, 4.0%)。M.p. = 112-113 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.49 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 7.03 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 333 ($M+H$)⁺和 m/z 350 ($M+NH_4$)⁺。真空浓缩

25

来自产物化合物的具有较低 R_f 的化合物的流分, 残余物鉴定为所述醛-酯的水合物(产量: 2.6 g, 35.2%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.44 和 2.46 (2s, 3H), 3.56 和 3.48 (2 s, 3H), 3.55 和 3.76 (2 dd, $J = 6$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 3.98 和 4.26 (2 d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.41 和 5.47 (2 d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.96 和 7.00 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.11-7.26 (m, 6H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 和 m/z 350 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

R_f 最低的化合物鉴定为所述水合物的一个羟基取代所述酯的甲氧基形成的羟基内酯(产量: 1.1 g, 16.4%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.45 (s, 3H), 3.54-3.71 (m, 1H), 3.98-4.21 (m, 1H), 4.61 (宽 s, 1H), 5.85-6.01 (m, 1H), 6.98 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.12-7.27 (m, 6H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 336 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

实施例 17

4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-4,5-二氢-3(2H)-吡嗪酮

将实施例 16 中制备的醛-酯、水合物和羟基内酯(0.10g, 3mmol)溶于 100 ml 乙醇中。用一水合肼(0.15 ml, 300 ml)处理该溶液, 在含有分子筛的索格利特抽提器中回流下搅拌所得的溶液。18 小时后, 将反应混合物冷却, 减压去除挥发性物质。将残余物分配于乙酸乙酯和 HCl 水溶液之间。水相用乙酸乙酯洗涤 2 次。合并的水层用乙酸乙酯洗涤 2 次。合并的有机萃取物用盐水洗涤 2 次, 经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液, 残余物经柱层析纯化(4:1 己烷/乙酸乙酯), 得到标题化合物(产量: 50 mg, 53%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.46 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6.93-7.08 (m, 6H), 7.16 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.71 (s, 1H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 315 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 和 332 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

实施例 18

4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-4,5-二氢-3(2H)-吡嗪酮

向按照实施例 17 的方法制备的硫化物(0.050 g, 0.16 mmol)搅拌溶液中, 加入 32%过乙酸的乙酸溶液(0.4 ml, 1.6 mmol), 并于 0 °C 保持。
5 将反应混合物于 0 °C 搅拌 5 小时, 然后用水稀释。有机层经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液, 得到油状物, 将其用乙醚研磨时固化(产量: 47 mg, 85%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.05 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6.95-7.08 (m, 4H), 7.28 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.75 (s, 宽, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 364 (M+ NH_4) $^+$ 。
10

实施例 19

4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将按照实施例 18 的方法制备的二氢吡嗪酮产物(47 mg, 0.136 mmol)溶液乙酸(25 ml)中。将溴(0.025 ml, 0.16 mmol)加至该溶液, 将
15 反应混合物于 95 °C 搅拌 20 分钟。减压浓缩反应混合物。将残余物分配于乙酸乙酯和水之间。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液, 得到固体, 将其通过硅胶短柱用乙酸乙酯洗脱。从乙酸乙酯/己烷中结晶出标题化合物(产量: 35 mg, 75%)。M.p. 255-256 °C。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.07 (s, 3H), 6.98 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 345 (M+H) $^+$ 和 362 (M+ NH_4) $^+$ 。
20

实施例 20

2-(4-氟苄基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

25 将实施例 19 中制备的氮未取代的吡嗪酮产物(160 mg, 0.465 mmol)、碳酸钾(193 mg, 1.4 mmol)、4-氟苄基-溴(0.09 ml, 0.7 mmol)和 NaI (催化量)在 10 ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液于室温下

搅拌 18 小时。反应混合物用 2 N HCl 骤冷，用乙酸乙酯(2 × 20 ml)萃取，用盐水和水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。残余物经柱层析纯化(2:2:6 乙酸乙酯/二氯甲烷/戊烷)。从乙醚/戊烷中结晶，得到白色晶体(产量：110 mg, 52%)。M.p. 153-154 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.06 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.96 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 9.1 Hz, J = 5.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 8.8 Hz, 5.5 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 453 (M+H)⁺。

10

实施例 21

2-(苯基炔丙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法，用苯基炔丙基溴取代 4-氟苄基溴，制备标题化合物。M.p. 100-103 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.06 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.97 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.34 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.89 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.9 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 459 (M+H)⁺。

15

实施例 22

2-(2,4-二氟苄基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法，用 2,4-二氟苄基溴取代 4-氟苄基溴，制备标题化合物。M.p. 179-182 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.06 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 471 (M+H)⁺。

25

实施例 23

2-(甲基-2-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法，用 3-氯-2-甲基丙烯取代 4-氟苄基溴，制备标题化合物。M.p. 140-142 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.86

(s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 4.94 (t, J = 1 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 1 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H) 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 399 (M+H)⁺。

5

实施例 24

2-(3-甲基-2-丁烯基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 4-溴-2-甲基-2-丁烯取代 4-氟苄基溴, 制备所需化合物。M.p. 169-172 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.78 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 4.86 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 413 (M+H)⁺。

15

实施例 25

2-(2-三氟甲基苄基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 2-(三氟甲基)苄基溴取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 87-90 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.07 (s, 3H), 5.66 (s, 2H), 6.97 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 503 (M+H)⁺。

25

实施例 26

2-(环丙基甲基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 2-(溴甲基)环丙烷取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 118-121 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.45-

0.52 (m, 2H), 0.54-0.63 (m, 2H), 1.40 -1.52 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 4.07 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 6$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 399 (M+H)⁺和 416 (M+NH₄)⁺。

5

实施例 27

2-(2-吡啶基甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 2-(溴甲基)吡啶取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 182-184 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.07 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.95 (m 2H), 7.17 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 8.63 (m 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 436 (M+H)⁺。

10

实施例 28

2-(4-吡啶基甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 4-(溴甲基)吡啶取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 153-156 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.07 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.97 (m 2H), 7.17 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.90 (m, 3H), 8.63 (m, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 436 (M+H)⁺。

20

实施例 29

2-(3-吡啶基甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 3-(溴甲基)吡啶取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 160-161 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.07 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.81 (m, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 436 (M+H)⁺。

25

实施例 30

2-(6-氟喹啉-2-基甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法，用 2-(氟甲基)-6-氟喹啉取代 4-氟苄基溴，
5 制备标题化合物。M.p. 116-119 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.07 (s, 3H), 5.73 (s, 2H), 6.96 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.90 (m, 3H), 8.12 (m, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 504 (M+H)⁺。

实施例 31

2-(喹啉-2-基甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法，用 2-(氟甲基)-喹啉取代 4-氟苄基溴，制
备标题化合物。M.p. 97-100 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.06 (s,
3H), 5.75 (s, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 2H),
15 7.73 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 8.15 (m, 2H)。MS (DCI-NH₃)
m/z 386 (M+H)⁺。

实施例 32

2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪硫酮
(pyridazinethione)

将按照实施例 5 的方法制备的 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺
酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(109 mg, 0.25 mmol)和 Lawesson 试剂(202 mg,
0.5 mmol)在 15 ml 甲苯中的混合物回流下搅拌 48 小时。真空浓缩混合
物，残余物经层析分离(硅胶，乙酸乙酯)，得到标题化合物(产量:100 mg,
25 88%)。M.p. 88-90 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.04 (s, 3H), 6.05 (s, 2H), 6.96 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.61 (m, 2H), 7.84 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 451 (M+H)⁺。

实施例 33

2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮33A. 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮的制备

5 将按照实施例 4 的方法制备的 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲磺基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(450 mg, 1.12 mmol)在二氯甲烷(10 ml)中的溶液滴加至羟基(甲苯磺酰氧基)碘代苯(439 mg, 1.12 mmol)的二氯甲烷(15 ml)悬浮液中, 将混合物搅拌至获得澄清的溶液(约 1 小时)。然后反应混合物用水洗涤并用硫酸镁干燥。真空去除溶剂, 得到相应的亚砷(产量:485 mg, 约 100%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.72 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 7.57 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 7.86 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 419 (M+H)⁺和 436 (M+NH₄)⁺。

15 33B. 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-(乙酰氧基甲基磺酰基苯基)-3(2H)-吡嗪酮的制备

按照 M. De Vleeschauwer 和 J. V. Gauthier 在 *Syn. Lett.*, 1997, 375 中所述, 作以下修改, 将所述亚砷转化为磺酰胺:

20 将按照实施例 33A 的方法制备的亚砷(485 mg, 1.12 mmol)和 AcONa (1.4 g)在 15 ml Ac₂O 中的悬浮液回流下搅拌 2 小时, 并真空浓缩。残余物用甲苯蒸馏两次, 溶于 25 ml 二氯甲烷中, 冷却至 0 °C, 用 CH₃CO₃H (1 ml)处理。1 小时后, 混合物用饱和碳酸氢钠和盐水连续洗涤。真空去除溶剂。残余物经层析分离(硅胶, 1:1 己烷-乙酸乙酯), 得到所需产物 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-(乙酰氧基甲基磺酰基苯基)-3(2H)-吡嗪酮(产量: 150 mg, 27%)。MS (DCI-NH₃) m/z 493 (M+H)⁺。

25 33C. 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(亚磺酸钠)苯基]-3(2H)-吡嗪酮的制备

于 0 °C 向按照实施例 33B 的方法制备的乙酰氧基甲基砷(150 mg,

0.305 mmol)在 10 ml THF 和 5 ml 甲醇溶液中, 加入 1 N NaOH (0.305 ml, 0.305 mmol)。将混合物于 0 °C 搅拌 1 小时。真空浓缩混合物, 通过乙醇/甲苯共沸、然后甲苯共沸去除残留的水。残余物在高度真空下干燥 48 小时, 得到所述亚磺酸钠(产量: 140 mg, 96%)。MS (DCI-NH₃) m/z 443 (M+H)⁺。

33D. 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氯磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮的制备
将所述亚磺酸钠(约 0.31 mmol)的二氯甲烷(10 ml)溶液于 0 °C 用 SOCl₂ (0.033 ml, 0.4 mmol)处理 2 小时。混合物用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到粗制磺酰氯(产量: 145 mg, 约 100%)。MS (DCI-NH₃) m/z 455 (M+H)⁺。

33D. 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮的制备

将按照实施例 33D 的方法制备的粗制氯化物的 10 ml THF 溶液加至 50%氢氧化铵的 10 ml THF 溶液中, 于 0 °C 保持。让混合物在 3.5 小时内温至室温。真空去除 THF, 产物用乙酸乙酯萃取。真空去除乙酸乙酯, 残余物用乙醚-己烷 2:1 处理, 得到所述磺酰胺(产量: 113 mg, 84%)。M.p. 188-191 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.70 (dd, J = 15 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.13 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.40 (m, 7H), 7.73 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 436 (M+H)⁺。

实施例 34

25 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 2-碘-1,1,1-三氟乙烷取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 177-179 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.06 (s, 3H), 4.88 (q, J = 9 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 9

Hz, $J = 6$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 427 (M+H)⁺和 m/z 444 (M+NH₄)⁺。

实施例 35

5 2-(3,3-二氯-2-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法，用 1,1,3-三氯丙烷取代 4-氟苄基溴，制备标题化合物。M.p. 150-152 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.06 (s, 3H), 4.98 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6.25 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 9$ Hz, 2H),
10 7.18 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 453 (M+H)⁺和 m/z 470 (M+NH₄)⁺。

实施例 36

15 2-(3-苯基-2-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法，用肉桂酰溴取代 4-氟苄基溴，制备标题化合物。M.p. 165-167 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.06 (s, 3H), 5.01 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6.48 (dt, $J = 15$ Hz, 7 Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 15$ Hz,
20 2H), , 6.97 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 6$ Hz, 2H), 7.25-7.44 (m, 5H), 7.37 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 461 (M+H)⁺和 m/z 478 (M+NH₄)⁺。

实施例 37

25 2-(4-羧基苯甲酰甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法，用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯取代 4-氟苄基溴并水解所得的酯，制备标题化合物。M.p. 239-241 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.06 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 6.96 (t, $J = 9$ Hz, 2H),

7.17 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 479 (M+H)⁺和 m/z 496 (M+NH₄)⁺。

5

实施例 38

2-(5-甲基噻唑-2-基甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-噻嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 2-(溴甲基)-5-甲基噻唑取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 114-116 °C。¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 2.64 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.10 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 356 (M+H)⁺。

10

实施例 39

15 2-(5-氟噻唑-2-基甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-噻嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 2-(溴甲基)-5-氟噻唑取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 185-186 °C。¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 2.32 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.87 (m, 3H), 8.14 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 476 (M+H)⁺和 m/z 493 (M+NH₄)⁺。

20

实施例 40

25 2-(2,3,3,4,4,4-六氟-正丁烯-1-基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-噻嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 2,2,3,3,4,4,4-七氟-1-碘代丁烷取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。在烷基化条件下, 消除 HF, 得到所述不饱和产物。M.p. 167-169 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.07 (s,

3H), 7.00 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 9$ Hz, 6Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 24$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 507 (M+H)⁺和 m/z 524 (M+NH₄)⁺。

5

实施例 41

2-(2,4-二氟苯甲酰甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 2-氯-2',4'-二氟乙酰苯取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 191-192 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.08 (s, 3H), 5.57 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 6.94-7.07 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 9$ Hz, 6Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.03-8.12 (m, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 499 (M+H)⁺和 m/z 516 (M+NH₄)⁺。

15

实施例 42

2-(5-氯噻吩-2-基甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 2-(溴甲基)-5-氯噻吩取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 139-141 °C。¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 3.23 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 7.03 d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.09-7.29 (m, 5H), 7.47 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 8.13 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 474 (M+H)⁺和 m/z 492 (M+NH₄)⁺。

20

实施例 43

2-(5-甲基噻吩-2-基甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

25

按照实施例 20 的方法, 用 2-(溴甲基)-5-甲基噻吩取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 172-175 °C。¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz)

δ 3.22 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.86 (m, 2H), 8.11 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 441 (M+H)⁺和 m/z 458 (M+NH₄)⁺。

5

实施例 44

2-(4-二乙基氨基苯甲酰甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 2-氟-4'-二乙基氨基乙酰苯取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 105-108 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.23 (t, J = 7 Hz, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.44 (q, J = 7 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 6.66 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.87-7.94 (m, 4H), 7.90 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 534 (M+H)⁺。

15

实施例 45

2-(2,3,4,5,6-五氟苄基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 2,3,4,5,6-五氟苄基溴取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 115-116 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3.06 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 525 (M+H)⁺和 m/z 542 (M+NH₄)⁺。

20

实施例 46

2-(苯甲酰甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 2-溴乙酰苯取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 228-230 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3.07 (s, 3H), 5.68 (s, 2H), 6.95 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9

25

Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 7$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 463 (M+H)⁺和 m/z 480 (M+NH₄)⁺。

实施例 47

5 2-(4-氯苯甲酰甲基)-4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法，用 2-溴-4'-氯乙酰苯取代 4-氯苄基溴，制备标题化合物。M.p. 186-188 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3.07 (s, 3H), 5.63 (s, 2H), 6.95 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H),
10 7.38 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.65 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 497 (M+H)⁺和 m/z 514 (M+NH₄)⁺。

实施例 48

15 2-(炔丙基)-4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法，用炔丙基溴取代 4-氯苄基溴，制备标题化合物。M.p. 196-198 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 2.42 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 5.04 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 9$ Hz, 2H),
20 7.91 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 383 (M+H)⁺和 m/z 400 (M+NH₄)⁺。

实施例 49

25 2-(4-氯基苯甲酰甲基)-4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法，用 2-溴-4'-氯基乙酰苯取代 4-氯苄基溴，制备标题化合物。M.p. 188-189 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3.08 (s, 3H), 5.64 (s, 2H), 6.96 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.93

(s, H), 8.14 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 488 (M+H)⁺。

实施例 50

2-(α -甲基-4-氟苄基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

5

按照实施例 20 的方法，用 α -甲基-4-氟苄基溴取代 4-氟苄基溴，制备标题化合物。M.p. 162-164 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3.06 (s, 3H), 6.40 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 9 Hz 和 6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 9 Hz 和 6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 467 (M+H)⁺和 m/z 484 (M+NH₄)⁺。

10

实施例 51

2-苄乙基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

15

按照实施例 20 的方法，用(2-溴乙基)苄取代 4-氟苄基溴，制备标题化合物。M.p. 170-171 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3.07 (s, 3H), 3.20 (t, J = 9 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 9 Hz 和 6 Hz, 2H), 7.22-37 (m, 5H), 7.34 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9 Hz, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 449 (M+H)⁺和 m/z 466 (M+NH₄)⁺。

20

实施例 52

2-苄基-4-(3-氯-4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 6-10 所述的方法，用 3-氯-4-氟苯硼酸取代实施例 6 中的 4-氟苯硼酸，制备标题化合物。M.p. 134-136 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3.06 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.96 -7.02 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 3H), 7.33 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 469 (M+H)⁺和 m/z 486

25

$(M+NH_4)^+$ 。

实施例 53

2-苄基-4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

5 按照实施例 6-10 所述的方法，只是用 4-氯苯硼酸取代实施例 6 中的 4-氯苯硼酸，制备标题化合物。M.p. 157-159 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3.05 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 7.11 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.28-7.40 (m, 2H), 7.31 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 451
10 $(M+H)^+$ 和 m/z 468 $(M+NH_4)^+$ 。

实施例 54

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-氯-4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

15 通过将按照实施例 11 的方法在实施例 52 中制备的产物 N-去苄基化，然后按照实施例 20 的方法用 2-碘-1,1,1-三氟乙烷烷基化，制备标题化合物。M.p. 165-166 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3.07 (s, 3H), 4.89 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.37 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 461
20 $(M+H)^+$ 和 m/z 478 $(M+NH_4)^+$ 。

实施例 55

2-(4-三氟甲氧基苯甲酰甲基)-4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

25 按照实施例 20 的方法，用 2-溴-4'-三氟甲氧基乙酰苯取代 4-氯苄基溴，制备标题化合物。M.p. 160-161 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3.08 (s, 3H), 5.65 (s, 2H), 6.96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 9 Hz, 6Hz, 2H), 7.37 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 547 $(M+H)^+$ 和 m/z 564 $(M+NH_4)^+$ 。

实施例 56

2-(4-三氟甲基苯甲酰甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法，用 2-溴-4'-三氟甲基乙酰苯取代 4-氟苄基
5 溴，制备标题化合物。M.p. 205-206 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3.07 (s, 3H), 5.66 (s, 2H), 6.96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 531 (M+H)⁺和 m/z 548 (M+NH₄)⁺。

10

实施例 57

2-[2-(苯并[b]噻吩-3-基)-2-氧代乙基]-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法，用 3-氯乙酰基苯并[b]噻吩取代 4-氟苄基
15 溴，制备标题化合物。M.p. 183-184 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3.08 (s, 3H), 5.68 (s, 2H), 6.96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.72 (d, J = 7 Hz, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 519 (M+H)⁺。

20

实施例 58

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

通过将按照实施例 12 的方法在实施例 54 中制备的产物 N-去苄基
化，然后按照实施例 20 的方法用 2-碘-1,1,1-三氟乙烷烷基化，制备标
25 题化合物。M.p. 55-57 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3.07 (s, 3H), 4.88 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 443 (M+H)⁺和 m/z 460 (M+NH₄)⁺。

实施例 59

2-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 1-溴频哪酮取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 168-170 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1.31 (s, 9H), 3.06 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.95 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 443 (M+H)⁺和 m/z 460 (M+NH₄)⁺。

实施例 60

2-(3-噻吩基甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 3-(氯甲基)噻吩取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 169-172 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3.22 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 7.18 (m, 5H), 7.51 (m, 4H), 7.88 (m, 2H), 8.08 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 441 (M+H)⁺和 m/z 458 (M+NH₄)⁺。

实施例 61

2-(2-苯并[b]噻吩基甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法, 用 2-(氯甲基)苯并[b]噻吩取代 4-氟苄基溴, 制备标题化合物。M.p. 93-96 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (s, 3H), 5.64 (s, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.33 (m 5H), 7.78 (m, 2H), 7.86 (m, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 491 (M+H)⁺和 m/z 508 (M+NH₄)⁺。

实施例 62

2,4-双(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

在 20 ml 吡啶中制备按照实施例 10 的方法制备的(4-氟苯基)-5-

[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(172 mg, 0.5 mmol)、Cu 粉(32 mg)、无水碳酸钾(207 mg, 1.5 mmol)和 4-氟碘苯(0.12 ml, 1 mmol)的混合物。将溶液回流下搅拌 14 小时。然后将混合物冷却至室温, 分配于水和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯层用 10%柠檬酸、水和盐水洗涤并真空浓缩。经柱层析分离(硅胶, 二氯甲烷-乙醚 15:1), 得到 190 mg 粗制产物。从二氯甲烷-乙醚-己烷中结晶, 得到标题化合物(产量: 175 mg, 79.9%)。M.p. 168-169 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.07 (s, 3H) 6.98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.40 (d, J=9 Hz, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 439 (M+H)⁺, 456 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₆F₂N₂O₃ S·0.25 H₂O 的分析计算值: C, 62.36; H, 3.75; N, 6.32。实测值: C, 62.23; H, 3.55; N, 6.26。

实施例 63

4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

将通过以上引用的方法制备的 5-羟基-5-甲基-2(5H)-呋喃酮(454 mg, 1.25 mmol)溶于正丁醇(10 ml)中, 用水合肼(0.3 ml, 6.2 mmol)处理, 并回流下搅拌 18 小时。冷却后, 获得白色晶体(224 mg, 50%)。M.p. 290 °C (分解)。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1.99 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 7.05 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 9 Hz, 2H), 13.10 (br s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 376 (M+NH₄)⁺。C₁₈H₁₅N₂FSO₃ 0.25 H₂O 的分析计算值: C, 59.57; H, 4.30; N, 7.71。实测值: C, 59.28; H, 4.39; N, 8.39。

实施例 64

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-3(2H)-哒嗪酮

将实施例 63 的产物(100 mg, 0.28 mmol)溶于无水 DMF (3 ml)中, 在无水碳酸钠(130 mg, 1.2 mmol)存在下、于 50-60 °C 用 1,1,1-三氟-2-

碘乙烷(27.5 ml, 280 mmol)处理 2 小时。将反应混合物分配于水和乙酸乙酯之间, 得到所需化合物, 为无定形固体(60 mg, 48%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.10 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 4.85 (q, J = 9 Hz, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 458 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₁₆N₂F₄SO₃ 的分析计算值: C, 54.54; H, 3.66; N, 6.36。实测值: C, 54.41; H, 3.56; N, 6.35。

实施例 65

10 2-苄基-4-(3,4-二氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 6 的方法, 通过将 3,4-二氯苯硼酸与 2-苄基-4-溴-5-甲氧基-3(2H)-哒嗪酮(*J. Het. Chem.*, 1996, 33, 1579-1582)偶合, 制备标题化合物。按照实施例 7 的方法, 将该产物转化为 5-羟基-衍生物。按照实施例 8 的方法, 将 5-羟基化合物转化为 5-三氟甲基磺酰氧基-衍生物。按照实施例 9 的方法, 将 4-(甲磺基)苯硼酸偶合至三氟甲磺酸酯, 得到 5-[4-(甲磺基)苯基]-中间体, 将其按照实施例 10 的方法氧化, 得到所述终产物(产量: 780 mg, 84%)。M.p. 161-163 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.22 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.08 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 5H), 7.47 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 3H), 7.48 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 485 (M+H)⁺。C₂₄H₁₈Cl₂N₂O₃S 的分析计算值: C, 59.38; H, 3.73; N, 5.77。实测值: C, 59.28; H, 3.92; N, 5.42。

实施例 66

25 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-正丙基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 6 的方法, 通过将 4-(正丙基)苯硼酸与 2-苄基-4-溴-5-甲氧基-3(2H)-哒嗪酮(*J. Het. Chem.*, 1996, 33, 1579-1582)偶合, 制备标

题化合物。按照实施例 7 的方法,将该产物转化为 5-羟基-衍生物。按照实施例 8 的方法,将该产物转化为 5-三氟甲基磺酰氧基-衍生物。按照实施例 9 的方法,将 4-(甲硫基)苯硼酸偶合至三氟甲磺酸酯,得到 5-[4-(甲硫基)苯基]-中间体,将其按照实施例 10 的方法氧化,得到所述终产物(产量: 220 mg, 70%)。M.p. 64-66 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.6 (h, J = 7.5 Hz, 2H), 2.55 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 4.88 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.08 (s, 4H), 7.35 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 9 Hz, 7.87 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 451 (M+H)⁺。C₂₂H₂₁F₃N₂O₃S 的分析计算值: C, 58.65; H, 4.69; N, 6.21。实测值: C, 58.71; H, 4.72; N, 6.20。

实施例 67

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氯-3-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 6 的方法,通过将 3-氯-4-氯苯硼酸与 2-苄基-4-氯-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮偶合,制备标题化合物。按照实施例 7 的方法,将该产物转化为 5-羟基-化合物。按照实施例 8 的方法,将该 5-羟基化合物转化为 5-三氟甲基磺酰氧基-衍生物。按照实施例 9 的方法,将 4-(甲硫基)苯硼酸偶合至三氟甲磺酸酯,得到 5-[4-(甲硫基)苯基]-中间体,将其按照实施例 10 的方法氧化,得到所述终产物(产量: 170 mg, 84%)。M.p. 174-175 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.09 (s, 3H), 4.89 (q, J = 9 Hz, 3H), 6.87 (dm, J = 9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 461 (M+H)⁺。C₁₉H₁₃ClF₄N₂O₃S 的分析计算值: C, 49.52; H, 2.84; N, 6.07。实测值: C, 49.66; H, 2.70; N, 5.96。

实施例 68

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

将 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(680 mg, 1.53 mmol)的三氟乙酸酐(30 ml)溶液于室温下搅拌 1 小时。真空蒸发过量的溶剂, 残余物用去氧的 1N 甲醇-NaOH 溶液(50 ml, 4:1)于 0 °C 处理。将该溶液于室温下搅拌 2 小时, 用稀 HCl 溶液骤冷直至酸性。将形成的白色悬浮液真空浓缩, 以蒸发甲醇。将 THF 加至所得的悬浮液中, 直至获得澄清的溶液。将氯气缓慢地通入该溶液中, 于 0 °C 保持。10 分钟后, 将氮气通入该溶液中数分钟, 以取代残留的氯。将氢氧化铵溶液(30%, 5-10 ml)于 0 °C 缓慢加至该溶液(以耗尽所有的起始磺酰氯), 并于室温下搅拌 5 分钟。将该溶液分配于水和乙酸乙酯之间。有机层首先用水洗涤, 然后用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液。残余物经硅胶层析纯化(40:60 乙酸乙酯/己烷, 得到标题化合物(产量: 500 mg, 75%)。M.p. 193-195 °C。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.82 (s, 2H), 4.88 (q, J = 9 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 428 (M+H)⁺。C₁₈H₁₃F₄N₃O₃S 的分析计算值: C, 50.58; H, 3.06; N, 9.83。实测值: C, 51.04; H, 3.26; N, 9.63。

实施例 69

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮69A. 2-苄基-4-氟-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 77 的方法制备标题化合物。按照实施例 6 的方法, 将该产物与 4-氟苯硼酸偶合。按照实施例 11 的方法, 将产物去苄基化, 并按照实施例 20 的方法用 2-碘-1,1,1-三氟乙烷进行 N-烷基化, 得到硫化物(sulfide)化合物。

69B. 2-苄基-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

用一份相当量间氯过苯甲酸将所述硫化物氧化为相应的亚砷，得到相应的甲基亚砷，然后按照实施例 68 的方法，将其转化为磺酰胺终产物(产量：540 mg, 70%)。M.p. 154-156 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.86 (s, 2H), 4.87 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 444 (M+H)⁺。C₁₈H₁₃ClF₃N₃O₃S 的分析计算值：C, 48.71; H, 2.95; N, 9.46。实测值：C, 49.05; H, 3.01; N, 9.15。

10

实施例 70

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

用一份相当量间氯过苯甲酸氧化在实施例 83 中制备的甲基硫化物中间体，得到甲基亚砷，然后按照实施例 68 的方法，将其转化为磺酰胺终产物(产量：396 mg, 60%)。M.p. 158-160 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (d, J = 6 Hz, 6H), 4.83 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 5.46 (p, J = 6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 392 (M+H)⁺。C₁₅H₁₆F₃N₃O₄S 的分析计算值：C, 46.03; H, 4.12; N, 10.73。实测值：C, 46.08; H, 4.22; N, 10.52。

20

实施例 71

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

用一份相当量间氯过苯甲酸氧化在实施例 76 中制备的甲基硫化物中间体，得到甲基亚砷，然后按照实施例 68 的方法，将其转化为磺酰胺终产物(产量：180 mg, 37%)。M.p. 150-152 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.71 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.88 (dd, J = 9 Hz, 4.5 Hz, 2H), 7.0 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H),

25

8.05 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 444 (M+H)⁺。
C₁₈H₁₃F₄N₃O₄S 的分析计算值：C, 48.76; H, 2.95; N, 9.47。实测值：C, 48.49; H, 2.8; N, 8.95。

5

实施例 72

2,4-双(4-氟苯基)-5-[3-氟-4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

72A-1. 2-氟硫代茴香醚

将 2-氟苯硫酚(10 g, 78 mmol)在无水 DMF (10 ml)中的去氧溶液用碘甲烷(4.9 ml, 78 mmol)和碳酸钾(10.8 g, 78 mmol)处理。将反应混合物于室温下搅拌 1 小时。薄层层析(100%己烷)样品显示反应尚未完成，因此再加入 1 份相当量的碱和碘甲烷，将反应混合物于室温下搅拌过夜。用 10%柠檬酸水溶液酸化反应物，并用己烷(2 × 125 ml)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤，经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液，得到所需化合物，为淡黄色油状物(产量：6.68 g; 60%)。

15

72A-2. 2-氟硫代茴香醚

制备 2-氟硫代茴香醚的一个替代方法是首先用硫代甲醇钠(0.59 g, 8 mmol)处理 1,2-二氟苯(0.79 ml, 8 mmol)的无水 DMF (50 ml)溶液。将反应混合物于室温下搅拌 6 小时，分配于己烷和水之间。有机层用盐水洗涤，经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液，得到所需化合物(1.1 g, 100%)，所需化合物略微污染了 1,2-双(甲硫基)苯，这是一种 R_f 较低的物质，经层析用 100%己烷洗脱将其去除(0.9 g, 80%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.46 (s, 3H), 6.98-7.19 (m, 3H), 2.26 (dt, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1H)。

25

72B 4-溴-2-氟硫代茴香醚

将 2-氟硫代茴香醚(1.42 g, 10 mmol)和铁粉(0.03 g, 0.5 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液冷却至 0 °C，滴加溴(0.5 ml, 10 mmol)进行处理。溴

处理完成时, 从反应物中取样进行 TLC (100%己烷)。存在一种 R_f 较高的物质, 但反应尚未完成, 因此, 加入一份相当量的溴以及催化量的氯化铝。将反应混合物于室温下搅拌过夜。将亚硫酸钠水溶液加至反应混合物, 分离有机层, 经硫酸镁干燥并过滤。滤液通过硅胶垫过滤, 以除去颜色, 然后减压浓缩, 获得所述产物, 为澄清的无色油状物(产量: 1.3 g; 60%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.48 (s, 3H), 7.31 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 9$ Hz, 3Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1H)。

10 72C 3-氟-4-(甲硫基)苯硼酸

在氮气氛围下, 将 4-溴-2-氟硫代茴香醚(0.5 g, 22.6 mmol)的干燥 THF (20 ml)溶液冷却至 -78°C 。用 1.6 M 正丁基锂的己烷溶液(1.7 ml, 27.1 mmol)处理反应混合物, 将混合物温至 -40°C , 然后将其保持 0.5 小时。然后将反应混合物冷却至 -78°C , 加入 3 份相当量的硼酸三异丙酯(1.56 ml, 67.8 mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌 1.5 小时。此时, 加入 10% KOH 水溶液(200 ml, 360 mmol), 将混合物于室温下搅拌过夜。然后将反应混合物在搅拌下倾至冰/浓盐酸混合物中, 得到白色沉淀。将该固体在真空烘箱(65°C , 29 in Hg)中干燥过夜, 得到标题化合物(产量: 0.22 g; 52.4%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.48 (s, 3H), 7.31 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 12$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 9$ Hz, 1.5 Hz, 1H)。

72D. 2,4-双(4-氟苯基)-5-[3-氟-4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 7 的方法, 将 2-苄基-4-氟-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮(*J. Het. Chem.*, 1996, 33, 1579-1582)转化为 5-羟基-类似物, 然后按照实施例 8 的方法, 将其转化为 5-三氟甲基磺酰氧基-类似物。随后, 按照实施例 9 的方法, 将其偶合至 3-氟-4-(甲硫基)苯硼酸, 得到 2-苄基-4-氟-5-[3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮。按照实施例 6 的方法, 将该中

中间体在 4 位与 4-氟苯硼酸偶合。按照实施例 11 的方法，将该产物 N-去苄基化，并按照实施例 62 的方法用 4-氟碘苯 N-芳基化。所得的硫化物用一份相当量的间氯过苯甲酸氧化，得到甲基亚砷，按照实施例 68 的方法将其转化为磺酰胺终产物(产量：500 mg, 75%)。M.P. 222-224 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.06 (s, 2H), 7.01 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.18 (t, J=9Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7.88 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 458 (M+H)⁺。C₂₂H₁₄F₃N₃O₃S 的分析计算值：C, 57.76; H, 3.08; N, 9.18。实测值：C, 57.5; H, 3.15; N, 8.8。

实施例 73

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-氟-4-氯苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 68 的方法，将实施例 67 中制备的甲基硫化物中间体用一份相当量的间氯过苯甲酸氧化，得到所述甲基亚砷。按照实施例 68 的方法，将所述甲基亚砷转化为磺酰胺终产物(产量：1.5g, 63%)。M.p. 180-183 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.09 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 8.37 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 480 (M+H)⁺。C₁₈H₁₁ClF₅N₃O₃S 的分析计算值：C, 45.05; H, 2.31; N, 8.75。实测值：C, 46.19; H, 3.02; N, 7.43。

实施例 74

2-苄基-4-(2-丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 7 的方法，将 2-苄基-4-氯-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮(*J. Het. Chem.*, 1996, 33, 1579-1582)转化为 5-羟基-类似物，然后按照实施例 8 的方法，将其转化为 5-三氟甲基磺酰氧基-类似物。随后，按照实

施例9的方法,将其偶合至4-(甲硫基)苯硼酸,得到2-苄基-4-氯-5-[4-(甲
硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮。将由此制备的4-氯-中间体用2-丙醇(20 ml,
261 mmol)和叔丁醇钾(110 mg, 0.98 mmol)回流下处理45分钟,得到2-
苄基-4-(2-丙氧基)-5-[4-(甲硫基)戊基]-3(2H)-吡嗪酮。按照实施例10
5 的方法,将该甲基硫化物氧化,得到标题化合物(产量: 180 mg,
80%)。M.p. 109-111 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (d, J = 6
Hz, 6H), 3.12 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 5.49 (h, J = 6 Hz, 2H), 7.35 (m, 3H),
7.47 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.03 (d,
J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 399 (M+H)⁺。C₂₁H₂₂N₂O₄S的分析
10 计算值: C, 63.29; H, 5.56; N, 7.03。实测值: C, 63.17; H, 5.57; N,
6.95。

实施例 75

2-苄基-4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

15 按照实施例74的方法,用4-氟苯酚取代2-丙醇,制备标题化合
物(产量: 180 mg, 99%)。M.p. 188-190 °C。¹H NMR (300 MHz,
CDCl₃) δ 3.12 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.86 (dd, J = 9 Hz, 6Hz, 2H), 6.99 (t,
J = 9 Hz, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 9
Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 415
20 (M+H)⁺。C₂₄H₁₉FN₂O₄S的分析计算值: C, 63.98; H, 4.25; N, 6.21。
实测值: C, 63.74; H, 4.2; N, 6.12。

实施例 76

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪 25 酮

按照实施例75的方法,用2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-[4-(甲基磺
酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代2-苄基-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-
3(2H)-吡嗪酮,制备标题化合物(产量: 180 mg, 63%)。M.p. 161-164

℃。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.09 (s, 3H), 4.81 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 6.88 (dd, $J = 9$ Hz, 4.5Hz, 2H), 7.0 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 的分析计算值: C, 51.58; H, 3.18; N, 6.33。

5 实测值: C, 51.8; H, 3.3; N, 6.22。

实施例 77

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

10 按照实施例 7 的方法, 将 2-苄基-4-氯-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮(*J. Het. Chem.*, 1996, 33, 1579-1582)转化为 5-羟基-类似物, 然后按照实施例 8 的方法, 将其转化为 5-三氟甲基磺酰氧基-类似物。随后, 按照实施例 9 的方法, 将其偶合至 4-(甲硫基)苯硼酸, 得到 2-苄基-4-氯-5-[4-(甲硫基)苯基]-吡嗪酮。按照实施例 6 的方法, 将该中间体与 4-氯苯硼酸偶合。按照实施例 11 的方法将该产物 N-去苄基化, 按照实施例 15 20 的方法, 用 2-碘-1,1,1-三氟乙烷将其 N-烷基化。按照实施例 5 的方法, 用一份相当量的间氯过苯甲酸将所得的硫化物氧化为相应的亚砷, 得到标题化合物(产量: 130 mg, 70%)。 M.p. 154-155 °C。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.74 (s, 3H), 4.88 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.82 (s, 1H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 427 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 的分析计算值: C, 53.46; H, 3.3; N, 6.56。实测值: C, 53.58; H, 3.34; N, 6.42。

25

实施例 78

2-苄基-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 10 的方法, 将 2-苄基-4-氯-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(在实施例 77 中制备的中间体), 制备标题化合物(产量: 180 mg,

83%)。M.p. 166-167 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.12 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.53 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 375 (M+H)⁺。C₁₈H₁₅ClN₂O₃S 的分析计算值：C, 57.67; H, 4.03; N, 7.47。实测值：C, 57.43; H, 4.06; N, 7.35。

实施例 79

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 7 的方法，将 2-苄基-4-溴-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮(*J. Het. Chem.*, 1996, 33, 1579-1582)转化为 5-羟基-类似物，然后按照实施例 8 的方法，将其转化为 5-(三氟甲基)磺酰氧基-类似物。随后，按照实施例 9 的方法，将其偶合至 4-(甲硫基)苯硼酸，得到 2-苄基-4-溴-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮。按照实施例 6 的方法，将该中间体与 4-甲基苯硼酸偶合。按照实施例 11 的方法将该产物 N-去苄基化，按照实施例 20 的方法，用 2-碘-1,1,1-三氟乙烷将其 N-烷基化。按照实施例 10 的方法，将所得的硫化物氧化为标题化合物(产量：210 mg, 98%)。M.p. 154-156 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 4.89 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.08 (s, 4H), 7.37 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 423 (M+H)⁺。C₂₀H₁₇F₃N₂O₃S 的分析计算值：C, 56.86; H, 4.05; N, 6.63。实测值：C, 56.59; H, 4.11; N, 6.53。

实施例 80

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氯-3-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 7 的方法，将 2-苄基-4-氯-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮(*J. Het. Chem.*, 1996, 33, 1579-1582)转化为 5-羟基-类似物，然后按照实施

例 8 的方法，将其转化为 5-(三氟甲基)磺酰氧基-类似物。随后，按照
 实施例 9 的方法，将其偶合至 4-(甲硫基)苯硼酸，得到 2-苄基-4-氯-
 5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-噻嗪酮。按照实施例 6 的方法，将该中间体
 与 4-氯-3-氟苯硼酸偶合。按照实施例 11 的方法将该产物 N-去苄基化，
 按照实施例 20 的方法，用 2-碘-1,1,1-三氟乙烷将其 N-烷基化。用一份
 相当量的间氯过苯甲酸将所得的硫化物氧化为相应的亚砷，得到甲基
 亚砷，按照实施例 68 的方法，将其转化为磺酰胺终产物(产量：500 mg,
 75%)。M.p. 214-215 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.82 (s, 2H),
 4.88 (q, J = 9 Hz, 2H), 6.88 (m, 1H), 7.09 (d, J = 9 Hz, 3H, 2H), 7.31 (d,
 J = 9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9 Hz,
 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 462 (M+H)⁺。C₁₈H₁₂F₄ClN₃O₃S 的分析计算
 值：C, 46.81; H, 2.61; N, 9.09。实测值：C, 46.79; H, 2.59; N, 8.86。

实施例 81

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3,4-二氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-噻
 嗪酮

按照实施例 11 的方法，将实施例 65 中所述的产物 N-去苄基化。
 按照实施例 20 的方法，用 2-碘-1,1,1-三氟乙烷将所述中间体 N-烷基
 化，得到标题化合物(产量：165 mg, 55%)。M.p. 197-198 °C。¹H
 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.09 (s, 3H), 4.88 (q, J = 9 Hz, 2H), 6.98 (dd,
 J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9 Hz, 4H), 7.91 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9 Hz,
 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 477 (M+H)⁺。C₁₉H₁₃F₃Cl₂N₂O₃S 的分析计算
 值：C, 47.81; H, 2.74; N, 5.86。实测值：C, 47.94; H, 2.87; N, 5.83。

实施例 82

2-苄基-4-(2-丙氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-噻嗪酮

使 2-苄基-4,5-二溴-3(2H)-噻嗪酮(2 g, 6 mmol)与 2-氨基丙烷(2 ml,
 23.5 mmol)和叔丁醇钾(910 mg, 6.6 mmol)的甲苯(40 ml)溶液回流下反

应 18 小时，柱层析(硅胶, 92:8 己烷/乙酸乙酯)后得到 4-(2-丙氧基)-衍生物。按照实施例 6 的方法，将该中间体在 5 位与 4-(甲硫基)苯硼酸偶合。根据实施例 10 的方法，将该甲基硫化物氧化，得到标题化合物(产量: 120 mg, 48%)。M.p. 146-147 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, J = 6 Hz, 6H), 3.11 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 5.59 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 399 (M+H)⁺。C₂₁H₂₃N₃O₃S 的分析计算值: C, 63.45; H, 5.83; N, 10.57。实测值: C, 63.31; H, 5.87; N, 10.44。

10

实施例 83

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

83A. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮

制备粘溴酸(10 g, 38.8 mmol)和三氟乙基胂(70%的水溶液, 4.88 ml, 38.8 mmol)在 100 ml 甲醇中的溶液，将其回流下加热 3 小时。真空浓缩反应混合物，并分配于乙酸乙酯和水之间。乙酸乙酯层经硫酸镁干燥，过滤，通过硅胶垫并真空浓缩。得到所述产物，为微黄色固体(产量: 8.8 g, 68%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 337 (M+H)⁺。

20

83B. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙氧基)-5-溴-3(2H)-吡嗪酮

将 2-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮(2 g, 6 mmol)、异丙醇(3 ml)和氢化钠(在油中的 60%分散体, 290 mg, 7.2 mmol)在甲苯(40 ml)中的溶液回流下加热 5 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯和水之间。将乙酸乙酯层过滤并真空浓缩。残余物经层析纯化(95:5 己烷/乙酸乙酯)，得到所述产物，为略呈绿色的油状物(产量: 1.22 g, 65%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 5.48 (h, J = 6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 316 (M+H)⁺。

25

83C. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙氧基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙氧基)-5-溴-3(2H)-吡嗪酮(1.2 g, 3.8 mmol)、4-(甲硫基)苯硼酸(704 mg, 4.19 mmol)、四(三苯基膦)钯(0) (220 mg, 5% mmol)和碳酸铯(2.72 g, 8.3 mmol)在 20 ml 乙二醇二甲醚的溶液加热至回流 5 小时。使混合物分配于乙酸乙酯和水之间。乙酸乙酯层用水、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物经硅胶层析纯化(94:6 己烷/乙酸乙酯)。得到所述产物, 为略呈绿色固体(产量: 1.1 g, 81%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 2.55 (s, 3H), 4.83 (q, J = 9 Hz, 2H), 5.28 (h, J = 6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 359 (M+H)⁺。

83D. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 10 的方法, 用 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙氧基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 220 mg, 100%)。M.p. 152-153 °C。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.2 (d, J = 6 Hz, 6H), 3.13 (s, 3H), 4.84 (q, J = 9 Hz, 2H), 5.49 (p, J = 6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 391 (M+H)⁺。C₁₆H₁₇F₃N₂O₄S 的分析计算值: C, 49.22; H, 4.38; N, 7.17。实测值: C, 49.34; H, 4.25; N, 7.01。

25

实施例 84

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-环己氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 83 的方法, 用环己醇取代 2-丙醇, 制备标题化合物(产量: 250 mg, 52%)。M.p. 129-130 °C。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

1.1-1.6 (m, 8H), 1.84 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 4.83 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 5.21 (h, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 431 (M+H)⁺。C₁₉H₂₁F₃N₂O₄S 的分析计算值：C, 53.01; H, 4.91; N, 6.50。实测值：C, 52.96; H, 4.84; N, 6.45。

5

实施例 85

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-环戊氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 83 的方法, 用环戊醇取代 2-丙醇, 制备标题化合物(产量: 250 mg, 52%)。M.p. 148-150 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35-1.55 (m, 4H), 1.68-1.75 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 4.83 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 5.89 (h, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 417 (M+H)⁺。C₁₈H₁₉F₃N₂O₄S 的分析计算值：C, 51.91; H, 4.59; N, 6.72。实测值：C, 52.04; H, 4.50; N, 6.65。

15

实施例 86

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

86A. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙氨基)-5-溴-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 83B 的方法, 用 2-丙胺取代 2-丙醇, 制备标题化合物(产率: 70%)。MS (DCI-NH₃) m/z 315 (M+H)⁺。

20

86B. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙氨基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 83C 的方法, 用 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙氨基)-5-溴-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-异丙氧基-5-溴-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产率: 80%)。MS (DCI-NH₃) m/z 358 (M+H)⁺。

25

86C. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 10 的方法, 用 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙氨基)-5-[4-

(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 180 mg, 83%)。M.p. 173-174 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (d, J = 6 Hz, 6H), 3.13 (s, 3H), 4.81 (q, J = 9 Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 340 (M+H)⁺。C₁₆H₁₈F₃N₃O₄S 的分析计算值: C, 49.35; H, 4.65; N, 10.79。实测值: C, 49.29; H, 4.52; N, 10.65。

实施例 87

10 2-苄基-4-(4-吗啉代)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 86 的方法, 使按照实施例 2 的方法制备的 2-苄基-4,5-二氯-3(2H)-吡嗪酮与吗啉反应, 得到 4-吗啉代-衍生物。按照实施例 6 的方法, 将所述吗啉代中间体于 5 位与 4-(甲硫基)苯硼酸偶合。按照实施例 10 的方法, 将所得的甲基硫化物氧化为标题化合物(产量: 150 mg, 69%)。M.p. 158-160 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.06 (t, J = 4.5 Hz, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.69 (t, J = 4.5 Hz, 3H), 5.33 (s, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.5 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 426 (M+H)⁺。C₂₂H₂₃N₃O₄S 的分析计算值: C, 62.10; H, 5.44; N, 9.87。实测值: C, 61.74; H, 5.47; N, 9.59。

实施例 88

2-(2,3,3-三氟-2-丙烯-1-基)]-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

88A. 1-甲基磺酰氧基-2,3,3-三氟-2-丙烯

25 如 *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 5640-5642 中所报道的, 制备 2,3,3-三氟-2-丙烯-1-醇。通过使 2,3,3-三氟-2-丙烯-1-醇与甲磺酰氯在乙醚中反应, 获得甲磺酸酯。经标准处理得到所述产物, 该产物无需纯化而使用。

88B. 2-(2,3,3-三氟-2-丙烯-1-基)]-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

由得自实施例 9 的 2-苄基-吡嗪酮开始,制备 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮,按照实施例 11 的方法将该化合物去苄基化。

将 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(250 mg, 0.8 mmol)、Cs₂CO₃ (650 mg, 2 mmol)和 3-甲基磺酰氧基-1,1,2-三氟丙烯(甲磺酸酯, 250 mg, 1.19 mmol)在乙酸乙酯(30 ml)中的混合物于 55 °C 搅拌 1.5 小时。将混合物分配于乙酸乙酯和水之间。有机层采用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液。残余物经硅胶柱层析纯化,用 15%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到甲基硫化合物 2-(2,3,3-三氟-2-丙烯-1-基)]-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮,为略呈绿色油状物(产量: 175 mg, 53%)。

88C. 2-(2,3,3-三氟-2-丙烯-1-基)]-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 10 的方法,将所述甲基硫化合物氧化为标题化合物(产量: 125 mg, 68%)。M.P. 154-156 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.07 (s, 3H), 5.1 (ddd, J = 21 Hz, 3 Hz, 1.5 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.9 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 439 (M+H)⁺。C₂₀H₁₄F₄N₂O₃S 的分析计算值: C, 54.79; H, 3.21; N, 6.38。实测值: C, 54.52; H, 3.15; N, 6.21。

实施例 89

2,4-双(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 68 的方法,用 2,4-双(4-氟苯基)-5-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基亚

磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 制备标题化合物(产量: 118 mg, 43%)。M.p. 213-216 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (t, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.4 (m, 6H), 7.7 (dd, 2H), 7.76 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.2 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 440 (M+H)⁺, 439.44 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₁₅FN₂O₃S₂ 的分析
5 计算值: C, 60.13; H, 3.44; N, 9.56。实测值: C, 59.94; H, 3.37; N, 9.46。

实施例 90

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-环丙基甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒
10 嗪酮

90A. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 83B 的方法, 用甲醇取代异丙醇, 制备标题化合物(产率: 78%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.3 (s, 3H), 4.76 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 288 (M+H)⁺。

15 90B. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 83C 的方法, 用 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙氧基)-5-溴-3(2H)-哒嗪酮, 制备标题化合物(产率: 80%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.54
20 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.82 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 331 (M+H)⁺。

90C. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-羟基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

将 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮
25 (2 g, 6.1 mmol)和氢溴酸(40%水溶液, 20 ml)的乙酸(40 ml)溶液回流下加热 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 加入水(50 ml)。将形成的晶体过滤, 用水和 5%乙酸乙酯的己烷溶液洗涤, 干燥至恒重。获得所述产物, 为白色固体(产量: 1.75 g, 91%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

2.54 (s, 3H), 4.82 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.73 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺。

5 90D. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-环丙基甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮

制备 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-羟基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮
(150 mg, 0.47 mmol)、环丙基甲醇(43 ml, 0.52 mmol)和三苯基膦(124
mg, 0.47 mmol)在新蒸馏的 THF 中的溶液, 将其于 0 °C 滴加至偶氮二
10 甲酸二乙酯(75 ml, 0.52 mmol)中。将混合物温至室温, 搅拌 5 小时并
真空浓缩。残余物经硅胶层析纯化(95:5 己烷/乙酸乙酯), 得到所述产
物, 为无色油状物(产量: 140 mg, 81%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ
0.22 (m, 2H), 0.48 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 4.26 (d, J = 7.5 Hz,
2H), 4.72 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 9 Hz, 2H),
15 7.87 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 371 (M+H)⁺。

90E. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-环丙基甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-
3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 10 的方法, 用 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-环丙基甲氧基-
20 5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯
基]-3(2H)-哒嗪酮, 制备标题化合物(产量: 130 mg, 85%)。M.p. 133-
135 °C。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.22 (m, 2H), 0.5 (m, 2H), 1.07
(m, 1H), 3.12 (s, 3H), 4.4 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.83 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.79 (s,
1H), 7.83 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z
25 403 (M+H)⁺。C₁₇H₁₇F₃N₂O₄S 的分析计算值: C, 50.74; H, 4.25; N,
6.96。实测值: C, 50.56; H, 4.09; N, 6.88。

实施例 91

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-丙烯-1-氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)- 哒嗪酮

按照实施例 90 的方法，用 2-丙烯-1-醇取代环丙基甲醇，制备标题化合物(产量：120 mg, 77%)。M.p. 121-123 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.12 (s, 3H), 4.84 (q, J = 12 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 6 Hz, 2H), 5.21 (dd, J = 13.5 Hz, 1 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15 Hz, 1 Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 7.25 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 389 (M+H)⁺。C₁₆H₁₅F₃N₂O₄S 的分析计算值：C, 49.48; H, 3.89; N, 7.21。实测值：C, 49.24; H, 3.77; N, 7.16。

实施例 92

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟-α-甲基苄氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]- 3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 90 的方法，用 4-氟-α-甲基苄基甲醇取代环丙基甲醇，制备标题化合物(产量：155 mg, 76%)。M.p. 133-135 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.57 (d, J = 6 Hz, 3H), 3.13 (s, 3H), 4.75 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.87 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 6.34 (q, J = 6 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 471 (M+H)⁺。C₂₁H₁₈F₄N₂O₄S 的分析计算值：C, 53.61; H, 3.85; N, 5.95。实测值：C, 53.54; H, 3.73; N, 5.86。

实施例 93

2-[4-(甲硫基)苯基]-4-(4-氟-苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)- 哒嗪酮

在氮气氛围下，将实施例 11 的产物 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(344 mg, 1.0 mmol)、4-溴硫代茴香醚(812 mg,

4.0 mmol)和铜(70 mg, 1.1 mmol)在 20 ml 吡啶中的溶液于回流下搅拌 18 小时。冷却至室温后,用水和乙酸乙酯的混合物稀释反应混合物。这两层通过 Celite® 过滤并分离。有机层采用 10%柠檬酸水溶液和盐水洗涤,经硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液,残留物经柱层析纯化(硅胶, 93:7 二氯甲烷/乙酸乙酯),得到标题化合物泡沫状物(产量: 380 mg, 81.5%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.55 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 6.98 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7.38 (dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz, 4H), 7.64 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.98 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 467 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 60.63; H, 4.21; N, 5.90。实测值: C, 60.72; H, 3.96; N, 5.70。

实施例 94

2,5-双[4-(甲基磺酰基)苯基]-4-(4-氟苯基)-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 10 的方法,通过氧化实施例 93 的产物,制备标题化合物(产量: 156 mg, 78%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.10 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.42 (br d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.94 (dd, $J = 9$ Hz, 2 Hz, 2H), 8.02 (dd, $J = 9$ Hz, 2 Hz, 2H), 8.10 (m, 3H)。MS (DCI- NH_3) m/z 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 516 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 56.80; H, 3.94; N, 5.53。实测值: C, 56.50; H, 3.88; N, 5.38。

实施例 95

2-(3-甲基-2-噻吩基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 93 的方法,用 2-溴-3-甲基噻吩取代 4-溴硫代茴香醚,制备标题化合物(产量: 190 mg, 43%)。M.p. 215-217 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.21 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 9$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 3H), 7.41 (d, $J = 9$ Hz,

2H), 7.94 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.98 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 441 (M+H)⁺, 458 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₁₇FN₂O₃S₂·0.5 H₂O 的分析计算值: C, 58.80; H, 4.01; N, 6.24。实测值: C, 58.85; H, 3.78; N, 5.99。

5

实施例 96

2-(2-三氟甲基-5-硝基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 93 的方法, 用 2-溴-5-硝基三氟甲苯取代 4-溴硫代茴香醚, 制备标题化合物(产量: 390 mg, 73%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.08 (s, 3H), 6.98 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.61 (dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 3$ Hz, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 534 (M+H)⁺, 551 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₅F₄N₃O₅S·0.75 H₂O 的分析计算值: C, 52.70; H, 3.02; F, 7.69。实测值: C, 52.42; H, 3.04; N, 6.82。

15

实施例 97

2-[3-(甲硫基)苯基]-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 93 的方法, 用 3-溴硫代茴香醚取代 4-溴硫代茴香醚, 制备标题化合物(产量: 355 mg, 76%)。M.p. 196 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.55 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 6.99 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.99 (m, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 467 (M+H)⁺, 484 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₉FN₂O₃S₂的分析计算值: C, 61.80; H, 4.08; N, 6.01。实测值: C, 61.56; H, 3.93; N, 5.86。

25

实施例 98

2-[3-(甲基磺酰基)苯基]-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮

按照实施例 10 的方法，通过氧化实施例 97 的产物，制备标题化
合物(产量：98 mg, 65.6%)。M.p. 141-142 °C。¹H NMR (300 MHz,
DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 7.18 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.32 (dd, J
= 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.95 (d, J
= 9 Hz, 2H), 8.05 (m, 1H), 8.25 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H)。MS
(DCI-NH₃) m/z 516 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₉FN₂O₅S₂·H₂O 的分析计算值：
C, 55.81; H, 4.07; N, 5.43。实测值：C, 56.24; H, 4.29; N, 5.10。

实施例 99

2-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

由实施例 53 的 2-苄基哒嗪酮开始，制备 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基
磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮，按照实施例 11 的方法，将该化合物去苄
基化。

按照实施例 93 的方法，用 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-
3(2H)-哒嗪酮取代 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪
酮，并用 1-氟-4-碘苯取代 4-溴硫代茴香醚，制备标题化合物(产量：
245 mg, 54%)。M.p. 195-197 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.08 (s,
3H), 7.19 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.41 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.70 (m, 2H),
7.95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 455(M+H)⁺,
472 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₆ClFN₂O₃S 的分析计算值：C, 60.78; H, 3.52; N,
6.17。实测值：C, 60.81; H, 3.53; N, 5.93。

实施例 100

2-(5-氯-2-噻吩基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 93 的方法，用 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-

3(2H)-哒嗪酮取代 4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮，并用 2-溴-5-氯噻吩取代 4-溴硫代茴香醚，制备标题化合物(产量：150 mg, 45%)。M.p. 249-251 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (s, 3H), 6.92 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 477 (M+H)⁺, 494 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₁₄Cl₂N₂O₃S₂·H₂O 的分析计算值：C, 50.9; H, 3.03; N, 5.60。实测值：C, 50.5; H, 2.79; N, 5.26。

10

实施例 101

2-(3-三氟甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 93 的方法，用 4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮，并用 3-碘三氟甲苯取代 4-溴硫代茴香醚，制备标题化合物(产量：210 mg, 59.5%)。M.p. 103-105 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.08 (s, 3H), 7.18 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.95 (m, 3H), 8.04 (m, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 505 (M+H)⁺, 525 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₆ClF₃N₂O₃S 的分析计算值：C, 57.14; H, 3.17; F, 5.56。实测值：C, 56.61; H, 3.28; N, 5.38。

20

实施例 102

2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 93 的方法，用 4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(实施例 99 中所述)取代 4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮，并用 1-溴-3-氯-4-氟苯取代 4-溴硫代茴香醚，制备标题化合物(产量：330 mg, 58.8%)。M.p. 205 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.10 (s, 3H), 7.17 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.23-7.31 (m, 1H),

25

7.28 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.65 (ddd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H) 。 MS (DCI- NH_3) m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 508 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ 。 $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 的分析计算值: C, 56.44; H, 3.17; N, 5.73 。实测值: 5 C, 56.37; H, 3.19; N, 5.64 。

实施例 103

2-(3-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 93 的方法, 用 1-氟-3-碘苯取代 4-溴硫代茴香醚, 制备标题化合物(产量: 310 mg, 70.8%)。M.p. 245-247 °C 。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.08 (s, 3H), 6.98 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.24 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.92 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H) 。 MS (DCI- NH_3) m/z 439 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 456 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ 。 $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 62.34; H, 10 3.67; N, 6.38 。实测值: C, 62.33; H, 3.68; N, 6.22 。

实施例 104

2-[2-(甲硫基)苯基]-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 93 的方法, 用 2-溴硫代茴香醚取代 4-溴硫代茴香醚, 制备标题化合物(产量: 280 mg, 60%)。M.p. 206-208 °C 。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.49 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 6.95 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.25 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7.29-7.51 (m, 4H), 7.43 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 9$ Hz, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H) 。 MS (DCI- NH_3) m/z 20 467 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 484 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}_2\cdot \text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 59.50; H, 4.13; N, 5.79 。实测值: C, 59.62; H, 4.15; N, 5.52 。

实施例 105

2-(5-硝基-2-噻吩基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 93 的方法, 用 2-溴-5-硝基噻吩取代 4-溴硫代茴香醚, 制备标题化合物(产量: 330 mg, 70%)。M.p. 252-253 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.06 (s, 3H), 7.05 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.95 (m, 3H) 8.14 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 472 (M+H)⁺, 489 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₁₄FN₃O₅S₂·0.5 H₂O 的分析计算值: C, 52.50; H, 3.02; N, 8.75。实测值: C, 52.79; H, 3.18; N, 8.74。

实施例 106

2-(2,3-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 93 的方法, 用 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 并用 1-溴-3,4-二氟苯取代 4-溴硫代茴香醚, 制备标题化合物(产量: 310 mg, 65.7%)。M.p. 187-188 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.09 (s, 3H), 7.18 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.41 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 473 (M+H)⁺, 490 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₅ClF₂N₂O₃S·0.5 H₂O 的分析计算值: C, 57.38; H, 3.33; N, 5.82。实测值: C, 57.44; H, 3.38; N, 5.52。

实施例 107

2-(3-苯并噻吩基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 93 的方法, 用 3-溴苯并噻吩取代 4-溴硫代茴香醚, 制备标题化合物(产量: 185 mg, 41%)。M.p. 265-267 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.09 (s, 3H), 7.0 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 9 Hz,

6 Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.87-7.94 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 477 (M+H)⁺, 494 (M+NH₄)⁺。C₂₅H₁₇FN₂O₃S₂ 的分析计算值: C, 63.03; H, 3.57; N, 5.88。实测值: C, 62.89; H, 3.55; N, 5.71。

5

实施例 108

2-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

108A. 4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 11 的方法, 用 AlBr₃ 的甲苯溶液处理 2-苄基-4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 1.8 g, 95%)。

10

108B. 2-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

15

按照实施例 93 的方法, 由 4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮开始, 用 1-氟-4-碘苯取代 4-溴硫代茴香醚, 制备标题化合物(产量: 60 mg, 53%)。M.p. 83-85 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.10 (s, 3H), 6.89-7.03 (m, 4H), 7.15 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.08 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 455 (M+H)⁺, 472 (M+NH₄)⁺。

20

实施例 109

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

25

按照实施例 93 的方法, 用 1-溴-3,4-二氟苯取代 4-溴硫代茴香醚, 并用 4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(实施例 108A)取代 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 185 mg, 39%)。M.p. 178-180 °C。¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 3.11 (s, 3H), 6.89-7.04 (m, 4H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.61 (dt, J = 6 Hz, 3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 473 (M+H)⁺, 490 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₅F₃N₂O₄S·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 57.38; H, 3.33; N, 5.83。实测值：C, 57.17; H, 3.13; N, 5.62。

实施例 110

2-(3-溴苯基)-4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 93 的方法，用 1,3-二溴苯取代 4-溴硫代茴香醚，并用
4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(实施例 108A)取代
4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物(产量：260 mg, 50.5%)。M.p. 208-210 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.09 (s, 3H), 6.89-7.04 (m, 4H), 7.34 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.53 (br d, J = 9 Hz, 1H), 7.64 (br d, J = 9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.87 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 517 (M+H)⁺, 534 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₆BrFN₂O₄S 的分析计算值：C, 53.7; H, 3.11; N, 5.45。实测值：C, 53.46; H, 2.88; N, 5.18。

实施例 111

2-(3,5-二氟苯基)-4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 93 的方法，用 1-溴-3,4-二氟苯取代 4-溴硫代茴香醚，并用
4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(实施例 108A)取代
4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物(产量：175 mg, 37%)。M.p. 209-211 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.10 (s, 3H), 6.85 (tt, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 6.90-7.04 (m, 4H), 7.38 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.10(s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 473 (M+H)⁺, 490

$(M+NH_4)^+$ 。 $C_{23}H_{15}F_3N_2O_4S \cdot H_2O$ 的分析计算值：C, 58.47; H, 3.18; N, 5.94。实测值：C, 58.31; H, 3.15; N, 5.82。

实施例 112

5 2-(3-氯苄基)-4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 93 的方法，用 1-溴-3-氯苄取代 4-溴硫代茴香醚，并用 4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-3(2H)-哒嗪酮(实施例 108A)取代 4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-3(2H)-哒嗪酮，制备标题化合物(产量：25 mg, 5.3%)。M.p. 211-213 °C。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.30 (s, 3H), 7.15 (d, $J = 9$ Hz, 4H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.41 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 471 $(M+H)^+$, 488 $(M+NH_4)^+$ 。
10 $C_{23}H_{16}ClFN_2O_4S \cdot 0.5 H_2O$ 的分析计算值：C, 57.62; H, 3.44; N, 5.85。实测值：C, 57.62; H, 3.52; N, 5.48。

15

实施例 113

20 2-(4-硝基苄基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法，用 4-硝基苄基溴取代 4-氟苄基溴，制备标题化合物(产量：164 mg, 58.9%)。M.p. 183-184 °C。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.05 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 6.96 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 480 $(M+H)^+$, 497 $(M+NH_4)^+$ 。 $C_{24}H_{18}FN_3O_5S$ 的分析计算值：C, 60.12; H, 3.78; N, 8.76。实测值：C, 59.89; H, 3.83; N, 8.61。

25

实施例 114

2-(4-乙酰氧基苄基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法，用乙酸 4-(氟甲基)苄酯取代 4-氟苄基溴，
5 制备标题化合物(产量：220 mg, 76.9%)。M.p. 172-174 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.95 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 9 Hz, 5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 510 (M+NH₄)⁺。C₂₆H₂₁FN₂O₅S 的分析计算值：C, 63.40; H, 4.30; N, 5.69。实测值：C, 63.28; H, 4.41; N, 5.39。

实施例 115

2-(4-羟基苄基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-3(2H)-吡嗪酮

将 2-(4-乙酰氧基苄基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-
15 3(2H)-吡嗪酮(0.2 g, 4.06 mmol) (实施例 114)的 THF (20 ml)溶液用氢氧化锂一水合物(0.05 g, 1.22 mmol)的水(5 ml)溶液处理。加入甲醇(2 ml)，得到均匀的溶液，将其于室温下搅拌过夜。然后，反应混合物用 10%柠檬酸水溶液酸化，用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层经硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液，得到白色泡沫状物，将其经柱层析纯化(硅胶, 65:35 己烷/乙酸乙酯)。将产物流分合并并真空浓缩。残余物从乙酸乙酯/己烷中结晶(产量：195 mg, 70%)。M.p. 225-226 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (s, 3H), 4.86 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 9 Hz, 5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。
20 MS (DCI-NH₃) m/z 451 (M+H)⁺。C₂₄H₁₉FN₂O₄S 的分析计算值：C, 63.99; H, 4.25; N, 6.22。实测值：C, 63.73; H, 4.16; N, 6.11。

实施例 116

2-(3-硝基苄基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法，用 3-硝基苄基溴取代 4-氟苄基溴，制备标题化合物(产量：195 mg, 70%)。M.p. 156-157 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 6.96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 9 Hz, 5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.19 (br d, J = 7 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 1.7 Hz, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 480 (M+H)⁺, 497 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₈FN₃O₅S 的分析计算值：C, 60.12; H, 3.78; N, 8.76。实测值：C, 59.98; H, 3.73; N, 8.67。

实施例 117

2-(3,4,4-三氟-3-丁烯基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法，用 4-溴-1,1,2-三氟-1-丁烯取代 4-氟苄基溴，制备标题化合物(产量：38 mg, 14.5%)。M.p. 131-132 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.92 (br d, J = 21.7 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 4.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 9 Hz, 5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 453 (M+H)⁺, 470 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₁₆F₄N₂O₃S 的分析计算值：C, 55.75; H, 3.56; N, 6.19。实测值：C, 55.63; H, 3.62; N, 6.10。

实施例 118

2-(2-己炔基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法，用 1-氯-2-己炔取代 4-氟苄基溴，制备标题化合物(产量：170 mg, 69%)。M.p. 79-80 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.56 (h, J = 7.5 Hz, 2H), 2.21 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 5.01 (t, J = 3 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9 Hz,

2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 425 (M+H)⁺。C₂₃H₂₁FN₂O₃S 的分析计算值：C, 65.07; H, 4.98; N, 6.59。实测值：C, 64.87; H, 4.90; N, 6.58。

实施例 119

5 2-(3,3-二氯-2-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法，用 1,1,3-三氯丙烯取代 4-氟苄基溴，制备标题化合物(产量：1.15 g, 68%)。M.p. 184-185 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.73 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 454 (M+H)⁺。C₁₉H₁₄Cl₂F₄N₃O₃S 的分析计算值：C, 50.23; H, 3.1; N, 9.24。实测值：C, 50.28; H, 3.29; N, 9.19。

15 实施例 120

2-环己基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法，用环己基溴取代 4-氟苄基溴，制备标题化合物(产量：163 mg, 76%)。M.p. 169-171 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.23 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.71 (m, 3H), 1.87 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 4.85 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 427 (M+H)⁺和 444 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₂₃FN₂O₃S·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 63.43; H, 5.55; N, 6.43。实测值：C, 63.25; H, 5.28; N, 6.28。

25 实施例 121

2-环戊基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 20 的方法，用环戊基溴取代 4-氟苄基溴，制备标题化合物(产量：165 g, 80%)。M.p. 191-193 °C。¹H NMR (DMSO-d₆,

300 MHz) δ 1.67 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 5.36 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 413 (M+H)⁺和 430 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₁FN₂O₃S·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 62.69; H, 5.26; N, 6.57。实测值：C, 62.53; H, 4.93; N, 6.50。

实施例 122

2-环丁基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法，用环丁基溴取代 4-氟苄基溴，制备标题化合物(产量：270 g, 68%)。M.p. 202-203 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.85 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 5.40 (五重峰, $J = 7$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.16 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 399 (M+H)⁺和 416 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₁₉FN₂O₃S·0.75 H₂O 的分析计算值：C, 61.22; H, 5.01; N, 6.80。实测值：C, 61.19; H, 4.62; N, 6.73。

实施例 123

2-(3-甲基-2-丁烯基)-4-(4-氟苯基)-5-[3-氟-4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 11 的方法，将按照实施例 68 的方法制备的 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[3-氟-4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮去苄基化。按照实施例 20 的方法，用 1-溴-3-甲基-2-丁烯取代 4-氟苄基溴使该中间体 N-烷基化，得到标题化合物(产量：50 mg, 30%)。M.p. 134-136 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.79 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.48 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 414 (M+H)⁺。C₂₁H₂₀FN₃O₃S 的分析计算值：C, 61; H, 4.87; N, 10.16。实测值：C, 60.98; H, 4.66; N,

9.95。

实施例 124

2-(2,4-二氟苄基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

5 按照实施例 123 的方法, 用 2,4-二氟苄基溴取代 1-溴-3-甲基-2-丁烯, 制备标题化合物(产量: 65 mg, 24%)。M.p. 236-238 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.97 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 472 (M+H)⁺。C₂₃H₁₆F₃N₃O₃S 的分析计算值: C, 58.59; H 3.42; N, 8.91。实测值: C, 58.44; H, 3.47; N, 8.72。

实施例 125

2-(五氟苄基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

15 按照实施例 123 的方法, 用 2,3,4,5,6-五氟苄基溴取代 1-溴-3-甲基-2-丁烯, 制备标题化合物(产量: 105 mg, 35%)。M.p. 201-203 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.8 (s, 2H), 5.5 (s, 2H), 6.98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 526 (M+H)⁺。C₂₃H₁₃F₆N₃O₃S 的分析计算值: C, 52.57; H, 2.49; N, 7.99。实测值: C, 52.66; H, 2.68; N, 7.8。

实施例 126

2-(3-环己烯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

25 按照实施例 123 的方法, 用 3-溴环己烯取代 1-溴-3-甲基-2-丁烯, 制备标题化合物(产量: 30 mg, 10%)。M.p. 206-208 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.75-1.85 (m, 3H), 2.1-2.3 (m, 3H), 4.8 (s, 2H), 5.75 (m, 2H), 6.1 (m, 1H), 6.97 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H),

7.28 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.90 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 426 (M+H)⁺。C₂₂H₂₀FN₃O₃S 的分析计算值: C, 62.10; H, 4.73; N, 9.87。实测值: C, 61.27; H, 4.75; N, 9.56。

5

实施例 127

2-(3,4-二氟苄基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 123 的方法, 用 3,4-二氟苄基溴取代 1-溴-3-甲基-2-丁烯, 并且在 DMSO 中进行反应, 而不是在 DMF 中进行反应, 以预防形成副产物, 制备标题化合物(产量: 210 mg, 62%)。M.p. 253-255 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.33 (s, 2H), 7.13 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.12 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 472 (M+H)⁺。C₂₃H₁₆F₃N₃O₃S 的分析计算值: C, 58.59; H, 3.42; N, 8.91。实测值: C, 58.05; H, 3.55; N, 8.49。

15

实施例 128

2-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

制备在实施例 11 中制备的 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(172 mg, 0.5 mmol)、2-茛满醇(67 mg, 0.5 mmol)和 Ph₃P (262 mg, 1 mmol)在甲苯(20 ml)和乙酸乙酯(5 ml)中的溶液, 并滴加 DIAD (0.2 ml, 1 mmol)的甲苯(10 ml)溶液。将混合物于室温下搅拌 6 小时并真空浓缩。残余物经层析分离(硅胶, 19:1 二氯甲烷-乙酸乙酯), 得到 200 mg 产物(含有还原的 DIAD)。第二次柱层析(己烷-乙酸乙酯 1:1), 得到标题产物(产量: 170 mg, 74%)。M.p. 97-100 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3.22 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.44 (dd, $J = 9$ Hz 和 15 Hz, 1H), 5.83 (m, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.34 (m, 4H), 7.46 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.06 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 461

25

(M+H)⁺和 478 (M+NH₄)⁺。

实施例 129

5 2-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮

按照实施例 128 的方法，用 1-茛满醇取代 2-茛满醇，制备标题产物(产量：110 mg, 48%)。M.p. 128-130 °C。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.22 (s+m, 4H), 6.60 (dd, J = 9 Hz, 6Hz, 1H), 7.16 (m, 4H), 7.27 (m, 4H), 7.47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 461 (M+H)⁺和 478 (M+NH₄)⁺。

实施例 130

15 2-(4-四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮

按照实施例 128 的方法，用 4-四氢吡喃醇取代 2-茛满醇，制备标题产物(产量：140 g, 65%)。M.p. 230-231 °C。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.75 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 7.05 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H)。MS (APCI-) m/z 428 (M-H)⁻和 463 (M+Cl)⁻。C₂₂H₂₁FN₂O₄S·1.25 H₂O 的分析计算值：C, 58.59; H, 5.25; N, 6.21。实测值：C, 58.31; H, 4.75; N, 6.05。

实施例 131

25 2-(2-甲基环戊基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 128 的方法，用 2-甲基环戊醇取代 2-茛满醇，制备标题产物(产量：230 g, 86%)。M.p. 180-181 °C。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.10 (m,

1H), 2.21 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 5.37 (q, J = 7 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 427 (M+H)⁺和(APCI-) 461

(M+Cl)⁻。C₂₃H₂₃FN₂O₃S 的分析计算值: C, 64.77; H, 5.43; N, 6.56。

5 实测值: C, 64.71; H, 5.34; N, 6.28。

实施例 132

2-(2-金刚烷基(adamantyl))-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

10 按照实施例 128 的方法, 用 2-金刚烷醇取代 2-茛满醇, 制备标题产物(产量: 75 g, 25%)。M.p. 195-197 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.60 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.94 (m, 6H), 2.35 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 4.83 (m, 1H), 7.11 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 479 (M+H)⁺ 和 (APCI-) m/z 478 (M-H)⁻, m/z 513 (M+Cl)⁻。

15 C₂₇H₂₇FN₂O₃S·0.25 H₂O 的分析计算值: C, 67.13; H, 5.73; N, 5.79。实测值: C, 67.06; H, 5.76; N, 5.06。

实施例 133

2-(3-甲基环戊基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

20 按照实施例 128 的方法, 用 3-甲基环戊醇取代 2-茛满醇, 制备标题产物(产量: 155 g, 73%)。M.p. 169-171 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05 (dd, 2:1, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 2.22 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 5.43 (m, 1H), 7.1 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.12 (2个s, 2:1, 1H)。

25 MS (APCI+) m/z 27 (M+H)⁺和(APCI-) m/z 426 (M-H)⁻, m/z 461 (M+Cl)⁻。C₂₇H₂₇FN₂O₃S·0.25 H₂O 的分析计算值: C, 64.09; H, 5.49; N, 6.49。实测值: C, 64.27; H, 5.62; N, 6.46。

实施例 134**2-(1-甲基环戊基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮**

制备按照实施例 11 的方法制备的 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(206mg, 0.6mmol)、1-甲基-1-环戊醇(60 mg, 0.6 mmol)、DMAP (18 mg, 0.12 mmol)和 Ph₃P (262 mg, 1 mmol)在甲苯(30 ml)和乙酸乙酯(5 ml)中的溶液, 并将其滴加至 DIAD (0.2 ml, 1mmol)的 10 ml 甲苯溶液中。将混合物于室温下搅拌 6 小时, 然后真空浓缩。残余物经层析纯化(硅胶, 19:1 二氯甲烷-乙酸乙酯), 得到 80 mg 产物(污染有还原的 DIAD)。经第二柱层析(己烷-乙酸乙酯 1:1), 得到标题产物(产量: 50 mg, 19%)。M.p. 107-110 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.55 (s, 3H), 1.70 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 7.10 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.45 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 427 (M+H)⁺和(APCI-) m/z 426 (M-H)⁻, m/z 461 (M+Cl)⁻。

实施例 135**2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟-3-乙烯基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮****135A. 5-溴-2-氟苯乙烯**

在氮气下, 将甲基三苯基溴化磷(2.14 g, 6 mmol)和叔丁醇钾(672 mg, 6 mmol)在 50 ml THF 中的混合物回流 30 分钟, 然后将其冷却至室温。加入 5-溴-2-氟苯甲醛(1.02 g, 5 mmol), 将所得的混合物回流 2 小时(直至 TLC 显示起始醛消失)。将反应物真空浓缩, 并分配于水和乙酸乙酯之间。乙酸酯层用水和盐水洗涤。溶液经硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物经层析纯化(硅胶, 15:1 己烷-乙醚), 得到 900 mg (90%) 5-溴-2-氟苯乙烯。

135B. 2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟-3-乙烯基苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将 10 ml THF 中的以上制备的溴苯乙烯混合物滴加至加热的镁屑 (120 mg, 5 mmol) 和数滴 1,2-二溴乙烷的 THF (20 ml) 溶液, 其滴加速率使得可维持温和的回流。将混合物再回流 30 分钟, 并冷却至室温。将该 Grignard 试剂溶液冷却至 -78 °C, 滴加至 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮 (540 mg, 1.5 mmol) 的 THF (20 ml) 溶液中。使该反应混合物温热至室温 12 小时。此后, 加入饱和氯化铵溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取, 得到 320 mg 粗制硫化物。

135C. 2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟-3-乙烯基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将以上制备的硫化物溶于二氯甲烷 (20 ml) 中, 并于 0 °C 用 30% CH₃CO₃H (0.5 ml) 处理。1.5 小时后, 加入 10% 碳酸氢钠, 混合物用二氯甲烷萃取。真空浓缩萃取物, 残余物经层析分离 (硅胶, 1:1 己烷-乙酸乙酯), 得到标题化合物 (产量: 270 mg, 37%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3.22 (s, 3H), 5.37 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 18 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 12 Hz 和 18 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.57 (m, 5H), 7.90 (m, 3H), 8.28 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 483 (M+H)⁺ 和 (APCI-) m/z 517 (M+Cl)⁻。C₂₅H₁₇F₃N₂O₃S·0.5 H₂O 的分析计算值: C, 61.09; H, 3.69; N, 5.69。实测值: C, 61.04; H, 3.71; N, 5.34。

实施例 136

2-(3,4-二氟苯基)-4-(6-甲基-3-庚烯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

用 2-(2-溴-乙基)-1,3-二噁烷 (586 mg, 3 mmol) 取代 5-溴-2-氟苯乙烯, 将如实施例 135 中制备的 Grignard 于 -78 °C 加至 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮 (720 mg, 2 mmol) 的 THF (30

ml)溶液中。将混合物置于室温下 14 小时，用饱和氯化铵溶液骤冷，用乙酸乙酯萃取，得到 900 mg 粗制硫化物。

将所述中间硫化物产物溶于二氯甲烷(10 ml)中，于 0 °C 用 33% $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ 的 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0.7 ml)溶液处理 1 小时。真空浓缩混合物，将残余物分配于饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯之间。乙酸酯层经硫酸镁干燥并真空浓缩，得到 950 mg 粗制磺酰基衍生物。

将以上制备的磺酰基化合物溶于丙酮(50 ml)中，用 2 N HCl (10 ml)处理。将所得的混合物回流 16 小时并真空浓缩。残余物用乙酸乙酯萃取，得到 900 mg 2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-甲酰基乙基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(粗制醛，污染有一些未反应的起始二噁烷衍生物)。

将异戊基三苯基溴化磷(414 mg, 1 mmol)和叔丁醇钾(112 mg, 1 mmol)在甲苯(25 ml)中的混合物回流 30 小时，然后冷却至室温。加入所述粗制醛，然后将混合物回流 14 小时。然后将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯中，并用水、10%柠檬酸和盐水洗涤，经硫酸镁干燥并真空浓缩。经柱层析纯化(硅胶，1:1 己烷-乙酸乙酯)，得到标题化合物油状物(产量：120 mg, 13%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.74 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.44 (m, 1H), 1.70 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.54(m, 2H), 3.30 (s, 3H), 5.29 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。 MS (APCI+) m/z 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 和(APCI-) m/z 471 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$, m/z 507 ($\text{M}+\text{Cl}$) $^-$ 。 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 的分析计算值：C, 63.54; H, 5.54; N, 5.92。实测值：C, 63.74; H, 5.67; N, 5.58。

25

实施例 137

2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-亚环丙基丙基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 136 的方法，用环丙基三苯基溴化磷取代异戊基三苯

基溴化磷，制备标题化合物(产量：55 mg, 12%)。M.p. 128-129 °C。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.81 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 5.64 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9 Hz, 2H)。

5 MS (APCI+) m/z 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 和(APCI-) m/z 441 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$, m/z 477 ($\text{M}+\text{Cl}$) $^-$ 。C₂₃H₂₀F₂N₂O₃S·0.5 H₂O的分析计算值：C, 61.18; H, 4.68; N, 6.20。实测值：C, 61.48; H, 4.60; N, 6.02。

实施例 138

10 2-(3,4-二氟苯基)-4-(5-甲基-3-己烯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 136 的方法，用异丁基三苯基溴化磷取代异戊基三苯基溴化磷，制备为油状物的标题化合物(产量：170 mg, 74%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.75 (d, J = 7 Hz, 6H), 2.22 (m, 3H), 2.54 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 5.12 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.72 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 和(APCI-) m/z 457 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$, m/z 493 ($\text{M}+\text{Cl}$) $^-$ 。C₂₄H₂₄F₂N₂O₃S的分析计算值：C, 62.86; H, 5.27; N, 6.10。实测值：C, 62.57; H, 5.32; N, 5.81。

20

实施例 139

2-(3,4-二氟苯基)-4-(5-甲基己基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

25 按照实施例 135B 的方法，用 5-甲基己基溴化镁取代 3-氟-4-乙烯基苯基溴化镁，制备为油状物的标题化合物(产量：28 mg, 10%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.77 (d, J = 7 Hz, 6H), 0.88 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 1.46 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.75 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9 Hz,

2H)。MS (APCI+) m/z 461 ($M+H$)⁺和(APCI-) m/z 459 ($M-H$)⁻, m/z 495 ($M+Cl$)⁻。

实施例 140

5 2-(3-氯-1-甲基-2E-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 127 的方法, 用 1,3-二氯-1-丁烯取代 3,4-二氟苄基溴, 制备标题化合物(产量: 55 mg, 30%)。M.P. 152-154 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.71 (dt, $J=15$ Hz, 7.5 Hz, 2H), 2.28 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 3H), 4.8 (s, 2H), 4.99 (d, $J=1$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J=1$ Hz, 1H), 5.85 (td, $J=4$ Hz, 1 Hz, 1H), 6.98 (t, $J=9$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J=9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7.28 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.87 (d, $J=9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 434 ($M+H$)⁺。C₂₀H₁₇ClFN₃O₃S 的分析计算值: C, 55.36; H, 3.94; N, 9.68。实测值: C, 54.99; H, 3.83; N, 9.34。

15

实施例 141

2-(2,3,3-三氟-2-丙烯-1-基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 127 的方法, 用实施例 88 中制备的 1-甲基磺酰氧基-2,3,3-三氟-1-丙烯(甲磺酸酯)取代 3,4-二氟苄基溴, 制备标题化合物(产量: 10 mg, 4%)。M.p. 173-175 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.39 (s, 2H), 5.09 (ddd, $J=26$ Hz, $J=3$ Hz, $J=1$ Hz, 2H), 6.98 (t, $J=9$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.78 (d, $J=9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 440 ($M+H$)⁺, MS (FAB, 高分辨率) m/z C₁₉H₁₄F₄N₃O₃S 的分析计算值: 440.0692 ($M+H$)⁺。实测值: 440.0695 ($M+H$)⁺, (0.7 ppm 误差)。

25

实施例 142

2-(1,1,2-三氟-2-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮

从用来制备 2-(2,3,3-三氟-2-丙烯-1-基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-
5 哒嗪酮的相同的反应混合物(实施例 141)中, 分离标题化合物(该标题化合物为 S_N2' 攻击的结果)(产量: 50 mg, 20%)。
M.p. 230-232 °C。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.7 (s, 2H), 5.28 (dd, $J=15$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 5.39 (dd, $J=45$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 6.98 (t, $J=9$ Hz, 2H),
7.19 (dd, $J=9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7.31 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.9 (d, $J=9$ Hz, 2H),
10 7.92 (s, 1H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 的分析
计算值: C, 51.93; H, 2.98; N, 9.56。 实测值: C, 51.88; H, 3.01; N,
9.15。

实施例 143

2-(3,3-二氟-2-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-
15 哒嗪酮

按照实施例 127 的方法, 用 1,3-二溴-1,1-二氟丙烷取代 3,4-二氟
苄基溴, 并使用 5 份相当量的碳酸钾, 制备标题化合物(产量: 220 mg,
65%)。 M.p. 191-194 °C。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.77 (d, $J=$
20 7.5 Hz, 2H), 4.95 (dtd, $J=24$ Hz, 7.5 Hz, 1 Hz, 1H), 7.12 (t, $J=9$ Hz,
2H), 7.23 (dd, $J=9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7.49 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.50 (s, 2H),
7.74 (d, $J=9$ Hz, 2H), 8.1 (s, 1H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。
 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 的分析计算值: C, 54.15; H, 3.34; N, 9.97。 实测值: C,
53.88; H, 3.42; N, 9.76。

25

实施例 144

2-(α -甲基-3-氟苄基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 127 的方法，用 3-氟- α -甲基苄基氟取代 3,4-二氟苄基溴，制备标题化合物(产量：220 mg, 65%)。M.p. 192-194 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.76 (d, 6 Hz, 3H), 6.27 (q, J = 7 Hz, 1H), 7.1 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.72 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 468 (M+H)⁺。C₂₄H₁₉F₂N₃O₃S 的分析计算值：C, 61.66; H, 4.09; N, 8.98。实测值：C, 61.36; H, 3.96; N, 8.86。

实施例 145

2-(1-环己烯基甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 127 的方法，用 1-溴甲基环己烯取代 3,4-二氟苄基溴，制备标题化合物(产量：70 mg, 28%)。M.p. 192-193 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.55 (m, 4H), 1.98 (m, 4H), 4.64 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 7.12 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.72 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 440 (M+H)⁺。C₂₃H₂₂FN₃O₃S 的分析计算值：C, 62.85; H, 5.04; N, 9.56。实测值：C, 62.47; H, 5.23; N, 9.14。

实施例 146

2-(α -甲基-2,3,4-三氟苄基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 127 的方法，用 2,3,4-三氟- α -甲基苄基氟取代 3,4-二氟苄基溴，制备标题化合物(产量：70 mg, 50%)。M.p. 192-194 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.84 (d, J = 6 Hz, 3H), 4.8 (s, 2H), 6.54 (q,

$J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 6.96 (t, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.18 (dd, $J = 9 \text{ Hz}$, 6 Hz, 2H), 7.2 (m 1H), 7.38 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 7.88 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。C₂₄H₁₇F₄N₃O₃S 的分析计算值：C, 57.25; H, 3.4; N, 8.34。实测值：C, 56.84; H, 3.52; N, 7.91。

5

实施例 147

2-(α -甲基-3,5-二氟苄基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(氨基磺酰基)苄基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 127 的方法，用 3,5-二氟- α -甲基苄基氯取代 3,4-二氟苄基溴，制备标题化合物(产量：80 mg, 45%)。M.p. 139-141 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3H), 4.79 (s, 2H), 6.32 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.97 (t, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 7.02 (dd, $J = 6 \text{ Hz}$, 1.5 Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 9 \text{ Hz}$, 6 Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.9 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 486 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。C₂₄H₁₈F₃N₃O₃S 的分析计算值：C, 59.37; H, 3.73; N, 8.65。实测值：C, 59.00; H, 3.70; N, 8.35。

15

实施例 148

2-(α -甲基-3,4-二氟苄基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(氨基磺酰基)苄基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 127 的方法，用 3,4-二氟- α -甲基苄基氯取代 3,4-二氟苄基溴，制备标题化合物(产量：200 mg, 58%)。M.p. 214-215 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.82 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3H), 4.7 (s, 2H), 6.35 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 6.96 (t, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 7.16 (m, 4H), 7.28 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 7.90 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 486 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。C₂₄H₁₈F₃N₃O₃S 的分析计算值：C, 59.37; H, 3.73; N, 8.65。实测值：C, 59.13; H, 3.73; N, 8.54。

25

实施例 149**2-(3-氟苄基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(氨基磺酰基)苄基]-3(2H)-哒嗪酮**

按照实施例 127 的方法，用 3-氟苄基溴取代 3,4-二氟苄基溴，制备标题化合物(产量：160 mg, 61%)。M.p. 220-222 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.37 (s, 2H), 7.12 (t, J= 9 Hz, 2H), 7.22 (m, 5H), 7.39 (m, 5H), 7.73 (d, J= 9 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 454 (M+H)⁺。C₂₃H₁₇F₂N₃O₃S 的分析计算值：C, 60.92; H, 3.77; N, 9.26。实测值：C, 61.06; H, 4.22; N, 8.88。

10

实施例 150**2-(4-氟苄基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(氨基磺酰基)苄基]-3(2H)-哒嗪酮**

按照实施例 127 的方法，用 4-氟苄基溴取代 3,4-二氟苄基溴，制备标题化合物(产量：85 mg, 34%)。M.p. 237-239 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.32 (s, 2H), 7.12 (t, J= 9 Hz, 2H), 7.22 (m, 4H), 7.38 (m, 4H), 7.47 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.72 (d, J= 9 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 454 (M+H)⁺。C₂₃H₁₇F₂N₃O₃S 的分析计算值：C, 60.92; H, 3.77; N, 9.26。实测值：C, 60.61; H, 3.96; N, 8.74。

实施例 151**2-(2,4,6-三氟苄基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(氨基磺酰基)苄基]-3(2H)-哒嗪酮**

按照实施例 127 的方法，用 2,4,6-三氟苄基溴取代 3,4-二氟苄基溴，制备标题化合物(产量：255 mg, 73%)。M.p. 201-203 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.38 (s, 2H), 7.13 (t, J= 9 Hz, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.70 (d, J= 9 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 490 (M+H)⁺。C₂₃H₁₅F₄N₃O₃S 的分析计算值：C, 56.44; H, 3.08; N, 8.58。实测值：C, 56.31; H, 3.09; N, 8.40。

实施例 152

2-(2,4,5-三氟苄基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 127 的方法，用 2,4,5-三氟苄基溴取代 3,4-二氟苄基溴，制备标题化合物(产量：180 mg, 49%)。M.p. 236-238 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.35 (s, 2H), 7.13 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.72 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 490 (M+H)⁺。C₂₃H₁₅F₄N₃O₃S 的分析计算值：C, 56.44; H, 3.08; N, 8.58。实测值：C, 56.38; H, 3.28; N, 8.41。

实施例 153

2-(2,3,4-三氟苄基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 127 的方法，用 2,3,4-三氟苄基溴取代 3,4-二氟苄基溴，制备标题化合物(产量：220 mg, 63%)。M.p. 218-220 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.40 (s, 2H), 7.13 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.39 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.73 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 490 (M+H)⁺。C₂₃H₁₅F₄N₃O₃S 的分析计算值：C, 56.44; H, 3.08; N, 8.58。实测值：C, 56.32; H, 3.24; N, 8.31。

实施例 154

2-(4,4,4-三氟-3-甲基-2E-丁烯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 123 的方法，用 1-溴-3-甲基-4,4,4-三氟-2-丁烯取代 1-溴-3-甲基-2-丁烯，制备标题化合物(产量：160 mg, 48%)。M.p. 155-157 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.00 (s, 3H), 4.8 (s, 2H), 4.96 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.33 (m, 1H), 6.99 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS

(DCI-NH₃) m/z 468 (M+H)⁺。C₂₁H₁₇F₄N₃O₃S 的分析计算值：C, 53.96; H, 3.66; N, 8.98。实测值：C, 53.84; H, 3.51; N, 8.77。

实施例 155

5 2-(4-联苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 4-溴联苯取代 4-碘-1-氟苯，制备标题化合物(产量：0.275 g, 100%)。M.p. 249-251 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 4H), 7.75 (m, 4H), 7.84 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 8.27 (s, 1H)。
10 MS (DCI-NH₃) m/z 497 (M+H)⁺, 514 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₂₁FN₂O₃S 的分析计算值：C, 70.15; H, 4.26; N, 5.64。实测值：C, 69.81; H, 4.42; N, 5.41。

实施例 156

15 2-(4-溴苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 1,4-二溴苯取代 4-碘-1-氟苯，制备标题化合物(产量：0.337 g, 93%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.25 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 499 (M+H)⁺, 518 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₆BrFN₂O₃S·0.75 H₂O 的分析计算值：C, 53.86; H, 3.43; N, 5.46。实测值：C, 53.92; H, 3.16; N, 5.34。

实施例 157

25 2-(4-硝基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 1-碘-4-硝基苯取代 4-碘-1-氟苯，制备标题化合物(产量：0.45 g, 100%)。M.p. 110-116 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 7.17 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 8.03 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.40 (m, 2H)。MS (DCI-NH₃)

m/z 466 (M+H)⁺, 483 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₆FN₃O₅S 的分析计算值：C, 59.35; H, 3.46; N, 9.03。实测值：C, 59.02; H, 3.62; N, 8.82。

实施例 158

5 2-(4-苯氧基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 4-溴二苯基醚取代 4-碘-1-氟苯，制备标题化合物(产量：0.667 g, 22%)。M.p. 118-125 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 7.12 (m, 5H), 7.15-7.33 (m, 4H), 7.46 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.23 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 513 (M+H)⁺。C₂₅H₁₆FN₂O₄S·0.75 H₂O 的分析计算值：C, 66.21; H, 4.31; N, 5.32。实测值：C, 65.98; H, 4.25; N, 5.27。

实施例 159

15 2-(4-叔丁基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 1-溴-4-叔丁基苯取代 4-碘-1-氟苯，制备标题化合物。没有观察到产物。将溶液真空浓缩。将所得的固体溶于 DMF (5 ml) 中，加入 CuI (13.3 mg, 0.07 mmol)。让溶液回流过夜。完成时，将混合物倾至 10% 柠檬酸溶液中，用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤，经硫酸镁干燥并真空浓缩。粗制固体采用快速层析(SiO₂) 纯化，用 5% 乙醚/二氯甲烷洗脱，得到所需产物(产量：0.292 g, 84%)。M.p. 132-136 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.34 (s, 9H), 3.24 (s, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.54 (m, 6H), 7.90 (m, 2H), 8.23 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 477 (M+H)⁺, 494 (M+NH₄)⁺。C₂₇H₂₅FN₂O₃S 的分析计算值：C, 68.05; H, 5.29; N, 5.88。实测值：C, 67.94; H, 5.31; N, 5.67。

实施例 160

2-(4-氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 4-溴-1-氯苯取代 4-碘-1-氟苯，制备标题化合物(产量：0.254 g, 83.5%)。M.p. 214-216 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 8.26 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 455 (M+H)⁺, 472 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₆ClFN₂O₃S 的分析计算值：C, 60.73; H, 3.55; N, 6.16。实测值：C, 60.45; H, 3.41; N, 6.05。

10

实施例 161

2-(3-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 3-溴甲苯取代 4-碘-1-氟苯，制备标题化合物(产量：0.262 g, 83%)。M.p. 213-216 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.39 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 8.22 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 435 (M+H)⁺, 452 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₉FN₂O₃S 的分析计算值：C, 66.35; H, 4.41; N, 6.45。实测值：C, 66.00; H, 4.16; N, 6.23。

实施例 162

2-(3-乙烯基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 3-溴苯乙烯取代 4-碘-1-氟苯，制备标题化合物(产量：0.202 g, 62%)。M.p. 182-183 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3H), 5.35 (d, J=12 Hz, 1H), 5.92 (d, J=15 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 4H), 7.74 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 8.24 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 447 (M+H)⁺, 464 (M+NH₄)⁺。C₂₅H₁₉FN₂O₃S·0.50 H₂O 的分析计算值：C, 65.92; H, 4.42; N, 6.14。实测值：C, 65.86; H, 4.40; N, 6.07。

实施例 163

2-(2-甲酰基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法, 用 2-溴苯甲醛取代 4-碘-1-氟苯, 制备标题化合物(产量: 0.196 g, 60%)。M.p. 234-236 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.64-7.75 (m, 2H), 7.86-7.95 (m, 3H), 8.01 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 10.02 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 449 (M+H)⁺。C₂₄H₁₇FN₂O₄S·0.50 H₂O 的分析计算值: C, 63.01; H, 3.96; N, 6.12。实测值: C, 63.04; H, 3.82; N, 5.88。

实施例 164

2-(2-硝基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法, 用 1-溴-2-硝基苯取代 4-碘-1-氟苯, 制备标题化合物(产量: 0.307 g, 90.8%)。M.p. 236-239 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 7.12-7.27 (m, 4H), 7.56 (m, 2H), 7.7-8.01 (m, 5H), 8.18 (m, 1H), 8.35 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 466 (M+H)⁺, 483 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₆FN₃O₅S·0.25 H₂O 的分析计算值: C, 58.78; H, 3.53; N, 8.94。实测值: C, 58.63; H, 3.54; N, 8.88。

实施例 165

2-(3-氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法, 用 1-溴-3-氯苯取代 4-碘-1-氟苯, 制备标题化合物(产量: 0.255 g, 77%)。M.p. 232-235 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.23 (s, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 4H), 7.66 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.25 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 455 (M+H)⁺, 472 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₆ClFN₂O₃S 的分析计算值: C, 60.73; H, 3.55; N, 6.16。实测值: C, 60.40; H, 3.43; N, 5.98。

实施例 166

2-(3-溴苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 1,3-二溴苯取代 4-碘-1-氟苯，制备标题化合物(产量：0.216 g, 60%)。M.p. 210-212 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.23 (s, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.69 (m, 2H), 7.90 (m, 3H), 8.26 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 499 (M+H)⁺, 519 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₆BrFN₂O₃S 的分析计算值：C, 55.32; H, 3.23; N, 5.61。实测值：C, 55.12; H, 3.12; N, 5.51。

实施例 167

2-(4-氟基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 4-溴苯甲腈取代 4-碘-1-氟苯，制备标题化合物(产量：0.349 g, 100%)。M.p. 273-278 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.88-7.96 (m, 4H), 8.04 (m, 2H), 8.31 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 445 (M+H)⁺。C₂₄H₁₆FN₃O₃S 的分析计算值：C, 64.71; H, 3.62; N, 9.43。实测值：C, 64.50; H, 3.53; N, 9.35。

实施例 168

2-(5-甲基-2-噻吩基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 2-溴-5-甲基噻吩取代 4-碘-1-氟苯，制备标题化合物(产量：0.200 g, 62%)。M.p. 219-224 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.45 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 6.80 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 8.33 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 441 (M+H)⁺, 458 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₁₇FN₂O₃S₂ 的分析计算值：C, 59.99; H, 3.89; N, 6.36。实测值：C, 59.90; H, 3.91; N, 6.26。

实施例 169

2-(3-联苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 3-溴联苯取代 4-碘-1-氟苯，制备标题化合物(产量：0.28 g, 78%)。M.p. 126-134 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.64 (m, 2H), 7.68-7.79 (m, 3H), 7.92 (m, 3H), 8.27 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 497 (M+H)⁺, 514 (M+NH₄)⁺。C₂₉H₂₁FN₂O₃S 的分析计算值：C, 70.15; H, 4.26; N, 5.64。实测值：C, 69.91; H, 4.33; N, 5.74。

实施例 170

2-(3,5-二甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 5-溴-间二甲苯取代 4-碘-1-氟苯，制备标题化合物(产量：0.152 g, 46.5%)。M.p. 130-134 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.34 (s, 6H), 3.23 (s, 3H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 4H), 7.52 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.29 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 449 (M+H)⁺, 466 (M+NH₄)⁺。C₂₅H₂₁FN₂O₃S 的分析计算值：C, 66.95; H, 4.72; N, 6.25。实测值：C, 66.81; H, 4.57; N, 6.07。

实施例 171

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 11 的方法，用 2-苄基-4-(4-氟苯基甲基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮开始，制备 4-(4-氟苯基甲基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(产量：0.3319 g, 83%)。

按照实施例 62 的方法，用 4-(4-氟苯基甲基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-

哒嗪酮，并用 1-溴-3,4-二氟苯取代 4-碘-1-氟苯，制备标题化合物(产
 量：0.085 g, 54%)。M.p. 157-159 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)
 δ 3.30 (s, 3H), 3.88 (bs, 2H), 7.04 (m, 4H), 7.49-7.66 (m, 2H), 7.70 (m,
 2H), 7.81 (m, 1H), 8.12 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 471 (M+H)⁺, 488
 5 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₇F₃N₂O₃S·0.25 H₂O 的分析计算值：C, 60.69; H, 3.71;
 N, 5.84。实测值：C, 6.39; H, 3.76; N, 5.81。

实施例 172

2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

10 按照实施例 62 的方法，用 4-(4-氟苄基甲基)-5-[4-(甲基磺酰基)
 苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
 哒嗪酮，并用 4-溴-2-氯-1-氟苯取代 4-碘-1-氟苯，制备标题化合物(产
 量：0.110 g, 74%)。M.p. 153-156 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)
 δ 3.30 (s, 3H), 3.89 (bs, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.59 (m, 1H), 7.65-7.72
 15 (m, 4H), 8.07 (m, 2H), 8.12 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 487 (M+H)⁺,
 504 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₇ClF₂N₂O₃S·0.25 H₂O 的分析计算值：C, 58.65;
 H, 3.58; N, 5.64。实测值：C, 58.41; H, 3.56; N, 5.36。

实施例 173

2-(2-噻吩基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

20 按照实施例 62 的方法，用 2-溴噻吩取代 1-溴-4-氟苯，制备标题
 化合物(产量：98 mg, 40%)。M.p. 215-217 °C。¹H NMR (300 MHz,
 DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3H), 7.18 (m, J = 9 Hz, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.42 (d,
 2H), 7.75 (d, 1H), 7.93 (d, J = 9 Hz), 8.4 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z
 25 427 (M+H)⁺, 444 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₁₅FN₂O₃S₂ 的分析计算值：C, 59.14;
 H, 3.54; N, 6.57。

实施例 174

2-(4-三氟甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 1-溴-4-三氟甲基苯取代 1-溴-4-氟苯，
5 制备标题化合物(产量：185 mg, 64%)。M.p. 171-173 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3H), 7.18 (t, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.52 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.93 (s, 4H), 8.32 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 489 (M+H)⁺, 506 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₆F₄N₂O₃S 的分析计算值：C, 59.02; H, 3.3; N, 5.74。实测值：C, 58.75; H, 3.35; N, 5.69。

10

实施例 175

2-[4-(1-吡咯基)苯基]-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 1-(4-碘苯基)吡咯取代 1-溴-4-氟苯，制
15 备标题化合物(产量：140 mg, 50%)。M.p. 229-231 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3H), 6.3 (t, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.53 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.75 (s, 4H), 7.91 (t, J = 9 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 486 (M+H)⁺, 504 (M+NH₄)⁺。C₂₇H₂₀FN₃O₃S·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 66.79; H, 4.15; N, 8.65。实
20 测值：C, 65.21; H, 4.29; N, 8.12。

实施例 176

2-(5-氯-2-噻吩基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 1-溴-5-氯噻吩取代 1-溴-4-氟苯，制备
25 标题化合物(产量：225 mg, 93%)。M.p. 190-192 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 7.15 (t, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.5 (d, 4H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 435 (M+H)⁺, 452 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₉FN₂O₃S 的分析计算值：C, 66.35;

H, 4.41; N, 6.45。实测值：C, 66.15; H, 4.37; N, 6.3。

实施例 177

2-(4-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

5 按照实施例 62 的方法，用 1-溴-4-甲基苯取代 1-溴-4-氟苯，制备标题化合物(产量：79 mg, 31%)。M.p. 190-192 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (s, 3H), δ 3.25 (s, 3H), 7.15 (t, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.5 (d, 4H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 435 (M+H)⁺, 452 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₉FN₂O₃S 的分析计算值：C, 66.35; H, 4.41; N, 6.45。实测值：C, 66.15; H, 4.37; N, 6.3。

实施例 178

2-(4-氟苯基)-4-(2-乙基-1-己氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

15 于室温下，向 2-乙基-1-己醇(65 mg, 0.5 mmol)的 THF (15 ml)溶液中加入 NaH (60%油悬浮液) (20 mg, 0.5 mmol)，10 分钟后，加入 2-(4-氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(193 mg, 0.5 mmol)。将所得的混合物于室温下再搅拌 2 小时。混合物用 10% 柠檬酸骤冷，用乙酸乙酯萃取。萃取物用水、盐水洗涤，用硫酸镁干燥，并经层析纯化(硅胶，2:1 己烷-乙酸乙酯)，得到所需产物(产量：140 mg, 60%)。M.p. 120-122 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75 (m, 6H), 1.1 (m, 6H), 1.20 (五重峰, J = 7 Hz, 2H), 1.44 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 4.30 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.89 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 473 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 507 (M+Cl)⁻。C₂₅H₂₉FN₂O₄S·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 62.35; H, 6.27; N, 5.87。实测值：C, 62.22; H, 6.14; N, 6.22。

实施例 179**2-(3-噻吩基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮**

按照实施例 62 的方法，用 3-溴噻吩取代 1-溴-4-氟苯，制备标题化合物(产量：225 mg, 93%)。M.p. 200-202 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3H), 7.15 (t, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.5 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.13 (dd, 1H), 8.25 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 427 (M+H)⁺, 444 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₁₅FN₂O₃S₂ 的分析计算值：C, 55.07; H, 4.07; N, 6.11。实测值：C, 54.63; H, 3.47; N, 6.01。

实施例 180**2-(3,5-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮**

按照实施例 62 的方法，用 3,5-二氟溴代苯取代 1-溴-4-氟苯，制备标题化合物(产量：250 mg, 96%)。M.p. 166-168 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3H), δ 7.15 (t, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (d, J = 9 Hz, 4H), 7.9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.3 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 457 (M+H)⁺, 474 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₅F₃N₂O₃S 的分析计算值：C, 60.13; H, 3.31; N, 6.14。实测值：C, 60.49; H, 3.31; N, 6.03。

实施例 181**2-(2,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮**

按照实施例 62 的方法，用 2,4-二氟溴代苯取代 1-溴-4-氟苯，制备标题化合物(产量：40 mg, 15%)。M.p. 245-247 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.23 (s, 3H), δ 7.15 (t, 2H), 7.3 (t, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 457 (M+H)⁺, 474 (M+NH₄)⁺。C₂₈H₁₅F₃N₂O₃S 的分析计算值：C, 60.52; H, 3.31; N, 6.03。

实施例 182

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 3,4-二氟溴代苯取代 1-溴-4-氟苯，制备标题化合物(产量：170 mg, 70%)。M.p. 109-110 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.23 (s, 3H), δ 7.15 (t, 2H), 7.3 (t, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.59 (m, 4H), 7.83 (m, 1H), 7.9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 457 (M+H)⁺, 474 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₅F₃N₃O₃S 的分析计算值：C, 60.52; H, 3.31; N, 6.14。实测值：C, 60.60; H, 3.48; N, 5.89。

实施例 183

2-(3-呋喃基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 3-溴呋喃取代 1-溴-4-氟苯，制备标题化合物(产量：175 mg, 73%)。M.p. 239-242 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3H), 7.09 (d, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.5 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.8 (t, 1H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.58 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 411 (M+H)⁺, 428 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₁₅FN₂O₄S·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 61.46; H, 3.68; N, 6.83。实测值：C, 59.91; H, 3.54; N, 6.54。

实施例 184

2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 3-氟-4-甲氧基溴苯取代 1-溴-4-氟苯，制备标题化合物(产量：230 mg, 85%)。M.p. 97-101 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.5 (m, 4H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 469 (M+H)⁺, 491 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₈F₂N₂O₄S·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 61.53; H, 3.87; N, 5.98。实测值：C, 61.18; H, 4.01; N, 5.58。

实施例 185**2-(2-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮**

按照实施例 62 的方法，用 2-氟溴苯取代 1-溴-4-氟苯，制备标题化合物(产量：195 mg, 75%)。M.p. 96-103 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.23 (s, 3H), δ 7.15 (t, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.55 (m, 5H), 7.9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 437 (M-H)⁺。C₂₃H₁₆F₂N₂O₃S 的分析计算值：C, 63.01; H, 3.68; N, 6.39。实测值：C, 62.19; H, 4.06; N, 5.99。

实施例 186**2-[4-(氨基磺酰基)苯基]-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮**

按照实施例 62 的方法，用 4-氨基磺酰基-1-溴苯取代 1-溴-4-氟苯，制备标题化合物。M.p. 213-216 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3H), 7.15 (t, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.7 (dd, 2H), 7.91 (t, 4H), 7.98 (d, 2H), 8.3 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 499 (M+H)⁺, 517 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₈FN₃O₅S₂·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 55.30; H, 3.63; N, 8.41。实测值：C, 54.4; H, 3.79; N, 7.78。

实施例 187**2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮**

按照实施例 62 的方法，用 3-氯-4-氟-1-溴苯取代 1-溴-4-氟苯，制备标题化合物(产量：320 mg, 78%)。M.p. 155-157 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.23 (s, 3H), δ 7.15 (t, 2H), 7.3 (t, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.53 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.9 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.27 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 473 (M+H)⁺, 490 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₅ClF₂N₂O₃S 的分析计算值：C, 58.42; H, 3.2; N, 5.92。实测值：C, 58.23; H, 2.87; N, 5.70。

实施例 188

2-(3,5-二氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 3,5-二氯溴代苯取代 1-溴-4-氟苯，制备标题化合物(产量：360 mg, 78%)。M.p. 289-294 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3H), δ 7.15 (t, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.51 (d, J = 9 Hz, 4H), 7.75 (t, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.3 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 490 (M+H)⁺, 507 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₅Cl₂FN₂O₃S·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 56.45; H, 3.09; N, 5.72。实测值：C, 55.36; H, 3.00; N, 5.50。

实施例 189

2-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 1-溴-4-氟-3-甲基苯取代 1-溴-4-氟苯，制备标题化合物(产量：275 mg, 71%)。M.p. 168-170 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.3 (s, 3H), δ 3.25 (s, 3H), 7.15 (t, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.56 (m, 4H), 7.9 (d, 2H), 8.23 (s, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 453 (M+H)⁺, 471 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₈F₂N₂O₃S 的分析计算值：C, 63.71; H, 4.01; N, 6.01。实测值：C, 63.53; H, 4.06; N, 5.92。

实施例 190

2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 4-溴-1-氯-2-氟苯取代 1-溴-4-氟苯，制备标题化合物(产量：220 mg, 80%)。M.p. 102-110 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.23 (s, 3H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.51 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.75-7.87 (m, 2H), 7.91 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 473 (M+H)⁺。

实施例 191

2-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 62 的方法，用 1-溴-4-氯-2-氟苯取代 1-溴-4-氟苯，制备标题化合物(产量：65 mg, 24%)。M.p. 250-260 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.21 (s, 3H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 473 (M+H)⁺。C₂₃H₁₅ClF₂N₂O₃S 的分析计算值：C, 58.41; H, 3.19; N, 5.92。实测值：C, 58.69; H, 3.45; N, 5.78。

实施例 192

2-(1-金刚烷氧羰基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

制备按照实施例 11 的方法制备的 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(200 mg, 0.58 mmol)在二氯甲烷(8 ml)中的溶液并将其搅拌。加入 1-金刚烷基氟代甲酸酯(172 mg, 0.87 mmol)、二甲基氨基吡啶(14 mg, 0.011 mmol)和三乙胺(0.12 ml, 0.87 mmol)。将反应混合物于室温下搅拌过夜。反应混合物用二氯甲烷(50 ml)稀释，用 10% 柠檬酸(50ml)和盐水(50ml)洗涤，经硫酸镁干燥并真空浓缩。所得的粗制残余物用快速层析(SiO₂，用 15:1 二氯甲烷:乙醚洗脱)纯化，得到所需产物(产量：55 mg, 18%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.66 (bs, 6H), 2.25 (bd, 10H), 3.21 (s, 3H), 7.15 (t, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.6 (dd, 2H), 7.88 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 521 (M-H)⁺，C₂₁H₁₅FN₂O₃S₂ 分析计算值：C, 64.35; H, 5.20; N, 5.36。

实施例 193

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

193A. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氯-3(2H)-吡嗪酮

用粘氯酸(51.88 g, 0.307 mol)的乙醇(300 ml)溶液处理 2,2,2-三氟乙基肼(70%的水溶液, 35.0 g, 0.307 mol), 将其回流 5 小时。真空浓缩溶剂。获得的晶体用水洗涤并风干(产量: 50 g, 67.5%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.8 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 264 (M+NH₄)⁺。

193B. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-羟基-3(2H)-吡嗪酮

将 2-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氯-3(2H)-吡嗪酮(15.0 g, 60.7 mmol)和碳酸钾(10 g, 72.4 mmol)与水(500 ml)混合, 并回流下搅拌 6 小时。TLC (1:1:2 二氯甲烷/己烷/乙酸乙酯)显示所有原料耗尽。将反应混合物冷却至室温。用盐酸(15%)将反应混合物的 pH 调至约 4。产物用乙酸乙酯(700 ml)萃取。有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸镁洗涤并过滤。减压浓缩滤液。获得所述羟基化合物为淡棕色固体(产量: 13.1 g, 94%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.92 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.9 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 229 (M+NH₄)⁺。

193C. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-(三氟甲基磺酰氧基)-3(2H)-吡嗪酮

将无水碳酸钠(9.04 g, 85.32 mmol)置于 500 ml 圆底烧瓶中, 加入无水二氯甲烷(200 ml)。将反应混合物于氮气下冷却至 0 °C。将实施例 193B 中制备的卤代羟基吡嗪酮溶于二氯甲烷(100 ml)中, 将其缓慢地加至烧瓶中并搅拌过夜。将反应物缓慢地温至室温。(TLC (2:1 己烷/乙酸乙酯)显示反应完成)。反应物用水骤冷。分离含所述产物的有机相, 用盐水洗涤并经硫酸镁干燥。减压浓缩所得滤液。分离出所述粗制产物, 为深红棕色残余物。用硅胶柱(30:70 乙酸乙酯/戊烷)纯化, 得到标题化合物暗红色残余物(14.3 g, 70%)。¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 4.85 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.9 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 378 (M+H)⁺。

193D. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

5 将实施例 193C 中制备的三氟甲磺酸酯(1.56 g, 4.3 mmol)、4-(甲硫基)苯硼酸(870 mg, 5.16 mmol)、四(三苯基膦)-钨(0) (250 mg, 5% mmol)和三乙胺(1.44 ml, 10.32 mmol)在甲苯中的溶液回流下加热 1 小时。将混合物分配于乙酸乙酯和水之间。乙酸乙酯层用水洗涤, 然后用盐水洗涤, 然后经硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液。残余物经柱层析纯化(硅胶, 92:8 己烷/乙酸乙酯), 得到偶合的中间体浅略呈黄绿色固体(产量: 500 mg, 35%)。M.p. 130-139 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.55 (s, 3H), 4.87 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 335 (M+H)⁺。

15 193E. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 10 的方法, 用实施例 193D 中制备的偶合的中间体取代 2-苄基-4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 440 mg, 81%)。M.p. 221-222 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.33 (s, 3H), 5.10 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 367 (M+H)⁺。

193F. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氯苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

25 将镁屑(500 mg)置于干燥的 250 ml 圆底烧瓶中。于室温氮气下, 加入无水乙醚(20ml), 然后加入氯苄基溴(3 ml)并搅拌。将反应物于 40 °C 加热 2 小时。所有的镁耗尽, 得到浅略呈黄棕色溶液。将实施例 193 E 中制备的 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮溶于干燥的 THF (25 ml)中, 并转移至 Grignard 溶液中。将混合物

加热 3 小时。TLC (2:1 己烷/乙酸乙酯)显示吡嗪酮原料耗尽。)将反应物冷却至室温,用饱和氯化铵溶液骤冷。所述产物用乙酸乙酯(250 ml)萃取,有机层采用饱和氯化铵溶液和盐水洗涤。乙酸乙酯溶液经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液。分离出所述产物,为橙色残余物。用硅胶柱(20:80 乙酸乙酯/戊烷)纯化,得到标题化合物,为淡黄色粉末(产量: 140 mg, 28%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.13 (s, 3H), 4.85 (m, 2H), 6.93 (m, 4H), 7.49 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 441 (M+H)⁺。C₂₀H₁₆F₄N₂O₃S·0.5 H₂O 的分析计算值: C, 53.45; H, 3.81; N, 6.23。实测值: C, 53.45; H, 3.81; N, 6.23。

实施例 194

2-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯氧基甲基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

194A. 2-(4-氟苯基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮

将溶于乙酸(110 ml)中的粘溴酸(5.0 g, 19.4 mol)用 4-氟苯肼·HCl 处理,将多相的混合物于 115 °C 的浴温度回流 15 小时。在反应期间,混合物变为均匀的深红色溶液,冷却至 23 °C 时,形成晶状沉淀。将溶液倾至冰水(1000ml)中并搅拌 20 分钟。将黄/棕色晶体滤出,用额外的冷水洗涤并真空干燥,得到 5.8 g (86%)产物。(J. Het. Chem., 1993, 30, 1501; Heterocycles 1985, 23, 2603)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31-7.41 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 2H), 8.29 (s, 1H)。MS (DCI+) m/z 347 (Br₇₉Br₇₉ M+H)⁺, m/z 349 (Br₇₉Br₈₁ M+H)⁺, m.z 364 (Br₇₉Br₇₉ M+NH₄)⁺, 和 m/z 366 (Br₇₉Br₈₁, M+NH₄)⁺。

194B. 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-吡嗪酮

将以上制备的 2-(4-氟苯基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮(7.18 g, 20.6 mmol)在四氢呋喃(322 ml)中的 23 °C 均质溶液用甲醇(0.843 ml, 20.8

mmol)处理, 5 分钟后用 NaH (0.833 g, 20.8 mmol, 60%油悬浮液)处理。该反应放热数分钟, 然后于 23 °C 继续反应 8 小时(注意: 此时已经完成了数个反应)。反应尚未完成, 因此将温度升至回流再进行 4 小时。反应仍未完成。如上所述在另外的烧瓶中, 用以下量的物质再制备 0.1 份相当量的 NaOMe 溶液: 32 ml 四氢呋喃、0.084 ml 甲醇和 83 mg 60% NaH 油悬浮液。通过注射器将该 NaOMe 溶液加至冷却至 23 °C 的反应混合物中, 然后将温度升至回流 4 小时。反应仍未完成, 因此, 如上所述再制备 0.1 份相当量的 NaOMe 溶液, 将其加入, 使反应物回流。4 小时后, 反应完成。将混合物冷却至 23 °C 并用水稀释至 2000 ml。将形成的黄/白色沉淀滤出, 用额外的水洗涤并真空浓缩, 得到 5.39 g (88%) 产物。(J. Het. Chem., 1988, 25, 1757)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.13 (s, 3H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 2H), 8.22 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 299 (Br₇₉ M+H)⁺和 m/z 301 (Br₈₁ M+H)⁺。

15

194C. 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 6 的方法, 用 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-吡嗪酮取代 2-苄基-4-溴-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮, 并用 4-(甲硫基)-苯硼酸取代 4-氟苯硼酸, 制备标题化合物(产量: 70 mg, 61%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.54 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.35 (dd, J = 9.0, 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 343 (M+H)⁺。

20

194D. 2-(4-氟苯基)-4-甲基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用甲基溴化镁取代环己基氯化镁, 制备标题化合物(产量: 0.83 g, 87%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.25 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 7.17 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.82 (s, 1H)。MS (APCI+)

25

m/z 327 ($M+H$)⁺。

194E. 2-(4-氟苯基)-4-甲基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 10 的方法, 用 2-(4-氟苯基)-4-甲基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 473 mg, 86%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.24 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 7.19 (d, J = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。 MS (APCI+) m/z 359 ($M+H$)⁺和 m/z 376 ($M+NH_4$)⁺。

194F. 2-(4-氟苯基)-4-溴甲基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

向2-(4-氟苯基)-4-甲基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(590 mg, 1.65 mmol)和四氯化碳(24 ml)的均质回流溶液中快速加入 N-溴琥珀酰亚胺(产量:308 mg, 1.73 mmol), 然后加入过氧化苯甲酰(12 mg, 0.05 mmol)。 1 小时后, 该反应仅完成近 50%。加入额外的过氧化苯甲酰(12 mg, 0.05 mmol), 再 1 小时后检查反应。反应仍未完成, 因此再加入过氧化苯甲酰(4 mg, 0.017 mmol)。 30 分钟后, 反应完成。将混合物冷却至 23 °C, 用乙酸乙酯稀释。乙酸酯溶液用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤。该溶液经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。残余物经层析纯化(快速硅胶, 乙酸乙酯/己烷梯度 1:1 至 4:1), 得到所述产物(产量: 530 mg, 74%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.16 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 7.20 (d, J = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。 MS (APCI+) m/z 437 ($M+H$)⁺。

194G. 2-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯氧基甲基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

向以上制备的溶于丙酮(4ml)中的 2-(4-氟苯基)-4-溴甲基-5-[4-(甲

基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(107 mg, 0.246 mmol)和 4-氟苯酚(30.3 mg, 0.270 mmol)溶液中加入粉状碳酸钾(37.3 mg, 0.270 mmol)。将混合物于 23 °C 搅拌 2 小时, 通过 Celite® 垫过滤并真空浓缩。残余物经层析纯化(快速硅胶, 乙酸乙酯/己烷 3:2), 得到所述产物(产量: 83 mg, 72%)。M.p. 65-80 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.12 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 6.78-6.86 (m, 2H), 6.91-7.00 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 469 (M+H)⁺。C₂₄H₁₈F₂N₂O₄S 的分析计算值: C, 61.53; H, 3.87; N, 5.97。实测值: C, 61.22; H, 3.63; N, 5.64。

实施例 195

2-(4-氟苯基)-4-(3-氟苯氧基甲基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 194G 的方法, 用 3-氟苯酚取代 4-氟苯酚, 制备标题化合物(产量: 94 mg, 88%)。M.p. 142-144 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.12 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 6.49-6.56 (m, 1H), 6.60-6.73 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.65-7.75 (m, 4H), 7.93 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 469 (M+H)⁺。C₂₄H₁₈F₂N₂O₄S 的分析计算值: C, 61.53; H, 3.87; N, 5.97。实测值: C, 61.20; H, 3.92; N, 5.86。

实施例 196

2-(4-氟苯基)-4-苯氧基甲基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 294G 的方法, 用苯酚取代 4-氟苯酚, 制备标题化合物(产量: 67 g, 93%)。M.p. 42-75 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.28 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.91-6.99 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.81-7.88 (m, 2H), 8.02-8.08 (m, 2H), 8.21 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 451 (M+H)⁺。

实施例 197

2-(4-氟苯基)-4-(叔丁硫基甲基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

用 NaI (35 mg, 0.233 mmol)处理实施例 194F 中制备的 2-(4-氟苯基)-4-溴甲基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(92.5 mg, 0.212 mmol)在丙酮(2.5 ml)中的 0 °C 溶液, 5 分钟后, 去除冷却浴, 将反应物温至 23 °C。30 分钟后, 完成向 2-(4-氟苯基)-4-碘甲基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(薄层层析, 乙酸乙酯/己烷 4:1)的转化。通过 Celite® 垫滤出 NaBr 和残留的 NaI。加入额外的丙酮(2 ml)和 2-甲基-2-丙硫醇(20.5 mg, 0.227 mmol), 将溶液冷却至 0 °C, 然后加入碳酸银(63mg, 0.227mmol)。5 分钟后, 去除冷却浴, 将溶液温至 23 °C 5 小时。通过 Celite® 过滤反应混合物并真空浓缩。残余物经层析分离(快速硅胶, 乙酸乙酯/己烷梯度 1:1 至 3:2), 得到所述产物(产量: 57 mg, 60%)。M.p. 50 - 70 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (s, 9H), 3.14 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 447 (M+H)⁺。C₂₂H₂₃FN₂O₃S₂ 的分析计算值: C, 59.17; H, 5.19; N, 6.27。实测值: C, 59.48; H, 5.36; N, 5.90。

实施例 198

2-(4-氟苯基)-4-(甲基丙硫基甲基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 197 的方法, 用 2-甲基-1-丙硫醇取代 2-甲醇-2-丙硫醇, 制备标题化合物(产量: 66 mg, 70%)。M.p. 45-60 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.67-1.82 (m, 1H), 2.62 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 7.19 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 2H), 7.62-7.71 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 447 (M+H)⁺。C₂₂H₂₃FN₂O₃S₂ 的分析计算值: C, 59.17; H, 5.19; N, 6.27。实测值: C, 59.35; H, 5.25; N, 6.05。

实施例 199

2-(4-氟苯基)-4-(2-丙氧基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

通过以下反应顺序制备标题化合物。按照实施例 194A 的方法，使粘溴酸和 4-氟苯肼反应，得到 2-(4-氟苯基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮。
5 按照实施例 194B 中所述的方法，用异丙醇取代甲醇，使所述二溴-中间体反应，选择性地于 4 位反应，得到 2-(4-氟苯基)-4-(2-丙氧基)-5-溴-3(2H)-吡嗪酮。

按照实施例 6 的方法，将所述 5-溴化合物偶合至 4-(甲硫基)苯硼酸，得到标题化合物(产量：435 mg, 53.9%)。M.p. 135-137 °C。¹H
10 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (d, J = 6 Hz, 6H), 2.55 (s, 3H), 5.26 (七重峰, J = 6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.95 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 371 (M+H)⁺。

15

实施例 200

2-(4-氟苯基)-4-(2-丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 10 的方法，将实施例 199 中制备的甲基硫化物化合物氧化，得到标题化合物(产量：240 mg, 92%)。M.p. 160-162 °C。¹H
20 NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (d, J = 6 Hz, 6H), 3.41 (s, 3H), 5.41 (m, 1H), 7.48 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 403 (M+H)⁺, 420 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₁₉FN₂O₄S 的分析计算值：C, 59.70; H, 4.73; N, 6.97。实测值：C, 59.40; H, 4.86; N, 6.69。

25

实施例 201

2-(3-氟苯基)-4-(2-丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 199 的方法，在第一步中，用 3-氟苯肼盐酸盐取代 4-氟苯肼盐酸盐，制备 2-(3-氟苯基)-4-(2-丙氧基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-

3(2H)-哒嗪酮。按照实施例 10 的方法，将所得甲基硫化物氧化，得到标题化合物(产量：260 mg, 80%)。M.p. 134-136 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, J = 6 Hz, 6H), 3.13 (s, 3H), 5.48 (七重峰, J = 6 Hz, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.59 (dt, J = 7 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 419 (M+H)⁺, 436 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₁₉ClN₂O₄S 的分析计算值：C, 57.42; H, 4.55; N, 6.70。实测值：C, 57.08; H, 4.59; N, 6.44。

实施例 202

2-(3-氟苯基)-4-(2-丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 199 的方法，在第一步中，用 3-氟苯胼盐酸盐取代 4-氟苯胼盐酸盐，制备所述甲基硫化物中间体。按照实施例 10 的方法，将所得甲基硫化物化合物氧化，得到标题化合物(产量：290 mg, 72%)。M.p. 110-112 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (d, J = 6 Hz, 6H), 3.11 (s, 3H), 5.47 (七重峰, J = 6 Hz, 1H), 7.09-7.18 (m, 1H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.83 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 403 (M+H)⁺, 447 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₁₉FN₂O₄S 的分析计算值：C, 59.70; H, 4.73; N, 6.97。实测值：C, 59.54; H, 4.87; N, 6.70。

实施例 203

2-(3-溴苯基)-4-(2-丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

用 3-溴苯胼盐酸盐取代 4-氟苯胼盐酸盐，按照实施例 199 的方法，制备所述甲基硫化物中间体。按照实施例 10 的方法，将所得甲基硫化物化合物氧化，得到标题化合物(产量：75 mg, 77.6%)。M.p. 130-132 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (d, J = 6 Hz, 6H), 3.15 (s, 3H), 5.48 (七重峰, J = 6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.55 (br d, J = 7 Hz, 1H), 7.65 (br d, J = 7 Hz, 1H), 7.79-7.87 (m, 1H), 7.83 (d, J = 9 Hz,

2H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 465 (M+H)⁺, 480 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₁₉BrN₂O₄S 的分析计算值: C, 51.84; H, 4.10; N, 6.05。实测值: C, 51.95; H, 4.18; N, 5.74。

5

实施例 204

2-(2,5-二氟苯基)-4-(2-丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

用 2,5-二氟苯肼盐酸盐取代 4-氟苯肼盐酸盐, 按照实施例 199 的方法, 制备 2-(2,5-二氟苯基)-4-(2-丙氧基)-5-[4-(甲磺基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮。

10

按照实施例 10 的方法, 将所得甲基硫化物化合物氧化, 得到标题化合物(产量: 390 mg, 90%)。M.p. 161-164 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 3.12 (s, 3H), 5.55 (七重峰, $J = 6$ Hz, 1H), 7.12-7.29 (m, 3H), 7.82 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 421 (M+H)⁺, 438 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₁₈F₂N₂O₄S·0.5 H₂O 的分析计算值: C, 55.94; H, 4.31; N, 6.53。实测值: C, 55.86; H, 4.19; N, 6.38。

15

实施例 205

2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[3-氯-4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

20

通过以下反应顺序制备标题化合物。按照实施例 194A 的方法, 使粘溴酸和 3-氯 4-氟苯肼盐酸盐反应, 得到 2-(3-氯-4-氟苯基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮。按照实施例 194B 中所述的方法, 使所述中间体于 4 位选择性地与异丁醇和碱反应, 得到 2-(4-氟苯基)-4-[1-(2-甲基丙氧基)]-5-溴-3(2H)-吡嗪酮。按照实施例 6 的方法, 将所述 5-溴化合物偶合至实施例 194C 制备的 3-氯-4-(甲磺基)苯硼酸, 产生中间体甲基硫化物。按照实施例 10 的方法, 将所述硫化物化合物氧化为目标砜(产量: 810 mg, 83.8%)。M.p. 142-144 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

25

0.90 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1.95 (七重峰, $J = 6$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 4.37 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.75 (dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.10 (t, $J = 9$ Hz, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 469 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 486 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

5

实施例 206

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[3-甲基-4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

206A. 2-甲基硫代茴香醚

10 制备 2-溴硫代茴香醚(10.53 g, 52 mmol)在四氢呋喃(173 ml)中的溶液,并冷却至-78 °C。缓慢地沿反应容器的内壁加入正丁基锂(21.8 ml, 54.5 mmol, 2.5 M 己烷中的溶液)。将所得的淡黄色溶液搅拌 30 分钟,然后沿反应容器内壁缓慢加入用四氢呋喃(6ml)稀释的甲基碘(8.10 g, 57.1 mmol)。再将混合物于-78 °C 搅拌 30 分钟。去除冷却浴,将混合物搅拌 1 小时。将溶液冷却至 0 °C,加入饱和氯化铵水溶液。所得的溶液用乙酸乙酯萃取数次,合并的乙酸酯层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。残余物经层析分离(快速硅胶,乙酸乙酯/己烷 1:19),得到所述产物(产量: 6.74 g, 94%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.34 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 7.02-7.09 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 3H)。

15

206B. 4-溴-2-甲基硫代茴香醚

20 向 2-溴硫代茴香醚(0.50 g, 3.57 mmol)在二氯甲烷(40 ml)中的 0 °C 溶液中加入粉状 Fe (20 mg, 0.36 mmol),然后滴加溴(0.58 g, 3.54 mmol)。30 分钟后,原料已耗尽(薄层层析,己烷)。加入 NaHSO_3 溶液将过量的溴骤冷并搅拌数分钟。分离二氯甲烷层,水相用额外的二氯甲烷萃取。合并的二氯甲烷溶液经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。所得的油状物经层析分离(快速硅胶,乙酸乙酯/己烷 1:49),得到所述产物(产量: 0.74 g, 96%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.30 (s, 3H),

25

2.45 (s, 3H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H)。

206C. 3-甲基-4-(甲硫基)苯硼酸

按照实施例 1 的方法, 用 4-溴-2-(甲硫基)茴香醚取代 4-溴硫代茴香醚, 制备 3-甲基-4-(甲硫基)苯硼酸(产量: 5.3 g, 67%)。M.p. 208-210。 ^1H NMR 2.28 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)。

206D. 2-(3,4-二氟苯基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 194A 的方法, 用 3,4-二氟苯胍盐酸盐取代 4-氟苯胍盐酸盐, 制备标题化合物(产量: 39 g, 78%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.30 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 382 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

206E. 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 194B 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 15 mg, 88%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.14 (s, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.24 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 317 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 334 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

206F. 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[3-甲基-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 6 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-吡嗪酮取代 2-苄基-4-溴-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮, 并用 3-甲基-4-(甲硫基)苯硼酸取代 4-氟苯硼酸, 制备标题化合物(产量: 2.0 g, 85%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.39 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.92 (s,

1H)。MS (APCI+) m/z 375 (M+H)⁺。

206G. 2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[3-甲基-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

5 按照实施例 228 的方法，用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[3-甲基-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，并用 4-氟苯基溴化镁取代环己基氯化镁，制备 2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[3-甲基-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(产量：330 mg, 56%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.24 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 6.90-7.03 (m, 6H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 8.02 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 439 (M+H)⁺。

10

206H. 2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[3-甲基-4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

15 按照实施例 10 的方法，用 2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[3-甲基-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物(产量：251 mg, 82%)。M.p. 80-100 °C。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.59 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 7.13-7.34 (m, 5H), 7.45 (s, 1H), 7.52-7.69 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.90 (m, 1H), 8.27 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 471 (M+H)⁺和 m/z 488 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₇F₃N₂O₃S 的分析计算值：C, 61.27; H, 3.64; N, 5.95。实测值：C, 61.53; H, 3.92; N, 5.67。

20

实施例 207

25 2-(3-氯苯基)-4-(4-氟苯氧基甲基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

207A. 2-(3-氯苯基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 194A 的方法，用 3-氯苯胼盐酸盐取代 4-氟苯胼盐酸

盐，制备标题化合物(产量：24.8 g, 88%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53-7.57 (m, 3H), 7.67-7.70 (m, 1H), 8.29 (s, 1H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 和 m/z 382 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

5 207B. 2-(3-氯苯基)-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 194B 的方法，用 2-(3-氯苯基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物(产量：12.4 g, 95%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.21 (s, 3H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.28 (s, 1H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 317 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 和 m/z 334 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

10

207C. 2-(3-氯苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 6 的方法，用 2-(3-氯苯基)-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-吡嗪酮取代 2-苄基-4-溴-5-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮，并且用 4-(甲硫基)-苯硼酸取代 4-氟苯硼酸，制备标题化合物(产量：3.3 g, 68%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.54 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.50-7.64 (m, 5H), 7.73-7.77 (m, 1H), 8.18 (s, 1H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 359 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

15

20 207D. 2-(3-氯苯基)-4-甲基-5-[3-甲基-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 228 的方法，用 2-(3-氯苯基)-4-甲氧基-5-[3-甲基-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，并且用 4-氟苯基溴化镁取代环己基氯化镁，制备 2-(3-氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[3-甲基-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(产量：180 mg, 94%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.25 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 7.28-7.45 (m, 6H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.82 (s, 1H)。 MS (APCI+) m/z 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 和 m/z 360 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

25

207E. 2-(3-氯苯基)-4-甲基-5-[4-(甲基磺酰基苯基)-3(2H)-哒嗪酮]

按照实施例 10 的方法, 用 2-(3-氯苯基)-4-甲基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 制备标题化合物(产量: 125 mg, 67%)。M.P. 164-168 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.23 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 343 (M+H)⁺和 m/z 360 (M+NH₄)⁺。

207F. 2-(3-氯苯基)-4-溴甲基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 194F 的方法, 用 2-(3-氯苯基)-4-甲基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 制备 2-(3-氯苯基)-4-溴甲基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(产量: 90 mg, 99%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.13 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.66 (ddd, J = 2.4, 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.76-7.78 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 453 (M+H)⁺和 m/z 470 (M+NH₄)⁺。

207G. 2-(3-氯苯基)-4-(4-氟苯氧基甲基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 194G 的方法, 用 2-(3-氯苯基)-4-溴甲基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-溴甲基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 制备标题化合物(产量: 30 mg, 31%)。M.p. 50-80 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.11 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 6.78 - 6.85 (m, 2H), 6.91-6.99 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.64 (ddd, J = 7.5, 1.9, 1.9 Hz, 1H), 7.71-7.77 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 485 (M+H)⁺。

实施例 208

2-(3-氯苯基)-4-(苯甲酰氧基甲基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 207 的方法，用苯甲酸取代 4-氯苯酚，制备标题化合物(产量：33 mg, 34%)。M.p. 50-70 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.00 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 7.36-7.48 (m, 4H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.61-7.68 (m, 3H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 495 (M+H)⁺。

实施例 209

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-甲基丁基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 193 的方法，用 1-溴-4-甲基戊烷取代 4-氯苄基溴，制备标题化合物(产量：80 mg, 19%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.81 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 1.3-1.6 (m, 3H), 2.52 (m, 2H), 3.14 (3 H, s), 4.85 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.1 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 403 (M+H)⁺。C₁₈H₂₁F₃N₂O₃S·0.25 H₂O 的分析计算值：C, 53.12; H, 5.32; N, 6.88。实测值：C, 52.90; H, 5.14; N, 6.43。

实施例 210

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

210A. 硼酸的制备:

将 2-氟甲苯-5-溴(6 g, 31.7 mmol)溶于干燥的 THF (50 ml)中，并在氮气下冷却至-78 °C。用干燥的注射器缓慢加入正丁基锂(14 ml, 2.5 M 的 THF 溶液)。出现浑浊。将反应物于-78 °C 搅拌 40 分钟。在搅拌下缓慢加入硼酸三异丙酯(22 ml, 95 mmol)。让反应物温至室温。再继续搅拌 2 小时。形成淡黄色浑浊溶液。(TLC (1:2 乙酸乙酯/己烷))显示原

料消失。加入 10% NaOH 水溶液(200 ml)将反应物骤冷。搅拌 45 分钟后,加入 10%柠檬酸溶液(300 ml)至 pH 约为 5.0。产物用乙酸乙酯(500 ml)萃取。有机相用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液,得到白色固体(产量: 4.1 g, 84%)。

5

210B. Suzuki 偶合:

在氮气下,将实施例 210A 中制备的硼酸(231 mg, 1.5 mmol)、2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(500 mg, 1.36 mmol)、四-(三苯基膦)-钯(0) (47 mg, 0.041 mmol)和 CsF (413 mg, 2.72 mmol)在 DMF (20 ml)中回流下搅拌 5 小时。TLC (1:1 己烷/乙酸乙酯)显示所有原料耗尽。真空去除挥发物。使残余物分配于水和乙酸乙酯之间。有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液。获得灰白色粉末(产量: 275 mg, 46%)。M.p. 88-91 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 旋转异构体混合物) δ 2.2, 2.25 (2d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.05, 3.09 (2 s, 3H), 4.78-4.92 (m, 2H), 6.61-6.8 (m, 1H), 6.82-6.98 (m, 1H), 7.35 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.86-8.09 (m, 4H)。MS (DCI-NH₃) m/z 441 (M+H)⁺。C₂₀H₁₆F₄N₂O₃S·0.5 H₂O 的分析计算值: C, 53.45; H, 3.81; N, 6.23。实测值: C, 53.17; H, 3.65; N, 5.88。

10
15

实施例 211

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

20

25

将 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮 (150 mg, 0.409 mmol) (实施例 193E)溶于无水 DME (8 ml)中,在 CsF (150 mg, 0.98 mmol)和四(三苯基膦)-钯(0) (17.38 mg, 0.015 mmol)存在下,与 3,5-二甲基苯硼酸一起加热至回流。冷却至室温后,反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯(100 ml)萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并真空蒸发。化合物在硅胶柱上层析,用 30%乙酸乙酯的戊烷溶

液洗脱，得到标题化合物(产量：110 mg, 58%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.08 (s, 3H), 4.88 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 1.5 Hz, 9 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 496 (M+NH₄)⁺。C₁₉H₁₃Cl₂F₃N₂O₃S 的分析计算值：C, 47.81; H, 2.75; N, 5.87。实测值：C, 47.77; H, 2.75; N, 5.65。

实施例 212

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-乙氧基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 211 的方法，用 3-乙氧基苯硼酸取代 3,5-二甲基苯硼酸，制备标题化合物(产量：155 mg, 86%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.90 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.88 (q, J = 9 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 1.5 Hz, 9 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 470 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₁₉Cl₂F₃N₂O₄S 的分析计算值：C, 55.75; H, 4.23; N, 6.19。实测值：C, 55.62; H, 4.30; N, 5.99。

实施例 213

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-三氟甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 211 的方法，用 4-(三氟甲基)苯硼酸取代 3,4-二甲基苯硼酸，制备标题化合物(产量：85 mg, 44%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.08 (s, 3H), 4.90 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 9 Hz, 4H), 7.58 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 9 Hz, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 494 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₁₄F₆N₂O₃S 的分析计算值：C, 50.42; H, 2.96; N, 5.88。实测值：C, 50.20; H, 3.02; N, 5.70。

实施例 214

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-硝基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 211 的方法, 用 3-硝基苯硼酸取代 3,4-二甲基苯硼酸, 制备标题化合物(产量: 40 mg, 22%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.05 (s, 3H), 4.92 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 9$ Hz, 4H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 471 ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.5$ EtOAc 的分析计算值: C, 50.70; H, 3.64; N, 8.44。实测值: C, 50.61; H, 3.58; N, 8.53。

实施例 215

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 211 的方法, 用 2-甲基苯硼酸取代 3,4-二甲基苯硼酸, 制备标题化合物(产量: 45 mg, 27%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.05, 2.12 (2s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.75-5.05 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.03-7.25 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 9$ Hz, 4H), 7.85 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 440 ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 的分析计算值: C, 55.10; H, 4.27; N, 6.42。实测值: C, 55.17; H, 4.18; N, 6.10。

实施例 216

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-乙烯基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 211 的方法, 用 4-乙烯基苯硼酸取代 3,4-二甲基苯硼酸, 制备标题化合物(产量: 56 mg, 32%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.06, 3.08 (2s, 3H), 4.78-4.95 (m, 2H), 5.30 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 5.65, 5.75

(2d, $J = 18$ Hz, 1H), 6.58-6.92 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 6H), 7.75-8.08 (m, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 452 ($M+NH_4$)⁺。C₂₁H₁₇F₃N₂O₃S 的分析计算值：C, 58.06; H, 3.94; N, 6.45。实测值：C, 57.82; H, 4.01; N, 6.09。

5

实施例 217

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-[3-(三氟甲基)苯基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

10

按照实施例 211 的方法，用 3-三氟甲基苯硼酸取代 3,4-二甲基苯硼酸，制备标题化合物(产量：120 mg, 63%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.03, 3.08 (2s, 3H), 4.75-4.98 (m, 2H), 7.30-7.60 (m, 6H), 7.75-8.10 (m, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 494 ($M+NH_4$)⁺。C₂₀H₁₄F₆N₂O₃S 的分析计算值：C, 50.42; H, 2.96; N, 5.88。实测值：C, 50.38; H, 2.97; N, 5.74。

15

实施例 218

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

20

按照实施例 211 的方法，用 3-氟-4-甲氧基苯硼酸取代 3,4-二甲基苯硼酸，制备标题化合物(产量：32 mg, 18%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.05, 3.09 (2s, 3H), 3.85, 3.87 (2s, 3H), 4.78-4.90 (m, 2H), 6.60-7.10 (m, 3H), 7.30-8.15 (m, 5H)。MS (DCI-NH₃) m/z 474 ($M+NH_4$)⁺。C₂₀H₁₆F₄N₂O₄S·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 51.61; H, 3.68; N, 6.01。实测值：C, 51.52; H, 3.65; N, 5.93。

25

实施例 219

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-氟-4-甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 211 的方法，用 3-氟-4-甲基苯硼酸取代 3,4-二甲基苯

硼酸，制备标题化合物(产量： 58 mg, 33%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.21, 2.25 (2d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 3.50, 3.55 (2s, 3H), 4.75-4.95 (m, 2H), 6.56-7.15 (m, 3H), 7.30-8.10 (m, 5H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 458 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值： C, 53.45; H, 3.81; N, 6.23。 实测值： C, 53.14; H, 3.80; N, 5.97。

实施例 220

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 211 的方法，用 3,5-二氟-4-甲氧基苯硼酸取代 3,4-二甲氧基苯硼酸，制备标题化合物。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.9, 3.1 (2s, 3H), 3.92, 4.01 (2s, 3H), 4.78-4.95 (m, 2H), 6.25-6.80 (m, 1H), 7.30-7.5 (m, 2H), 7.7-8.15 (m, 4H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 492 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 的分析计算值： C, 50.64; H, 3.19; N, 5.90。 实测值： C, 50.542; H, 3.41; N, 5.67。

实施例 221

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(1,3-二氢-1-氧代-5-异苯并呋喃基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将 6-溴(2-苯并[c]呋喃酮)(300 mg, 1.40 mmol, Teppema 等 *Recl. Trav. Chim. Pays-Bays*, 1923, 42, 47)和六甲基二锡(326 μl , 1.55 mmol)溶于甲苯(5 ml)中，用氮气流脱气 5 分钟，用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (79 mg)处理，并回流下加热 1 小时。将反应物冷却，直接在 Biotage 40S 柱(用己烷-TEA 400:1 预处理，然后用己烷冲洗)上层析纯化，用 4:1 己烷-乙酸乙酯洗脱。将产物流分混合并蒸发，得到中间体 6-(三甲基锡)(2-苯并[c]呋喃酮)(产量： 362 mg, 87%)。

将以上制备的锡试剂(180 mg, 0.61 mmol)和实施例 193E 中制备的 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氟-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(223mg,

0.61mmol)溶于干燥的甲苯(10 ml)中,用氮气流脱气 5 分钟,用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (34 mg)处理,并回流下加热 1 天。将反应物冷却,直接在 Biotage 40S 柱上层析纯化,用 4:1 己烷-乙酸乙酯洗脱。将产物流分合并并蒸发,得到 9:1 比例的标题化合物和 4-(1,3-二氢-1-氧代-6 异苯并呋喃基)-异构体。以试图去除次要的异构体的进一步操作(即层析,从乙酸乙酯/己烷中再结晶)失败(产量: 176 mg, 62%)。M.p. 237-239 °C。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.07 (s, 3H), 4.91 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 5.30 (s, 2H, 主要异构体), 5.33 (s, 2 H, 次要异构体), 7.20 (dd, $J = 1\text{H}$, 7Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.79 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 482 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 的分析计算值: C, 54.31; H, 3.26; N, 6.03。实测值: C, 54.15; H, 3.12; N, 5.76。

实施例 222

15 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙烯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将按照实施例 193E 的方法制备的 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(200 mg, 0.546 mmol)在 THF (27 ml)中的悬浮液冷却至-78 °C。加入异丙烯基溴化镁(2.8 ml, 0.5 M THF 溶液, Aldrich)溶液。将反应物温至室温,并搅拌 30 分钟。通过加入饱和氯化铵溶液于 0 °C 骤冷反应物,并将反应物分配于乙酸乙酯和另外的氯化铵溶液之间。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到略呈红色的褐色固体。将所述粗制物质溶于二氯甲烷中,并吸附于硅胶(2 g)上。减压去除溶剂,将吸附的硅胶铺在 Extract-Clean Cartridge[®] (Alltech, 装柱: 5 g 硅胶)上,用己烷/丙酮阶式梯度(step)洗脱该柱,所述阶式梯度由 40 ml 以下混合物组成: 己烷、8:1 己烷/丙酮、4:1、2:1 和 1:1。将含所需产物的流分合并、浓缩,并用 HPLC (Technikrom Kromasil 60-5sil 柱, 20 mm $\times$ 25 cm)进一步纯化。该柱用由 30%乙酸乙酯/己烷至 100%乙酸乙酯的线性梯度以 10 ml/min 洗

脱 50 分钟。将含标题产物的流分合并并减压浓缩, 得到淡黄色固体(产量: 99.3 mg, 49%)。M.p. 192-195 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, 2H, J = 17.4 Hz), 5.23 (br s, 1H), 4.84 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 373 (M+H)⁺, m/z 390 (M+NH₄)⁺。C₁₆H₁₅F₃N₂O₃S 的分析计算值: C, 51.61; H, 4.06; N, 7.52。实测值: C, 51.72; H, 4.24; N, 7.35。

实施例 223

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丁烯-2-基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 222 的方法, 用 1-甲基-1-丙烯基溴化镁取代异丙烯基溴化镁, 制备所述产物, 得到几何异构体的混合物(约 3:1 的比率), 为灰白色固体(产量: 44.8 mg, 21%)。M.p. 175-180 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 18.0 Hz, 1.5H), 8.01 (d, J = 18.0 Hz, 0.5 H), 7.29 (s, 0.75 H), 7.28 (s, 0.25H), 7.56 (d, J = 17.4 Hz, 1.5H), 7.51 (d, J = 17.4 Hz, 0.5H), 5.55 (m, 0.75H), 5.33 (m, 0.25H), 5.86 (q, J = 17.4 Hz, 2H), 3.12 (s, 2.25H), 3.11 (s, 0.75H), 2.88 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 1.27 (m, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 387 (M+H)⁺, m/z 404 (M+NH₄)⁺, m/z 421 (M+2NH₄-H)⁺。C₁₇H₁₇F₃N₂O₃S 的分析计算值: C, 52.85; H, 4.43; N, 7.25。实测值: C, 53.16; H, 4.68; N, 6.92。

实施例 224

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮
224A. 3-氟苄基溴化镁

将 3-氟苄基溴(613 μl, 5 mmol)和二溴乙烷(10 μl)顺序滴加至烘箱干燥的烧瓶中, 烧瓶中含有小片镁条(134 mg, 5.5 mmol)和乙醚(12 ml)。注意到放出气体, 然后温和回流所述醚。将反应物搅拌至气体放出停止, 并且大多数镁条溶解。在下一步反应中直接使用所得的 3-氟

苄基溴化镁淡黄色溶液。

224B. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮

5 将按照实施例 193E 的方法制备的 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氟-5-[4-(
甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(200 mg, 0.546 mmol)在 THF (10 ml)
中的悬浮液冷却至 0 °C。加入以上制备的 3-氟苄基溴化镁(4.0 ml, 约
0.42 M 乙醚溶液)。将反应物于 0 °C 搅拌 3 小时, 通过加入饱和氯化铵
溶液将其骤冷, 将其分配于乙酸乙酯和另外的氯化铵溶液之间。有机
10 层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩, 得到黄色油状物。
将所述粗制物质溶于二氯甲烷中, 并吸附于硅胶(2 g)上。减压去除溶
剂, 将吸附的硅胶铺在 Extract-Clean Cartridge[®] (Alltech, 装柱: 10 g
硅胶)上, 用己烷/丙酮阶式梯度洗脱该柱, 所述阶式梯度由 60 ml 以下
混合物组成: 己烷、8:1 己烷/丙酮、4:1、2:1 和 1:1。将含所需产物
15 的流分合并、浓缩, 并用 HPLC (Technikrom Kromasil 60-5 sil 二氧化
硅柱, 20 mm × 25 cm)进一步纯化。该柱用由 30%乙酸乙酯/己烷至
100%乙酸乙酯的线性梯度以 10 ml/min 洗脱 50 分钟。将含标题产物的
流分合并并减压浓缩, 得到淡黄色固体(产量: 130.9 mg, 54%)。M.p.
58-62 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.73
20 (s, 1H), 7.47 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.76 (br d,
J = 15.6 Hz, 1H), 6.68 (br d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.86 (q, J = 17.4 Hz, 2H),
3.93 (s, 2H), 3.12 (s, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 441 (M+H)⁺, m/z 458
(M+NH₄)⁺, m/z 475 (M+2NH₄-H)⁺。C₂₀H₁₆F₄N₂O₃S 的分析计算值: C,
54.54; H, 3.66; N, 6.36。实测值: C, 54.52; H, 3.81; N, 6.17。

25

实施例 225

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(1-环己烯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

225A. 三氟甲磺酸 1-环己烯酯

5 将正丁基锂(2.5 M 己烷溶液, 2.20 ml, 5.50 mmol)于-78 °C加至二异丙胺(0.77 ml, 5.50 mmol)的 THF (20 ml)溶液中。将所得的淡黄色溶液温至 0 °C 30 分钟, 然后冷却至-78 °C。加入环己酮(0.52 ml, 5.0 mmol), 将几乎无色的溶液温至 0 °C 1 小时。加入固体 N-苯基三氟甲磺酰亚胺(1.79 g, 5.5 mmol)。将溶液于室温下搅拌 12 小时。然后将反应混合物分配于乙醚和饱和碳酸氢钠溶液之间。乙醚层用水和盐水顺序洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。粗制物质经快速层析纯化(20:1 己烷/乙酸乙酯), 得到所述三氟甲磺酸酯淡黄色油状物(产量: 0.73 g, 64%)。

15 225B. 1-环己烯基三甲基锡

 通过使氮气通过溶液, 将按照实施例 225A 的方法制备的 1-三氟甲磺酸 1-环己烯酯(412 mg, 1.79 mmol)和 LiCl (390 mg, 8.95 mmol)的 THF (9 ml)溶液去氧。加入六甲基二锡(339 μ l, 1.61 mmol)和四(三苯基膦)钯(0) (414 mg, 0.36 mmol), 将反应物于回流下加热 12 小时。将反应物冷却至室温, 将其分配于乙醚和饱和碳酸氢钠溶液之间。乙醚层用水和盐水顺序洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将所述粗制物质溶于己烷(1 ml)中, 上样至已经用 10%三乙胺的己烷溶液润湿的 Extract-Clean Cartridge[®] (Alltech, 装柱: 10 g 硅胶)上。用己烷洗脱该柱, 将含所述三氟甲磺酸酯的流分合并、减压浓缩, 得到 1-环己烯基三甲基锡透明油状物(产量: 150 mg, 34%)。

225C. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(1-环己烯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将按照实施例 225B 的方法制备的 1-环己烯基三甲基锡(150 mg, 0.61 mmol)和按照实施例 193E 的方法制备的 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(172 mg, 0.47 mmol)在无水 N-甲基吡咯烷酮(1 ml)中的溶液用氮气去氧。加入二氯双(三苯基膦)钯(II) (6.6 mg, 0.009 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II) (7.7 mg, 0.009 mmol), 将反应物于 80 °C 加热 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 并分配于乙醚和水之间。乙醚用另外两份水和盐水顺序洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将所述粗制物质溶于丙酮中, 并吸附于硅胶(1 g)上。减压去除溶剂, 将吸附的硅胶铺在 Extract-Clean Cartridge[®] (Alltech, 装柱: 10 g 硅胶)上, 用己烷/丙酮阶式梯度洗脱该柱, 所述阶式梯度由以下混合物组成: 己烷(60 ml)、8:1 己烷/丙酮(80 ml)、4:1 己烷/丙酮(150 ml)。将含所需产物的流分合并、浓缩, 并用 HPLC (Technikrom Kromasil 60-5 sil 二氧化硅柱, 20 mm × 25 cm)进一步纯化。该柱用由 30% 乙酸乙酯/己烷至 100% 乙酸乙酯的线性梯度以 10 ml/min 洗脱 50 分钟。将含标题产物的流分合并并减压浓缩, 得到淡黄色泡沫状物(产量: 95.0 mg, 49%)。M.p. 75-81 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 5.51 (br s, 1H), 4.83 (br q, J = 16.2 Hz, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.18 (br, 2H), 1.96 br, 2H), 1.70-1.50 (m, 4H)。MS (DCI-NH₃) m/z 413 (M+H)⁺, m/z 430 (M+NH₄)⁺, m/z 447 (M+2NH₄-H)⁺。C₁₉H₁₉F₃N₂O₃S 的分析计算值: C, 55.33; H, 4.64; N, 6.79。实测值: C, 55.53; N, 4.71; N, 6.55。

实施例 226

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-甲基丁基)-5-[3-氟-4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮226A. 3-氟-4-(甲硫基)苯硼酸

5 按照实施例 1 的方法, 用 4-溴-3-氟硫代茴香醚取代 4-溴硫代茴香醚, 制备 3-氟-4-(甲硫基)苯硼酸。

226B. 2-苄基-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-吡嗪酮

10 按照实施例 83B 的方法, 用 2-苄基-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮, 并用甲醇取代异丙醇, 制备 2-苄基-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-吡嗪酮。

226C. 2-苄基-4-甲氧基-5-[4-(3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

15 按照实施例 83C 的方法, 将 3-氟-4-(甲硫基)苯硼酸和 2-苄基-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-吡嗪酮偶合, 得到 2-苄基-4-甲氧基-5-[3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮黄色固体(产量: 4.98 g, 91%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.39-7.21 (m, 7H), 5.34 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 357 (M+H)⁺, m/z 374 (M+NH₄)⁺。

226D. 3-甲基丁基溴化镁

20 向含小片镁条(134 mg, 5.5 mmol)的烘箱干燥的烧瓶中加入乙醚(12 ml)。滴加 1-溴-3-甲基丁烷(600 μl, 5 mmol), 然后滴加二溴乙烷(10 μl)。反应需要于温和回流下加热, 然后观察到气体放出。将反应物回流 3 小时, 并冷却至室温。在下一步反应中使用 3-甲基丁基溴化镁的浅灰色溶液。

226E. 2-苄基-4-(3-甲基丁基)-5-[3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将按照实施例 226C 的方法制备的 2-苄基-4-甲氧基-5-[3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(500 mg, 1.40 mmol)在 THF (20 ml)中的溶液冷却至-78 °C。滴加在实施例 226D 中制备的 3-甲基丁基溴化镁(5 ml, 1.96 mmol)。加入完成时, 将反应混合物置于冰浴中。2.5 小时后, 通过加入饱和氯化铵溶液将反应物骤冷。将粗制反应混合物分配于乙酸乙酯和另外的氯化铵溶液之间。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到黄色油状物(产量: 550 mg, 99%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.39-7.25 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 2.57-2.49 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.62-1.36 (m, 3H), 0.83 (d, 6H, J = 12.0 Hz)。MS (DCI-NH₃) m/z 397 (M+H)⁺, m/z 414 (M+NH₄)⁺, MS (DCI-NH₃) m/z 397 (M+H)⁺, m/z 414 (M+NH₄)⁺。

226F. 4-(3-甲基丁基)-5-[3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 11 的方法, 将按照实施例 226E 的方法制备的 2-苄基-4-(3-甲基丁基)-5-[3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(550 mg, 1.39 mmol)去苄基化, 得到 4-(3-甲基丁基)-5-[3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 为淡黄色固体(产量: 375 mg, 88%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H, J = 16.2, 16.2 Hz), 7.11-6.98 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.65-1.37 (m, 3H), 0.83 (d, 6H, J = 12.0 Hz)。MS (DCI-NH₃) m/z 307 (M+H)⁺, m/z 324 (M+NH₄)⁺, MS (DCI-NH₃) m/z 307 (M+H)⁺, m/z 324 (M+NH₄)⁺。

226G. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-甲基丁基)-5-[3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 20 的方法, 将按照实施例 226F 的方法制备的 4-(3-甲基丁基)-5-[3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(375 mg, 1.23 mmol)烷基化, 得到 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-甲基丁基)-5-[3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮。

基]-3(2H)-哒嗪酮,为澄清油状物(产量: 331 mg, 69%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H, $J = 16.8, 16.8$ Hz), 7.11-6.98 (m, 2H), 4.82 (dd, 2H, $J = 17.4, 17.4$ Hz), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.61-1.32 (m, 3H), 0.85 (d, 6H, $J = 12.0$ Hz)。 MS (DCI- NH_3) m/z 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, m/z 406 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 MS (DCI- NH_3) m/z 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, m/z 406 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

226H. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-甲基丁基)-5-[3-氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 5 的方法, 仅用一份相当量的 MCPBA, 将在实施例 226G 中制备的 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-甲基丁基)-5-[3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(331 mg, 0.85 mmol)氧化, 得到 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-甲基丁基)-5-[3-氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 为灰白色固体(产量: 240 mg, 69%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (dd, 1H, $J = 15.0, 15.0$ Hz), 7.67 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H, $J = 17.4, 3.0$ Hz), 7.11 (dd, 1H, $J = 18.6, 3.0$ Hz), 4.84 (dd, 2H, $J = 17.4, 17.4$ Hz), 2.91 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 1.60-1.35 (m, 3H), 0.57 (d, 6H, $J = 12.0$ Hz)。 MS (DCI- NH_3) m/z 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, m/z 422 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 MS (DCI- NH_3) m/z 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, m/z 422 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

226I. 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-甲基丁基)-5-[3-氟-4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 68 的方法, 将在实施例 226H 中制备的 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-甲基丁基)-5-[3-氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(240 mg, 0.594 mmol)转化为磺酰胺, 得到标题化合物白色固体(产量: 109 mg, 44%)。 M.p. 153-156 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (dd, 1H, $J = 15.0, 15.0$ Hz), 7.74 (s, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 5.14 (br s, 2H), 4.83 (q, $J = 18.0$ Hz, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.41 (m, 2H),

0.85 (d, $J = 12.6$ Hz, 6H)。MS (ESI(-)) m/z 420 (M-H)⁻。C₁₇H₁₉F₄N₃O₃S 的分析计算值：C, 48.45; H, 4.54; N, 9.97。实测值：C, 48.24; H, 4.56; N, 9.80。

5

实施例 227

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-苄基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

通过于 0 °C 将 1.0 M 苄基氯化镁的乙醚溶液(0.53 ml, 0.53 mmol) 加至按照实例 193E 的方法制备的 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(150 mg, 0.41 mmol)的 THF (20 ml)溶液中、然后在 2 小时内让混合物温至室温，制备标题化合物。经水溶液处理后，将粗制的物质经柱层析纯化(硅胶, 65:35 己烷/乙酸乙酯)，从乙酸乙酯/己烷中结晶，得到白色的结晶产物(产量：74 mg, 43%)。M.p. 112-114 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.12 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.85 (q, $J = 12$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J = 7.5$ Hz, 3 Hz, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 423 (M+H)⁺。C₂₀H₁₇F₃N₂O₃S 的分析计算值：C, 56.86; H, 4.05; N, 6.63。实测值：C, 56.60; H, 4.13; N, 6.57。

15

实施例 228

2-(4-氟苯基)-4-环己基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将实施例 194C 中制备的 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(200 mg, 0.51 mmol)的 THF (8 ml)溶液冷却至-78 °C，用 2 M 环己基氯化镁的乙醚溶液(0.31 ml, 0.7 mmol)处理。将反应混合物于-78 °C 搅拌 2 小时，然后通过去除冷却浴温至室温。于室温下搅拌 2 小时，将水(50 ml)加至反应混合物中，用乙酸乙酯(50 ml)萃取。有机层经硫酸镁干燥并真空浓缩。所得的甲基硫化物化合物经快速层析纯化(SiO₂, 用 9:1 己烷:乙酸乙酯洗脱)，得到所需产物(产量：128 mg, 69%)。MS (DCI-NH₃) m/z 395 (M+H)⁺, 412 (M+NH₄)⁺。

25

将以上制备的甲基硫化物化合物(122 mg, 0.3 mmol)的二氯甲烷(10 ml)溶液于 0 °C 用 $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ (0.3 ml, 1 mmol) 处理。反应在 2 小时内完成。反应混合物用二氯甲烷稀释, 分别用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。所得的粗制残余物经快速层析纯化(SiO_2 , 用 1:1 己烷:乙酸乙酯洗脱), 得到所需产物(产量: 110 mg, 93%)。M.p. 231-233 °C。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.1 (m, 3H), 1.6 (m, 6H), 2.15 (m, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.73 (dd, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.1 (d, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 427 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 444 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0.75 \text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 64.77; H, 5.44; N, 6.57。实测值: C, 62.86; H, 5.53; N, 5.78。

10

实施例 229

2-(4-氟苯基)-4-(甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用对甲苯基溴化镁取代环己基氯化镁, 制备标题化合物(产量: 90 mg, 39%)。M.p. 242-244 °C。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.25 (s, 2H), δ 3.25 (s, 3H), 7.1 (t, 4H), 7.35 (t, 2H), 7.5 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 7.7 (dd, 2H), 7.9 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 8.2 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 452 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 66.34; H, 4.41; N, 6.45。实测值: C, 64.61; H, 4.57; N, 6.10。

20

实施例 230

2-(4-氟苯基)-4-苄基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用苄基溴化镁取代环己基氯化镁, 制备标题化合物(产量: 179 mg, 81%)。M.p. 180-182 °C。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.3 (s, 3H), 7.0 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.35 (t, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.72 (d, 2H), 8.05 (m, 3H)。MS (DCI- NH_3) m/z 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 452 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 66.34; H, 4.41; N, 6.45。实测值: C, 64.48; H, 4.17; N, 6.36。

25

实施例 231

2-(4-氟苯基)-4-(苯基乙炔基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用苯基乙炔溴化镁取代环己基氯化镁, 制备标题化合物(产量: 150 mg, 55.5%)。M.p. 203-204 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.3 (s, 3H), 7.4 (d, 8H), 7.7 (m, 2H), 8.16 (m, 4H), 8.35 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 435 (M+H)⁺, 452 (M+NH₄)⁺。C₂₅H₁₇FN₂O₃S 的分析计算值: C, 67.56; H, 3.86; N, 6.30。实测值: C, 67.63; H, 3.86; N, 6.30。

实施例 232

2-(3,4-二氟苯基)-4-环己基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮开始, 制备标题化合物(产量: 245 mg, 80%)。M.p. 80-83 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.1 (m, 3H), 1.6 (m, 6H), 2.15 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.1 (d, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 445 (M+H)⁺, 462 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₂₂F₂N₂O₃S 的分析计算值: C, 62.15; H, 4.99; N, 6.30。实测值: C, 62.65; H, 5.25; N, 5.97。

实施例 233

2-(3,4-二氟苯基)-4-苄基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮开始, 并用苄基溴化镁取代环己基氯化镁, 制备标题化合物(产量: 206 mg, 66%)。M.p. 166-168 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.3 (s, 3H), 3.9 (s, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.12 (s, 1H)。MS (DCI-

NH_3) m/z 453 $(\text{M}+\text{H})^+$, 470 $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 的分析计算值: C, 63.71; H, 4.01; N, 6.19。实测值: C, 63.53; H, 4.33; N, 5.76。

实施例 234

5 2-(3,4-二氟苯基)-4-(甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮开始, 并用环己基氯化镁取代对甲苯基溴化镁, 制备标题化合物(产量: 140 mg, 56%)。 M.p. 190-192 °C。 ^1H
10 NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.28 (s, 2H), δ 3.25 (s, 3H), 7.1 (s, 4H), 7.5 (m, 4H), 7.89 (m, 3H), 8.05 (d, 2H), 8.23 (s, 1H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 453 $(\text{M}+\text{H})^+$, 470 $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ 。 $\text{C}_{24}\text{F}_2\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 的分析计算值: C, 63.71; H, 4.01; N, 6.19。实测值: C, 63.69; H, 4.29; N, 5.96。

15 实施例 235

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮开始, 并用 4-氟-3-甲基苯溴化镁取代环己基氯化镁, 制备标题化合物(产量: 180 mg, 72.5%)。 M.p. 166-168 °C。 ^1H
20 NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.15 (s, 3H), δ 3.25 (s, 3H), 7.01 (m, H), 7.25 (d, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.9 (m, 3H), 8.26 (s, 2H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 471 $(\text{M}+\text{H})^+$, 488 $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ 。 $\text{C}_{24}\text{F}_3\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 的分析计算值: C, 61.27; H, 3.64; N, 5.95。实测值: C, 61.47; H, 3.84; N, 5.67。
25

实施例 236

2-(3,4-二氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-4-乙烯基-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮开始, 并用乙烯基溴化镁取代环己基氯化镁, 制备标题化合物(产量: 85 mg, 31.8%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.15 (s, 3H), δ 3.3 (s, 3H), 5.7 (dd, 1H), 6.4 (dd, 1H), 6.7 (dd, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.8 (m, 3H), 8.1 (s, 3H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 406 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

10

实施例 237

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-噻吩基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮开始, 并用 2-噻吩基溴化镁取代环己基氯化镁, 制备标题化合物(产量: 66 mg, 28%)。 M.p. 189-191 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.3 (s, 3H), 6.95 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.7 (m, 5H), 7.85 (m, 1H), 8.03 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H)。 MS (DCI- NH_3) m/z 445 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 462 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 56.75; H, 3.17; N, 6.30。实测值: C, 56.92, H, 3.92, N, 5.79。

20

实施例 238

2-(3,4-二氟苯基)-4-(1-丙炔基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮开始, 并用甲基乙炔溴化镁取代环己基氯化镁, 制备标题化合物(产量: 65 mg, 24%)。 M.p. 149-150 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.1 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.65 (m, 1H),

25

7.8 (m, 1H), 8.1 (m, 4H), 8.3 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 463 (M+H)⁺, 480 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₁₄F₂N₂O₃S·0.25 H₂O 的分析计算值: C, 59.94; H, 3.52; N, 7.00。实测值: C, 59.49; H, 3.63; N, 6.34。

5

实施例 239

2-(3,4-二氟苯基)-4-叔丁基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲磺基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮开始, 并用叔丁基溴化镁取代环己基氯化镁, 制备标题化合物(产量: 60 mg, 24%)。M.p. 158-161 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (s, 9H), 3.3 (s, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.75 (m, 4H), 8.02 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 419 (M+H)⁺, 436 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₂₀F₂N₂O₃S 的分析计算值: C, 60.27 H, 4.82; N, 6.69。实测值: C, 60.15; H, 5.10; N, 6.39。

15

实施例 240

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-环己基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用实施例 193E 中制备的 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲磺基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮开始, 制备标题化合物(产量: 120 mg, 53%)。M.p. 215-218 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.1 (tt, J = 9 Hz, J = 4.5 Hz, 2H), 1.25 (tt, J = 9 Hz, 4.5 Hz, 1H), 1.49 (d, J=12Hz, 2H), 1.63 (d, J=12Hz, 1H), 1.75 (dt, J=12Hz, 3Hz, 2H), 2.21 (qd, J = 9 Hz, 4.5 Hz, 2H), 2.51 (tt, J = 12 Hz, 3 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 4.83 (q, J = 12 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.6 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 415 (M+H)⁺。C₁₉H₂₁F₃N₂O₃S 的分析计算值: C, 55.06; H, 5.1; N, 6.75。实测值: C, 55.08; H, 5.10; H, 6.70。

25

实施例 241

2-(3-氯苯基)-4-(3-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-咪嗪酮

按照实施例 228 的方法，由实施例 331 中制备的 2-(3-氯苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-咪嗪酮开始，并用 3-氟苄基氯化镁取代环己基氯化镁，制备 2-(3-氯苯基)-4-(3-氟苄基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-咪嗪酮，得到所述甲基硫化物化合物。

按照实施例 10 的方法，将所述甲基硫化物化合物氧化，得到标题化合物(产量：180 mg, 55%)。M.p. 142-143 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.14 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.75 (br d, J = 9 Hz, 1H), 6.82 (br d, J = 9 Hz, 1H), 6.88 (br t, J = 9 Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.54 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.63 (dt, J = 9 Hz, 2 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 469 (M+H)⁺, 486 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₈ClF₂N₂O₃S·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 60.38; H, 3.88; N, 5.87。实测值：C, 60.62; H, 3.89; N, 5.82。

实施例 242

2-(4-氟苯基)-4-(3-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-咪嗪酮

按照实施例 228 的方法，由实施例 194C 中制备的 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-咪嗪酮开始，并用 3-氟苄基氯化镁取代环己基氯化镁，制备 2-(4-氟苯基)-4-(3-氟苄基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-咪嗪酮，得到所述甲基硫化物化合物。

按照实施例 10 的方法，将所述甲基硫化物化合物氧化，得到标题化合物(产量：450 mg, 66.8%)。M.p. 176-178 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.14 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.75 (br d, J = 9 Hz, 1H), 6.82 (br d, J = 9 Hz, 1H), 6.88 (br t, J = 9 Hz, 1H), 7.14-7.23 (m, 3H), 7.54 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.67 (dt, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 516 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₉F₂N₂O₃S·H₂O 的分析计算值：C, 61.28; H, 4.04; N, 5.96。实测值：C, 61.24; H, 4.09; N,

5.77。

实施例 243

2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

5 按照实施例 228 的方法，用实施例 206E 中制备的 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮开始，用 3-氟苄基氯化镁取代环己基氯化镁，制备 2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氟苄基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，得到所述甲基硫化物化合物。

按照实例 10 的方法，将所述甲基硫化物化合物氧化，制备标题
10 化合物(产量：390 mg, 68%)。M.p. 161-163 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.14 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.74 (br d, J = 9 Hz, 1H), 6.82 (br d, J = 9 Hz, 1H), 6.89 (br t, J = 9 Hz, 1H), 7.15-7.33 (m, 2H), 7.48-7.57 (m, 1H), 7.53 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 471 (M+H)⁺, 488 (M+NH₄)⁺。
15 C₂₄H₁₇F₃N₂O₃S·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 60.13; H, 3.65; N, 5.85。实测值：C, 60.08; H, 3.81; N, 5.54。

实施例 244

2-(3-氟苯基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

20 按照实施例 228 的方法，由实施例 207B 中制备的 2-(3-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮开始，并用 4-氟-3-甲基苯基溴化镁取代环己基氯化镁，制备 2-(3-氟苯基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，得到所述甲基硫化物化合物。

25 按照实施例 10 的方法，将所述甲基硫化物化合物氧化，得到标题化合物(产量：620 mg, 57%)。M.p. 228-230 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.20 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 6.83-6.93 (m, 2H), 7.19 (br d, J = 9 Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.65 (dt, J = 7 Hz,

3 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H)。
MS (DCI-NH₃) m/z 469 (M+H)⁺, 486 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₈ClFN₂O₃S 的分析计算值：C, 61.54; H, 3.85; N, 5.99。实测值：C, 61.39; H, 3.84; N, 5.82。

5

实施例 245

2-(4-氟苯基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 228 的方法，由实施例 194C 中制备的 2-(4-氟苯基)-
10 4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮开始，并用 4-氟-3-甲基苯基
溴化镁取代环己基氯化镁，制备 2-(4-氟苯基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-
[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，得到所述甲基硫化物化合物。

按照实施例 10 的方法，将所述甲基硫化物化合物氧化，得到标
题化合物(产量：590 mg, 74.4%)。M.p. 245-247 °C。¹H NMR (300
15 MHz, CDCl₃) δ 2.01 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 6.87 (m, 2H), 7.21 (m, 3H),
7.41 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.97 (s,
1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 453 (M+H)⁺, 470 (M+NH₄)⁺。
C₂₄H₁₈F₂N₂O₃S·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 62.47; H, 3.90; N, 6.08。实
测值：C, 62.11; H, 4.11; N, 5.81。

20

实施例 246

2-(3-氯-4-氟苯基)-4-环己基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮 246A. 2-(3-氯-4-氟苯基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 194A 的方法，用 3-氯-4-氟苯肼·HCl 取代 4-氟苯肼
25 ·HCl，制备标题化合物(产量：9.1 g, 9%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
7.22 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 9 Hz, 3Hz, 1H),
7.94 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 383 (M+H)⁺, 400 (M+NH₄)⁺。

246B. 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 194B 的方法, 用 2-(3-氯-4-氟苯基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 5.6 g, 84%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 4.32 (s, 3H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.64-7.74 (m, 1H), 7.94 (d, J = 9 Hz, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 335 (M+H)⁺, 352 (M+NH₄)⁺。

246C. 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 6 的方法, 用 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-吡嗪酮取代 2-苄基-5-甲氧基-4-溴-3(2H)-吡嗪酮开始, 并用 3-甲基-4-(甲硫基)苯硼酸取代 4-氟苯硼酸, 制备标题化合物(产量: 3.2 g, 63%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.53 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 7.25 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 377 (M+H)⁺, 394 (M+NH₄)⁺。

246D. 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-环己基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮开始, 用环己基氯化镁处理所述甲氧基-硫化物化合物, 制备标题化合物, 得到所述环己基硫化物化合物。

246E. 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-环己基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 10 的方法, 将所述甲基硫化物化合物氧化, 得到标题化合物(产量: 150 mg, 53%)。M.p. 180-181 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.02-1.36 (m, 2H), 1.49-1.68 (m, 4H), 1.75 (br d, J = 12 Hz, 2H), 2.28 (dq, J = 12 Hz, 3 Hz, 2H), 2.57 (tt, J = 12 Hz, 3 Hz, 1H),

3.17 (s, 3H), 7.25 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9 Hz, 2H)。
MS (DCI-NH₃) m/z 461 (M+H)⁺, 478 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₂₂ClFN₂O₃S 的分析计算值：C, 60.01; H, 4.78; N, 6.09。实测值：C, 59.85; H, 4.97; N, 5.79。

实施例 247

2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)- 哒嗪酮

按照实施例 228 的方法，由按照实施例 246D 制备的 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮开始，并用 4-氟-3-甲基苯基溴化镁取代环己基氯化镁，制备 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮，得到所述甲基硫化物化合物。

按照实施例 10 的方法，将所述甲基硫化物化合物氧化，得到标题化合物(产量：118 mg, 53.7%)。M.p. 207-208 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.21 (br s, 3H), 3.08 (s, 3H), 6.81-6.93 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 2H), 7.41 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 487 (M+H)⁺, 504 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₇ClF₂N₂O₃S·0.25 H₂O 的分析计算值：C, 58.75; H, 3.52; N, 5.72。实测值：C, 58.74; H, 3.60; N, 5.32。

实施例 248

2-(3-氯-4-氟苯基)-4-苄基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)- 哒嗪酮

按照实施例 228 的方法，由实施例 246D 中制备的 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮开始，并用苄基氯化镁取代环己基氯化镁，制备 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-苄基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮，得到所述甲基硫化物化合物。

按照实施例 10 的方法，将所述甲基硫化物化合物氧化，得到标题化合物(产量：110 mg, 38.4%)。M.p. 164-165 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.11 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.17-7.28 (m, 4H), 7.53 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 6 Hz, 3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 473 (M+H)⁺, 490 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₈ClFN₂O₃S 的分析计算值：C, 61.54; H, 3.85; N, 5.99。实测值：C, 61.40; H, 3.82; N, 5.54。

实施例 249

10 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-噻嗪酮

按照实施例 228 的方法，由实施例 246D 中制备的 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-噻嗪酮开始，并用 3-氟苄基氯化镁取代环己基氯化镁，制备 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-氟苄基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-噻嗪酮，得到所述甲基硫化物化合物。

15 按照实施例 10 的方法，将所述甲基硫化物化合物氧化，得到标题化合物(产量：33 mg, 15%)。M.p. 101-103 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.15 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.73 (br d, J = 9 Hz, 1H), 6.81 (br d, J = 9 Hz, 1H), 6.88 (br t, J = 9 Hz, 1H), 7.15-7.28 (m, 2H), 7.51 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.53 (ddd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 6 Hz, 3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 487 (M+H)⁺, 504 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₇ClF₂N₂O₃S 的分析计算值：C, 58.75; H, 3.52; N, 5.62。实测值：C, 58.50; H, 3.65; N, 5.29。

实施例 250

25 2-(4-氟苯基)-4-(3-氯-4-甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-噻嗪酮

按照实施例 228 的方法，由实施例 194C 中制备的 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-噻嗪酮开始，并用 3-氯-4-甲基-苯

基溴化镁取代环己基氯化镁，制备 2-(4-氟苯基)-4-(3-氟-4-甲基苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，得到所述甲基硫化物化合物。

按照实施例 10 的方法，将所述甲基硫化物化合物氧化，得到标题化合物(产量：540 mg, 73%)。M.p. 245-248 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.22 (br s, 3H), 3.05 (s, 3H), 6.83 (dd, J = 9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 9 Hz, 1H) 7.18 (t, J 9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 452 (M+H)⁺, 470 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₈F₂N₂O₃S 的分析计算值：C, 63.86; H, 3.99; N, 6.21。实测值：C, 63.49; H, 4.13; N, 5.98。

实施例 251

2-(3-氟-4-氟苯基)-4-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-5-[4-(甲磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 228 的方法，由实施例 246D 中制备的 2-(3-氟-4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮开始，并用 3,5-二氟-4-甲氧基苯基溴化镁取代环己基氯化镁，制备 2-(3-氟-4-氟苯基)-4-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，得到所述甲基硫化物化合物。

按照实施例 10 的方法，将所述甲基硫化物化合物氧化，得到标题化合物(产量：590 mg, 65.7%)。M.p. 195-197 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.10 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 6.81 (br d, J = 9 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.43 (d, J=9Hz, 2H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.83 (br d, J=9Hz, 1H), 7.98 (d, J=9Hz, 2H), 7.98 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 487 (M+H)⁺, 504 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₆ClF₃N₂O₃S·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 54.44; H, 3.12; N, 5.30。实测值：C, 54.50; H, 3.12; N, 5.15。

实施例 252

2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-[3-氯-4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 228 的方法, 由实施例 246D 中制备的 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲磺基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮开始, 并用 1-(3-甲基丁基)溴化镁取代环己基氯化镁, 制备 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-[4-(甲磺基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 得到所述甲基硫化物化合物。

按照实施例 10 的方法, 将所述甲基硫化物化合物氧化, 得到标题化合物(产量: 425 mg, 54.4%)。M.p. 102-104 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (d, J = 9 Hz, 6H), 1.41-1.62 (m, 1H), 2.50-2.63 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 7.22-7.38 (m, 3H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.80 (br d, J = 6 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 9 Hz, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 467 (M+H)⁺, 484 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₁ClF₂N₂O₃S 的分析计算值: C, 56.65; H, 4.51; N, 6.01。实测值: C, 56.25; H, 4.49; N, 6.06。

实施例 253

2-(4-氟苯基)-4-(3-氟苄基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 69B 的方法, 用一份相当量的间氯过苯甲酸将来自实施例 242 的甲基硫化物中间体氧化为所述甲基亚砷, 得到所述亚磺酰基化合物。

按照实施例 68 的方法, 将所述亚砷转化为标题磺酰胺(产量: 120 mg, 31%)。M.p. 199-202 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (s, 2H), 6.85 (br t, J = 9 Hz, 2H), 6.99 (br t, J = 9 Hz, 1H), 7.26 (q, J = 7 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.62-7.71 (m, 4H), 7.95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 454 (M+H)⁺, 471 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₇F₂N₃O₃S 的分析计算值: C, 60.86; H, 3.75; N, 9.27。实测值: C, 60.99; H, 3.76; N, 9.02。

实施例 254

2-(3,4-二氟苯基)-4-(苯基乙炔基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 232 的方法，用苯基乙炔基溴化镁取代氯化物，制备
5 标题化合物(产量：195 mg, 61%)。M.p. 211-213 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 (m, 5H), 7.65 (m, 2H), 8.18 (t, 4H), 8.4 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 463(M+H)⁺, 480 (M+NH₄)⁺。C₂₅H₁₆F₂N₂O₃S 的分析计算值：C, 64.56; H, 3.49; N, 6.06。实测值：C, 64.49; H, 3.68; N, 5.86。

10

实施例 255

2-(3,4-二氟苯基)-4-(3,4-二氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

用镁屑(19.4 mg, 0.81 mmol)处理乙醚(10 ml)中的 3,4-二氟苄基溴
15 (0.1 ml, 0.8 mmol)，将反应混合物回流 1 小时。将反应混合物冷却，并于 -78 °C 加至 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲磺基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(0.25 g, 0.7 mmol)的 THF (10 ml)溶液中。于室温下将反应混合物搅拌 18 小时。将水(50 ml)加至反应混合物中，用乙酸乙酯(50 ml)萃取。有机层经硫酸镁干燥并真空浓缩。所得的粗制残余物经快速层析
20 纯化(SiO₂, 用 9:1 己烷:乙酸乙酯洗脱)，得到 120 mg 所需产物和一些原料。

于 0 °C，用 CH₃CO₃H (0.3 ml, 1 mmol)处理二氯甲烷(10 ml)中的上述甲磺基化合物(120 mg, 0.3 mmol)。反应在 2 小时内完成。用二氯甲烷稀释反应混合物，分别用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。所得的粗制
25 残余物经快速层析纯化(SiO₂, 用 1:1 己烷:乙酸乙酯洗脱)，得到所需产物(产量：44 mg, 13%)。M.p. 177-179 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.3 (s, 3H), 3.9 (s, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.6 (m, 7H), 8.15 (m, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 489 (M+H)⁺, 506

$(M+NH_4)^+$ 。C₂₄H₁₆F₄N₂O₃S·0.25 H₂O的分析计算值：C, 59.01; H, 3.30; N, 5.74。实测值：C, 58.16; H, 3.56; N, 4.51。

实施例 256

5 2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 233 的方法，用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，并用 1-溴-3-甲基丁烷取代 3,4-二氟苄基溴，
10 制备标题化合物(产量：198 mg, 48%)。M.p. 55-58 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75 (d, 6H), 1.4, (m, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.75 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 433 (M+H)⁺, 450 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₂F₂N₂O₃S·0.25 H₂O的分析计算值：C, 61.10; H, 5.13; N, 6.48。实测值：C, 61.09; H, 5.23; N, 6.36。

实施例 257

20 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 233 的方法，由 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮开始，并用 1-溴-3-甲基丁烷取代 3,4-二氟苄基溴，制备标题化合物(产量：256 mg, 88%)。M.p. 55-58 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75 (d, 6H), 1.4, (m, 3H), 2.48 (m, 2H),
25 3.3 (s, 3H), 7.62 (m, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 449 (M+H)⁺, 466 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₂FN₂O₃SCl·0.25 H₂O的分析计算值：C, 58.86; H, 4.94; N, 6.24。实测值：C, 59.23; H, 5.12; N, 6.00。

实施例 258

2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-[3-氟-4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)- 哒嗪酮

按照实施例 233 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(3-氟-4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 并用 1-溴-3-甲基丁烷取代 3,4-二氟苄基溴, 制备标题化合物(产量: 100 mg, 20%)。M.p. 119-121 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75 (d, 6H), 1.4, (m, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.81 (m, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 451 (M+H)⁺, 468 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₁F₃N₂O₃S 的分析计算值: C, 58.66; H, 4.7; N, 6.22。

实施例 259

2-[4-氟-3-(甲硫基)苯基]-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)- 哒嗪酮

于室温下, 用硫代甲醇钠(51 mg, 0.7 mmol)处理 2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(315 mg, 0.69 mmol)的 DMF (10 ml)的搅拌溶液。将反应混合物于室温下搅拌 3.15 小时。将反应物倾至水(75 ml)中, 将其萃取至乙酸乙酯中。有机层用盐水洗涤 2 次, 经硫酸镁干燥并真空浓缩。所得的粗制残余物用快速层析纯化(SiO₂, 用 15:1 二氯甲烷.乙醚洗脱), 得到所需产物(产量: 30 mg, 8%)。M.p. 105-107 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.55 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), δ 7.15 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.55 (m, 5H), 7.9 (d, 2H), 8.25 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 485 (M+H)⁺, 502 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₈F₂N₂O₃S₂ 的分析计算值: C, 59.49; H, 3.74; N, 5.78。

实施例 260

2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮:

260A. 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

由 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮开始，并
5 按照实施例 69B 中的步骤将所述硫化物氧化，制备标题化合物。

260B. 双(4-(5-(2-苄基-4-(4-氟苯基)-3(2H)-吡嗪酮)苯基)二硫化物

将 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮
(1.0 g, 2.39 mmol)在三氟乙酸酐(10 ml, 70.8 mmol)中的多相溶液回流
10 下快速搅拌 2 小时，其浴温度为 40-43 °C。将反应溶液冷却至 23 °C，
真空浓缩并与甲苯(2 × 5-7ml)共沸。将所得的黄/橙色油状物冷却至 0
°C，在快速搅拌下，沿反应容器的内壁缓慢加入甲醇/三乙胺(1:1, 6
ml)。将亮红色-橙色溶液于 0 °C 搅拌 10 分钟，去除冷却浴，将反应混
合物再搅拌 1.5 小时，同时将其温至 23 °C。将混合物冷却回 0 °C，缓
慢加入饱和氯化铵溶液(200 ml)，然后加入足够的 1 M HCl 水溶液将溶
15 液调至 pH 1-2。去除冷却浴，将溶液搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯萃
取。乙酸乙酯溶液用水和盐水洗涤，真空浓缩。所得的黄色/棕色油状
物(0.89 g)主要为所述一硫化物和所需二硫化物的混合物。随后于 23
°C 快速搅拌苯(100 ml)中的一部分所述粗制反应混合物(360mg)和 I₂
20 (648 mg, 2.55 mmol) 30 分钟，完成一硫化物向二硫化物的转化。(Chem.
Pharm. Bull., 1992, 40, 2842)。用 0.1 M Na₂S₂O₃ 溶液处理混合物，以消
耗过量的碘。该溶液用乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯层经硫酸镁干燥，过
滤并真空浓缩。将残余物溶于二氯甲烷/己烷中并真空浓缩，得到所述
产物(产量: 347 mg, 90%部分转化)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ
25 5.38 (s, 4H), 6.91 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.11-
7.20 (m, 4H), 7.28-7.39 (m, 10H), 7.54 (dd, J = 6.9, 1.5 Hz, 4H), 7.83 (s,
2H)。

260C. 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(三氟甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮:

将双[4-{5-[2-苄基-4-(4-氟苯基)-3(2H)-哒嗪酮]}苯基]-二硫化物
(140 mg, 0.181 mmol)、三氟乙酸钾(55 mg, 0.361 mmol)和四氢噻吩砒
(1.5 ml)的快速搅拌混合物浸入 180 °C 的预加热的油浴中。将油浴加热
5 以将温度升至 210 °C, 从首次浸入 10 分钟后, 从油浴中迅速取出反应
烧瓶。在反应期间, 混合物由无色多相变为深血红色均相。冷却至 23
°C 后, 混合物用乙酸乙酯萃取, 用 1 M HCl、水和盐水洗涤。乙酸乙
酯溶液经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。残余物经层析分离(快速硅
胶, 乙酸乙酯/己烷 1:4), 得到所述产物(产量: 17 mg, 41%)。

10 (Tetrahedron Lett., 1996, 37, 9057)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.41
(s, 2H), 6.94 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 2H), 7.11-7.20 (m, 4H), 7.31-7.42 (m,
3H), 7.52-7.61 (m, 4H), 7.86 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 457 (M+H)⁺和
m/z 474 (M+NH₄)⁺。

15 260D. 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮:

使 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(三氟甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(100
mg, 0.219 mmol)、3-氯过苯甲酸(380 mg, 1.3 mmol, 57-86%)和二氯甲
烷(5 ml)的溶液于 55 °C 的浴温度回流。1.75 小时、3.5 小时、5 小时
和 6 小时后, 反应尚未完成, 每次加入额外的 3-氯过苯甲酸(380 mg, 1.3
20 mmol, 57-86%)。7.75 小时后反应完成, 将混合物冷却至 23 °C 并真空
浓缩。残余物用乙酸乙酯稀释, 小心地与亚硫酸氢钠溶液一起振摇数
分钟, 3 次, 以消耗过量的 3-氯过苯甲酸。随后用饱和碳酸钠溶液(3
×)、水和盐水洗涤乙酸乙酯溶液, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。
残余物经层析分离(快速硅胶, 乙酸乙酯/二氯甲烷/己烷 1:2:7), 得到产
25 物(产量: 93 mg, 87%)。(J. Med. Chem., 1990, 33, 2569)。M.p. 80-115
°C。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.36 (s, 2H), 7.11 (dd, J = 9.0, 9.0
Hz, 2H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.29-7.46 (m, 5H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H),
8.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 489 (M+H)⁺和

m/z 506 ($M+NH_4$)⁺。C₂₄H₁₆F₄N₂O₃S 的分析计算值：C, 59.02; H, 3.30; N, 5.74。实测值：C, 59.30; H, 3.48; N, 5.59。

实施例 261

5 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,2-二甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将按照实施例 193E 的方法制备的 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(150 mg, 0.41 mmol)和新戊醇(43mg, 0.49mmol)溶于 DMF (2 ml)中, 在振摇下加入 NaH (25 mg, 0.62 mmol, 10 60%矿物油溶液), 静置过夜。用饱和氯化铵溶液将反应混合物小心地骤冷, 用乙酸乙酯稀释, 用 1 N HCl 萃取两次, 然后用水萃取 3 次, 经硫酸镁干燥。过滤干燥剂并真空浓缩滤液后, 残余物经硅胶(Biotage 40S)层析纯化, 用 2:1 己烷-乙酸乙酯洗脱。将产物流分合并并蒸发, 得到标题化合物(产量: 137 mg, 76%)。M.p. 145-146 °C。¹H NMR (15 300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.76 (s, 9H), 3.28 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 5.02 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 419 ($M+H$)⁺, 436 ($M+NH_4$)⁺。C₁₈H₂₁F₃N₂O₄S 的分析计算值: C, 51.67; H, 5.06; N, 6.69。实测值: C, 51.47; H, 5.12; N, 6.48。

20

实施例 262

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-甲氧基苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 261 的方法, 用 4-甲氧基苯酚取代新戊醇, 制备标题 25 化合物(产量: 130 mg, 54%)。M.p. 194-195 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.24 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 5.00 (q, J = 9 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H)。MS (ESI-) m/z 439 ($M-H$)⁻。C₁₉H₁₇F₃N₂O₄S 的分析

计算值：C, 54.79; H, 3.91; N, 6.39。实测值：C, 55.04; H, 4.00; N, 6.11。

实施例 263

5 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-氟-5-三氟甲基苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 261 的方法，用 2-氟-5-三氟甲基苯酚取代新戊醇，制备标题化合物(产量：155 mg, 89%)。M.p. 133-135 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.28 (s, 3H), 5.03 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.10-7.53 (m, 2H),
10 7.72 (dd, J = 1 Hz, 7 Hz 1H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 528 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₁₃F₇N₂O₄S 的分析计算值：C, 47.66; H, 3.09; N, 5.05。实测值：C, 47.68; H, 2.95; N, 5.16。

15 实施例 264

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟基苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 261 的方法，用 4-氟基苯酚取代新戊醇，制备标题化合物(产量：109 mg, 71%)。M.p. 179-181 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.26 (s, 3H), 5.02 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 9 Hz, 2H),
20 7.81 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8 HZ, 2H), 8.37 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 467 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₁₄F₃N₃O₄S 的分析计算值：C, 53.45; H, 3.14; N, 9.35。实测值：C, 53.19; H, 3.01; N, 9.09。

25 实施例 265

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-吡啶氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 261 的方法，用 3-羟基吡啶取代新戊醇，制备标题化

合物(产量: 120 mg, 69%)。M.p. 191-193 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.26 (s, 3H), 5.01 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 3 Hz, 8 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 1 Hz, 3 Hz, 8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.31 (dd, J = 1 Hz, 5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.38 (d, J=3Hz, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 426 (M+H)⁺, 443 (M+NH₄)⁺。C₁₈H₁₄F₃N₃O₄S 的分析计算值: C, 50.82; H, 3.32; N, 9.88。实测值: C, 50.95; H, 3.57; N, 9.71。

实施例 266

10 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-正丙基苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮

按照实施例 261 的方法, 用 4-(正丙基)苯酚取代新戊醇, 制备标题化合物(产量: 147 mg, 77%)。M.p. 152-153 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.54 (h, J = 7 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 5.00 (q, J = 9 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 484 (M+H)⁺。C₂₂H₂₁F₃N₂O₄S 的分析计算值: C, 56.33; H, 4.54; N, 6.01。实测值: C, 56.23; H, 4.75; N, 5.79。

实施例 267

20 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮

按照实施例 261 的方法, 用 4-(甲基磺酰基)苯酚取代新戊醇, 制备标题化合物(产量: 115 mg, 56%)。M.p. 212-213 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.21 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 5.03 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.83-7.89 (m, 4H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 520 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₁₇F₃N₂O₆S₂ 的分析计算值: C, 47.81; H, 3.41; N, 5.58。实测值: C, 47.92; H, 3.18; N, 5.52。

实施例 268

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-苯基苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 261 的方法, 用 4-苯基苯酚取代新戊醇, 制备标题化合物(产量: 105 mg, 51%)。M.p. 163-165 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.26 (s, 3H), 5.02 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.33 (br t, J = 7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.57-7.63 (m, 4H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 518 (M+NH₄)⁺。C₂₅H₁₉F₃N₂O₄S 的分析计算值: C, 60.00; H, 3.83; N, 5.60。实测值: C, 60.18; H, 3.66; N, 5.52。

实施例 269

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-[2-(甲硫基)乙氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 261 的方法, 用 2-(甲硫基)乙醇取代新戊醇, 制备标题化合物(产量: 105 mg, 61%)。M.p. 103-105 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.01 (s, 3H), 2.72 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 4.59 (t, J = 7 Hz, 2H), 5.03 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 423 (M+H)⁺, 440 (M+NH₄)⁺。C₁₆H₁₇F₃N₂O₄S₂ 的分析计算值: C, 45.49; H, 4.06; N, 6.33。实测值: C, 45.83; H, 4.11; N, 6.42。

实施例 270

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(苯基甲氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 261 的方法, 用苯甲醇酚取代新戊醇, 制备标题化合物(产量: 137 mg, 76%)。M.p. 121-123 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.28 (s, 3H), 5.06 (q, J = 9 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.20-7.25

(m, 2H), 7.27-7.81 (m, 3H), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.12 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 456 (M+H)⁺。C₂₀H₁₇F₃N₂O₄S 的分析计算值：C, 54.79; H, 3.91; N, 6.39。实测值：C, 55.10; H, 3.91; N, 6.13。

5

实施例 271

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-呋喃基甲氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 261 的方法，用 2-(羟甲基)呋喃取代新戊醇，制备标题化合物(产量：101 mg, 58%)。M.p. 113-115 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.28 (s, 3H), 5.07 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.41 (dd, $J = 2$ Hz, 3 Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 446 (M+NH₄)⁺。C₁₈H₁₅F₃N₂O₅S 的分析计算值：C, 50.66; H, 3.80; N, 6.21。实测值：C, 51.02; H, 3.71; N, 6.23。

15

实施例 272

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 261 的方法，用 2-(3,4-二甲氧基苯基)乙醇取代新戊醇，制备标题化合物(产量：118 mg, 56%)。M.p. 133-134 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.82 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.68 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 5.01 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 6.61 (dd, $J = 2$ Hz, 8 Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.11 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 530 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₂₃F₃N₂O₆S 的分析计算值：C, 53.90; H, 4.52; N, 5.47。实测值：C, 53.87; H, 4.48; N, 5.45。

25

实施例 273

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-[2-(4-吗啉代)乙氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 261 的方法, 用 4-(2-羟乙基)吗啉取代新戊醇, 制备
5 标题化合物(产量: 111 mg, 59%)。M.p. 147-148 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.23 (m, 4H), 2.46 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 4.60 (t, J = 5 Hz, 2H), 5.02 (q, J = 8 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 462 (M+H)⁺。C₁₉H₂₂F₃N₃O₅S 的分析计算值: C, 49.45; H, 4.81; N, 9.11。
10 实测值: C, 49.59; H, 4.80; N, 8.88。

实施例 274

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 261 的方法, 用 1-(2-羟乙基)哌啶取代新戊醇, 制备
15 标题化合物(产量: 103 mg, 55%)。M.p. 117-118 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (br s, 6H), 2.20 (br s, 4H), 2.41 (t, J = 4 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 4.60 (t, J = 5 Hz, 2H), 5.02 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 460 (M+H)⁺。C₂₀H₂₄F₃N₃O₄S 的分析计算值: C, 52.28; H, 5.26; N, 9.15。
20 实测值: C, 52.22; H, 5.08; N, 8.94。

实施例 275

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-[4-(甲酰氨基)苯氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 261 的方法, 用 4-羟基苯甲酰胺取代新戊醇, 制备标
25 题化合物(产量: 50 mg, 26%)。M.p. > 250 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.26 (s, 3H), 5.02 (q, J = 8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9 Hz, 2H),

7.30 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 468 (M+H)⁺, 485 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₁₆F₃N₃O₅S 的分析计算值: C, 51.39; H, 3.45; N, 8.99。实测值: C, 51.31; H, 3.28; N, 8.77。

5

实施例 276

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(1-茛满氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 261 的方法, 用 1-茛满醇取代新戊醇, 制备标题化合物(产量: 84 mg, 44%)。M.p. 113-114 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.07-2.14 (m, 1H), 2.22-2.35 (m, 1H), 2.73 (dd, J = 5 Hz, 7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 5.00-5.22 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 2 Hz, 6 Hz, 1H), 7.12-7.24 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 482 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₁₉F₃N₂O₄S 的分析计算值: C, 57.19; H, 4.48; N, 5.80。实测值: C, 57.36; H, 4.30; N, 5.78。

15

实施例 277

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-[2-(乙酰氨基)苯氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

20

按照实施例 261 的方法, 用 4-乙酰氨基苯酚取代新戊醇, 制备标题化合物(产量: 45 mg, 23%)。M.p. 215-216 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.02 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 5.02 (q, J = 8 Hz, 2H), 6.61-6.65 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.34 (br s, 1H), 7.88 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 499 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₁₈F₃N₃O₅S 的分析计算值: C, 52.39; H, 3.77; N, 8.73。实测值: C, 52.57; N, 4.02; N, 8.37。

25

实施例 278

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 261 的方法，用 2-甲基丙醇取代新戊醇，制备标题化
5 合物(产量：111 mg, 50%)。M.p. 108-110 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.77 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.52 (七重峰, J=6.4 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 4.17 (d, J=6Hz, 2H), 5.02 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.88 (d, J= 9 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 405 (M+H)⁺, 422 (M+NH₄)⁺。C₁₇H₁₉F₃N₂O₄S 的分析计算值：C, 50.49; H, 4.74; N, 6.93。实测值：C, 50.69; H, 4.89; N, 6.75。

实施例 279

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(1-甲基环丙基甲氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 261 的方法，用 1-甲基环丙基甲醇取代新戊醇，制备
15 标题化合物(产量：360 mg, 75.5%)。M.p. 98-99 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.35 (dt, J = 40 Hz, 5 Hz, 4H), 0.91 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.82 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.06 (d, J= 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 417 (M+H)⁺, 434 (M+NH₄)⁺。C₁₈H₁₉F₃N₂O₄S 的分析计算值：C, 51.92; H, 4.60; N, 6.73。实测值：C, 51.87; H, 4.72; N, 6.69。

实施例 280

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3,3-二甲基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 261 的方法，用 3,3-二甲基-1-丁醇取代新戊醇，制备
25 标题化合物(产量：270 mg, 67.4%)。M.p. 83-85 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (s, 9H), 1.56 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 8 Hz, 2H),

4.83 (q, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 450 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。
 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 的分析计算值: C, 52.77; H, 5.36; N, 6.48。实测值: C, 52.95; H, 5.29; N, 6.35。

5

实施例 281

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氯苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将实施例 78 中制备的 2-苄基-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
 10 吡嗪酮(187 mg, 0.5 mmol)、对氯苯酚(129 mg, 0.5 mmol)和 NaH (60%
 油悬浮液)(40mg, 1mmol)在 THF (25 ml)中的混合物于 50 °C 回流 3 小
 时, 然后真空浓缩。将残余物分配于水和乙酸乙酯之间。乙酸酯层用
 盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物经层析纯化(硅胶, 1:1 己
 烷-乙酸乙酯), 得到 2-苄基-4-(4-氯苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-
 15 3(2H)-吡嗪酮(产量: 200 mg, 82%)。

将以上衍生物溶于甲苯(25 ml)中, 用 AlBr_3 (400 mg, 1.5 mmol)于
 80 °C 处理 20 分钟。将混合物冷却至室温, 倾至冰-10%柠檬酸-乙酸乙
 酯中。分离有机层, 经硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到粗制去苄基衍生
 物。将该化合物立即溶于吡啶(50 ml)中, 用 3,4-二氟溴苯(0.17 ml, 1.5
 20 mmol)、Cu (20 mg)和碳酸钾(100 mg, 1.5 mmol)回流下处理 16 小时。
 将混合物真空浓缩后, 将残余物溶于乙酸乙酯中, 用水、10%柠檬酸
 和盐水洗涤。经柱层析纯化(硅胶, 1:1 己烷-乙酸乙酯), 得到标题化合
 物(产量: 73 mg, 30%)。M.p. 192-194 °C。¹H NMR (300 MHz,
 25 $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.22 (s, 3H), 7.13 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.60
 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.41
 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 488 ($\text{M}+\text{H}$)⁺和(APCI-) m/z 523 ($\text{M}+\text{Cl}$)⁻。

实施例 282

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-溴苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 281 的方法，用对溴苯酚取代对氯苯酚，制备标题化合物(产量：54 mg, 20%)。M.p. 196-199 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3H), 7.09 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.89 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 533 (M+H)⁺和(APCI-) m/z 569 (M+Cl)⁻。

实施例 283

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(环戊硫基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

于氮气下，通过注射器向 NaH (26 mg, 1.1 mmol) 的乙腈(3.0 ml) 溶液中滴加环戊硫醇(120 μl, 1.1 mmol)。所得的溶液用氮气冲洗 20 分钟，此后一次性加入实施例 193E 中制备的 2-(三氟乙基)-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(200 mg, 0.52 mmol)。然后将溶液再搅拌 20 分钟，此时所有的 4-溴吡嗪酮耗尽。经 TLC (1:1, 乙酸乙酯-己烷) 分析该溶液。。小心地加入水(5 ml)，将反应物分配于乙酸乙酯(125 ml) 和饱和盐水(50 ml)之间。有机层用饱和盐水(50 ml)洗涤，经硫酸镁干燥并真空浓缩。经硅胶层析(20%乙酸乙酯-80%己烷)，得到淡黄色固体 (产量：202 mg, 83.1%)。M.p. 149-151 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40-1.34 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 4H), 1.93-1.88 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.85 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 432 (M+H)⁺, (M+NH₄)⁺。C₁₈H₁₉F₃N₂O₃S₂ 的分析计算值：C, 49.99; H, 4.43; N, 6.48。实测值：C, 50.15; H, 4.39; N, 6.45。

实施例 284

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 283 的方法，用 1H-1,2,4-三唑-3-硫醇取代环戊硫醇，
5 制备标题化合物(产量：164 mg, 93%)。M.p. 197-200 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.14 (s, 3H), 4.84 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.68 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 431 (M+H)⁺, (M+NH₄)⁺。C₁₅H₁₂F₃N₂O₃S₂ 的分析计算值：C, 41.76; H, 2.80; N, 16.23。实测值：C, 41.68; H, 2.85;
10 N, 15.99。

实施例 285

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-苯基甲硫基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 283 的方法，用苯甲硫醇取代环戊硫醇，制备标题化
15 合物(产量：141 mg, 76%)。M.p. 108-111 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.01 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 4.87 (q, J = Hz, 2H), 7.10-7.06 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 5H), 7.59 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 454 (M+H)⁺, (M+NH₄)⁺。C₂₀H₁₇F₃N₂O₃S₂, 0.75 EtOAc 的分析计算值：C, 53.06; H, 4.45; N, 5.38。实测值：C, 53.55; H, 4.16;
20 N, 5.84。

实施例 286

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯硫基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 283 的方法，用 4-氟苯基甲硫醇取代环戊硫醇，制备
25 标题化合物(产量：184 mg, 73.5%)。M.p. 182-185 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.08 (s, 3H), 4.82 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87-6.81 (m, 2H),

7.19-7.11 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H). 7.68 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 458 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。C₁₉H₁₄F₄N₂O₃S₂ 的分析计算值: C, 49.78; H, 3.08; N, 6.11。实测值: C, 49.89; H, 3.18; N, 5.86。

5

实施例 287

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(环己硫基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 283 的方法, 用环己硫醇取代环戊硫醇, 制备标题化
 10 合物(产量: 189 mg, 78%)。M.p. 165-167 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.17 (m, 5H), 1.64-1.56 (m, 3H), 1.82-1.79 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 4.08-4.05 (m, 1H), 4.86 (q, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 446 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。C₁₉H₂₁F₃N₂O₃S₂ 的分析计算值: C, 51.11; H, 4.74; N, 6.27。实测值: C, 51.39; H, 4.72; N, 5.91。

15

实施例 288

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-氯-4-氟苯硫基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 283 的方法, 用 3-氯-4-氟苯硫酚取代环戊硫醇, 制备
 20 标题化合物(产量: 190 mg, 65%)。M.p. 142-145 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.18 (s, 3H), 4.85 (q, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.96 (ov. t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.18 (dd, $J = 2.1, 6.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)。MS (CI) m/z 493 ($\text{M}+1$)⁺, ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。C₁₉H₁₃ClF₄N₂O₃S₂·0.25 C₆H₆·H₂O 的分析计算值:
 25 C, 47.36; H, 2.92; N, 5.41。实测值: C, 47.88; H, 2.95; N, 5.24。

实施例 289

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,2,2-三氟乙硫基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 283 的方法, 用 2,2,2-三氟乙硫醇取代环戊硫醇, 制备标题化合物(产量: 175 mg, 66%)。M.p. 155-158 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.14 (s, 3H), 3.98 (q, J = 9.8 Hz, 2H), 4.86 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 446 (M+H)⁺, (M+NH₄)⁺。C₁₅H₁₂F₆N₂O₃S₂ 的分析计算值: C, 40.36; H, 2.71; N, 6.28。实测值: C, 40.50; H, 2.72; N, 6.01。

实施例 290

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(叔丁硫基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 283 的方法, 用叔丁硫醇取代环戊硫醇, 制备标题化合物(产量: 212 mg, 85%)。M.p. 186-189 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (s, 9H), 3.13 (s, 3H), 4.87 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z 420 (M+H)⁺, (M+Na)⁺。C₁₇H₁₉F₃N₂O₃S₂ 的分析计算值: C, 48.56; H, 4.55; N, 6.66。实测值: C, 50.15; H, 4.39; N, 6.45。

实施例 291

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-乙酰氨基苯硫基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 283 的方法, 用 4-乙酰氨基苯硫酚取代环戊硫醇, 制备标题化合物(产量: 100 mg, 37%)。M.p. 191-193 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.16 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.83 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。MS (CI) m/z 497 (M+H)⁺, (M+NH₄)⁺。

$C_{21}H_{18}F_3N_3O_4S_2 \cdot 0.25 H_2O$, $0.25 C_6H_6$ 的分析计算值: C, 52.83; H, 4.06; N, 7.70。实测值: C, 52.97; H, 3.85; N, 7.65。

实施例 292

5 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-丙硫基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 283 的方法, 用异丙硫醇取代环戊硫醇, 制备标题化合物(产量: 180 mg, 81%)。M.p. 165-167 °C。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.13 (s, 3H), 4.33 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.86 (q, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 406 ($M+H$) $^+$, ($M+NH_4$) $^+$ 。 $C_{16}H_{17}F_3N_2O_4S_2 \cdot 0.75 H_2O$ 的分析计算值: C, 45.76; H, 4.4; N, 6.67。实测值: C, 45.91; H, 3.98; N, 6.46。

实施例 293

15 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-甲基丙-1-基硫基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 283 的方法, 用 2-甲基-1-丙硫醇取代环戊硫醇, 制备标题化合物(产量: 100 mg, 83%)。M.p. 135-138 °C。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.67-1.60 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 4.84 (q, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 420 ($M+H$) $^+$, ($M+NH_4$) $^+$ 。 $C_{17}H_{19}F_3N_2O_3S_2$ 的分析计算值: C, 48.56; H, 4.55; N, 6.66。实测值: C, 47.86; N, 4.57; N, 6.51。

实施例 294

25 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氨基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

将按照实施例 193E 制备的 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(500 mg, 1.36 mmol)溶于 DMF (10 ml)中, 用 NaN_3

(100 mg, 1.5 mmol)处理。于室温下 2 小时后, 反应物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤 4 次, 经硫酸镁干燥。过滤干燥剂并真空浓缩滤液后, 将残余物经硅胶(Biotage 40S)层析纯化, 用 2:1 己烷-乙酸乙酯洗脱。将产物流分合并并蒸发, 得到叠氮基中间体 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-叠氮基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(产量: 481 mg, 95%)。

将以上 4-叠氮基化合物(39 mg, 0.105 mmol)溶于 THF (3 ml)和 MeOH (2 ml)中, 用过量的 NaBH₄ 处理。15 分钟后, 反应物用饱和氯化铵溶液骤冷, 将产物萃取入乙酸乙酯中。有机层用水洗涤 3 次并经硫酸镁干燥。过滤干燥剂并蒸发溶剂后, 得到标题化合物(产量: 26 mg, 71%)。M.p. > 260 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.26 (s, 3H), 4.93 (q, J = 9 Hz, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 2H)。MS (ESI-) m/z 346 (M-H)⁻。C₁₃H₁₂F₃N₃O₃S 的分析计算值: C, 44.96; H, 3.48; N, 12.10。实测值: C, 44.59; H, 3.52; N, 11.93。

实施例 295

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-甲氧基丙氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

将按照实施例 193E 的方法制备的 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(200 mg, 0.546 mmol)和 3-甲氧基丙胺(145 mg, 1.64 mmol)的吡啶(4 ml)溶液于 100 °C 加热 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 与硅胶(2 g)混合, 并减压去除溶剂。将吸附的硅胶铺在 Extract-Clean Cartridge[®] (Alltech, 装柱: 10 g 硅胶)上, 用己烷/丙酮阶式梯度洗脱该柱, 所述阶式梯度由以下混合物各 60 ml 组成: 己烷、8:1 己烷/丙酮、4:1、2:1 和 1:1。将含所需产物的流分合并、浓缩, 并用 HPLC (Technikrom Kromasil 60-5 sil 二氧化硅柱, 20 mm × 25 cm)进一步纯化。该柱用由 30%乙酸乙酯/己烷至 100%乙酸乙酯的线性梯度以 10 ml/min 洗脱 50 分钟。将含产物的流分合并并减压浓

缩,得到所述产物,为灰白色晶体(产量: 215 mg, 95%)。M.p. 110-113 °C。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 18.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, 2H, $J = 18.0$ Hz), 7.48 (s, 1H), 6.57 (br t, 1H, $J = 9.0$ Hz), 4.81 (q, $J = 17.4$ Hz, 2H), 3.33 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.76 (dt, $J = 12.0$, 12.0 Hz, 2H), 1.65 (tt, $J = 12.0$, 12.0 Hz, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, m/z 437 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ 。 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 的分析计算值: C, 48.68; H, 4.81; N, 10.02。实测值: C, 48.74; N, 4.69; N, 9.84。

实施例 296

10 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(环戊基氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 295 的方法,用环戊胺取代 3-甲氧基丙胺,制备所述产物,得到棕色晶体(产量: 195 mg, 86%)。M.p. 134-139 °C。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 18.0$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 18.0$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.12 (br d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.79 (q, $J = 17.4$ Hz, 2H), 3.33 (br m, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.64-1.23 (br m, 8H)。MS (DCI- NH_3) m/z 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, m/z 433 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 的分析计算值: C, 52.04; H, 4.85; N, 10.11。实测值: C, 52.40; N, 4.93; N, 10.03。

20 实施例 297

20 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(环丁基氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 295 的方法,用环丁胺取代 3-甲氧基丙胺,制备所述产物,得到灰白色固体(产量: 206 mg, 94%)。M.p. 169-172 °C。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.28 (br d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.81 (q, $J = 17.4$ Hz, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.79 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.39 (m, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, m/z 419 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

$C_{17}H_{18}F_3N_3O_3S \cdot 0.25 CH_3COCH_3$ 的分析计算值：C, 51.25; H, 4.72; N, 10.10。实测值：C, 51.38; H, 4.68; N, 10.25。

实施例 298

5 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3,4-二甲氧基苯乙氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 295 的方法，用 3,4-二甲氧基苯乙胺取代 3-甲氧基丙胺，制备所述产物，得到灰白色固体(产量：206 mg, 94%)。M.p. 163-165 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.75 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.16 (br d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.79 (q, J = 17.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.91 (dt, J = 12.6, 12.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 13.8 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 529 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₂₄F₃N₃O₅S 的分析计算值：C, 54.01; H, 4.73; N, 8.21。实测值：C, 54.30; H, 4.69; N, 8.16。

实施例 299

20 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(环己氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 295 的方法，用环己胺取代 3-甲氧基丙胺，制备所述产物，得到灰白色固体(产量：103 mg, 42%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.06 (br d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 18.0 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 1.66-1.48 (m, 4H), 1.42 (m, 1H), 1.07 (m, 3H), 0.76 (m, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 430 (M+H)⁺, m/z 447 (M+NH₄)⁺。C₁₉H₂₂F₃N₃O₃S 的分析计算值：C, 53.14; H, 5.16; N, 9.78。实测值：C, 52.86; H, 5.06; N, 9.52。

实施例 300

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-[2-(1-哌啶基)乙氨基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 295 的方法, 用环戊胺取代 3-甲氧基丙胺, 制备所述
5 产物, 得到灰白色固体(产量: 210 mg, 84%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.91 (br, 1H), 4.82 (q, J = 18.0 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.64 (br, 2H), 2.32 (br, 4H), 1.58 (br, 6H), 1.42 (br, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 459 (M+H)⁺。C₁₉H₂₂F₃N₃O₃S 的分析计算值: C, 52.39; H, 5.50; N, 12.22。
10 实测值: C, 52.64; H, 5.59; N, 12.00。

实施例 301

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-氢糠基氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 295 的方法, 用氢糠基胺取代 3-甲氧基丙胺, 制备所
15 述产物, 得到灰白色固体(产量: 150 mg, 64%)。M.p. 128-129 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.48 (br t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 18.0 Hz, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.84
20 (m, 3H), 1.34 (m, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 432 (M+H)⁺, m/z 449 (M+NH₄)⁺。C₁₈H₂₀F₃N₃O₃S 的分析计算值: C, 50.11; H, 4.67; N, 9.74。实测值: C, 50.25; H, 4.68; N, 9.68。

实施例 302

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(环丙氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 295 的方法, 用环丙基甲胺取代 3-甲氧基丙胺, 制备
25 所述产物, 得到灰白色固体(产量: 130 mg, 59%)。M.p. 145-146 °C。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.20 (br, 1H), 4.82 (q, J = 18.0 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.45 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 0.88 (m, 1H), 0.51 (m, 2H), 0.10 (m, 2H) 。 MS (DCI-NH₃) m/z 402 (M+H)⁺, m/z 419 (M+NH₄)⁺ 。
 5 C₁₇H₁₈F₃N₃O₃S 的分析计算值: C, 50.87; H, 4.52; N, 10.47 。实测值: C, 51.00; H, 4.52; N, 10.44 。

实施例 303

10 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氢-1H-茛-1-基氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 295 的方法, 用 1-茛满基胺取代 3-甲氧基丙胺, 制备所述产物, 得到灰白色固体(产量: 82 mg, 32%)。M.p. 155-158 °C 。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.27-7.14 (m, 4H), 6.30 (br d, J = 18.0 Hz, 1H),
 15 4.81 (q, J = 18.0 Hz, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.68 (m, 1H) 。 MS (ESI(-)) m/z 462 (M-H)⁻ 。
 C₂₂H₂₀F₃N₃O₃S 的分析计算值: C, 57.01; H, 4.35; N, 9.07 。实测值: C, 57.30; H, 4.45; N, 8.86 。

20 实施例 304

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(1-哌啶基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 295 的方法, 用哌啶取代 3-甲氧基丙胺, 制备所述产物, 得到灰白色固体(产量: 180 mg, 79%)。M.p. 160-161 °C 。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 4.80 (q, J = 18.0 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.96 (m, 4H),
 25 1.65-1.52 (m, 6H) 。 MS (DCI-NH₃) m/z 416 (M+H)⁺ 。
 C₁₈H₂₀F₃N₃O₃S·H₂O 的分析计算值: C, 52.04; H, 4.85; N, 10.11 。实测值: C, 52.21; H, 5.02; N, 9.75 。

实施例 305

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-羟基丙氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-噻嗪酮

按照实施例 295 的方法，用 3-羟基丙胺取代 3-甲氧基丙胺，制备
 5 所述产物，得到白色固体(产量：109.6 mg, 50%)。M.p. 152-154 °C。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 18.0
 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.48 (br, 1H), 4.79 (q, J = 17.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J =
 12.0 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.81 (dt, J = 12.0, 12.0 Hz, 2H), 1.65 (tt, J =
 12.0, 12.0 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 406 (M+H)⁺, m/z 423
 10 (M+NH₄)⁺。C₁₆H₁₈F₃N₃O₄S 的分析计算值：C, 47.41; H, 4.48; N,
 10.37。实测值：C, 47.53; H, 4.33; N, 10.27。

实施例 306

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-[3-(1H-咪唑-1-基)丙氨基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-噻嗪酮

按照实施例 295 的方法，用(3-氨基丙基)咪唑取代 3-甲氧基丙胺，
 制备所述产物。将反应混合物浓缩至干，用 RP-HPLC (Rainin Dynamax
 C-18 柱, 60 Å 孔径, 21.4 mm i.d.) 纯化残余物。该柱用 20% 乙腈(含
 0.1% TFA)/80% 水(含 0.1% TFA)至 100% 乙腈(含 1% TFA)的线性梯度
 20 以 15 ml/min 洗脱 70 分钟。收集对应于标题产物的峰并将其冻干，得
 到褐色吸湿泡沫状物(产量：70.2 mg, 28%)。¹H NMR (300 MHz,
 DMSO) δ 8.95 (br s, 1H), 7.97 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 16.2 Hz,
 2H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 6.99 (br t, 1H, J = 13.2 Hz),
 4.97 (dt, J = 18.0, 18.0 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H),
 25 2.69 (m, 2H), 1.81 (tt, J = 13.2, 13.2 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 456
 (M+H)⁺。C₁₉H₂₀F₃N₅O₃S·1.4 CF₃COOH 的分析计算值：C, 42.57; H,
 3.51; N, 11.39。实测值：C, 42.78; H, 3.58; N, 11.24。

实施例 307

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2R-羟基丙氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)- 哒嗪酮

按照实施例 295 的方法，用(R)-(-)-2-丙醇胺取代 3-甲氧基丙胺，
5 制备所述产物，得到灰白色固体(产量：109.6 mg, 50%)。M.p. =
140-142 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 18.0 Hz, 2H),
7.56 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.42 (br, 1H), 4.79 (m, 2H), 3.80
(m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 1.02 (d, J = 12.0 Hz, 3H)。MS
(DCI-NH₃) m/z 406 (M+H)⁺, m/z 423 (M+NH₄)⁺。C₁₆H₁₈F₃N₃O₄S 的分
10 析计算值：C, 47.41; H, 4.48; N, 10.37。实测值：C, 47.56; H, 4.41; N,
10.25。

实施例 308

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-氟基乙氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)- 哒嗪酮

按照实施例 295 的方法，用 1-氟基乙胺取代 3-甲氧基丙胺，制备
所述产物，得到灰白色固体(产量：27 mg, 12%)。M.p. 172-174 °C。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 18.0
Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.08 (br t, 1H), 4.87 (q, J = 18.0 Hz, 2H), 3.17 (dt, J
20 = 13.2, 13.2 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.39 (t, J = 13.2 Hz, 2H)。MS (DCI-
NH₃) m/z 418 (M+NH₄)⁺。C₁₆H₁₅F₃N₄O₃S 的分析计算值：C, 48.00; H,
3.78; N, 13.99。实测值：C, 48.28; H, 3.77; N, 13.80。

实施例 309

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟基苯胺基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)- 哒嗪酮

将按照实施例 193E 的方法制备的 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氟-5-[4-
(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(300 mg, 0.820 mmol)、4-氨基苯甲

腈(290 mg, 2.46 mmol)和氧化银(760 mg, 3.28 mmol)在吡啶中的悬浮液于 80 °C 搅拌 24 小时。将反应混合物冷却至室温, 吸附至硅胶(2 g)上, 并减压去除溶剂。将吸附的硅胶铺在 Extract-Clean Cartridge[®] (Alltech, 装柱: 10 g 硅胶)上, 用己烷/丙酮阶式梯度洗脱该柱, 所述阶式梯度由以下混合物各 60 ml 组成: 己烷、8:1 己烷/丙酮、4:1、2:1 和 1:1。将含所需产物的流分合并、浓缩, 并用 HPLC (Technikrom Kromasil 60-5 sil 二氧化硅柱, 20 mm × 25 cm)进一步纯化。该柱用 30% 乙酸乙酯/己烷至 100% 乙酸乙酯的线性梯度以 10 ml/min 洗脱 50 分钟。将含产物的流分合并并减压浓缩, 得到所述产物, 为褐色固体(产量: 149.9 mg, 41%)。M.p. > 230 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 5.06 (q, J = 18.0 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 1.02 (d, J = 12.0 Hz, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 466 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₁₅F₃N₄O₃S 的分析计算值: C, 53.57; H, 3.37; N, 12.49。实测值: C, 53.47; H, 3.49; N, 12.35。

实施例 310

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 309 的方法, 用 3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺取代 4-氨基苯甲腈, 制备所述产物, 得到棕色固体(产量: 226.5 mg, 80%)。M.p. 206-208 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 6.61 (br s, 1H), 6.46 (br s, 1H), 6.31 (br s, 1H), 4.90 (q, J = 17.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 539 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₁₇F₆N₃O₄S 的分析计算值: C, 48.37; H, 3.29; N, 8.06。实测值: C, 48.60; H, 3.33; H, 7.94。

实施例 311

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-苯胺基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 309 的方法，用苯胺取代 4-氨基苯甲腈，制备所述产物，得到褐色固体(产量：90 mg, 53%)。M.p. 154-156 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.96-7.82 (m, 3H), 6.61 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 4.90 (q, J = 18.0 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 424 (M+H)⁺, m/z 441 (M+NH₄)⁺。C₁₉H₁₆F₃N₃O₃S 的分析计算值：C, 53.90; H, 3.81; N, 9.92。实测值：C, 53.87; H, 3.73; N, 9.89。

实施例 312

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,5-二甲氧基苯氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 309 的方法，用 2,5-二甲氧基苯胺取代 4-氨基苯甲腈，制备所述产物，得到褐色固体(产量：140 mg, 53%)。M.p. 95-96 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 6.0, 18.0 Hz, 1H), 4.89 (q, J = 18.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 484 (M+H)⁺, m/z 501 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₂₀F₃N₃O₅S 的分析计算值：C, 52.17; H, 4.17; N, 8.69。实测值：C, 52.47; H, 4.17; N, 8.43。

实施例 313

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-氟苯胺基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 309 的方法，用 3-氟苯胺取代 4-氨基苯甲腈，制备所述产物，得到褐色固体(产量：151.3 mg, 42%)。M.p. 156-158 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 17.4 Hz,

2H), 7.36 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 6.88 (dd, $J = 15.0, 15.0$ Hz, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.49 (m, 2H), 5.04 (q, $J = 18.0$ Hz, 2H), 3.08 (s, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 442 (M+H)⁺, m/z 459 (M+NH₄)⁺, m/z 476 (M+2NH₄-H)⁺。
 C₁₉H₁₅F₄N₃O₃S·0.5 CH₃COCH₃ 的分析计算值: C, 52.33; H, 3.85; N, 8.93。实测值: C, 52.51; H, 3.58; N, 8.81。

实施例 314

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,4-二氟苯胺基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 309 的方法, 用 2,4-二氟苯胺取代 4-氨基苯甲腈, 制备所述产物, 得到褐色固体(产量: 63.1 mg, 17%)。M.p. 170-175 °C。
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 5.05 (q, $J = 18.0$ Hz, 2H), 3.09 (s, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 460 (M+H)⁺, m/z 477 (M+NH₄)⁺。C₁₉H₁₄F₅N₃O₃S 的分析计算值: C, 49.68; H, 3.07; N, 9.15。实测值: C, 50.00; H, 2.95; N, 9.10。

实施例 315

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3,5-三氟苯胺基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 309 的方法, 用 2,3,5-三氟苯胺取代 4-氨基苯甲腈, 制备所述产物, 得到淡紫色固体(产量: 85.3 mg, 22%)。M.p. 190-194 °C。
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.27 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.06 (q, $J = 18.0$ Hz, 2H), 3.14 (s, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 495 (M+NH₄)⁺。C₁₉H₁₃F₆N₃O₃S 的分析计算值: C, 47.80; H, 2.74; N, 8.80。实测值: C, 47.51; H, 2.55; N, 8.63。

实施例 316

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯胺基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 309 的方法，用 4-氟苯胺取代 4-氨基苯甲腈，制备所述产物，得到褐色固体(产量：15.8 mg, 4%)。M.p. 158-160 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 4.89 (q, J = 17.4 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 459 (M+NH₄)⁺。C₁₉H₁₅F₄N₃O₃S·1.25 H₂O 的分析计算值：C, 49.19; H, 3.80; N, 9.05。实测值：C, 59.57; H, 3.53; N, 8.70。

实施例 317

2-苄基-4-(3-噻吩基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将实施例 78 中制备的 2-苄基-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(150 mg, 0.4 mmol)、噻吩-3-硼酸(66.5 mg, 0.52 mmol)、CsF (145.8 mg, 0.96 mmol)和四(三苯基膦)-钨(0) (13.9 mg, 0.012 mmol)的 DME (25 ml)溶液回流下搅拌 6 小时。TLC (1 二氯甲烷:1 己烷:1.5 乙酸乙酯)表明所有原料耗尽。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物分配于水和乙酸乙酯之间。有机层用盐水洗涤，经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液。残余物用硅胶柱纯化(0.5:2.5:0.5 二氯甲烷/己烷/乙酸乙酯)。获得黄色粉末(产量：50 mg, 31%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.09 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.72 (dd, J = 1.5 Hz, 9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 3 Hz, 3 Hz, 1H), 7.3-7.45 (m, 5H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.92 (d, 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 423 (M+H)⁺。C₂₂H₁₈N₂O₃S₂·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 62.23; H, 4.43; N, 6.49。实测值：C, 61.29; H, 4.40; N, 6.16。

实施例 318

2-苄基-4-(2-苯并呋喃基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 317 的方法, 用 2-苯并呋喃硼酸取代 3-噻吩硼酸, 制备标题化合物(产量: 46 mg, 25%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.13 (s, 3H), 5.5 (s, 2 H), 6.85-6.92 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.3-7.42 (m, 3H), 7.45-7.7 (m, 5H), 7.79 (s, 1H), 8.0 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 457 (M+H)⁺。C₂₆H₂₀N₂O₄S·H₂O 的分析计算值: C, 65.80; H, 4.67; N, 5.90。实测值: C, 65.44; H, 4.42; N, 6.14。

实施例 319

2-苄基-4-(1,3-二氢-1-氧代-5-异苯并呋喃基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 221 的方法, 用实施例 78 中制备的 2-苄基-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 制备标题化合物(产量: 112 mg, 44%)。M.p. > 250 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.20 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.30-7.44 (m, 6H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 473 (M+H)⁺, 490 (M+H)⁺。C₂₆H₂₀N₂O₅S 的分析计算值: C, 65.46; H, 4.33; N, 5.87。实测值: C, 65.56; H, 4.48; N, 5.75。

实施例 320

2-苄基-4-(5-氯-2-噻吩基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 317 的方法, 用 4-氯-2-噻吩硼酸取代 3-噻吩硼酸, 制备标题化合物(产量: 21 mg, 17%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.15 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 6.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.7 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.5-7.6 (m, 4H), 7.6 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 457 (M+H)⁺。C₁₈H₁₅ClN₂O₃S 的分析计算值: C, 57.68;

H, 4.03; N, 7.47。实测值：C, 57.61; H, 3.84; N, 7.14。

实施例 321

2-苄基-4-(3-硝基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

5 按照实施例 317 的方法，用 3-硝基苯硼酸取代 3-噻吩硼酸，制备标题化合物(产量：20 mg, 11%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.0 (s, 3H), 5.93 (s, 2H), 7.6-7.8 (m, 9H), 7.8 (t, J = 4.5 Hz, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.15 (m, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 462 (M+H)⁺。C₂₄H₁₉N₃O₅S·0.75 H₂O 的分析计算值：C, 60.68; H, 4.35; N, 8.84。实测值：C, 60.99; H, 3.97; N, 8.35。

实施例 322

2-苄基-4-(4-乙烯基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

15 按照实施例 317 的方法，用 4-乙烯基苯硼酸取代 3-噻吩硼酸，制备标题化合物(产量：40 mg, 23%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (s, 3H), 5.28 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.74 (d, J = 18 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 12 Hz, 18 Hz, 1H), 7.1-7.6 (m, 11H), 7.83 (d, J = 3 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 443 (M+H)⁺。C₂₆H₂₂N₂O₃S 的分析计算值：C, 70.57; H, 5.01; N, 6.33。实测值：C, 70.34; H, 4.67; N, 5.97。

20

实施例 323

2-苄基-4-(4-三氟甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

25 按照实施例 317 的方法，用 4-(三氟甲基)苯硼酸取代 3-噻吩硼酸，制备标题化合物(产量：101 mg, 52%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.3-7.5 (m, 8H), 7.55-7.6 (m, 3H), 7.85 (s, 2H), 7.9 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 485 (M+H)⁺。C₂₅H₁₉F₃N₂O₃S·0.25 H₂O 的分析计算值：C, 61.40; H, 4.01; N, 5.72。实测值：C, 61.26; H, 4.01; N, 5.35。

实施例 324

2-苄基-4-(2-甲氧基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 317 的方法, 用 2-甲氧基苯硼酸取代 3-噻吩硼酸, 制备标题化合物(产量: 75 mg, 42%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.01 (s, 3H), 3.5 (s, 3H), 5.40 (dd, J = 12 Hz, 18 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.85-6.95 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 1.5 Hz, 9 Hz, 1H), 7.26-7.41 (m, 6H), 7.55 (dd, J = 1.5 Hz, 9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 447 (M+H)⁺。C₂₅H₂₂N₂O₄S·0.5 H₂O 的分析计算值: C, 65.91; H, 5.08; N, 6.14。实测值: C, 65.86; H, 5.08; N, 5.58。

实施例 325

2-苄基-4-(3,4-二甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将实施例 78 中制备的 2-苄基-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(150 mg, 0.4 mmol)溶于无水 DME (10 ml)中, 并在 CsF (146 mg, 0.96 mmol)和四(三苯基膦)-钨(0) (14 mg, 0.012 mmol)存在下与 3,4-二甲基苯硼酸一起加热至回流 6 小时。将反应混合物冷却至室温后, 该反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(100 ml)萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并真空蒸发。该化合物在硅胶柱上纯化, 用 30% 乙酸乙酯的戊烷溶液洗脱, 获得所需化合物(产量: 100 mg, 56%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.15, 2.20 (2s, 3H), 2.25, 2.30 (2s, 3H), 3.05, 3.08 (2s, 3H), 5.35, 5.40 (2s, 2H), 6.60-7.1 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.42-7.60 (m, 2H), 7.70-8.02 (m, 4H)。MS (DCI-NH₃) m/z 445 (M+H)⁺。C₂₆H₂₄N₂O₃S·H₂O 的分析计算值: C, 67.51; H, 5.66; N, 6.05。实测值: C, 67.45; H, 5.56; N, 5.85。

实施例 326

2-苄基-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 325 的方法, 用 3-氟-4-甲氧基苯硼酸取代 3,4-二甲基

苯硼酸，制备标题化合物(产量：35 mg, 19%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.3, 5.4 (2s, 2H), 6.75-7.03 (m, 3H), 7.3-7.40 (m, 5H), 7.4-7.55 (dd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz, 2H), 7.8-7.95 (m, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 465 (M+H)⁺。C₂₅H₂₁N₂O₄S·0.25 H₂O 的分析
5 计算值：C, 64.02; H, 4.62; N, 5.97。实测值：C, 63.93; H, 4.54; N, 5.43。

实施例 327

2-苄基-4-[3-(2-甲氧基吡啶基)]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

10 按照实施例 325 的方法，用 2-甲氧基-3-吡啶基硼酸取代 3,4-二甲基苯硼酸，制备标题化合物(产量：35 mg, 19%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 5.4 (dd, J = 15 Hz, 18 Hz; 2H), 6.88 (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 5H), 7.5-7.6 (dd, J = 1.5 Hz; 7.5 Hz, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.85 (d, J = 18 Hz, 2H), 8.15 (br s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 448
15 (M+H)⁺。C₂₄H₂₁N₃O₄S 的分析计算值：C, 64.42; H, 4.73; N, 9.39。实测值：C, 64.17; H, 5.11; N, 9.04。

实施例 328

2-苄基-4-(3-乙氧基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

20 按照实施例 325 的方法，用 3-乙氧基苯硼酸取代 3,4-二甲基苯硼酸，制备标题化合物(产量：115 mg, 67%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.89 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.65 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 6.8 (dd, J = 1.5 Hz, 9 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.85 (d, J = 9 Hz, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 461 (M+H)⁺。C₂₆H₂₄N₂O₄S·0.5 H₂O 的分析
25 计算值：C, 66.50; H, 5.36; N, 5.96。实测值：C, 66.39; H, 5.02; N, 5.77。

实施例 329

2-苄基-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

329A. 2-苄基-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 194A 的方法，用苄肼盐酸盐取代 4-氟苄肼盐酸盐，
5 制备标题化合物(产量：7.86 g, 60%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆)
δ 5.27 (s, 2H), 7.26-7.41 (m, 5H), 8.19 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 345
(M+H)⁺, 362 (M+NH₄)⁺。

329B. 2-苄基-5-溴-4-甲氧基-3(2H)-吡嗪酮

10 按照实施例 194B 中描述的方法，用 2-苄基-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪
酮取代 2-(4-氟苄基)-4,5-二溴-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物(产量：
2.877 g, 85%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.14 (s, 3H), 5.23 (s,
2H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.11 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 295 (M+H)⁺,
312 (M+NH₄)⁺。

329C. 2-苄基-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 6 中描述的方法，用 2-苄基-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-吡
15 嗪酮取代 2-苄基-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物(产
量：3.705 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.52 (s, 3H), 3.99 (s,
20 3H), 5.28 (s, 2H), 7.26-7.41 (m, 7H), 7.55 (m, 2H), 8.02 (s, 1H)。MS
(DCI-NH₃) m/z 339 (M+H)⁺, 356 (M+NH₄)⁺。

329D. 2-苄基-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 233 的方法，用 4-氟苄基氯化镁取代环己基溴化镁，
25 并用 2-苄基-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苄
基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物。

329C. 2-苄基-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-咪唑酮

按照实施例 10 的方法, 将所述硫化物化合物(实施例 329D)氧化为所述甲基磺酰基化合物。M.p. 186-189 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3.27 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.94-7.05 (m, 4H), 7.27-7.40 (m, 5H), 7.67 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.03 (m, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 449 (M+H)⁺, 466 (M+H)⁺。C₂₅H₂₁FN₂O₃S 的分析计算值: C, 66.95; H, 4.72; N, 6.25。实测值: C, 66.68; H, 4.75; N, 6.14。

实施例 330**10 2-(叔丁基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-咪唑酮****330A. 2-(叔丁基)-4,5-二氯-3(2H)-咪唑酮**

将粘氯酸(33.8 g, 200 mmol)和叔丁胍盐酸盐(24.9 g, 200 mmol)的甲醇(400 ml)溶液回流下搅拌过夜。真空去除甲醇, 将残余物分配于乙醚和水之间。有机层经硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液, 残余物经柱层析纯化(硅胶, 100%己烷)。合并含产物的流分, 从乙醚/己烷中结晶标题化合物(产量: 10.0 g, 22.6%)。M.p. 63-64 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (s, 9H), 7.73 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 221 (M+H)⁺, 238 (M+NH₄)⁺。

20 330B. 2-(叔丁基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-氯-3(2H)-咪唑酮

用 60%氢化钠(0.24 g, 5.88 mmol)的油悬浮液处理于室温下搅拌的 3-甲基-1-丁醇(0.5 ml, 4.52 mmol)的四氢呋喃(10 ml)溶液。5 分钟后, 氢气的放出平息, 因此加入实施例 330A 的二氯中间体(1.0 g, 4.52 mmol), 反应混合物于室温下搅拌 20 小时。用 10%柠檬酸水溶液骤冷反应物, 用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液, 残余物经柱层析纯化(硅胶, 100%己烷)。获得标题化合物, 为淡黄色油状物(产量: 0.7 g, 56.7%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.63 (s, 9H), 1.64 (q, J = 6 Hz, 2H), 1.85 (九重峰,

$J = 6$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 7.64 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 273 (M+H)⁺, 290 (M+NH₄)⁺。

330C. 2-(叔丁基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

5 将实施例 330B 的中间体(700 mg, 2.57 mmol)、4-(甲硫基)苯硼酸(560 mg, 3.34 mmol)、碳酸铯(2.17 g, 6.67 mmol)和四(三苯基膦)钼(0)(210 mg, 0.18 mmol)的二甲氧基乙烷(40 ml)溶液回流下加热 5 小时。然后移去热源, 将反应混合物于室温下搅拌 64 小时。将反应混合物过滤, 真空浓缩滤液, 得到棕色油状物。该油状物经柱层析纯化 2 次(硅胶, 97:3 己烷/乙酸乙酯, 然后 96:4 己烷/乙酸乙酯), 得到半固体产物(产量: 270 mg, 29.2%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.81 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1.49 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 1.63 (九重峰, $J = 6$ Hz, 1H), 1.69 (s, 9H), 2.52 (s, 3H), 7.32 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 361 (M+H)⁺。

10

15

330D. 2-(叔丁基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 10 的方法, 用 2-(叔丁基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 188 mg, 63.9%)。M.p. 138-139 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.81 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 1.48 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 1.48-1.68 (m, 1H), 1.69 (s, 9H), 3.10 (s, 3H), 4.38 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 393 (M+H)⁺。C₂₀H₂₈N₂O₄S 的分析计算值: C, 61.20; H, 7.19; N, 7.14。实测值: C, 61.13; H, 7.23; N, 6.89。

20

25

实施例 331

2-(3-氯苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 10 的方法, 用 2-(3-氯苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(实施例 207C)取代 2-苄基-4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 3.31 g, 96%)。M.p. 112-114 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3.31 (m, 3H), 4.10 (m, 3H), 7.52-7.65 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.07 (m, 2H), 8.21 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 391 (M+H)⁺, 408 (M+NH₄)⁺。C₁₈H₁₅ClN₂O₄S·0.25 H₂O 的分析计算值: C, 54.68; H, 3.95; N, 7.08。实测值: C, 54.59; H, 3.65; N, 6.98。

实施例 332

2-(3-氯苯基)-4-羟基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将 2-(3-氯苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮 (6.26 g, 16 mmol) 在 5% NaOH (54 ml) 的二噁烷(39.4ml)溶液中的悬浮液回流下加热 1.5 小时。反应进行后, 溶液变为橙色且均相。在恒定搅拌下将混合物冷却并倾至 1 N HCl 中。滤出所得的白色固体, 并用水冲洗, 让其干燥过夜。将大部分干燥的产物吸收于二氯甲烷中, 与甲苯共沸, 以去除残留的水, 得到所需产物, 为白色固体(产量: 6.79 g, > 100%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2.27 (s, 3H), 7.51-7.62 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.03 (m, 4H), 8.24 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 377 (M+H)⁺, 396 (M+NH₄)⁺。

实施例 333

2-(3-氯苯基)-4-甲苯磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

向实施例 332 中制备的 2-(3-氯苯基)-4-羟基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(6.79 g, 16 mmol)的 0 °C 吡啶(160 ml)溶液中加入对甲苯磺酰氯(3.06 g, 16 mmol)。在氮气、搅拌下将溶液静置缓慢地温至室

温。2.5 小时后，在恒定搅拌下将该混合物倾至水中。滤出所得的灰白色固体，用水洗涤并干燥，得到所需产物(产量：6.26 g, 79%)。M.p.198-200 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2.35 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.52-7.64 (m, 5H), 7.70 (m, 3H), 7.89 (m, 2H), 8.32 (s, 1H)。MS APCI⁺ 531 (M+H)⁺, 548 (M+H₂O)⁺, APCI⁻ 493 (M+35)⁻。C₂₄H₁₉ClN₂O₆S₂ 的分析计算值：C, 54.29; H, 3.61; N, 5.28。实测值：C, 54.55; H, 3.46; N, 5.57。

实施例 334

10 2-(3-氯苯基)-4-氯-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

在氮气、搅拌下，将实施例 332 中制备的 2-(3-氯苯基)-4-羟基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮的 POCl₃ 溶液加热至回流 3 小时。将混合物冷却至室温，并在恒定旋转下倾至冰中。所产生的白色固体用乙酸乙酯萃取。合并的有机物用水洗涤，经硫酸镁干燥并浓缩为固体。粗制产物用快速层析纯化(SiO₂, 用 1:1 乙酸乙酯/己烷洗脱)，得到所需产物(产量：0.151 g, 29%)。M.p. 203-204 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3.29-3.36 (3H, 被水干扰), 7.60 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.14 (m, 2H), 8.25 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 395 (M+H)⁺, 412 (M+NH₄)⁺。C₁₇H₁₂Cl₂N₂O₃S 的分析计算值：C, 51.66; H, 3.06; N, 7.09。实测值：C, 51.67; H, 3.03; N, 6.93。

实施例 335

2-(3-氯苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

向实施例 333 中制备的 2-(3-氯苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(0.175 g, 0.33 mmol)在 THF (3.3 ml)中的搅拌悬浮液中加入异丁醇(0.03 ml, 0.33 mmol)和 NaH (0.0132 g, 0.33 mmol)。在氮气下搅拌所得的溶液 1 小时。将反应物倾至水中，用乙酸乙酯萃取。合并的有机物经硫酸镁干燥并真空浓缩。粗制固体用快

速层析纯化(SiO_2 , 用 2:1 己烷/乙酸乙酯洗脱), 得到所需产物(产量: 0.1088 g, 76%)。M.p. 166-169 °C。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) δ 0.78 (d $J = 6$ Hz, 6H), 1.84 (m, 1H), 3.29 (s, 3H) 4.20 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7.51-7.63 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.07 (m, 2H), 8.21 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 450 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ 的分析计算值: C, 57.07; H, 5.01; N, 6.33。实测值: C, 57.06; H, 4.78; N, 6.13。

实施例 336

10 2-(3-氯苯基)-4-(叔丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 335 的方法, 用叔丁醇取代异丁醇, 制备标题化合物(产量: 0.093 g, 66%)。M.p. 232-235 °C。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) δ 1.18 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 7.52-7.64 (m, 3H), 7.74 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.08 (m, 2H), 8.20 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 450 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ 的分析计算值: C, 58.26; H, 4.89 N, 6.47。实测值: C, 58.21; N, 4.88; N, 6.28。

实施例 337

20 2-(3-氯苯基)-4-(环己氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 335 的方法, 用环己醇取代异丁醇, 制备标题化合物(产量: 0.139 g, 92%)。半固体; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.09-1.50 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 5.19 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.07 (m, 2H)。MS APCI^+ 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 476 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$) $^+$, APCI^- 458 (M) $^-$, 493 ($\text{M}+35$) $^-$ 。 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}\cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 59.60; H, 5.11; N, 6.04。实测值: C, 59.48; H, 4.86; N, 5.88。

实施例 338**2-(3-氯苯基)-4-(2,2-二甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮**

按照实施例 335 的方法，用新戊醇取代异丁醇，制备标题化合物
(产量：0.109 g, 74%)。M.p. 151-153 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO
d₆) δ 0.78 (s, 9H), 3.29 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 7.52-7.64 (m, 3H), 7.76 (m,
1H), 7.92 (m, 2H), 8.07 (m, 2H), 8.20 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 447
(M+H)⁺, 464 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₃ClN₂O₄S 的分析计算值：C, 59.12; H,
5.19; N, 6.27。实测值：C, 59.40; H, 5.31; N, 5.99。

实施例 339**2-(3-氯苯基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮**

按照实施例 335 的方法，用 3-甲基-1-丁醇取代异丁醇，制备标题
化合物(产量：0.229 g, 80.5%)。M.p. 134-135 °C。¹H NMR (300 MHz,
DMSO d₆) δ 0.79 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.42-1.64 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.43
(t, J = 6 Hz, 2H), 7.52-7.65 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.07 (m,
2H), 8.21 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 447 (M+H)⁺, 464 (M+NH₄)⁺。
C₂₂H₂₃ClN₂O₄S 的分析计算值：C, 59.12; H, 5.19; N, 6.27。实测值：
C, 58.91; H, 5.12; N, 6.01。

实施例 340**2-(3-氯苯基)-4-(3-辛炔-1-基氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮**

按照实施例 335 的方法，用 3-辛炔-1-醇取代异丁醇，制备标题化
合物(产量：0.128 g, 77%)。油状物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88
(m, 3H), 1.25-1.44 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 4.68 (t, J = 6 Hz,
2H), 7.43 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.92 (s,
1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 485 (M+H)⁺。C₂₅H₂₅ClN₂O₄S 的分析计算

值：C, 61.94; H, 5.20; N, 5.78。实测值：C, 61.82; H, 4.99; N, 5.57。

实施例 341

2-(3-氯苯基)-4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-
3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 335 的方法，用 N,N-(二甲基)乙醇胺取代异丁醇，制备标题化合物(产量：0.111 g, 75%)。M.p. 110-113 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2.29 (bs, 6H), 2.68 (bs, 2H), 4.68 (t, J = 5 Hz, 2H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.07 (m, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 448 (M+H)⁺。C₂₁H₂₂ClN₃O₄S·0.50 H₂O 的分析计算值：C, 55.19; H, 5.07; N, 9.19。实测值：C, 55.24; H, 4.97; N, 9.07。

实施例 342

2-(3-氯苯基)-4-[2-甲基-1-(1-甲基乙基)丙氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 335 的方法，用 2,4-二甲基-3-戊醇取代异丁醇，制备标题化合物(产量：0.075 g, 48%)。半固体；¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0.79 (m, 12H), 1.78-1.92 (m, J = 6 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 5.40 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.72 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 8.07 (m, 2H), 8.17 (m, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 475 (M+H)⁺, 492 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₂₇ClN₂O₄S (0.75 H₂O)的分析计算值：C, 59.00; H, 5.88; N, 5.78。实测值：C, 58.83; N, 5.74; N, 5.52。

实施例 343

2-(3-氯苯基)-4-(苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 335 的方法，用苯酚取代异丁醇，制备标题化合物(产量：0.053 g, 35%)。M.p. 205-207 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆)

δ 3.28 (s, 3H), 7.08 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.50-7.64 (m, 3H), 7.73 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 8.40 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 453 (M+H)⁺, 470 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₇ClN₂O₄S 的分析计算值：C, 60.99; H, 3.78; N, 6.19。实测值：C, 60.79; H, 3.65; N, 5.87。

5

实施例 344

2-(3-氯苯基)-4-[3-(二甲基氨基)苯基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮

按照实施例 335 的方法，用 3-(二甲基氨基)苯酚取代异丁醇，制备标题化合物(产量：0.057 g, 60%)。M.p. 191-193 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2.85 (s, 6H), 3.27 (s, 3H), 6.36 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 7.51-7.63 (m, 3H), 7.72 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 8.39 (s, 1H)。MS APCI⁺ 495 (M+H)⁺, APCI⁻ 495 (M)⁻, 590 (M+35)⁻。C₂₅H₂₂ClN₃O₄S 的分析计算值：C, 60.54; H, 4.47; N, 8.47。实测值：C, 60.04; H, 4.49; N, 8.26。

15

实施例 345

2-(3-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
哒嗪酮

按照实施例 335 的方法，用 4-甲氧基苯酚取代异丁醇，制备标题化合物(产量：0.080 g, 69%)。M.p. 182-184 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3.27 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.84 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.72 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 8.38 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 483 (M+H)⁺, 500 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₉ClN₂O₅S 的分析计算值：C, 59.64; H, 3.97; N, 5.80。实测值：C, 59.86; H, 3.94; N, 5.62。

25

实施例 346

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 335 的方法，用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲苯磺酰氧基-5-
5 [4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(3-氟苯基)-4-甲苯磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物(产量：150 mg, 61%)。M.p. 116-117 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.78 (d, 6H), 1.84 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 8.21 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 435 (M+H)⁺, 452 (M+NH₄)⁺。C₂₁F₂H₂₀N₂O₄S 的分析计算值：C, 58.06; H, 4.64; N, 6.45。

实施例 347

2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-甲基-1-丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 346 的方法，用 3-甲基-1-丁醇取代异丁醇，制备标题化合物(产量：63 mg, 23%)。M.p. 121-123 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.78 (d, 6H), 1.48 (m, 3H), 3.3 (s, 3H), 4.43 (t, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.2 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 449 (M+H)⁺, 466 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₂F₂N₂O₄S 的分析计算值：C, 58.92; H, 4.94; N, 6.25。实测值：C, 59.22; H, 4.97; N, 6.07。

实施例 348

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯氧基)-5-[3-氟-4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 346 的方法，用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲苯磺酰氧基-5-[3-氟-4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(3-二氟苯基)-4-甲苯磺

酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮,并用4-氟苯酚取代异丁醇,制备标题化合物。M.p. 168-170 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.39 (s, 3H), 7.15 (d, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.97 (t, 1H), 8.4 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 491 (M+H)⁺, 508 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₄F₄N₂O₄S 的分析计算值: C, 56.33; H, 2.88; N, 5.71。实测值: C, 56.07; H, 2.94; N, 5.33。

实施例 349

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2,2-二甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 346 的方法,用新戊醇取代异丁醇,制备标题化合物(产量: 1.18 g, 94%)。M.p. 126-128 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.78 (s, 9H), 3.3 (s, 3H), 4.1 (s, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 449 (M+H)⁺, 466 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₂F₄N₂O₄S 的分析计算值: C, 58.92; N, 4.94; S, 6.25。实测值: C, 59.03; H, 5.03; N, 6.18。

实施例 350

2-(3,4-二氟苯基)-4-[2-(异丙氧基)乙氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 346 的方法,用 2-(异丙氧基)乙醇取代异丁醇,制备标题化合物(产量: 432 mg, 72%)。M.p. 105-107 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.95 (d, 6H), 3.3 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.01 (m, 4H), 8.2 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 465 (M+H)⁺, 482 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₂F₂N₂O₅S 的分析计算值: C, 56.89; N, 4.77; S, 6.03。实测值: C, 57.03; H, 4.65; N, 5.83。

实施例 351

2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-甲基戊氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 346 的方法, 用 3-甲基戊基-1-醇取代异丁醇, 制备标题化合物(产量: 400 mg, 80%)。M.p. 100-102 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75 (m, 6H), 1.05 (m, 1H), 1.28 (m, 3H), 1.6 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 4.45 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.2 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 463 (M+H)⁺, 480 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₂₄F₂N₂O₄S 的分析计算值: C, 59.73; H, 5.23; N, 6.06。实测值: C, 59.78; H, 5.31; N, 6.00。

实施例 352

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-甲基-3-戊烯-1-基氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 346 的方法, 用 4-甲基-3-戊烯-1-醇取代异丁醇, 制备标题化合物(产量: 405 mg, 67.8%)。M.p. 88-90 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.5 (d, 6H), 2.27 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 4.43 (t, 2H), 4.95 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 8.2 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 461 (M+H)⁺, 478 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₂₂F₂N₂O₄S 的分析计算值: C, 59.99; H, 4.82; N, 6.08。实测值: C, 59.88; H, 4.76; N, 5.84。

实施例 353

2-(3,4-二氟苯基)-4-[3-(甲氧基)丁氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 346 的方法, 用 3-甲氧基丁基-1-醇取代异丁醇, 制备标题化合物(产量: 350 mg, 68%)。M.p. 99-101 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (d, 3H), 1.7 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.2 (m, 1H),

3.3 (s, 3H), 4.45 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.2 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 465 (M+H)⁺, 482 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₂F₂N₂O₅S 的分析计算值: C, 56.89; H, 4.77; N, 6.03。实测值: C, 56.60; H, 4.83; N, 5.96。

5

实施例 354

2-(3-氯苯基)-4-(N-甲基苄基氨基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

向 N-甲基苄胺(67.5 mg, 0.56 mmol)和四氢呋喃(3.7 ml)的 0 °C 快速搅拌的混合物中滴加正丁基锂溶液(0.235 ml, 0.59 mmol, 2.5 M 己烷溶液)。将反应混合物于 0 °C 搅拌 10 分钟, 于 23 °C 搅拌 1 小时。将溶液冷却至 -78 °C, 缓慢地沿反应容器内壁加入 2-(3-氯苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲磺基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(200 mg, 0.56 mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 缓慢地温至 23 °C, 同时进行冷却浴蒸发。反应物用水骤冷, 用大量过量的乙酸乙酯稀释。分离各层, 乙酸乙酯层再用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。残余物经层析分离(快速硅胶, 乙酸乙酯/己烷 1:9), 得到 2-(3-氯苯基)-4-(N-甲基苄基氨基)-5-[4-(甲磺基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(产量: 145 mg, 58%)。

按照实施例 10 的方法, 用 2-(3-氯苯基)-4-(N-甲基苄基氨基)-5-[4-(甲磺基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氯苯基)-5-[4-(甲磺基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 143 mg, 95%)。M.p. 60-85 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.46 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.32-7.48 (m, 5H), 7.60 (ddd, J = 7.2, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 1.8, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 480 (M+H)⁺。

实施例 355

2-(4-氟苯基)-4-(1-哌啶基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

向哌啶(99.7 mg, 1.17 mmol)和甲苯(8 ml)冷却至-78 °C的略微不均匀的溶液中滴加正丁基锂溶液(0.235 ml, 0.59 mmol, 2.5 M 己烷溶液)。于-78 °C搅拌 10 分钟后, 移去冷却浴, 将混合物再于 23 °C 搅拌 1 小时。用空气加热枪(heat gun)将 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(400 mg, 1.17 mmol)分次溶于甲苯(3 × 6-7 ml 等份), 并冷却至 0 °C, 然后通过注射器转移至氯化锂溶液(冷却至-78 °C)。沿反应容器内壁缓慢加入。将反应混合物搅拌过夜, 缓慢温至 23 °C, 同时进行冷却浴蒸发。反应物用水骤冷, 用大量过量的乙酸乙酯稀释。分离各层, 乙酸乙酯层再用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。残余物经层析分离(快速硅胶, 乙酸乙酯/己烷 1:2), 得到 440 mg (95%)的 2-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-4-哌啶子基-3(2H)-哒嗪酮。

按照实施例 10 的方法, 用 2-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-4-哌啶子基-3(2H)-哒嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 制备标题化合物(产量: 165 mg, 98%)。M.p. 80-100 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.59 (br s, 6H), 2.59 (br s, 4H), 3.14 (s, 3H), 7.17 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 428 (M+H)⁺。从 CH₂Cl₂/C₆H₁₄ 中析出粉末。C₂₂H₂₂FN₃O₃S·0.25 C₆H₁₄ 的分析计算值: C, 62.85; H, 5.72; N, 9.35。实测值: C, 62.46; H, 5.77; N, 9.13。

实施例 356

2-(4-氟苯基)-4-(1-吡咯烷基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 355 的方法, 用吡咯烷取代哌啶, 制备标题化合物(产量: 107 mg, 82%)。M.p. 192-195 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

1.71-1.80 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.40-3.49 (m, 4H), 7.16 (dd, $J = 8.7$, 8.7 Hz, 2H), 7.47-7.60 (m, 5H), 7.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 414 (M+H)⁺。C₂₁H₂₀FN₃O₃S 的分析计算值：C, 61.00; H, 4.87; N, 10.16。实测值：C, 60.95; H, 4.94; N, 10.07。

5

实施例 357

2-(3-氯苯基)-4-(4-甲基苯硫基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

向实施例 333 中制备的 2-(3-氯苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(0.0802g, 0.15mmol)的 EtOH(1.5ml)搅拌悬
 10 浮液中加入甲苯硫酚(0.019 g, 0.15 mmol)和碳酸钾(0.0203 g, 0.15 mmol)。将悬浮液在搅拌下加热至 50 °C 2.5 小时。在恒定搅拌下将混合物倾至水中。过滤所得的沉淀，用水冲洗并干燥，得到所需产物(产量：0.060 g, 83%)。M.p. 178-178 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2.19 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 6.95 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.52-7.66 (m, 3H),
 15 7.72 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.08 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 483 (M+H)⁺, 500 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₉ClN₂O₃S₂·0.75 H₂O 的分析计算值：C, 58.05; H, 4.16; N, 5.64。实测值：C, 57.99; H, 3.69; N, 5.76。

实施例 358

2-(3-氯苯基)-4-(2-吡啶硫基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 357 的方法，用 2-巯基吡啶取代甲苯硫酚，制备标题
 20 化合物(产量：0.061 g, 39%)。M.p. 110-114 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3.28 (s, 3H), 7.16 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.51-7.71 (m, 5H), 7.81 (m, 2H), 8.03 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.34 (m, 1H)。MS (DCI-NH₃)
 25 m/z 470 (M+H)⁺。C₂₂H₁₆ClN₃O₃S₂·0.50 H₂O 的分析计算值：C, 55.16; H, 3.57; N, 8.77。实测值：C, 54.88; H, 3.19; N, 8.59。

实施例 359

2-(3-氯苯基)-4-(苯基甲硫基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

向实施例 333 中制备的 2-(3-氯苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(0.175g, 0.33mmol)的 THF (3.3 ml)搅拌悬浮液中加入苄硫醇(0.04 ml, 0.33 mmol)和 TEA (0.046 ml, 0.33 mmol)。将所得溶液于室温、氮气下搅拌 1 小时。将混合物倾至水中, 用乙酸乙酯萃取。合并的有机物经硫酸镁干燥并真空浓缩。所得的粗制产物经快速层析分离(SiO_2 , 2:1 己烷:乙酸乙酯), 得到所需产物(产量: 0.136 g, 85%)。M.p. 142-145 °C。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.31 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 3H), 7.74 (m, 1H), 8.01 (m, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 500 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。C₂₄H₁₉ClN₂O₃S₂ 的分析计算值: C, 59.68; H, 3.96; N, 5.80。实测值: C, 59.40; H, 4.11; N, 5.71。

15

实施例 360

2-(3-氯苯基)-4-(2-呋喃基甲硫基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 359 的方法, 用糠硫醇取代苄硫醇, 制备标题化合物(产量: 0.162 g, 100%)。M.p. 140-149 °C。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.31 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.20 (m, 1H), 6.37 (m 1H), 7.50-7.67 (m, 6H), 7.77 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.08 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 490 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。C₂₂H₁₇ClN₂O₄S₂ 的分析计算值: C, 55.87; , 3.62; N, 5.92。实测值: C, 55.84; H, 3.61; N, 5.82。

25

实施例 361

2-(3-氯苯基)-4-[2-(甲基丙基)硫基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 359 的方法, 用 2-甲基-1-丙硫醇取代苄硫醇, 制备标

题化合物(产量: 0.134 g, 91%)。油状物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 0.61 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1.54-1.69 (m, 1H), 2.91 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 7.52-7.64 (m, 3H), 7.74 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 8.04 (m, 3H)。MS (DCI- NH_3) m/z 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 466 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。C₂₁H₂₁ClN₂O₃S₂ (0.50 H₂O)的分析计算值: C, 55.07; H, 4.84; N, 6.11。实测值: C, 54.70; H, 4.64; N, 5.85。

实施例 362

2-(3-氯苯基)-4-(环戊基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

10 向实施例 333 中制备的 2-(3-氯苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(0.175 g, 0.33 mmol)的 THF (3.3 ml)的-78℃搅拌溶液中加入环戊基氯化镁(0.17 ml, 1.0 M 乙醚溶液)。将所得溶液在氮气下搅拌不足 1 小时, 同时升温至室温。将混合物倾至水中, 用乙酸乙酯萃取。合并的有机物经硫酸镁干燥并真空浓缩。所得的粗制
15 产物用快速层析纯化(SiO₂, 2:1 乙酸乙酯:己烷), 得到所需产物(产量: 0.1328 g, 94%)。M.p. 155-157℃。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 1.50 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.90 (m, $J = 8$ Hz, 1H), 3.26-3.37 (3H, 被水干扰), 7.49-7.63 (m, 3H), 7.71 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 8.10 (m, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 429 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 446 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。
20 C₂₂H₂₁ClN₂O₃S 的分析计算值: C, 61.60; H, 4.93; N, 6.53。实测值: C, 61.48; H, 4.81; N, 6.22。

实施例 363

2-(3-氯苯基)-4-(3-甲基丙基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

25 按照实施例 362 的方法, 用异丁基氯化镁取代环己基氯化镁, 制备为油状物的标题化合物(产量: 0.132 g, 96%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 2.08 (m, 1H), 2.54 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 8.11 (m,

2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 417 (M+H)⁺, 434 (M+NH₄)⁺。
C₂₁H₂₁ClN₂O₃S·0.50 H₂O 的分析计算值: C, 59.21; H, 5.20; N, 6.57。
实测值: C, 59.27; H, 5.40; N, 6.12。

5

实施例 364

2-(3-氯苯基)-4-(环己基甲基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 362 的方法, 用环己基甲基溴化镁取代环戊基氯化镁, 制备为油状物的标题化合物(产量: 0.0579 g, 38%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0.66 (m, 2H), 1.03 (m 3H), 1.50 (m, 6H), 1.61 (m, 1H),
10 2.46 (m, 1H), 3.27-3.42 (3H, 被水干扰), 7.50-7.66 (m, 3H), 7.75 (m, 3H),
7.99 (s, 1H), 8.10 (m, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 457 (M+H)⁺, 474 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₂₅ClN₂O₃S 的分析计算值: C, 63.08; H, 5.51; N, 6.13。实测值: C, 63.08; H, 5.47; N, 6.04。

15

实施例 365

2-(3-氯苯基)-4-(2-环己基乙基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 362 的方法, 用环己基乙基溴化镁取代环戊基氯化镁, 制备标题化合物(产量: 0.165 g, 94%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0.76 (m, 3H), 0.99-1.21 (m, 5H), 1.31-1.62 (m, 8H), 2.42-
20 2.56 (1H, 被 DMSO 干扰), 3.25-3.34 (2H, 被水干扰), 7.48-7.65 (m, 3H),
7.48-7.65 (m, 3H), 7.76 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (m, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 471 (M+H)⁺, 488 (M+NH₄)⁺。C₂₅H₂₇ClN₂O₃S 的分析计算值: C, 63.75; H, 5.78; N, 5.95。实测值: C, 63.48; H, 5.70; N, 5.67。

25

实施例 366

2-(3-氯苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 362 的方法, 用 3-甲基丁基溴化镁取代环己基氯化镁, 制备标题化合物(产量: 0.0221 g, 16%)。M.p. 60-65 °C。¹H NMR

(300 MHz, DMSO d_6) δ 0.75 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.32-1.52 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 7.50-7.65 (m, 3H), 7.77 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.11 (m, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 448 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 60.68; H, 5.43; N, 6.43。实测值: C, 60.29; H, 5.60; N, 6.17。

实施例 367

2-(3-氯苯基)-4-苄基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 362 的方法, 用苄基氯化镁取代环己基氯化镁, 制备标题化合物。M.p. 174-177 $^{\circ}\text{C}$ (产量: 25.9 g, 57%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 3.30 (s, 3H), 3.91 (bs, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.72 (m, 3H), 8.07 (m, 2H), 8.12 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 451 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 468 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ 的分析计算值: C, 63.92; H, 4.25; N, 6.21。实测值: C, 63.69; H, 4.28; N, 6.02。

实施例 368

2-(3-氯苯基)-4-环己基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 362 的方法, 用环己基氯化镁取代环戊基氯化镁, 制备标题化合物(产量: 0.099 g, 68%)。M.p. 85-90 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.01-1.30 (m, 3H), 1.48-1.69 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 7.35-7.46 (m, 2H), 7.50-7.62 (m, 3H), 7.68 (m, 2H), 8.11 (m, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 460 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S} (1.25 \text{ H}_2\text{O})$ 的分析计算值: C, 59.34; H, 5.52; N, 6.01。实测值: C, 59.02; H, 5.24; N, 5.65。

实施例 369

2-(3-氯苯基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用 4-氟苄基氯化镁取代环戊基氯化镁,

制备标题化合物(产量: 0.1895 g, 41%)。M.p. 183-185 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3.25-3.36 (3H, 被水干扰), 3.89 (bs, 2H), 6.97-7.09 (m, 4H), 7.50-7.64 (m, 3H), 7.71 (m, 3H), 8.06 (m, 2H), 8.11 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 469 (M+H)⁺, 486 (M+NH₄)⁺。
 5 C₂₄H₁₈ClFN₂O₃S 的分析计算值: C, 61.47; H, 3.87; N, 5.97。实测值: C, 61.23; H, 3.84; N, 5.77。

实施例 370

2-(3-氯苯基)-4-(4-甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

10 按照实施例 362 的方法, 用对-甲苯基溴化镁取代环戊基氯化镁, 制备标题化合物(产量: 65 mg, 40.9%)。M.p. 222-224 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2.28 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 7.12 (t, 4H), 7.6 (m, 5H), 7.79 (t, 1H), 7.9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 451 (M+H)⁺, 468 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₉ClN₂O₃S·0.25 H₂O 的分析计算
 15 值: C, 63.92; H, 4.25; N, 6.21。实测值: C, 62.99; H, 4.28; N, 5.85。

实施例 371

2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氟-4-甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

20 按照实施例 362 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲苯磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮开始, 并用 3-氟-4-甲基苯基溴化镁取代环己基氯化镁, 得到所述甲基硫化物化合物, 制备 2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氟-4-甲基苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮。

25 按照实施例 10 的方法, 将所述甲基硫化物氧化, 得到标题化合物(产量: 265 mg, 85.4%)。M.p. 204-206 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.25 (br s, 3H), 3.08 (s, 3H), 6.83 (dd, J = 9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 1H), 7.41 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.93 (d, J =

9 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 471 (M+H)⁺, 488 (M+NH₄)⁺. C₂₄H₁₇F₃N₂O₃S 的分析计算值: C, 61.28; H, 3.62; N, 5.96. 实测值: C, 61.07; H, 3.95; N, 5.56.

5

实施例 372

2-(3-氯苯基)-4-(苯乙基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 228 的方法, 用 2-(3-氯苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 并用苯乙基氯化镁取代环己基氯化镁, 然后用实施例 10 的方法将其氧化, 制备标题化合物(产量: 0.100 g, 39%). M.p. 142-145 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2.80 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 7.01 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.51-7.60 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.03 (m, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 465 (M+H)⁺, 482 (M+NH₄)⁺. C₂₅H₂₁ClN₂O₃S 的分析计算值: C, 64.58; H, 4.55; N, 6.02. 实测值: C, 64.24; H, 4.50; N, 5.90.

15

实施例 373

2-(3-氯苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[3-氟-4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

20

373A. 2-(3-氯苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-溴-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 194B 的方法, 用 2-(3-氯苯基)-4,5-二溴-3(2H)-哒嗪酮(实施例 207A)取代 2-(4-氟苯基)-4,5-二溴-3(2H)-哒嗪酮, 并用 2-甲基-1-丙醇取代甲醇, 制备标题化合物。

25

373B. 2-(3-氯苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 6 的方法, 用 2-(3-氯苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-溴-3(2H)-哒嗪酮取代 2-苄基-4-溴-5-甲氧基-3(2H)-哒嗪酮, 并用 3-氟-4-

(甲硫基)苯硼酸(实施例 72C)取代 4-氟苯硼酸, 制备标题化合物。

373C. 2-(3-氯苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[3-氟-4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

- 5 按照实施例 10 的方法, 将所述甲基硫化物化合物氧化, 得到标题化合物(产量: 0.73 g, 100%)。M.p. 180-183 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0.82 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.30-3.39 (3H, 被 H₂O 干扰), 4.25 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.23 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 451 (M+H)⁺, 468 (M+NH₄)⁺。
- 10 C₂₁H₂₀ClFN₂O₄S 的分析计算值: C, 55.94; H, 4.47; N, 6.21。实测值: C, 55.73; H, 4.58; N, 6.01。

实施例 374

2-(3-氯苯基)-4-(苄氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

- 15 向 2-(3-氯苯基)-4-羟基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(实施例 332) (0.100 g, 0.28 mmol)在 DMF (2.8 ml)中的搅拌溶液加入苄基氯(0.32 ml, 0.28 mmol)。在加热至 60 °C下, 将所得溶液搅拌过夜。真空去除溶剂, 将所得的残余物分配于乙酸乙酯和 10%柠檬酸之间。用乙酸乙酯萃取后, 合并的有机物经硫酸镁干燥并真空浓缩。粗制产物
- 20 用快速层析纯化(SiO₂, 1:1 乙酸乙酯:己烷), 得到所需产物(产量: 0.096 g, 76%)。M.p. 110-113 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3.39 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.59-7.71 (m, 3H), 7.76 (m, 3H), 8.00 (m, 2H), 8.21 (s, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 467 (M+H)⁺, 484 (M+NH₄)⁺。
- 25 C₂₄H₁₉ClN₂O₄S 的分析计算值: C, 61.73; H, 4.10; N, 6.00。实测值: C, 62.00; H, 4.18; N, 5.93。

实施例 375

2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 194C 的方法, 将 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-溴-3(2H)-吡嗪酮(实施例 194B)转化为 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 接着按照实施例 10 的方法氧化。按照实施例 332 的方法, 通过用 NaOH 处理, 将所述甲氧基化合物转化为 2-(3-氟苯基)-4-羟基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮。根据实施例 333 的方法用对-甲苯磺酰氯处理所述羟基化合物, 得到 2-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-4-甲苯磺酰氧基-3(2H)-吡嗪酮。

按照实施例 335 的方法, 用 2-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-4-甲苯磺酰氧基-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(3-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-4-甲苯磺酰氧基-3(2H)-吡嗪酮, 并用 3-甲基-1-丁醇取代异丁醇, 制备标题化合物(产量: 0.3932 g, 94%)。M.p. 117-120 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.41-1.59 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.42 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 8.18 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 431 (M+H)⁺, 448 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₃FN₂O₄S 的分析计算值: C, 61.38; H, 5.39; N, 6.51。实测值: C, 61.42; H, 5.30; N, 6.40。

实施例 376

2-(4-氟苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 335 的方法, 用 2-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-4-甲苯磺酰氧基-3(2H)-吡嗪酮(作为实施例 375 的中间体制备)取代 2-(3-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-4-甲苯磺酰氧基-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 0.486 g, 100%)。M.p. 121-128 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0.78 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.84 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 4.20 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.07 (m, 2H), 8.19 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 417 (M+H)⁺, 434 (M+NH₄)⁺。

$C_{21}H_{21}FN_2O_4S \cdot 0.50 H_2O$ 的分析计算值：C, 59.28; H, 5.21; N, 6.58。实测值：C, 59.49; H, 4.97; N, 6.34。

实施例 377

5 2-(4-氟苯基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 62 的方法，由 4-(4-氟苯基甲基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮开始，并与 1-碘-4-氟苯反应，制备标题化合物(产量：0.0881 g, 78%)。M.p. 175-177 °C。 1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 3.27-3.36 (3H, 被 H_2O 干扰), 3.88 (bs, 2H), 6.98-7.09 (m, 4H), 7.34 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 8.06 (m, 3H)。MS (DCI- NH_3) m/z 453 ($M+H$) $^+$, 470 ($M+NH_4$) $^+$ 。 $C_{24}H_{18}F_2N_2O_3S$ 的分析计算值：C, 63.71; H, 4.01; N, 6.19。实测值：C, 63.61; H, 4.26; N, 6.03。

实施例 378

15 2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 228 的方法，用 3-甲基丁基溴化镁取代环己基氯化镁，制备标题化合物(产量：0.325 g, 69%)。M.p. 151-154 °C。 1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 0.75 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.32-1.51 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (m, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 415 ($M+H$) $^+$, 432 ($M+NH_4$) $^+$ 。 $C_{22}H_{23}FN_2O_3S \cdot 0.50 H_2O$ 的分析计算值：C, 62.39; H, 5.71; N, 6.61。实测值：C, 62.04; H, 5.78; N, 6.46。

实施例 379

25 2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

向按照实施例 11 制备的 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(172 mg, 0.5 mmol)和对-甲苯磺酸水合物(19 mg, 0.1

mmol)的二噁烷(10 ml)溶液中加入 2,3-二氢吡喃(2 ml)。将混合物于室温下搅拌 6 小时。然后将混合物倾至饱和碳酸氢钠溶液中,用乙酸乙酯萃取。真空浓缩乙酸乙酯,残余物经层析分离(硅胶, 1:1 己烷-乙酸乙酯),得到标题化合物(产量: 25 mg, 11%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.54 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.62(m, 1H), 4.00 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 7.13 (7, J = 9 Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 429 (M+H)⁺。

10

实施例 380

2-(3-(4-氟苯基)苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 4 的方法,用 2-(3-溴苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(实施例 166)取代 2-苄基-4-溴-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮,并用氟化铯取代碳酸钠,制备标题化合物(产量: 0.62 g, 62%)。M.p. 222-225 °C。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3.24 (s, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.73-7.81 (m, 3H), 7.93 (m, 3H), 8.27 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 515 (M+H)⁺, 532 (M+NH₄)⁺。C₂₉H₂₀F₂N₂O₃S·0.25 H₂O 的分析计算值: C, 67.10; H, 3.98; N, 5.35。实测值: C, 66.93; H, 3.99; N, 5.17。

20

实施例 381

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,2-二甲基丙氧基)-5-[3-氟-4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 261 的方法,用 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氟-5-[3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-氟-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮,制备 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,2-二甲基丙氧基)-5-[3-氟-4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮。

25

用 1 份相当量的间氯过苯甲酸氧化所述甲基硫化物，得到所述甲基亚砷。按照实施例 68 的方法，将所述亚砷转化为标题化合物(产量：196 mg, 28%)。M.p. 144-145 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (s, 9H), 4.23 (s, 2H), 4.82 (q, J = 8 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.03 (t, J = 8 Hz, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 438 (M+H)⁺。C₁₇H₁₉F₃N₃O₄S 的分析计算值：C, 46.68; H, 4.38; N, 9.61。实测值：C, 46.76; H, 4.30; N, 9.52。

实施例 382

10 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[3-氟-4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 68 的方法，用 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物(产量：260 mg, 26%)。M.p. 163-164 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.91 (七重峰, J = 6.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.11 (br s, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.02 (t, J = 8 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 424 (M+H)⁺, 441 (M+NH₄)⁺。C₁₆H₁₇F₄N₃O₄S 的分析计算值：C, 45.39; H, 4.05; N, 9.92。实测值：C, 59.89; H, 3.83; N, 8.61。

实施例 383

2-苄基-4-(4-氟苄基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

25 按照实施例 384 的方法，用 2-苄基-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(3,4-二氟苄基)-4-(4-氟苄基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物(产量：0.5723 g, 34%)。M.p. 120-123 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3.83 (bs, 2H), 5.30 (bs, 2H), 6.95-7.06 (m, 4H), 7.28-7.40 (m, 5H), 7.47 (m, 2H),

7.60 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.95 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 450 (M+H)⁺, 467 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₂₀FN₃O₃S 的分析计算值: C, 64.13; H, 4.48; N, 9.35。实测值: C, 63.76; N, 4.71; N, 9.02。

5

实施例 384

2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

向2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(130 mg, 0.3 mmol)和偶氮二羧酸二叔丁酯(DBAD) (69 mg, 0.3 mmol)在 THF (30 ml)中的-78 °C 溶液中滴加 1 N 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮化
10 (silazide)锂(0.9 ml, 0.9 mmol)的 THF 溶液。加入后, 将反应物于-78 °C 再搅拌 45 分钟(或直至 TLC 显示原料消失)。反应物用饱和氯化铵水溶液骤冷, 用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯萃取物经硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到 220 mg 粗制加成物。

将上述加成物溶于 THF (30 ml)中, 于室温下用 1 N NaOH (3 ml)
15 处理 5 小时。加入乙酸钠(NaOAc·3 H₂O, 1.38 g, 10 mmol), 然后加入羟胺-O-磺酸(1.13 g, 10 mmol)和水(30 ml)。所得混合物于室温下搅拌 18 小时, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取物用水、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物经层析纯化(硅胶, 1:1 己烷-乙酸乙酯), 得到所需产物(产量: 70 mg, 54%)。M.p. 185-189 °C。¹H NMR (DMSO-d₆,
20 300 MHz) δ 5.33 (s, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.40 (m, 7H), 7.83 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 436 (M+H)⁺。C₂₃H₁₈FN₃O₃S·0.75 H₂O 的分析计算值: C, 61.65; H, 4.26; N, 9.04。实测值: C, 61.67; H, 4.61; N, 8.66。

25

实施例 385

2-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法, 将实施例 108 的产物转化为标题磺酰胺
(产量: 65 mg, 28.8%)。M.p. 227-229 °C。¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ 7.08-7.17 (m, 4H), 7.36 (t, $J = 3$ Hz, 2H), 7.47 (br s, 2H), 7.61-7.69 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.40 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 469 (M+H)⁺, 486 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₅F₂N₃O₄S 的分析计算值：C, 58.02; H, 3.30; N, 9.24。实测值：C, 57.84; H, 3.34; N, 9.01。

实施例 386

2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氟-4-甲基苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法，将实施例 371 的产物转化为标题磺酰胺 (产量：45 mg, 28%)。M.p. 198-200 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.87 (dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1H), 7.13 (dt, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.47 (br s, 2H), 7.52-7.69 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.82-7.89 (m, 1H), 8.25 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 472 (M+H)⁺, 489 (M+NH₄)⁺。

实施例 387

2-(4-氟苯基)-4-(3-氟-4-甲基苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法，将实施例 250 的产物转化为标题磺酰胺 (产量：185 mg, 46%)。M.p. 187-188 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.22 (br s, 3H), 6.87 (dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1H), 7.16 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.46 (br s, 2H), 7.47 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 454 (M+H)⁺, 471 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₇F₂N₃O₃S·0.25 H₂O 的分析计算值：C, 60.36; H, 3.87; N, 9.19。实测值：C, 60.30; H, 4.26; N, 8.83。

实施例 388

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法，将实施例 109 的产物转化为标题磺酰胺
 (产量：110 mg, 45.7%)。M.p. 224-226 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
 δ 4.86 (br s, 2H), 6.89-7.03 (m, 4H), 7.19-7.30 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H),
 7.56-7.66 (m, 1H), 7.79 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.08 (s,
 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 474 (M+H)⁺, 491 (M+NH₄)⁺。
 C₂₂H₁₄F₃N₃O₄S·0.25 H₂O 的分析计算值：C, 55.32; H, 2.93; N, 8.80。
 实测值：C, 55.26; H, 3.11; N, 8.58。

实施例 389

2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法，将实施例 247 的产物转化为标题磺酰胺
 (产量：230 mg, 38%)。M.p. 243-245 °C。¹H NMR (300 MHz,
 DMSO-d₆) δ 2.17 (br s, 3H), 6.94-7.09 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz,
 1H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.60 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.77 (d,
 J = 9 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 6 Hz, 3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃)
 m/z 469 (M+H)⁺, 486 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₆ClF₂N₃O₃S 的分析计算值：C,
 56.67; H, 3.29; N, 8.63。实测值：C, 56.81; H, 3.35; N, 8.95。

实施例 390

2-(4-氟苯基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法，将实施例 245 的甲基磺产物转化为标题
 磺酰胺(产量：78 mg, 28.3%)。M.p. 202-204 °C。¹H NMR (300 MHz,
 CDCl₃) δ 2.22 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 6.83-6.91 (m, 2H), 7.14-7.25 (m, 3H),

7.36 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.0 (s, 1H) 。 MS (DCI-NH₃) m/z 454 (M+H)⁺, 471 (M+NH₄)⁺ 。
 C₂₃H₁₇F₂N₃O₃S·0.25 H₂O 的分析计算值：C, 60.36; N, 3.77; N, 9.19 。
 实测值：C, 60.24; H, 3.93; N, 9.25 。

5

实施例 391

2-(3-氯苯基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法，将实施例 224 的甲基磺产物转化为标题
 磺酰胺(产量：125 mg, 39%)。M.p. 187-188 °C 。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.21 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.32-7.47 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.64 (dt, $J = 7$ Hz, 3 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.91 (d, $J = 9$ Hz, 2H) 。 MS (DCI-NH₃) m/z 470 (M+H)⁺, 487 (M+NH₄)⁺ 。 C₂₃H₁₇ClFN₃O₃S·0.25 H₂O 的分析计算值：C, 58.32; H, 3.65; N, 8.88 。 实测值：C, 58.27; H, 3.91; N, 8.62 。

15

实施例 392

2-(3-氯苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法，用 2-(3-氯苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-[4-(甲
 基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(实施例 366)取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-
 5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物(产量：0.0756
 g, 16%)。M.p. 167-170 °C 。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0.78 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1.47 (5H, 被己烷干扰), 7.51-7.65 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.60 (bs, 1H) 。 MS (DCI-NH₃) m/z 432 (M+H)⁺, 449 (M+NH₄)⁺ 。 C₂₁H₂₂ClN₃O₃S (0.25 H₂O)的分析计算值：C, 57.79; H, 5.19; N, 9.62 。 实测值：C, 57.78; H, 5.02; N, 9.40 。

25

实施例 393

2-(3-氯苯基)-4-(苄基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法, 用 2-(3-氯苯基)-4-(苄基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(实施例 372)取代 2-苄基-4-(4-氯苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 0.075 g, 17%)。半固体。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2.80 (m, 4H), 3.29-3.42 (3H, 被水干扰), 6.96 (m, 2H), 7.14-7.28 (m, 3H), 7.46-7.68 (m, 7H), 7.78 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.01 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 466 (M+H)⁺, 483 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₂₀ClN₂O₃S·0.25 H₂O 的分析计算值: C, 61.27; H, 4.39; N, 8.93。实测值: C, 61.18; H, 4.68; N, 8.58。

实施例 394

2-(3-氯苯基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法, 用 2-(3-氯苯基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(实施例 339)取代 2-苄基-4-(4-氯苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 0.575 g, 18%)。M.p. 137-139 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0.81 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 4.42 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.44-7.65 (m, 5H), 7.76 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 8.20 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 448 (M+H)⁺, 465 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₂₂ClN₃O₄S 的分析计算值: C, 56.31; H, 4.95; N, 9.38。实测值: C, 56.02; H, 4.82; N, 9.31。

实施例 395

2-(3-氯苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法, 用 2-(3-氯苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(实施例 335)取代 2-苄基-4-(4-氯苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量:

0.0458 g, 25%)。M.p. 80-85 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0.80 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.74-1.92 (m, 3H), 4.20 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.49-7.64 (m, 5H), 7.76 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 8.21 (m, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 434 (M+H)⁺, 451 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₂₀ClN₃O₄S 的分析计算值: C, 55.36; H, 4.65; N, 9.68。实测值: C, 55.12; H, 4.58; N, 9.42。

实施例 396

2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 384 的方法, 用 2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(实施例 378)取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 制备标题化合物(产量: 0.090 g, 21%)。M.p. 180-183 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0.78 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.49 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.62-7.73 (m, 4H), 7.98 (m, 3H)。MS (DCI-NH₃) m/z 416 (M+H)⁺, 433 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₂₂FN₃O₃S 的分析计算值: C, 60.71; H, 5.34; N, 10.11。实测值: C, 60.37; H, 5.36; N, 9.84。

实施例 397

2-(4-氟苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 384 的方法, 用 2-(4-氟苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(实施例 376)取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 制备标题化合物(产量: 0.024 g, 6%)。M.p. 132-136 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0.79 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.83 (m, 1H), 4.19 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 8.18 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 418 (M+H)⁺, 435 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₂₀FN₃O₄S 的分析计算值: C, 57.54; H, 4.83; N, 10.07。实测值: C, 57.26; H, 5.00; N, 9.78。

实施例 398

2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法，用 2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(实施例 375)取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物(产量：
0.051 g, 18%)。黄色油状物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0.80 (d, J = 5 Hz, 6H), 1.47 (m, 3H), 4.42 (t, J = 6 Hz, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.60 (bs, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 432 (M+H)⁺, 449 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₂₂FN₃O₄S 的分析计算值：C, 58.46; H, 5.14; N, 9.74。实测值：C, 58.16; H, 5.21; N, 9.57。

实施例 399

2-(叔丁基)-4-(3-甲基-1-丁氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

用 1 份相当量的间氯过苯甲酸将实施例 330C 中制备的 2-(叔丁基)-4-(3-甲基-1-丁氧基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮氧化为相应的甲基亚砷。按照实施例 68 的方法，将所述亚砷转化标题磺酰胺(产量：1.25 g, 54%)。M.p. 153-155 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.82 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.48 (q, J = 6 Hz, 2H), 1.49-1.69 (m, 1H), 1.70 (s, 9H), 4.37 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.70 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 394 (M+H)⁺。C₁₉H₂₇N₃O₄S 的分析计算值：C, 57.99; H, 6.91; N, 10.67。实测值：C, 58.11; H, 6.71; N, 10.58。

实施例 400

2-(3,4-二氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-4-(4-氟苯基)-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法，用 2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(实施例 182)取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-

5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 制备标题化合物(产量: 950 mg, 54%)。M.p. 177-181 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (t, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.45 (bs, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.76 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.27 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 458 (M+H)⁺, 475 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₁₄F₃N₃O₃S 的分析计算值: C, 57.77; H, 3.08; N, 9.19。实测值: C, 57.22; H, 3.28; N, 8.99。

实施例 401

2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

10 按照实施例 384 的方法, 用 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 制备标题化合物(产量: 380 mg, 47%)。M.p. 208-210 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (t, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.45 (bs, 2H), 7.51 (d, J = 9 Hz, 4H), 7.6 (t, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.75 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.94 (dd, 1H), 8.25 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 474 (M+H)⁺, 491 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₁₄F₂Cl₂N₃O₃S·0.5 H₂O 的分析计算值: C, 55.76; H, 2.98; N, 8.87。实测值: C, 56.05; H, 3.42; N, 8.65。

实施例 402

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

20 按照实施例 384 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 制备标题化合物(产量: 105 mg, 27%)。M.p. 243-245 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.2 (s, 3H), 7.01 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.47 (bs, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.77 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.26 (s, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 472 (M+H)⁺, 489 (M+NH₄)⁺。C₂₄H₁₇F₃N₂O₃S·0.5 H₂O 的分析计算值: C,

58.59; H, 3.42; N, 8.91。实测值: C, 57; H, 4.23; N, 8.89。

实施例 403

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 35 mg, 42%)。M.p. 169-171 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.78 (d, 6H), 1.84 (m, 1H), 4.2 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.6 (m, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.91 (d, 2H), 8.21 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 436 (M+H)⁺, 453 (M+NH₄)⁺。C₂₀H₁₉F₂N₃O₄S·0.25 H₂O 的分析计算值: C, 55.17; H, 4.40; N, 9.65。实测值: C, 54.19; H, 4.25; N, 9.35。

实施例 404

2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 58 mg, 52%)。M.p. 171-173 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75 (d, 6H), 1.4, (m, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.75 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 434 (M+H)⁺, 451 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₂₁F₂N₃O₃S·0.25 H₂O 的分析计算值: C, 58.19; H, 4.88; N, 9.69。实测值: C, 57.69; N, 5.01; N, 9.18。

实施例 405

2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法，用 2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基丁基)-5-
 5 [4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲
 基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物(产量：102 mg,
 61.8%)。M.p.154-156 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75 (d,
 6H), 1.4 (m, 3H), 2.48 (m, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.69 (m, 2H),
 7.93 (dd, 1H), 8.05 (m, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 450 (M+H)⁺, 468
 10 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₂FN₂O₃SCl·0.25 H₂O 的分析计算值：C, 58.86; H,
 4.94; N, 6.24。实测值：C, 59.23; H, 5.12; N, 6.00。

实施例 406

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2,2-二甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法，用 2-(3,4-二氟苯基)-4-(2,2-二甲基丙氧基)-
 15 5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-
 [4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物(产量：310 mg,
 38%)。M.p. 173-175 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.8 (s, 9H),
 20 3.3 (s, 3H), 4.1 (s, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.6 (m, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.95 (d, J
 = 9 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 450 (M+H)⁺, 467
 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₂₁F₂N₃O₄S 的分析计算值：C, 56.12; H, 4.71; N,
 9.35。实测值：C, 55.83; , 4.73; N, 9.08。

实施例 407

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯氧基)-5-[3-氟-4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 400 的方法，用 2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氟苯氧基)-5-

[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[3-氟-4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 制备标题化合物(产量: 125 mg, 31%)。M.p. 224-226 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (d, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.75 (m, 4H), 7.9 (t, 1H); 8.4 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 492 (M+H)⁺, 509 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₁₃F₄N₃O₄S 的分析计算值: C, 53.77; H, 2.67; N, 8.55。实测值: C, 53.33; H, 2.84; N, 8.22。

实施例 408

2-(3,3-二氟-2-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-[3-氟-4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

用 1 份相当量的间氟过苯甲酸氧化按照实施例 72 的方法制备的中间体 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[3-氟-4-(甲磺基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 得到甲基亚砷, 按照实施例 68 的方法, 将其转化为磺酰胺。按照实施例 11 的方法, 将所述磺酰胺物质去苄基化, 按照实施例 127 的方法 N-烷基化, 并用 1,3-二溴-1,1-二氟丙烷取代 3,4-二氟苄基溴且用 4 份相当量的碳酸钾, 得到标题化合物(产量: 120 mg, 27%)。M.p. 180-183 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.71 (dt, J = 15 Hz, 7.5 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 440 (M+H)⁺。C₁₉H₁₃F₄N₃O₃S 的分析计算值: C, 51.93; H, 2.98; N, 9.56。实测值: C, 51.71; H, 3.15; N, 9.28。

实施例 409

2-(3,4-二氟苯基)-4-[2-(2-丙氧基)乙氧基]-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 384 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-[2-(2-丙氧基)乙氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 制备标题化合物(产量: 110 mg,

34%)。M.p. 54-56 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.0 (d, 6H), 3.43 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.6 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.95 (m, 4H), 8.2 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 466 (M+H)⁺, 483 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₂₁F₂N₃O₅S 的分析计算值：C, 54.19; H, 4.55; N, 9.03。实测值：C, 54.29; H, 4.67; N, 8.95。

实施例 410

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-甲基-3-戊烯氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法，用 2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-甲基-3-戊烯氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物。M.p. 70-73 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.5 (d, 6H), 2.27 (m, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.5 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.92 (d, J = 2 H, 2H), 8.2 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 462 (M+H)⁺, 479 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₁F₂N₃O₄S 的分析计算值：C, 57.26; H, 4.59; N, 9.11。实测值：C, 56.96; H, 4.70; N, 9.01。

实施例 411

2-(3-氯苯基)-4-(3-氟苯氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 335 的方法，用 3-氟苯酚取代异丁醇，制备标题化合物(产量：0.034 g, 22%)。M.p. 178-180 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3.27 (s, 3H), 6.88-7.00 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.74 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 8.43 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 488 (M+H)⁺。C₂₃H₁₆ClFN₂O₄S·0.25 H₂O 的分析计算值：C, 58.10; H, 3.49; N, 5.89。实测值：C, 58.04; H, 3.59; N, 5.80。

实施例 412

2-(3-氯苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[3-氯-4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 384 的方法, 用 2-(3-氯苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[3-
 5 氯-4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-苄基-4-(4-氯苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 制备标题化合物(产量: 0.019 g, 10%)。M.p. 157-159 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0.81 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.86 (m, 1H), 4.24 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.83 m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.23 (s, 1H)。
 10 C₂₁H₁₉ClFN₃O₄S 的分析计算值: C, 53.16; H, 4.24; N, 9.30。实测值: C, 53.02; H, 4.43; N, 9.10。

实施例 413

2-(3-氯苯基)-4-(4-甲基戊氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 335 的方法, 用 4-甲基-1-戊醇取代异丁醇, 制备标题
 15 化合物(产量: 0.137 g, 90%)。M.p. 139-140 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0.74 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.03 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 4.40 (t, J = 5 Hz, 2H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.07 (m, 2H), 8.20 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 461 (M+H)⁺, 478 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₂₅ClN₂O₄S 的分析计算值: C, 59.95; H, 5.97; N, 6.08。实测值: C, 59.62; H, 5.63; N, 5.86。
 20

实施例 414

2-(4-氟苯基)-4-(4-甲基戊氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

按照实施例 335 的方法, 用 2-(4-氟苯基)-4-甲苯磺酰氧基-5-[4-(甲
 25 基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(3-氯苯基)-4-甲苯磺酰氧基-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 并用 4-甲基-1-戊醇取代异丁醇, 制备标题化合物(产量: 0.128 g, 85%)。M.p. 123-125 °C。¹H NMR (300

MHz, DMSO d_6) δ 0.74 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1.03 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 4.39 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 8.07 (m, 2H), 8.18 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 445 (M+H)⁺。C₂₃H₂₅FN₂O₄S 的分析计算值：C, 62.14; H, 5.67; N, 6.30。

5 实测值：C, 62.28; H, 5.59; N, 6.25。

实施例 415

2-(4-氟苯基)-4-羟基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-咪唑酮

按照实施例 332 的方法, 用 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基 5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-咪唑酮取代 2-(3-氯苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-咪唑酮, 制备标题化合物(产量: 2.022 g, 97%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 3.28 (s, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 8.03 (m, 4H), 8.22 (s, 1H)。MS (APCI-+Q1MS) 361 (M+H)⁺, (-Q1MS) 359 (M-H)⁻。

15

实施例 416

2-(4-氟苯基)-4-环丙基甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-咪唑酮

按照实施例 335 的方法, 用 2-(4-氟苯基)-4-甲苯磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-咪唑酮取代 2-(3-氯苯基)-4-甲苯磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-咪唑酮, 并用环丙基甲醇取代异丁醇, 制备标题化合物(产量: 0.117 g, 83%)。M.p. 166-167 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 0.22 (m, 2H), 0.46 (m, 2H), 1.10 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 4.30 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 8.07 (m, 2H), 8.20 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 415 (M+H)⁺, 432 (M+ NH_4)⁺。

25 C₂₃H₂₅ClN₂O₄S 的分析计算值：C, 60.86; H, 4.62; N, 6.76。实测值：C, 60.76; , 4.72; N, 6.61。

实施例 417

2-(4-氟苯基)-4-(2-环丙基-1-乙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 335 的方法, 用 2-(4-氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(3-氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 并用 2-环丙烷乙醇取代异丁醇, 制备标题化合物(产量: 0.1472 g, 100%)。M.p. 111-117 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ -0.01 (m, 2H), 0.31 (m, 2H), 0.60 (m, 1H), 1.49 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 4.48 (t, J = 6 Hz, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 8.17 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 429 (M+H)⁺, 446 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₁FN₂O₄S 的分析计算值: C, 61.67; H, 4.94; N, 6.54。实测值: C, 61.59; H, 5.02; N, 6.45。

实施例 418

2-(3-氟苯基)-4-环丙烷甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 335 的方法, 用环丙烷甲醇取代异丁醇, 制备标题化合物(产量: 0.0917 g, 64%)。M.p. 158-161 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0.22 (m, 2H), 0.46 (m, 2H), 1.13 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 4.31 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.08 (m, 2H), 8.23 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 431 (M+H)⁺, 448 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₁₉ClN₂O₄S·0.25 H₂O 的分析计算值: C, 57.92; H, 4.51; N, 6.43。实测值: C, 57.86; H, 4.35; N, 6.27。

实施例 419

2-(3-氟苯基)-4-(2-环丙烷-1-乙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 335 的方法, 用 2-环丙烷乙醇取代异丁醇, 制备标题化合物(产量: 0.114 g, 78%)。M.p. 124-128 °C。¹H NMR (300 MHz,

DMSO d_6) δ 0.00 (m, 2H), 0.32 (m, 2H), 0.61 (m, 1H), 1.49 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 4.50 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 8.07 (m, 2H), 8.21 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 445 ($M+H$)⁺, 462 ($M+NH_4$)⁺。C₂₂H₂₁ClN₂O₄S 的分析计算值: C, 59.39; H, 4.76; N, 6.30。实测值: C, 58.92; H, 4.94; N, 6.15

实施例 420

2-(4-氟苯基)-4-(4-甲基戊基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 362 的方法,用 2-(4-氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(3-氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮,并用 4-甲基戊烷-1-溴化镁取代环丙基氯化镁,制备标题化合物(产量: 0.165 g, 99%)。M.p. 112-115 °C。
¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 0.75 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.07 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.32-1.53 (m, 3H), 2.45 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.66 (m, 2), 7.76 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (m, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 429 ($M+H$)⁺, 446 ($M+NH_4$)⁺。C₂₃H₂₅FN₂O₃S 的分析计算值: C, 64.47; H, 5.88; N, 6.54。实测值: C, 64.44; H, 5.90; N, 6.49。

实施例 421

2-(3-氟苯基)-4-(4-甲基戊基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 362 的方法,用 4-甲基戊烷-1-溴化镁取代环丙基氯化镁,制备标题化合物(产量: 165 mg, 98%)。油状物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 0.76 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1.07 (m, 2H), 1.33-1.55 (m, 3H), 2.45 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 7.51-7.65 (m, 4H), 7.76 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.11 (m, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 445 ($M+H$)⁺, 462 ($M+NH_4$)⁺。C₂₃H₂₅ClN₂O₃S 的分析计算值: C, 62.06; H, 5.66; N, 6.30。实测值: C, 61.86; H, 5.64; N, 6.18。

实施例 422

2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基-2-丁烯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 335 的方法,用 2-(4-氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(3-氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮,并用 3-甲基-2-丁烯-1-醇取代异丁醇,制备标题化合物(产量: 0.1284 g, 88%)。M.p. 128-132 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 1.58 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.95 (d, J = 7 Hz, 2H), 5.31 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 8.18 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 429 (M+H)⁺, 446 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₁FN₂O₄S 的分析计算值: C, 61.67; H, 4.94; N, 6.54。实测值: C, 61.41; H, 4.95; N, 6.47。

实施例 423

2-(3-氟苯基)-4-(3-甲基-2-丁烯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 335 的方法,用 3-甲基-2-丁烯-1-醇取代异丁醇,制备标题化合物(产量: 0.119 g, 81%)。M.p. 113-115 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 1.58 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.96 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.07 (m, 2H)。MS (APCI+Q1MS) 445 (M+H)⁺, (APCI-Q1MS) 479 (M+35)⁻。C₂₂H₂₁ClN₂O₄S 的分析计算值: C, 59.39; H, 4.76; N, 6.30。实测值: C, 59.14; H, 4.66; N, 6.16。

实施例 424

2-(4-氟苯基)-4-(4-甲基-3-戊烯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 335 的方法,用 2-(4-氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲

基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(3-氯苯基)-4-甲苯磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 并用 4-甲基-2-戊烯-1-醇取代异丁醇, 制备标题化合物(产量: 0.1165 g, 77%)。M.p. 111-114 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 1.46 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 4.43 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.96 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 8.18 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 443 (M+H)⁺, 460 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₂₃FN₂O₄S 的分析计算值: C, 62.43; H, 5.24; N, 6.33。实测值: C, 62.32; H, 5.30; N, 6.25。

10

实施例 425

2-(4-氯苯基)-4-(3-甲基-3-丁烯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

15

按照实施例 335 的方法, 用 2-(4-氯苯基)-4-甲苯磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(3-氯苯基)-4-甲苯磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮, 并用 3-甲基-3-丁烯-1-醇取代异丁醇, 制备标题化合物(产量: 0.1327 g, 91%)。M.p. 109-111 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 1.61 (s, 3H), 2.32 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 4.56 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.63 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.66 m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 8.19 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 429 (M+H)⁺, 446 (M+NH₄)⁺。C₂₂H₂₁FN₂O₄S 的分析计算值: C, 61.67; H, 4.94; N, 6.54。实测值: C, 61.50; H, 5.00; N, 6.45。

20

实施例 426

2-(3-氯苯基)-4-(4-甲基-3-戊烯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

25

按照实施例 335 的方法, 用 4-甲基-3-戊烯-1-醇取代异丁醇, 制备标题化合物(产量: 0.1149 g, 76%)。M.p. 110-111 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 1.47 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 3.30 (s, 3H),

4.44 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4.96 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.91 (M, 2H), 8.06 (m, 2H), 8.21 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 459 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 476 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。C₂₃H₂₃ClN₂O₄S 的分析计算值: C, 60.19; H, 5.05; N, 6.10。实测值: C, 60.06; H, 4.90; N, 5.96。

5

实施例 427

2-(3-氯苯基)-4-(3-甲基-3-丁烯氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 335 的方法, 用 3-甲基-3-丁烯-1-醇取代异丁醇, 制备
10 标题化合物(产量: 0.1159 g, 79%)。M.p. 110-112 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 1.62 (s, 3H), 2.32 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 4.57 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4.63 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 8.21 (s, 1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 445 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 462 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。C₂₂H₂₁ClN₂O₄S 的分析计算值: C, 59.39; H, 4.76; N, 6.30。实测值: C, 59.27; H, 4.68; N, 6.18。

15

实施例 428

2-(4-氟苯基)-4-(1,5-己二烯基-3-氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 178 的方法, 用 1,5-己二烯-3-醇取代 2-乙基-1-己醇, 制备标题化合物(产量: 150 mg, 85%)。M.p. 104-105 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.42 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 5.00 (m, 2H), 5.17 (m, 2H), 5.64 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.19 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 441 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; (APCI-) m/z 475 ($\text{M}+\text{Cl}$)⁻。C₂₃H₂₁FN₂O₄S 的分析计算值: C, 62.71; H, 4.80; N, 6.35。实测值: C, 62.96; H, 4.93; N, 5.85。

25

实施例 429

2-(4-氟苯基)-4-(5-甲基-2-己氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 178 的方法, 用 5-甲基-2-己醇取代 2-乙基-1-己醇, 制备标题化合物(产量: 150 mg, 82%)。M.p. 102-103 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.73 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.04 (m, 2H), 1.14 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.40 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 5.12 (m, 1H), 7.36 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 459 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 493 (M+Cl)⁻。C₂₄H₂₇FN₂O₄S 的分析计算值: C, 62.86; H, 5.93; N, 6.10。实测值: C, 62.83; H, 5.99; N, 6.07。

实施例 430

2-(4-氟苯基)-4-(2-乙基-1-丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 178 的方法, 用 2-乙基-1-丁醇取代 2-乙基-1-己醇, 制备标题化合物(产量: 140 mg, 80%)。M.p. 107-108 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.73 (t, J = 7 Hz, 6H), 1.20 (七重峰, J = 7 Hz, 4H), 1.40 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 4.29 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 445 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 479 (M+Cl)⁻。C₂₃H₂₅FN₂O₄S 的分析计算值: C, 62.14; H, 5.66; N, 6.30。实测值: C, 62.05; H, 5.86; N, 6.30。

实施例 432

2-(4-氟苯基)-4-(2-硫代异丙基-1-乙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 178 的方法, 用 2-(异丙基)乙醇取代 2-乙基-1-己醇

醇，制备标题化合物(产量：138 mg, 74%)。M.p. 137-139 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.13 (d, J = 7 Hz, 6H), 2.77 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.88 (七重峰, J = 7 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 4.58 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 463 (M+H)⁺。C₂₂H₂₃FN₂O₄S₂的分析计算值：C, 57.12; H, 5.01; N, 6.05。实测值：C, 56.82; N, 4.91; N, 5.99。

实施例 433

10 2-(4-氟苯基)-4-(3-甲硫基-1-己氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-噻嗪酮

按照实施例 178 的方法，用 3-(甲硫基)-1-己醇取代 2-乙基-1-己醇，制备标题化合物(产量：155 mg, 79%)。M.p. 90-92 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.78 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 15 2.82 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 4.55 (m, 2H), 7.37 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 491 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 525 (M+Cl)⁻。C₂₄H₂₇FN₂O₄S₂的分析计算值：C, 58.75; H, 5.54; N, 5.70。实测值：C, 58.66; H, 5.54; N, 5.66。

20

实施例 434

2-(4-氟苯基)-4-(2-甲基-4-戊烯基-1-氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-噻嗪酮

按照实施例 178 的方法，用 2-甲基-4-戊烯-1-醇取代 2-乙基-1-己醇，制备标题化合物(产量：135 mg, 76%)。M.p. 106-107 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.76 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.78(m, 2H), 2.00 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 7.37 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 443 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 477 (M+Cl)⁻。

25

$C_{23}H_{23}FN_2O_4S$ 的分析计算值：C, 62.42; H, 5.23; N, 6.33。实测值：C, 62.13; H, 5.12; N, 6.22。

实施例 435

5 2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-三氟甲基-1-丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

向 2-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮 (189 mg, 0.5 mmol)、 Ph_3P (262 mg, 1 mmol) 和 3-三氟甲基-1-丁醇 (66 mg, 0.5 mmol) 的 THF (25 ml) 溶液中滴加 DIAD (0.2 ml, 1 mmol) 的 THF (5 ml) 溶液，将所得混合物于室温下搅拌 8 小时。将混合物真空浓缩，残余物经层析分离(硅胶，1:1 己烷-乙酸乙酯)，得到所需产物(产量：180 mg, 71%)。M.p. 126-128 °C。 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 0.96 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 4.46 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 503 ($M+H$)⁺; (APCI-) m/z 537 ($M+Cl$)⁻。 $C_{22}H_{19}F_5N_2O_4S$ 的分析计算值：C, 52.59; H, 3.81; N, 5.57。实测值：C, 52.70; H, 3.73; N, 5.63。

实施例 436

20 2-(3,4-二氟苯基)-4-乙氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 178 的方法，用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲苯磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲苯磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，并用乙醇取代 2-乙基-1-己醇，制备标题化合物(产量：25 mg, 12%)。M.p. 121-123 °C。 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.23 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.51 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 407 ($M+H$)⁺; (APCI-) m/z 441 ($M+Cl$)⁻。 $C_{19}H_{16}F_2N_2O_4S \cdot 0.25 H_2O$ 的分析计算值：C,

55.53; H, 4.04; N, 6.81。实测值：C, 55.58; H, 4.21; N, 6.61。

实施例 437

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-甲基-1-戊氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
5 吡嗪酮

按照实施例 178 的方法，用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，并用 4-甲基-1-戊醇取代 2-乙基-1-己醇，制备标题化合物(产量：120 mg, 52%)。M.p. 98-99 °C。¹H
10 NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.73 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.02 (m, 2H), 1.29 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 4.40 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 463 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 497 (M+Cl)⁻。C₂₃H₂₄F₂N₂O₄S 的分析计算值：C, 59.72; H, 5.23; N, 6.05。实测值：C,
15 59.57; H, 5.28; N, 6.01。

实施例 438

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-甲基-2-戊氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-
20 吡嗪酮

按照实施例 178 的方法，用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，并用 4-甲基-2-戊醇取代 2-乙基-1-己醇，制备标题化合物(产量：115 mg, 50%)。M.p. 132-133 °C。¹H
25 NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.80 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 5.31 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 463 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 497 (M+Cl)⁻。C₂₃H₂₄F₂N₂O₄S 的分析计算

值：C, 59.72; H, 5.23; N, 6.05。实测值：C, 59.44; H, 5.26; N, 5.99。

实施例 439

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-环戊基-1-乙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 178 的方法，用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，并用 2-环戊基-1-乙醇取代 2-乙基-1-己醇，制备标题化合物(产量：115 mg, 60%)。M.p. 100-101 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.57 (m, 7H), 3.30 (s, 3H), 4.42 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 475 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 509 (M+Cl)⁻。

C₂₄H₂₄F₂N₂O₄S·0.25 H₂O 的分析计算值：C, 60.17; H, 5.15; N, 5.84。

实测值：C, 60.12; H, 5.14; N, 5.76。

实施例 440

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-环戊-2-烯基-1-乙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 178 的方法，用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，并用 2-环戊-2-烯基-1-乙醇取代 2-乙基-1-己醇，制备标题化合物(产量：95 mg, 48%)。M.p. 126-127 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (m, 1H), 1.57 (六重峰, J = 7 Hz, 1H), 1.69 (六重峰, J = 7 Hz, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 4.45 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 473 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 507 (M+Cl)⁻。

$C_{24}H_{22}F_2N_2O_4S$ 的分析计算值: C, 61.00; H, 4.69; N, 5.92。实测值: C, 60.76; H, 4.65; N, 5.80。

实施例 441

5 2-(2-羟基-2-苯基乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将实施例 46 的产物 2-(苯甲酰甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(700 mg, 1.5 mmol)和硼氢化钠(69 mg, 1.8 mmol)在乙醇(200 ml)中的混合物于 40 °C 搅拌 2 小时。然后真空浓缩反应混合物, 将残余物分配于乙酸乙酯和 2 N 盐酸水溶液之间。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到淡黄色固体, 将其从乙酸乙酯/己烷中结晶, 得到标题化合物, 为白色晶体(产量: 540 mg, 78%)。M.p. 205-207 °C。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.07 (s, 3H), 3.75 (br s, 1H), 4.63-4.47 (m, 2H), 5.33 (dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.20 (dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H), 7.52 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 465 ($M+H$) $^+$ 。 $C_{25}H_{21}FN_2O_4S$ 的分析计算值: C, 64.64; H, 4.55; N, 6.03。实测值: C, 64.34; H, 4.66; N, 5.93。

20

实施例 442

2-(2-甲氧基-2-苯基乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

将实施例 441 的产物 2-(2-羟基-2-苯基乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(210 mg, 0.45 mmol)、碘甲烷(56 μ l, 0.90 mmol)和 80% 氢化钠(18 mg, 0.59 mmol)油分散体在无水 DMF (16 ml)中的混合物于室温搅拌 18 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯和 2 N 盐酸水溶液之间。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到黄色油状物, 将其经柱层析纯化(硅胶, 70:30 己烷/乙

酸乙酯)。将含产物的流分合并并真空浓缩, 将残余物用己烷研磨, 得到标题化合物(产量: 75 mg, 34.7%)。M.p. 135-137 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.07 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 4.33-4.52 (m, 2H), 4.91 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7.31-7.50 (m, 7H), 7.87 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 479 (M+H)⁺。C₂₆H₂₃FN₂O₄S 的分析计算值: C, 65.25; H, 4.84; N, 5.85。实测值: C, 64.98; H, 4.83; N, 5.81。

实施例 443

10 2-(2-甲氧基亚氨基-2-苯基乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

将实施例 46 的产物 2-(苯甲酰甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(220 mg, 0.476 mmol)、甲氧胺盐酸盐(318 mg, 3.8 mmol)和乙酸钠(518 mg, 3.8 mmol)在甲醇(100 ml)中的混合物回流下搅拌 48 小时。真空浓缩反应混合物, 将残余物分配于乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液之间。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到棕色油状物, 将其经柱层析纯化(硅胶, 70:30 己烷/乙酸乙酯)。将含产物的流分合并并真空浓缩。将残余物从甲醇/水中结晶, 得到标题化合物, 为 E 和 Z 肼的混合物(产量: 82 mg, 35%)。M.p. 95-99 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.94 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 492 (M+H)⁺。C₂₆H₂₂FN₃O₄S 的分析计算值: C, 63.53; H, 4.51; N, 8.54。实测值: C, 63.40; H, 4.51; N, 8.31。

实施例 444

2-(3,4-二氟苯基)-4-(4-甲基戊基)-5-[3-氟-4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)- 吡嗪酮

按照实施例 255 的方法，用 1-溴-4-甲基戊烷取代 3,4-二氟苄基
 5 溴，制备标题化合物(产量：145 mg, 58%)。M.p. 111-113 °C。¹H
 NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75 (d, 6H), 1.09 (m, 2H), 1.4 (m, 3H),
 2.48 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 7.61 (m, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.02 (s,
 1H), 8.1 (d, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 447 (M+H)⁺, 464 (M+NH₄)⁺。
 C₂₃H₂₄F₂N₂O₃S 的分析计算值：C, 61.87; H, 5.42; N, 6.27。实测值：C,
 10 61.76; H, 5.55; N, 6.11。

实施例 445

2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-甲基-1-丁氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)- 吡嗪酮

按照实施例 384 所述，用 2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-甲基-1-丁氧基)-
 15 5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(实施例 347)取代 2-苄基-4-(4-氟
 苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，制备标题化合物(产量：
 248 mg, 42%)。M.p. 149-151 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.8
 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 4.4 (t, 2H), 7.51 (m, 3H),
 20 7.6 (m, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H)。MS
 (DCI-NH₃) m/z 450 (M+H)⁺, 467 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₂₁F₂N₃O₄S 的分析计
 算值：C, 56.12; H, 4.71; N, 9.35。实测值：C, 56.12; H, 4.67; N, 9.15。

实施例 446

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,2-二甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]- 3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 90D 的方法，使实施例 90C 中制备的中间体 2-(2,2,2-
 三氟乙基)-4-羟基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮与 2,2-二甲基-丙醇

反应，得到 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,2-二甲基丙氧基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮。将该产物用 1 份相当量的间氯过苯甲酸氧化，得到所述甲基亚砷。按照实施例 68 的方法，用 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,2-二甲基丙氧基)-5-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，将所述亚砷转化为标题化合物(产量：125 mg, 53%)。M.p. 123-124 °C。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.82 (s, 9H), 4.18 (s, 2H), 4.82 (q, J = 9 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.70 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 420 (M+H)⁺。C₁₇H₂₀F₃N₃O₄S 的分析计算值：C, 48.68; H, 4.80; N, 10.01。实测值：C, 48.76; H, 4.77; N, 9.94。

实施例 447

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 83 的方法，用 3-甲基-1-丁醇取代异丙醇，制备标题化合物(产量：65 mg, 85%)。M.p. 111-113 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.54 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.83 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 419 (M+H)⁺。

C₁₈H₂₁F₃N₂O₄S 的分析计算值：C, 51.66; H, 5.05; N, 6.69。实测值：C, 51.91; H, 5.06; N, 6.56。

实施例 448

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 90D 的方法，将实施例 90C 中制备的中间体 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-羟基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮与 3-甲基-1-丁醇反应，得到 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-

3(2H)-哒嗪酮。该产物用 1 份相当量的间氯过苯甲酸氧化，得到所述甲基亚砷。按照实施例 68 的方法，用 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮，将所述亚砷
 5 转化为标题化合物(产量：65 mg, 50%)。M.p. 123-124 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.52 (q, J = 6 Hz, 2H), 1.60 (h, J = 7.5 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.83 (q, J = 9 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.69 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 420 (M+H)⁺。C₁₇H₂₀F₃N₃O₄S 的分析计算值：C, 48.68; H, 4.80; N, 10.01。实测值：C, 48.86; H, 4.83; N, 9.92。

实施例 449

2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

15 按照实施例 90D 的方法，将实施例 90C 中制备的中间体 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-羟基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮与 2-甲基-1-丙醇反应，得到 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮。该产物用 1 份相当量的间氯过苯甲酸氧化，得到所述甲基亚砷。按照实施例 68 的方法，用 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮，将所述亚砷
 20 转化为标题化合物(产量：120 mg, 40%)。M.p. 170-172 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.9 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.70 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9 Hz, 2H); MS (DCI-NH₃) m/z 406 (M+H)⁺。C₁₆H₁₈F₃N₃O₄S 的分析计算值：C, 47.4; H, 4.47; N, 10.36。实测值：C, 47.48; H, 4.36; N, 10.25。

实施例 450

2-(2,3,3-三氟丙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

用实施例 11 的方法，将实施例 4 的产物 2-苄基-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮去苄基化，得到 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮。将该中间体与 1 份相当量的 1-甲基磺酰基氧基-2,3,3-三氟-2-丙烯(实施例 88A)的乙酸乙酯液混合，然后与 1 份相当量的碳酸铯混合。将反应混合物加热至 50 °C 5 小时。经水处理，然后经层析分离后，得到 2-(2,3,3-三氟丙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(650 mg, 63%)。该产物用 1 份相当量的间氯过苯甲酸氧化，得到所述甲基亚砷，按照实施例 68 的方法，用 2-(2,3,3-三氟丙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，将所述甲基亚砷转化为标题化合物(产量：65 mg, 35%)。M.p. 190-193 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.07 (s, 2H), 5.10 (dt, J = 21 Hz, J = 3 Hz, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.87 (t, J = 7.5 Hz, 1H)。MS (ESI-NH₃) m/z 456 (M-H)⁺。C₁₉H₁₂F₅N₃O₃S 的分析计算值：C, 49.89; H, 2.64; N, 9.18。实测值：C, 49.89; H, 2.73; N, 9.03。

实施例 451

2-(4-氟苯基)-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 178 的方法，用 3-甲基-1,3-丁二醇取代 2-乙基-1-己醇，制备标题化合物(产量：110 mg, 61%)。M.p. 133-134 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (s, 6H), 1.72 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.53 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H)。MS

(APCI+) m/z 447 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 481 (M+Cl)⁻。
 $C_{22}H_{23}FN_2O_4S \cdot 0.25 H_2O$ 的分析计算值: C, 58.59; H, 5.25; N, 6.21。实
 测值: C, 58.42; H, 5.00; N, 6.02。

5

实施例 452

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-羟基-2-甲基-1-丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-
 3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 178 的方法, 用 2-(3,4-二氟苯基)-4-甲基磺酰氧基-5-
 [4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 2-(4-氟苯基)-4-甲基磺酰氧基
 10 -5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 并用 2-甲基-1,2-丙二醇取代 2-
 乙基-1-己醇, 制备标题化合物(产量: 55 mg, 31%)。¹H NMR (300
 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.54 (s, 1H),
 7.52 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.98 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.05 (d,
 J = 9 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 451 (M+H)⁺; (APCI-) m/z
 15 485 (M+Cl)⁻。 $C_{21}H_{20}F_2N_2O_5S$ 的分析计算值: C, 55.99; H, 4.47; N,
 6.21。实测值: C, 56.00; H, 4.48; N, 5.87。

实施例 453

2-(3,4-二氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

20 从实施例 233 的反应混合物中, 分离作为未反应原料氧化产物的
 标题化合物(产量: 22 mg, 8%)。M.p. 113-115 °C。¹H NMR (300
 MHz, DMSO-d₆) δ 3.3 (s, 3H), 4.1 (s, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.63 (m, 1H),
 7.8 (m, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.2 (s, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 393 (M+H)⁺,
 410 (M+NH₄)⁺。 $C_{18}H_{14}F_2N_2O_4S$ 的分析计算值: C, 55.10; H, 3.60; N,
 25 7.14。

实施例 454

2-(2,3,4,5,6-五氟苄基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-[(二甲基氨基)-亚甲基]氨基磺酰基苯基]-3(2H)-哒嗪酮

从实施例 125 中的反应混合物中, 分离作为与溶剂 N,N-二甲基甲酰胺反应所得产物的标题化合物(产量: 53 mg, 16%)。M.p. 194-196 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 6.97 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 581 (M+H)⁺。C₂₆H₁₈F₆N₄O₃S 的分析计算值: C, 53.79; H, 3.12; N, 9.65。实测值: C, 53.50; H, 3.24; N, 9.56。

实施例 455

2-(2,4-二氟苄基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-[(二甲基氨基)亚甲基]-氨基磺酰基苯基]-3(2H)-哒嗪酮

从实施例 124 中的反应混合物中, 分离作为与溶剂 N,N-二甲基甲酰胺反应所得产物的标题化合物(产量: 55 mg, 18%)。M.p. 193-195 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.03 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.95 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.81 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 527 (M+H)⁺。C₂₆H₂₁F₃N₄O₃S 的分析计算值: C, 59.30; H, 4.02; N, 10.64。实测值: C, 59.08; H, 3.97; N, 10.48。

实施例 456

2-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基硒酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

446A. 4-溴硒基(seleno)茴香醚

在剧烈搅拌下, 将新压碎的镁屑(6.1 g, 0.25 mol)悬浮于乙醚(360 ml)和 1,4-二溴苯(10 g, 0.04 mol)的溶液中。使溶液回流 30 分钟, 未引

发反应。加入数粒碘晶体，将引发反应物至自持回流。当缓慢加入剩余 1,4-二溴苯(49 g, 0.21mol)时，维持回流。完成 1,4-二溴苯的加入后，将反应物再回流 2 小时。当几乎所有镁屑耗尽时，将黄色/灰色多相溶液冷却至 23 °C，通过刮勺以小份加入硒(19 g, 0.24 mol)，以维持温和回流。用额外的乙醚洗涤粘着于烧瓶壁的硒。加入后，将溶液于 23 °C 搅拌 20 分钟，然后冷却至 0 °C。将甲基碘(35.5 g, 0.25 mol)的乙醚(20 ml)溶液缓慢滴加至该反应混合物中。完成加入时，移去冷却浴，将溶液于 23 °C 搅拌 3 小时。将反应溶液缓慢倾至冰水/1 M HCl，然后将该双相溶液通过玻璃棉塞过滤。分离醚层，水相用乙醚再萃取 2 次。合并的醚萃取物经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩，得到半粘性橙色油状物。于 -20 °C 静置过夜时，形成大量黄色针状物。通过移液管吸出残留的油状物，得到 17 g (27%) 晶状产物。(J. Org. Chem., 1983, 48, 4169)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.46 (s, 3H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 248 (Se₇₆M+H)⁺, m/z 250 (Se₇₈M+H)⁺, m/z 252 (Se₈₀M+H)⁺和 m/z 254 (Se₈₂M+H)⁺。

446B. 2,4-双(4-氟苯基)-5-[4-(甲基硒基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 228 的方法，使用 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲基硒基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮[按照实施例 194C 的方法制备，用 4-(甲基硒基)苯硼酸(按照实施例 1 的方法制备，用 4-溴硒基茴香醚取代 4-溴硫代茴香醚)取代 4-(甲硫基)苯硼酸]取代 2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-[4-(甲硫基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，并用 4-氟苯基溴化镁取代环己基氯化镁，制备标题化合物(产量：44 mg, 69%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.37 (s, 3H), 6.98 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65-7.72 (m, 2H), 8.00 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 455 (M+H)⁺。

446C. 2,4-双(4-氟苯基)-5-[4-(甲基硒酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

于 23 °C，用 3-氯过苯甲酸(100 mg, 342 mmol, 57-86%)处理 2,4-双(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基硒基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(40 mg, 88.1 mmol)在二氯甲烷(2 ml)中的搅拌溶液。2 小时后，反应物看来仅完成略微超过 50%。再加入 3-氯过苯甲酸(80 mg, 274 mmol, 57-86%)。反应在于 23 °C 再搅拌 16 小时内完成。溶液用乙酸乙酯稀释，并与 NaHSO₃ 溶液一起小心地振摇数分钟(两次)，以消耗过量的 3-氯过苯甲酸。随后乙酸乙酯溶液用饱和碳酸钠溶液(两次)、水和盐水洗涤，并经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。残余物经层析分离(快速硅胶，丙酮/二氯甲烷/己烷 2:2:1)，得到所述产物(产量：40 mg, 93%)。(J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1985, 569)。M.p. 110-150 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.32 (s, 3H), 6.91 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2H), 7.14-7.27 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 487 (M+H)⁺和 m/z 504 (M+NH₄)⁺。C₂₃H₁₆F₂N₂O₃Se·0.5 H₂O 的分析计算值：C, 55.88; H, 3.46; N, 5.66。实测值：C, 55.60; H, 3.61; N, 5.29。

实施例 457**2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮**

如实施例 62 中所述，用 4-(3-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮，并用 3,4-二氟溴苯取代 1-溴-4-氟苯，制备标题化合物(产量：185 mg, 46.5%)。M.p. 182-185 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.23 (s, 3H), 6.98 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.52 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.3 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 457 (M+H)⁺, 474 (M+NH₄)⁺。

实施例 458

2-(4-氟苯基)-4-(3-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

如实施例 62 中所述, 用 4-(3-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 制备标题化合物(产量: 135 mg, 34%)。M.p. 199-201 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 6.98 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.54 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.71 (m, 2H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.27 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 439 (M+H)⁺, 456 (M+NH₄)⁺。

10

实施例 459

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 384 的方法, 将 2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(实施例 452)转化为标题磺酰胺。

15

实施例 460

2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-氧代-1-丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

20

于室温下, 滴加 DIAD (0.4 ml, 1 mmol)的 THF (5 ml)溶液处理 2-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(378 mg, 1 mmol)、Ph₃P (524 mg, 2 mmol)和丙酮醇(74 mg, 1 mmol)在 THF (25 ml)中的溶液。将该混合物于室温下搅拌 6 小时, 并真空浓缩。残余物经层析分离(硅胶, 1:1 己烷-乙酸乙酯), 得到所述产物(产量: 205 mg, 48%)。M.p. 169-170 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.08 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.62 (q, J = 10 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.94 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H)。MS

25

(APCI+) m/z 435 $(M+H)^+$, (APCI-) m/z 469 $(M+Cl)^-$ 。
 $C_{20}H_{16}F_2N_2O_5S \cdot 0.75 H_2O$ 的分析计算值: C, 53.62; H, 3.93; N, 6.25。
 实测值: C, 53.26; H, 3.61; N, 6.08。

5

实施例 461

2-(3,4-二氟苯基)-4-[2-(甲氧基亚氨基)丙氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

用甲氧基胺盐酸盐(84 mg, 1 mmol)和乙酸钠三水合物(138 mg, 1 mmol)处理实施例 460 的 2-(3,4-二氟苯基)-4-(2-氧代-1-丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(150 mg, 0.3 mmol)在水(10 ml)和二噁烷(20ml)中的混合物。将混合物于室温下搅拌 6 小时。该反应混合物用乙酸乙酯萃取, 并经柱层析纯化(硅胶, 1:1 己烷-乙酸乙酯), 得到标题化合物(产量: 20 mg, 15%)。M.p. 143-145 °C。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.63 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.65 (q, $J = 10$ Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 9$ Hz, 2), 8.24 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 464 $(M+H)^+$; (APCI-) m/z 498 $(M+Cl)^-$ 。 $C_{21}H_{19}F_2N_3O_5S$ 的分析计算值: C, 54.42; H, 4.13 N, 9.06。实测值: C, 54.33; H, 3.93; N, 8.92。

20

实施例 462

(S)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

462A (R)-3-叔丁氧基-2-甲基-1-丙醇

用 70% $HClO_4$ (0.1 ml)处理 3-羟基-2-甲基丙酸(S)-(+)-甲酯(1.18 g, 10 mmol)在乙酸叔丁酯(30 ml)中的溶液, 将反应混合物于室温下在密封的烧瓶中静置 24 小时。将混合物倾至饱和碳酸氢钠溶液中, 用乙醚萃取。真空去除乙醚, 将残余物溶于 THF (50ml)中。向所得溶液中加入硼氢化钠(925 mg, 25 mmol), 并于 55 °C 滴加甲醇(10 ml)。将反应物

于 55 °C 继续进行 1 小时，然后冷却至室温，用 10% 柠檬酸酸化至 pH 5，并用乙酸乙酯萃取。乙酸酯萃取物用水、盐水洗涤，经硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物经层析分离(硅胶，2:1 己烷-乙酸乙酯)，得到 (R)-3-叔丁氧基-2-甲基-1-丙醇(产量：1 g, 68%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H), 2.03 (m, 1H), 3.30 (t, J = 12 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 12 Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.70 (m, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 164 (M+NH₄)⁺。

462B (S)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-叔丁氧基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

于室温下，向 2-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮(378 mg, 1 mmol)、Ph₃P (524 mg, 2 mmol)和上述醇(R)-3-叔丁氧基-2-甲基-1-丙醇(146 mg, 1 mmol)在 THF (25 ml)中的溶液中滴加 DIAD (0.4 ml, 2 mmol)的 THF (5 ml)溶液。然后将混合物于室温下搅拌 6 小时并真空浓缩。使残余物通过硅胶垫(己烷-乙酸乙酯作为洗脱剂)，得到 550 mg 大致纯化的(S)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-叔丁氧基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮，该物质仍污染有少量的 DIAD。MS (APCI⁺) m/z 507 (M+H)⁺; (APCI⁻) m/z 541 (M+Cl)⁻。

462C (S)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮

将上述产物(100 mg, ~0.2 mmol)在 TFA (5 ml)中的混合物于室温下搅拌 24 小时，然后真空浓缩。残余物用饱和碳酸氢钠中和并用乙酸乙酯萃取。经柱层析纯化(硅胶，1:2 己烷-乙酸乙酯)，得到标题化合物(产量：51 mg, 56%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.81 (七重峰, J = 7 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 4.29 (dd, J = 12 Hz, 6 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 12 Hz, 6 Hz, 1H), 4.48 (br s,

1H), 7.52 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 451 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 485 (M+Cl)⁻。C₂₁H₂₀F₂N₂O₅S 的分析计算值: C, 55.99; H, 4.47; N, 6.21。实测值: C, 55.65; H, 4.65; N, 5.92。

5

实施例 463

(R)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 462 的方法, 由 3-羟基-2-甲基丙酸(R)-(-)-甲酯取代 3-羟基-2-甲基丙酸(s)-(-)-甲酯开始, 制备所需物质(产量: 65 mg, 61%)。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.81 (七重峰, J = 7 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 4.29 (dd, J = 6 Hz 和 12 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 6 Hz 和 12 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 451 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 485 (M+Cl)⁻。C₂₁H₂₀F₂N₂O₅S 的分析计算值: C, 55.99; H, 4.47; N, 6.21。实测值: C, 55.62; H, 4.52; N, 6.06。

实施例 464

(S)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

于-78 °C 向来自实施例 462 的(S)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮(450 mg, ~0.9 mmol) 和 DBAD (207 mg, 0.9 mmol) 的 THF (25 ml) 溶液中滴加 1 M 双(三甲基硅烷基)氯化锂的 THF (3 ml, 3 mmol) 溶液。将所得混合物于-78 °C 搅拌 2 小时。将混合物温至室温, 加入 1 N NaOH (5 ml, 5 mmol)。12 小时后, 于室温下加入乙酸钠三水合物(2.76 g, 20 mmol) 和水(10 ml), 然后加入羟胺-O-磺酸(2 g, 15 mmol), 将混合物于室温下搅拌 5 小时。产物

用乙酸乙酯萃取并经层析纯化(硅胶, 1:2 己烷-乙酸乙酯), 得到所需中间体(产量: 160 mg, 35%)。MS (APCI+) m/z 508 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 542 (M+Cl)⁻。

5 将 TFA (5 ml)加至上述中间体, 将所得溶液于室温下搅拌 24 小时。真空去除 TFA, 残余物用饱和碳酸氢钠中和并用乙酸乙酯萃取。有机萃取物经硫酸镁干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 残余物经层析分离(硅胶, 1:2 己烷-乙酸乙酯), 得到标题化合物(产量: 50 mg, 33%)。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.76 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.81 (六重峰, J = 7 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 12 Hz, 6 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 12 Hz, 6 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 452 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 486 (M+Cl)⁻。

实施例 465

15 (R)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮

按照实施例 464 的方法, 用(R)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮取代(S)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-5-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3(2H)-吡嗪酮, 20 制备标题化合物(产量: 30 mg, 20%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.76 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.81 (六重峰(J = 7 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 6 Hz 和 12 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 6 Hz 和 12 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 452 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 486 (M+Cl)⁻。C₂₀H₁₉F₂N₃O₅S 的分析计算值: C, 53.21; H, 4.24; N, 9.30。实测值: C, 53.45; H, 5.53; N, 9.50。

实施例 466

2-(4-氟苯基)-4-(4-羟基-3-甲基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)- 哒嗪酮

按照实施例 178 的方法，用 2-甲基-1,4-丁二醇取代 2-乙基-1-己醇，并经制备性硅胶 TLC，用乙酸乙酯:己烷(4/1)洗脱，分离所述区域异构产物，来制备标题化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 1.48 -1.87 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 6.3, 13.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 6.3, 13.5 Hz, 1H), 4.48-4.63 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.79 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.07 (d, J = 10.5 Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 447 (M+H)⁺。

实施例 467

2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氧代丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)- 哒嗪酮

按照实施例 460 的方法，用 4-羟基-2-丁酮取代丙酮醇，制备标题化合物(产量: 95.0 mg, 21%)。M.p. 134-135 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.06 (s, 3H), 2.81 (t, J = 9 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 4.75 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.73 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 449 (M+H)⁺, 466 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₁₈F₂N₂O₅S 的分析计算值: C, 56.25; H, 4.02; N, 6.25。实测值: C, 55.97; H, 4.17; N, 6.11。

实施例 468

2-(4-氟苯基)-4-(3-氧代丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)- 哒嗪酮

按照实施例 460 的方法，用 2-(4-氟苯基)-4-羟基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮取代 2-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3(2H)-哒嗪酮，并用 4-羟基-2-丁酮取代丙酮醇，制备标题化合物(产量: 85.0 mg, 20%)。M.p. 133-136 °C。¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 2.04 (s, 3H), 2.80 (t, J = 9 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 4.76 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.75 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 431 (M+H)⁺, 448 (M+NH₄)⁺。C₂₁H₁₉FN₂O₅S 的分析计算值: C, 58.60; H, 4.42; N, 6.52。实测值: C, 58.87; H, 4.55; N, 6.51。

前列腺素抑制测定

化合物制备和给药

口服给药时, 在使用当天, 用配有涂有 Teflon 的研棒的电动匀浆器 (TRI-R Instrument, Jamaica, NY), 将受试化合物悬浮于 100% 聚乙二醇 (PEG 400) 中。

为了比较处理组的平均反应, 应用方差分析。通过比较各个处理的平均值与对照组的平均值, 确定抑制百分率值。在合适的测定中, 用线性回归评估 IC₅₀ 的抑制百分率/ED₅₀ 的抑制百分率。

前列腺素的 EIA 测定

用于前列腺素测定的 EIA 试剂购自 Perseptive Diagnostics (Cambridge, MA)。将样品在氮气下干燥并用测定缓冲液复制后, 测定灌洗液中前列腺素 E₂ (PGE₂) 水平。相对于相同环境中制备的标准品, 测定酶测定或细胞培养基中的 PGE₂ 水平。按生产商的建议进行免疫测定。在 96 孔微量滴定板 (Nunc Roskilde, 丹麦) 中进行 EIA, 用小平板读板仪 (Vmax, Molecular Devices Corp., Menlo Park, CA) 测定光密度。

重组人 PGHS-1 和 PGHS-2 酶测定

用重组人 Cox-1 (r-hu Cox-1) 和 Cox-2 (r-hu Cox-2) 酶测定评估前列腺素体外生物合成的抑制。将溶于 DMSO (3.3% v/v) 的代表性化合物与杆状病毒/Sf9 细胞系统表达的重组人 PGHS-1 或 PGHS-2 中获得的微粒体 (Gierse, J.K., Hauser, S.D., Creely, D.P., Koboldt, C., Rangwala,

S., H., Isakson, P.C.和 Seibert, K. 组成形式和诱导形式的环加氧酶的表
达和选择性抑制, *Biochem J.* 1995, 305: 479.)以及辅因子苯酚(2 mM)和
高铁血红蛋白(1 μ M)一起预孵育 60 分钟, 然后加入 10 μ M 花生四烯酸。
让反应于室温下进行 2.5 分钟, 然后用 HCl 骤冷并用 NaOH 中和。通
5 过 EIA 分析, 测定存在和缺乏所述药物的情况下的 PGE₂ 产生。在 96
孔微量滴定板(Nunc Roskilde, 丹麦)中进行 EIA, 用小平板读板仪
(Vmax, Molecular Devices Corp., Menlo Park, CA)测定光密度。用于前
列腺素测定的 EIA 试剂购自 Perseptive Diagnostics (Cambridge, MA)。
相对于相同环境中制备的标准品, 测定 PGE₂ 水平。按生产商的建议进
10 行免疫测定。

表 1 显示的数据说明本发明化合物对前列腺素体外生物合成的抑
制。所述化合物由实施例号命名。第 2 栏显示 Cox-1 在微摩尔剂量水
平的抑制百分率, 而第 3 栏显示 Cox-2 在纳摩尔剂量水平的抑制百分
率。括号内 COx-2 抑制的数值表示 IC₅₀ 值。

参见附表

表 1

实施例号	RHUCX1 于下述剂 量下的抑 制% (μM)	RHUCX2 于下述剂 量下的抑 制% (μM)
10	2 @ 100	(0.014)
12	0 @ 100	97 @ 10 77 @ 1 9 @ 0.1
20	10 @ 100	86 @ 0.1 9 @ 0.01
21	19 @ 100	(0.92)
22	25 @ 100	91 @ 0.03 35 @ 0.01
23	0 @ 100	68 @ 0.1 27 @ 0.01
24	60 @ 100 0 @ 10	99 @ 1 61 @ 0.1 45 @ 0.01
25	1 @ 100	93 @ 1 66 @ 0.1
26	10 @ 100	91 @ 1 44 @ 0.1 44 @ 0.01
32	20 @ 100	96 @ 1 83 @ 0.1
34	16 @ 100	(0.92)

35	34 @ 100	(0.017)
36	21 @ 10	(0.57)
39	0 @ 100	(0.44)
40	76 @ 10 69 @ 1	97 @ 1 89 @ 0.1
41	13 @ 100	49 @ 1 17 @ 0.1
42	0 @ 100	99 @ 1 92 @ 0.1
43	8 @ 100	100 @ 1 96 @ 0.1
45	5 @ 100	85 @ 1 63 @ 0.1
48	0 @ 100	73 @ 1 2 @ 0.1
50	23 @ 100	99 @ 1 59 @ 0.1
52	32 @ 10	99 @ 1 83 @ 0.1
53	10 @ 100	95 @ 1 77 @ 0.1
54	0 @ 100	95 @ 1 58 @ 0.1
58	0 @ 100	(0.95)

60	7 @ 100	100 @ 1,000
62	6 @ 100	(0.624)
64	68 @ 1	34@ 1 36@ 0.1
65	13 @ 100	98 @ 1 65 @ 0.1
68	32 @ 100	(0.297)
69	2 @ 100	88 @ 1 29 @ 0.1 30 @ 0.01
72	0 @ 100	65 @ 1 18 @ 0.1
73	9 @ 100	(1.34)
74	11 @ 100	86 @ 1 75 @ 0.1
77	35 @ 100	82 @ 10 39 @ 1
80	41 @ 10 37 @ 1	(0.064)
81	6 @ 100	97 @ 1 44 @ 0.1
84	49 @ 10 9 @ 1	87 @ 0.3

88	0 @ 100	97 @ 1,000 35 @ 0.1
89	62 @ 10 40 @ 10	(0.35)
97	35 @ 100	(0.332)
100	62 @ 10 65 @ 1	100 @ 10 61 @ 0.1
105	85 @ 1	98 @ 1 52 @ 0.1
106	19 @ 200	(0.135)
107	88 @ 10 50 @ 1	86 @ 1 36 @ 0.1
108	0 @ 100	(0.279)
109	6 @ 100	(0.147)
110	5 @ 100	93 @ 1 50 @ 0.1
111	13 @ 100	(0.052)
112	5 @ 100	(0.136)
118	31 @ 100	72 @ 0.1 17 @ 0.01
119	(0.178)	(0.027)
120	15 @ 100	97 @ 1 45 @ 0.1
121	0 @ 100	(0.005)

122	1 @ 100	(0.285)
124	26 @ 100	(0.044)
127	50 @ 10 30 @ 1	74 @ 1 51 @ 0.1
128	14 @ 100	(0.477)
132	93 @ 1	88 @ 1 43 @ 0.1
133	23 @ 100	(0.358)
134	54 @ 100 35 @ 10	(0.053)
140	(3.06)	(0.022)
141	55 @ 100 62 @ 10	99 @ 1 95 @ 0.1
142	80 @ 10 53 @ 1	96 @ 1 45 @ 0.1 32 @ 0.01
143	62 @ 100 43 @ 10	(0.076)
144	(0.058)	88 @ 1 78 @ 0.1 65 @ 0.01
145	(0.238)	86 @ 0.1 56 @ 0.01
146	82 @ 10 53 @ 1	100 @ 1 73 @ 0.1

147	(0.067)	100 @ 1 64 @ 0.1 0 @ 0.03
149	45 @ 10 40 @ 1	(0.003)
150	56 @ 100 39 @ 10	100 @ 0.1
153	54 @ 100 35 @ 10	(0.062)
154	(0.126)	(0.018)
165	0 @ 100	(1.08)
166	3 @ 100	(0.199)
168	0 @ 100	85 @ 1 93 @ 0.1
171	0 @ 100	82 @ 10 74 @ 1 61 @ 0.1
178	6 @ 100	92 @ 1,000 34 @ 10
180	8 @ 100	78 @ 1 48 @ 0.1
182	(5.01)	(0.07)
183	25 @ 100	97 @ 1 51 @ 0.1
187	2 @ 100	(0.094)

188	18 @ 100	(0.526)
190	(1.88)	(0.134)
194	35 @ 100	90 @ 10 73 @ 1 72 @ 0.1
198	10 @ 100	68 @ 1 23 @ 0.1
207		97 @ 1 81 @ 0.1
209	0 @ 100	79 @ 1 55 @ 0.1 40 @ 0.01
213	0 @ 100	(0.812)
219	20 @ 100	90 @ 1 75 @ 0.1
220	51 @ 100 38 @ 1	96 @ 1 90 @ 0.1
226	0 @ 100	(1.09)
228	7 @ 100	(0.209)
230	4 @ 100	(0.215)
231	7 @ 100	90 @ 1 68 @ 0.1
232	23 @ 100	(0.024)
234	0 @ 100	(0.328)

235	22 @ 100	(0.21)
237	54 @ 10 44 @ 1	89 @ 0.1
240	14 @ 100	(0.297)
241	0 @ 100	(0.028)
245	9 @ 100	(1.38)
246	0 @ 100	(0.054)
247	72 @ 10 55 @ 1	99 @ 10 71 @ 1 51 @ 0.1
248	13 @ 100	(0.08)
249	6 @ 100	98 @ 1 68 @ 0.1 43 @ 0.01
252	0 @ 100	87 @ 0.1 26 @ 0.01
253	77 @ 100 29 @ 10	(0.272)
254	7 @ 100	84 @ 1 48 @ 0.1
256	0 @ 100	(0.134)
257	0 @ 100	(0.04)
260	8 @ 100	2 @ 10
261	0 @ 200	(0.161)

262	15 @ 100	(0.432)
263	1 @ 100	85 @ 10 76 @ 1 53 @ 0.1
265	8 @ 100	53 @ 10 48 @ 1 33 @ 0.1
272	0 @ 100	70 @ 1 55 @ 0.1
273	16 @ 100	54 @ 10 42 @ 1
278	36 @ 100	96 @ 1 91 @ 0.1
279	0 @ 100	60 @ 1 31 @ 0.1
281	7 @ 100	71 @ 1 52 @ 0.1 47 @ 0.01
283	0 @ 100	90 @ 10 71 @ 1 54 @ 0.1
287	0 @ 100	93 @ 10 79 @ 1 25 @ 0.1
314	7 @ 100	51 @ 10 4 @ 1

318	23 @ 100	97 @ 1 77 @ 0.1
321	4 @ 100	(0.192)
322	39 @ 100 54 @ 10	(0.058)
323	1 @ 100	(0.365)
325		(0.199)
330	15 @ 100	85 @ 1 72 @ 0.03 5 @ 0.01
335	5 @ 100	(0.001)
338	0 @ 100	100 @ 1 83 @ 0.1
339	2 @ 100	(0.088)
344	16 @ 100	(0.897)
345	0 @ 100	(0.242)
346	14 @ 100	94 @ 1 76 @ 0.1 48 @ 0.01
347	11 @ 100	(0.075)
349	0 @ 100	(0.086)
351	3 @ 100	91 @ 1 63 @ 0.1 42 @ 0.01

352	0 @ 100	(0.154)
353	6 @ 100	(0.826)
354	0 @ 100	45 @ 10 45 @ 1 36 @ 0.1
355	0 @ 100	79 @ 10 66 @ 1 46 @ 0.1
358	30 @ 100	(2.45)
361	3 @ 100	(0.011)
362	1 @ 100	84 @ 10 49 @ 1
364	0 @ 100	86 @ 1 0 @ 0.1
366	0 @ 100	(0.03)
367	0 @ 100	(0.077)
368	13 @ 100	96 @ 1 65 @ 0.1
369	0 @ 100	70 @ 1 48 @ 0.1
370	8 @ 100	(0.048)
371	8 @ 100	(0.166)
372	0 @ 100	94 @ 10 88 @ 1 59 @ 0.1

374	2 @ 100	(0.02)
375	46 @ 100 31 @ 10	(0.18)
376	12 @ 100	(0.027)
381	0 @ 100	(0.188)
384	82 @ 100 49 @ 10	99 @ 1 78 @ 0.1
386	58 @ 100 47 @ 1	83 @ 1 63 @ 0.1 58 @ 0.01
387	57 @ 10 60 @ 1	76 @ 1 65 @ 0.1 56 @ 0.01
388	74 @ 10 36 @ 1	(0.049)
390	88 @ 10 45 @ 1	99 @ 10 72 @ 1 60 @ 0.1
392	56 @ 100 35 @ 10	82 @ 0.1 65 @ 0.01
393	15 @ 100	85 @ 1 58 @ 0.1
394	86 @ 100 38 @ 10	94 @ 1 64 @ 0.1 20 @ 0.01

395	91 @ 100 35 @ 10	93 @ 1 77 @ 0.1 34 @ 0.01
396	22 @ 100	(0.059)
397	25 @ 100	93 @ 1 58 @ 0.1 39 @ 0.01
398	26 @ 100	(0.202)
400	27 @ 100	(0.142)
401	(0.753)	96 @ 1 62 @ 0.1 48 @ 0.01
402	89 @ 1	(0.221)
403	(150.76)	92 @ 1 64 @ 0.1 36 @ 0.01
404	77 @ 100 47 @ 10	92 @ 0.1 57 @ 0.01
405	90 @ 100 61 @ 10	(0.198)
406	23 @ 100	100 @ 1 64 @ 0.1 18 @ 0.01
407	32 @ 100	(0.17)
408	0 @ 100	(0.279)

410	48 @ 100 1 @ 10	67 @ 0.035 47 @ 0.017
411	96 @ 10 81 @ 1	(0.009)
412	31 @ 100	(0.002)
413	0 @ 100	(0.11)
414	0 @ 100	87 @ 1 76 @ 0.1
418	33 @ 100	85 @ 1 52 @ 0.1 53 @ 0.025
419	12 @ 100	(0.1)
420	29 @ 100	(0.323)
421	(0.269)	92 @ 1 81 @ 0.1 38 @ 0.01
422	53 @ 100 82 @ 10 76 @ 1	52 @ 1 37 @ 0.1
423	0 @ 100	87 @ 1 68 @ 0.1 36 @ 0.01
424	7 @ 100	75 @ 1 58 @ 0.1 33 @ 0.01
425	12 @ 100	69 @ 0.1 31 @ 0.01

426	1 @ 100	(0.057)
434	0 @ 100	(0.081)
437	16 @ 100	(0.124)
438	0 @ 100	(0.127)
440	20 @ 100	84 @ 1 59 @ 0.1 22 @ 0.01
442	55 @ 100	90 @ 0.1 56 @ 0.01
443	35 @ 100	86 @ 0.1 74 @ 0.01
444	0 @ 100	83 @ 1 62 @ 0.1 14 @ 10
445	(56.62)	(0.069)
446	0 @ 200	(0.373)
447	0 @ 100	90 @ 1 57 @ 0.1 35 @ 0.01
449	5 @ 200	(0.129)
450	29 @ 100	87 @ 1 40 @ 0.1 22 @ 0.01
451	10 @ 100	43 @ 1 22 @ 0.1

452	14 @ 100	15 @ 1
-----	----------	--------

WISH 细胞中 IL-1β 诱导的 PGE₂ 的产生

5 使人羊膜 WISH 细胞在 48 孔板中生长至 80%汇合。去除生长培养基并用 Gey 氏平衡盐溶液洗涤 2 次后，将 5 ng IL-1β/ml (UBI, Lake Placid, NY)加至含有或不含有受试化合物 DMSO 溶液(0.01% v/v)的 Neuman-Tytell 无血清培养基(GIBCO, Grand Island, NY)中的细胞中。孵育 18 小时以使其进行最大限度诱导 PGHS-2 后，去除条件培养基，如上所述通过 EIA 分析，分析 PGE₂ 含量。

10 使单核细胞 U937 (ATCC, Rockville, MD)细胞以与 WISH 细胞相似的方式生长。孵育后，去除条件培养基，如上所述通过 EIA 分析，分析 Cox-1 含量。

表 2 显示的数据说明本发明化合物对前列腺素体外生物合成的抑制。U937 值表示 Cox-1 在特定微摩尔剂量水平下的抑制百分率，而
15 括号内值表示 IC₅₀ 值。WISH 细胞值表示特定微摩尔剂量水平下的抑制百分率，而括号内的值表示 IC₅₀ 值。

人全血血小板环加氧酶-1 测定(HWCX)

20 将来自正常健康的志愿者的血液收集到含有作为抗凝剂的 ACD (acid citrate dextrose)的试管中。将该血液以 175 × g 离心，以制备富含血小板的血浆。然后将富含血小板的血浆以 100 × g 离心，以沉淀白细胞，在上清液中留下血小板。将上清液铺在 0.7 ml 10%牛血清白蛋白的 Tyrodes 溶液(Gibco; Grand Island, NY)垫层上，然后以 1000 × g 离心。然后去除从该离心得到的上清液，将 Tyrodes 溶液加至剩余的
25 血小板沉淀中。然后将血小板以 120 μl 的等份加至 96 孔板中。加入实验化合物，让其预孵育 10 分钟。该预孵育结束时，将钙粒子载体 A23187 加至终浓度为 8.8 μM，继续孵育 10 分钟。加入冷的 6 mM

EDTA 终止反应，将孵育混合物以 $220 \times g$ 离心，然后用市售 Cayman Chemical (Ann Arbor, MI) 试剂盒分析上清液中的血栓烷。

参见附表

5

表 2

实施例号	U937 于下述剂 量下的抑 制% (μM)	HWPX 于下述剂 量下的抑 制% (μM)	Wish 于下述剂 量下的抑 制% (μM)
10		(4.1)	(0.014)
20	33 @ 1		(0.001)
24	(0.19)		(0.007)
43		86 @ 10 9 @ 1	(0.008)
53		78 @ 10 8 @ 1	90 @ 0.1 44 @ 0.01
65			(0.02)
69		(1.14)	(0.02)
72		(25)	(0.072)
75		84 @ 10 0 @ 3	(0.001)
77		(8.8)	(0.126)
85			(0.47)
86			52 @ 1 47 @ 0.01
89	(3.8)	(2.1)	(0.05)
100		(0.13)	(0.02)
102			(0.05)
105		62 @ 1	(0.018)
106		(17.5)	(0.03)
108		(8)	(0.097)
109		(2.693)	(0.018)
119		(0.076)	(0.001)

120		74 @ 3 58 @ 1	(0.025)
121			(0.041)
123		90 @ 1 29 @ .1	(0.001)
126			(0.05)
129			(0.04)
132			100 @ 0.1 36 @ 0.01
140		(0.773)	(0.01)
141		56 @ 0.3	(0.004)
142		(7.53)	(0.088)
143			(0.007)
145		72 @ 1 30 @ .3	(0.009)
146		84 @ 10 46 @ 3	(0.044)
147		84 @ 0.3	(0.029)
148		51 @ 0.3	(0.042)
149		89 @ 10 34 @ 3	(0.03)
152			(0.029)
153		(2.95)	(0.046)
154		81 @ .3 48 @ .1	100 @ 0.1 69 @ 0.01
160		(7.2)	(0.03)
162			(0.034)
165		(1.9)	(0.030)
166		(9.4)	(0.02)
168		47 @ 1	(0.009)
171			90 @ 1 56 @ 0.1
187		(12.6)	(0.015)

189		31 @ 100	(0.041)
190		(9.96)	(0.03)
191			(0.06)
194		(28.09)	(0.069)
198			(0.184)
203			77 @ 1 23 @ 0.1
207			(0.068)
228		(19.6)	(0.086)
241			(0.0474)
243			(0.03)
244		(3.67)	(0.019)
245			(0.046)
246			(0.02)
247		(7.76)	(0.02)
248		82 @ 30 17 @ 10	(0.005)
252			(0.044)
256		(4.7)	(0.028)
261		(34)	(0.099)
271			52 @ 1 15 @ 0.1
278			(0.07)
279			(0.391)
287			(0.16)
317			(0.027)
320		29 @ 3	78 @ .1 15 @ .01
321			50 @ 0.01
322			(0.026)
323			57 @ 0.01
324			(0.047)

325		(2.3)	(0.04)
326			(0.05)
330		(16.7)	(0.005)
335			(0.023)
338		(14.93)	(0.004)
339		(0.393)	(0.026)
343		(0.191)	(0.016)
344			(0.1)
345			(0.03)
349		34 @ 100	(0.041)
352		(5.5)	(6.048)
358			69 @ 1 0 @ 0.1
366		(1.615)	(0.002)
367		50 @ 1 8 @ .3	(0.018)
368		(13.7)	64 @ 0.03 33 @ 0.01
370		(8.4)	(0.02)
374			(0.03)
381		31 @ 30 91 @ 100	(0.075)
385		(2.18)	(0.023)
388		0 @ .3	(0.032)
392		(1.95)	(0.02)
394			(0.019)
396		(12.7)	(0.02)
397		(13.8)	(0.04)
399			82 @ 0.1 39 @ 0.03
400		(0.3)	(0.026)
401		(0.32)	(0.017)

403		(0.902)	(0.018)
404		(0.337)	96 @ 0.1 58 @ 0.01
406		(1.61)	(0.026)
408			(0.029)
410			(0.053)
414			54 @ 1 46 @ 0.1
418		(14.25)	(0.25)
430		34 @ 10 89 @ 100	(0.054)
442			(0.42)
445		100 @ 100 22 @ 10	(0.025)
446		(24.4)	(0.02)
449		(40)	(0.089)
450			(0.05)
451		(25.6)	(0.15)
452			56 @ 1 1 @ 0.1

大鼠中角叉藻聚糖诱导的爪水肿(CPE)

如 Winter 等 *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1962, 111, 544 中所述, 在
 5 雄性大鼠中诱导后爪水肿。简而言之, 给重 170-190 g 的雄性
 Sprague-Dawley 大鼠口服受试化合物 1 小时后, 将 0.1 ml 1%角叉藻聚
 糖钠(λ 角叉藻聚糖, Sigma Chemical Co., St Louis, MO)足底注射入右
 后爪。注射角叉藻聚糖后, 立即用 Buxco 体积描记仪(Buxco Electronics,
 Inc., Troy, NY)测量右爪体积(ml), 作为测量基线体积。注射角叉藻聚
 10 糖后 3 小时, 再次测量右爪, 通过由 3 小时读数中减去零时的读数,
 计算每只大鼠的爪水肿。数据以平均抑制百分率+/- SEM 报道。通过
 Dunnetts 多次比较检验(multiple comparison test), 分析结果的统计学显

著性，当 $p < 0.05$ 时被认为具有统计学显著性。

大鼠角叉藻聚糖胸膜炎症(CIP)模型

按照 Vinegar 等 *Fed. Proc.* 1976, 35, 2447-2456 的方法，在切除肾
5 上腺的 Sprague-Dawley 雄性大鼠中诱导胸膜炎症。给动物口服实验混
合物，30 分钟后胸膜内注射 2% 角叉藻聚糖(Sigma Chemical Co., St.
Louis MO)。4 小时后，将动物安乐死，用冰冷的盐水灌洗胸膜腔。然
后将灌洗液加至 2 倍体积的冰冷甲醇中(甲醇的终浓度为 66%)，以裂
解细胞并沉淀蛋白质。如上所述通过 EIA 测定类花生酸。

10 表 3 显示的数据说明本发明化合物对前列腺素体内生物合成的抑
制。数值以每公斤体重 10 毫克下的抑制百分率报道。

角叉藻聚糖诱导的气囊前列腺素生物合成模型(CAP)

通过于第 0 天注射 20 ml 无菌空气在雄性 Sprague-Dawley 大鼠的
15 背中形成气囊。3 天后，再用 10 ml 无菌空气再膨胀该囊。第 7 天，
将含有 0.2% 角叉藻聚糖(Sigma Chemical Co.)的 1 ml 盐水注射入该
囊中，以诱导其特征为释放前列腺素的炎症反应。在给予角叉藻聚糖
之前 30 分钟，给予 0.1-10 mg/kg 受试化合物。注射角叉藻聚糖后 4 小
时，灌洗该囊，并用市售试剂盒通过酶免疫测定测定前列腺素的水平。
20 通过将接受了载体的动物中的反应与接受了化合物的动物中的反应进
行比较，计算抑制百分率。括号内 Cox-2 抑制的数值表示 ED_{50} 值。

表 3 显示的数据说明本发明化合物对前列腺素体内生物合成的抑
制。CIP 和 CPE 试验的数值以每公斤体重 10 毫克下的抑制百分率报
道，CAP 试验的数值以每公斤体重 3 毫克下的抑制百分率报道。

25

参见附表

表 3

实施例号	CIP 抑制% @ 10 mpk	CPE 抑制% @ 10 mpk	CAP 抑制% @ 3 mpk
10	44		
12	42	25	
34	36	31	
54	31	30	
58	42	14	67
62	57	21	
66	59	7	0
67	40 @ 3mpk		
68	64	40.3	
69	61	45.5 ED ₃₀ = 5.4	87
72			
73		46	29
74	46.5	18	34
77	51	21	
80	60	28.5	91
89	68.3 ED ₅₀ = 3.4	45.5	94
106			47
109		13	71
112		21	42.5
119	82	27	76
120	5	11	
121	19	8	
123			23
143			59
153			51

160	56	35	
166	40		59
168	0	.6	
180	34.5		
182	59	27	98
185	59	20	53
187	51	28	30
190	60	28	71
205			54
226		21	40.5
243			7
245			47
246			48
248			49
256			47
257			60
261		28	79
330			4.5
335			45
339		43	90.5 ED ₅₀ = 0.58
346			49.5
347		27	66.5
349			63
351/64			0
352			89 ED ₅₀ = 5.0
353/63			0
361			65
366			63 ED ₅₀ = 1.5
367			48

375		47	91 ED ₅₀ = 0.30
376		17	77.5
378			59
384/33	51	15	51
385			65
388		28	80
390			60
391			61
392			60
394			70
395			71
396		23	85
397			70
400	65	41	95
403		43	68.5 ED ₅₀ = 0.35
405			53
406		23	66.5
407			61
419			48
427			78
445		15	73
446		44	92 ED ₅₀ = 0.5
449		23	76 ED ₅₀ = 1.8
450			86
451			80.5 ED ₅₀ = 1
452			71

药用组合物

本发明也提供药用组合物，该药用组合物包含与一种或多种无毒药学上可接受的载体一起配制的本发明的化合物。本发明的药用组合物包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的治疗有效量的本发明的化合物。本文所用的术语“药学上可接受的载体”是指无毒、惰性的固体、半固体或液体的填充剂、稀释剂、包囊物质或任何类型的制剂辅助剂。可以用作药学上可接受的载体的物质的某些实例是糖，诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；粉状西黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石粉；赋形剂，诸如可可脂和栓剂蜡；油，诸如花生油、棉籽油；红花油；芝麻油；橄榄油；玉米油和豆油；二元醇；诸如丙二醇；酯，诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，诸如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸；无热原水；等渗盐水；Ringer氏溶液；乙醇和磷酸盐缓冲溶液以及其它无毒的相容的润滑剂，诸如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁，根据本领域技术人员熟知的方法和判断，该组合物中也可以存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和香料、防腐剂和抗氧化剂。可以经口、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉末、软膏或滴剂)、颊或作为口或鼻喷雾剂，将本发明的药用组合物给予人类和其它动物。

本发明的化合物可以潜在地用于治疗几种疾病或疾病状态，诸如炎症性疾病、痛经、哮喘、早产、粘连特别是盆内粘连、骨质疏松和关节强硬性脊椎炎。Current Drugs Ltd, ID Patent Fast Alert, AG16, 1997年5月9日。

本发明的化合物也可以潜在地用于治疗癌症，特别是结肠癌。Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 第3336-3340页, 1997。

本发明的化合物也可以通过提供药用组合物使用，以抑制前列腺素的生物合成，所述药用组合物包含治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物和一种药学上可接受的载体。

本发明的化合物也可以通过提供抑制前列腺素生物合成的药用组合物而使用，所述药用组合物包含治疗有效量的式 II 化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物和一种药学上可接受的载体。

5 本发明的化合物也可以通过提供抑制前列腺素生物合成的药用组合物使用，所述药用组合物包含治疗有效量的式 III 化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物和一种药学上可接受的载体。

另外，本发明的化合物也可以通过提供抑制前列腺素生物合成的方法而使用，所述方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

10 本发明的化合物也可以通过提供抑制前列腺素生物合成的方法而使用，所述方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物治疗有效量的式 II 化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

本发明的化合物也可以通过提供抑制前列腺素生物合成的方法而使用，所述方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物治疗有效量的式
15 III 化合物或其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

另外，本发明的化合物也可以通过提供治疗疼痛、发热、炎症、类风湿性关节炎、骨关节炎、粘连和癌症的方法而使用，所述方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物。

20 另外，本发明的化合物也可以通过提供治疗疼痛、发热、炎症、类风湿性关节炎、骨关节炎、粘连和癌症的方法而使用，所述方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物治疗有效量的式 II 化合物。

另外，本发明的化合物也可以通过提供治疗疼痛、发热、炎症、类风湿性关节炎、骨关节炎、粘连和癌症的方法而使用，所述方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物治疗有效量的式 III 化合物。

25 用于口服的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮剂、糖浆剂和酏剂。除所述活性化合物外，液体剂型还包含本领域常用的惰性稀释剂，诸如水或其它溶剂；加溶剂和乳化剂，诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-

丁二醇、二甲基甲酰胺、油(诸如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻子油、芝麻油等)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯以及它们的混合物。除惰性溶剂外，口服组合物也可以包含辅助剂，诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

可以按照已知技术，采用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂，配制例如无菌注射水溶液或油性悬浮剂的注射制剂。所述无菌注射制剂也可以是无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中(例如 1,3-丁二醇中)的无菌注射液、悬浮剂或乳剂。可以使用的可接受的载体和溶剂包括水、Ringer 氏溶液、等渗氯化钠溶液等。此外，无菌固定油常常用作溶剂或悬浮介质。为此，可以使用任何温和的固定油，包括合成的一或二甘油酯。另外，诸如油酸的脂肪酸可用于制备注射制剂。

注射制剂可以通过本领域已知的方法灭菌，灭菌方法诸如通过截留细菌的滤膜过滤，或向无菌固体组合物形式中掺入灭菌剂，所述无菌固体组合物在使用前可以溶于或分散于无菌水或其它无菌注射介质中。

为了延长药物的效应，通常需要减慢皮下或肌肉注射的药物的吸收。可以利用水溶性差的晶状或非晶形物质的液体悬浮液来完成这一点。则药物的吸收速率取决于其溶解速率，其溶解速率又可能取决于晶体的大小和晶型。或者，通过将药物溶于或悬浮于油载体中，完成胃肠外给予药物的延迟吸收。通过形成在诸如聚丙交酯和聚乙交酯的生物可降解聚合物中的包微囊基质，制备注射贮存形式。根据药物与聚合物之比和所用的特定聚合物的性质，可以控制药物释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚酐。通过将药物捕获在可以与机体组织相容的脂质体或微乳剂中，也可制备贮存注射制剂。

用于直肠或阴道给药的组合物最好是栓剂，可以通过将本发明化合物与合适的无刺激性赋形剂或载体(诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)

混合，制备栓剂，所述栓剂于室温下为固体、但于体温下为液体因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

5 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这类固体剂型中，所述活性化合物通常与至少一种惰性的药
学上可接受的赋形剂或载体(诸如柠檬酸钠或磷酸氢二钙)和/或以下物质混合：a) 填充剂或膨胀剂，诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸，b) 粘合剂，诸如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯
烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，c) 致湿剂，诸如甘油，d) 崩解剂，诸如琼
脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠，
10 e) 溶液阻滞剂，诸如石蜡，f) 吸收加速剂，诸如季铵化合物，g) 润
湿剂，诸如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯，h) 吸附剂，诸如白陶土和膨润
土粘土，以及) 润滑剂，诸如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚
乙二醇、十二烷基硫酸钠和它们的化合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的
情况下，所述剂型也可以包含缓冲剂。

15 相似类型的固体组合物也可以用作软或硬填充明胶胶囊中的填充剂，所述明胶胶囊采用诸如乳糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂。

相似类型的固体组合物也可以用作软或硬填充明胶胶囊中的填充剂，所述明胶胶囊采用诸如乳糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂。
20

所述活性化合物也可以为具有上述一种或多种赋形剂的微胶囊形式。可以用诸如肠衣、释放控制性包衣物和药用制剂领域熟知的其它包衣物的包衣和壳，制备片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂。在这类固体剂型中，所述活性化合物可以与至少一种诸如蔗糖、乳糖或淀粉的惰性稀释剂混合。正如通常的实践一样，这类剂型可以包含
25 惰性稀释剂以外的其它的物质，例如制片润滑剂和其它制片助剂，诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下，所述剂型也可以包含缓冲剂。它们可以任选地含有不透明剂，也可以具有仅

在或优先在肠道的某一部分任选地以延迟方式释放所述活性组分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

5 用于本发明化合物局部或经皮给药的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶剂、散剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将所述活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体以及需要的任何防腐剂或需要的缓冲剂混合。眼用制剂、耳滴剂、眼膏、散剂和溶液也设想属于本发明的范围。

10 除本发明活性化合物外，软膏、糊剂、乳膏和凝胶剂还可以含有赋形剂，诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅氧烷、膨润土、硅酸、滑石粉和氧化锌或它们的混合物。

除含有本发明化合物外，散剂和喷雾剂也可以含有赋形剂，诸如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂还可以含有常规的抛射剂，诸如氯氟烃。

15 经皮贴剂具有提供将化合物控制传递至机体的额外的优点。可以通过将所述化合物溶于或分散于合适介质中，制备这种剂型。吸收增强剂也可以用以增加该化合物经皮肤的通量。或者提供速率控制膜，或者将该化合物分散于聚合物基质或凝胶中，控制该速率。

20 按照本发明的治疗方法，通过给予诸如人类或哺乳动物的患者治疗有效量的本发明化合物，治疗所述患者，其中给药量和时间是达到所需结果所必需的。本发明化合物的“治疗有效量”是指以适用于任何医学治疗的合理的益处/风险比提供所需缓解的该化合物足够的量。然而应该理解，将由主治医师在可靠的医学判断范围内决定本发明化合物和组合物总的日用量。任何特定患者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素，包括待治疗的疾病和该疾病的严重程度；所用的具体化合物的活性；所用的具体组合物；该患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给药时间、给药途径和所用具体化合物的排泄速率；治疗持续的时间；与所用的具体化合物联用或同时使用的

25

药物以及医学领域熟知的因素。

以单次剂量或分剂量给予人类或其它哺乳动物本发明化合物的总的日剂量可以为以下量，例如对于口服给药为每日 0.001 至约 1000 mg/kg 体重，或更优选为约 0.1 至 100 mg/kg 体重，或对于胃肠外给药为每日 0.01 至约 10 mg/kg。单剂量组合物可以含有这种量或构成该日剂量的多个亚剂量。

可以与所述载体物质联用以产生单剂型的活性组分的量将根据所治疗宿主和具体给药途径而变化。

合成本发明化合物所需的试剂或容易地得自多种市售来源，如 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI, USA); Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA); 和 Fluka Chemical Corp. (Ronkonkoma, NY, USA); Alfa Aesar (Ward Hill, MA 01835-9953); Eastman Chemical Company (Rochester, New York 14652-3512); Lancaster Synthesis Inc. (Windham, NH 03087-9977); Spectrum Chemical Manufacturing Corp. (Janssen Chemical) (New Brunswick, NJ 08901); Pfaltz and Bauer (Waterbury, CT. 06708)。不能从市场获得的化合物可以采用化学文献中的已知方法制备。