



(12) PATENT

(19) NO

(11) 325160

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 213/70 (2006.01)

C07D 213/89 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

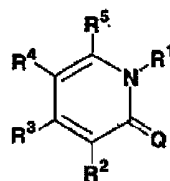
C07D 471/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20025955	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.06.08 PCT/JP01/04857
(22)	Inng.dag	2002.12.11	(85)	Videreføringsdag	2002.12.11
(24)	Løpedag	2001.06.08	(30)	Prioritet	2000.09.13, GB, 0022483 2000.06.12, JP, 175966/00
(41)	Alm.tilgj	2003.02.12			
(45)	Meddelt	2008.02.11			
(73)	Innehaver	Eisai R & D Management Co, Ltd, 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, 112-8088 TOKYO, JP Kohshi Ueno, 668-49, Shimohirooka, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Masataka Ueno, 7-20-6, Mizukino, Moriyamachi, Kitasouma-gun, Ibaraki, JP Koki Kawano, 2-1-7-201, Umezono, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Koichi Ito, 1-20-1-205, Tennodai, Abiko-shi, Chiba, JP Satoshi Nagato, 36-2, Iwase, Matsudo-shi, Chiba, JP Yoshihiko Norimine, 9-7-408, Inarimae, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Takahisa Hanada, 2-33-3, Sakura, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Hiroyuki Amino, 2-24-1-306, Kasuga, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Makoto Ogo, 5-2-36, Matsushiro, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Shinji Hatakeyama, 2-25-9-301, Matsushiro, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Yoshio Urawa, 4680-165, Kyuchu, Kashima-shi, Ibaraki, JP Hiroyuki Naka, Parksquare Matsushiro 103, 3-5-9, Matsushiro, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Anthony John Groom, 7 Copse Avenue, Swindon, Wiltshire SN1 2PX, England, GB Leanne Rivers, 22 Slaney Road, Staplehurst, Tonbridge, Kent TN12 0SE, England, GB Terence Smith, 4 The Old School, Norfolk Street, Cambridge, Cambridgeshire CB1 2LE, England, GB			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	JK Thorsens Patentbureau AS, Postboks 9276 Grønland, 0134 OSLO			
(54)	Benevnelse	1,2-dihydropyridinforbindelser, fremgangsmåte for fremstilling av de samme og anvendelse derav			
(56)	Anførte publikasjoner	WO A 96/33974, WO A 98/50384, WO A 99/31062			
(57)	Sammendrag				

Nye forbindelser som utviser utmerkede inhiberende aktiviteter overfor AMPA-reseptor og/eller kainat-reseptor, særlig forbindelser med den generelle formel (I), salter derav eller hydrater derav hvor Q er NH, O eller S; og R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ er hver uavhengig hydrogen, halogen, Cl-6, alkyl eller en gruppe med generell formel: -X-A (hvor X indikerer en enkeltbinding, eventuelt substituert C₁₋₆, alkylen e.l.; og A er f.eks. en C₆₋₁₄ aromatisk hydrokarbocyklisk gruppe eller en 5- til 14- leddet aromatisk heterocyklisk gruppe, som eventuelt kan være substituert).



(I)

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en ny forbindelse, et salt derav og hydrater derav, og fremgangsmåter for fremstilling av den samme. Mere spesifikt vedrører oppfinnelsen en pyridonforbindelse, et salt derav og hydrater derav som er anvendbare som inhibitorer av ikke-NMDA reseptorer, særlig av AMPA reseptor.

Oppfinnelsen vedrører også en mellomproduktforbindelse. Oppfinnelsen vedrører også et farmasøytisk preparat. Endelig vedrører oppfinnelsen anvendelse av forbindelsen ifølge oppfinnelsen.

Glutamat og aspartat er viktige aminosyrer som deltar i nervefunksjoner slik som gjenkjennelse, hukommelse, bevegelse, respirasjon, kardiovaskulær regulering og følelse og som likeledes betegnes eksitatoriske nevrotransmittere. I forbindelse med uttrykking av deres fysiologiske aktiviteter, er interaksjon med en spesifikk reseptor viktig og generelt er to typer reseptorer, en ionekanaltype og en G-protein-koblet type, kjent. Den førstnevnte er videre klassifisert til N-metyl-D-aspartat (NMDA) reseptor, α -amino-3-hydroksy-5-metyl-4-isoksazolpropionsyre (AMPA) reseptor, kainatreseptor osv. På den annen side har aminosyren som en eksitatorisk nevrotransmitter vært kjent til å indusere nevrotoksisitet ved f.eks. unormal eksitasjon av sentrale nerver. Det skal bemerkes at den nevnte toksisitet er så alvorlig at den følges av nervecelledød som fører til forskjellige nervesykdommer. De viktigste nervesykdommer som er kjent er cerebral ischemi, hodeskade, ryggmargsskade, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, amyotrof lateralsklerose (ALS), Huntingtons chorea, AIDS nerveforstyrrelse, epilepsi, nevrodegenerering observert etter tilstanden hypoksi, mental lidelse, mobilitetsforstyrrelse, smerte, spastisitet, nerveforstyrrelse i forbindelse med toksin i næringsmidler, forskjellige nevrodegenerative sykdommer, forskjellige mentale sykdommer, kronisk smerte, migrene, cancersmerte og smerte forårsaket av diabetisk nerveforstyrrelse. Dette er alvorlige sykdommer hvor en rekke mekanismer som vedrører deres inntreden osv. ennå ikke er blitt oppklart og hvor

farmasøytiske midler som er effektive for terapi ennå ikke er blitt funnet, men man mener at de er nær beslektet med
 usedvanlig stor frigivelse/akkumulering av eksitatoriske
 nevrotransmittere, forandring i ekspresjonsmønsteret til
 reseptorer osv. Det er f.eks. blitt rapportert at glutamat-
 konsentrasjonen i cerebrospinalfluid og plasma øker i
 forbindelse med slag, cerebral ischemi, hodeskade og
 ryggmargsskade (Castillo, J., Dazalos, A. og Noya, M.,
 Lancet, 1997, 346:79-83; osv.). Der er en rapport om at,
 nevropati forekommer når glutamat, NMDA, AMPA, kainat, osv. i
 altfor omfattende grad påvirker nerveceller (Meldrum, B.,
 Brain Res. Reviews, 18, 293, 1993). Der er rapporter om at,
 i forbindelse med Alzheimers sykdom, øker β -amyloidprotein
 nevrotoksisiteten til glutamat og at det fremmer frigivelsen
 av glutamat (Ariás, C., Arrieta, I. og Tapia, R., J.
 Neurosci. Res., 1995, 41:561-566; osv.). I tilfellet av
 Parkinsons sykdom, er der rapporter om at L-dopa hydroksyd
 aktiverer AMPA reseptoren (Cha, J. J., et. al., Neurosci.
 Lett., 1991, 132:55-58) og øker nevrotoksisiteten (Olney, J.
 W., et. al., 1990, 108:269-272; Rosenberg, P. A., et. al.,
 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88:4865-4869). Der er også
 en annen rapport om at L-dopa fremmer dannelsen av frie
 radikaler som resulterer i en økning av oksidativt stress
 (Smith, T. S., et. al., Neuroreport, 1994, 5:1009-1011). I
 forbindelse med Huntingtons chorea, er det rapportert at en
 substans som inhiberer frigivelsen av glutamat er effektiv
 for å forbedre symptomene. I forbindelse med ALS, er der
 mange rapporter som viser deltagelsen av glutamat i
 forbindelse med dens patologi. Der er noen tilfeller hvor
 AIDS pasientene lider av svikt i nervefunksjonen som vedrører
 gjenkjennelse og selv i forbindelse med en slik nervesykdom
 er det foreslått deltagelse av glutamat. Det er f.eks.
 rapporter at gp 120 som er et glykoprotein i en konvolutt av
 HIV virus undertrykker opptaket av glutamat ved astrocytter
 (Dreyer, E. B., Eur. J. Neurosci., 1995, 7:2502-2507;
 Ushijima, H., et. al., Eur. J. Neurosci., 1995, 7:1353-1359)
 mens en substans som inhiberer frigivelse av glutamat
 undertrykker nevrodegenereringen ved gp 120 (Sindou, P., et.
 al., J. Neurosci. 1994, 126:133-137; Muller, W. E. G., et.

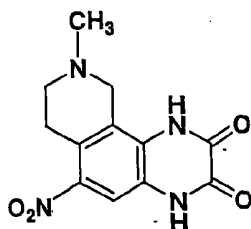
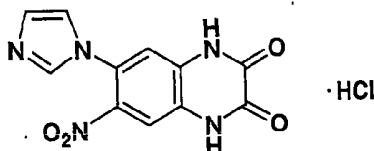
al., Eur. J. Pharmacol. Molec. Pharmacol., 1992, 226:209-214; Lipton, S. A., Neurology, 1992, 42:1403-1405).

Med hensyn til allergisk encefalomyelitt er der rapportert at
 5 i mus hvor nevnte inflammasjon finner sted, mangler enzym som
 spalter glutamat innlemmet fra utsiden av celler (Hardin-
 Pouzet, H., Glia., 1997, 20:79-85). Olivopontocerebellar
 atrofi er en sykdom som noen ganger er kombinert med
 Parkinsons sykdom og et antistoff mot GluR2 som er en
 10 subenhet som utgjør AMPA reseptoren er blitt funnet (Gahring,
 L. C., Neurology, 1997, 48:494-500) og sammenhengen mellom
 olivopontocerebellar atrofi og AMPA reseptor er foreslått.
 Når det gjelder en rapport vedrørende epilepsi, er det
 rapportert at i mus som ikke er i stand til å konstruere
 15 GluR2 i AMPA reseptor, øker Ca^{2+} permeabilitet til AMPA
 reseptoren idet den har en tendens til å bevirke et plutselig
 angrep/inntreden som resulterer i død (Brusa, R., Science,
 1995, 270:1677-1680). Foruten det ovennevnte, er det
 rapportert at NBQX (2,3-dihydroksey-6-nitro-7-sulfamoyl-
 20 benz[f]kinoksalin; Sheardown, et al., Science, 247, 571,
 1990) og andre inhiberende forbindelser mot AMPA reseptorer
 har anti-angst og antikonvulsiv virkning (J. Pharmacol. Exp.
 Ther., 260, 742, 1992; Pharmacol. Biochem. Behavior, 1998,
 60:119-124) og der er også rapporter med hensyn til
 25 forbindelsen mellom AMPA reseptor/kainatreseptor og
 urinveisforstyrrelser, narkotikamisbruk, smerte osv. (J.
 Pharmacol. Exp. Ther., 280, 894-904, 1997; Neuroscience
 Letters, 268:127-130, 1999).

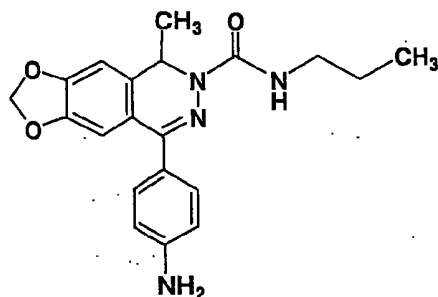
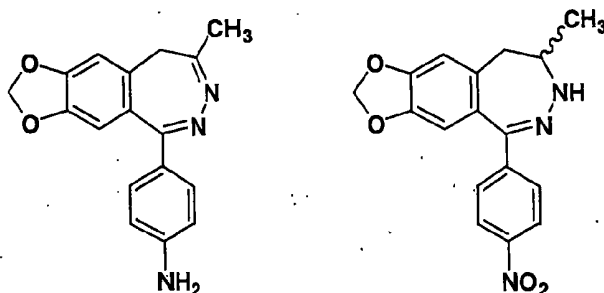
30 Det vil forventes at substanser som viser en antagonistisk
 virkning overfor eksitatoriske nevrotransmitter-reseptorer er
 anvendbare for terapier av de ovennevnte nervesykdommer.
 Anvendbarhet av substanser med en antagonistisk virkning mot
 ikke-NMDA reseptorer slik som AMPA reseptor og kainatreseptor
 35 er nå særlig forventet. Det er f.eks. rapportert at
 inhibitorer av interaksjonen av glutamat med AMPA og/eller
 kainatreseptorkomplekset er anvendbare for å behandle
 demyeliniseringslidelser som encefalitt, akutt disseminert
 encefalomyelitt, akutt demyeliniserende polyneuropati

(Guillain Barre syndrom), kronisk inflammatorisk demyelini-
 serende polynevropati, multippel sklerose, Marchifava-Bignami
 sykdom, sentral pontinmyelinolyse, Devic syndrom, Balo
 sykdom, HIV- eller HTLV-myelepati, progressiv multifokal
 5 leukoencefalopati, en sekundær demyeliniseringslidelse,
 f.eks. CNS lupus erytematodes, polyarteritt nodosa, Sjögrens
 syndrom, sarkoidose, isolert cerebral vaskulitt osv. som
 sekundære demyeliniseringslidelser osv. i WO 00/01376. Med
 hensyn til forbindelsen med en inhiberende virkning på AMPA
 10 reseptor og kainatreseptor, er f.eks. de etterfølgende
 forbindelser rapportert.

(1) Kompetitive AMPA reseptor-inhiberende forbindelser
 representert ved de etterfølgende formler:

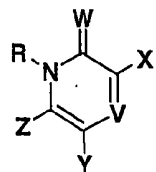


(2) Ikke-kompetitive AMPA reseptor-inhiberende forbindelser
 representert ved de etterfølgende formler:



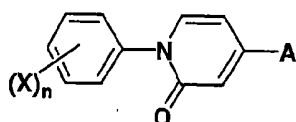
(3) Foruten de ovennevnte, er der rapportert kompetitive AMPA reseptor-inhiberende forbindelser med et kinoksalindionskjelett i WO 94/25469, WO 96/10023, US 5356902 osv. og der er rapporter vedrørende ikke-kompetitive AMPA reseptor-inhiberende forbindelser i WO 95/01357, WO 97/28135, WO 97/18163, WO 97/43276, WO 97/34878, WO 98/38173, EP 802195, DE 19643037, osv.

På den annen side, med hensyn til 1,2-dihydropyridinforbindelser, har der vært en rekke rapporter vedrørende dem slik som forbindelsene representert ved formelen



[i formelen er R et hydrogenatom, en C₁₋₆ alkylgruppe, en C₂₋₆ alkenylgruppe, en C₂₋₆ alkynylgruppe, en C₁₋₆ alkoksygruppe, osv.; V er CH eller N; W er O eller S; X er en

fenylgruppe som er usubstituert eller substituert med en eller flere grupper valgt fra en C₁₋₆ alkylgruppe, CF₃, en cyanogruppe, en nitrogruppe, halogen osv. eller en aromatisk heterogruppe som er substituert med en eller flere grupper valgt fra en C₁₋₆ alkylgruppe, CF₃, halogen osv.; Y er et hydrogenatom, en C₁₋₆ alkylgruppe, en C₂₋₆ alkenylgruppe, en C₂₋₆ alkynylgruppe, en arylgruppe osv.; og Z er halogen, en C₃₋₆ cykloalkylgruppe, en C₁₋₆ alkyltiogruppe, en C₂₋₆ alkenyltiogruppe, en arylgruppe osv.] eller salter derav som en ligand for GABA_A subenhet i WO 98/55480 og forbindelsene representert ved formelen



15

[i formelen er n 0, 1, 2, 3, 4 eller 5; X er et hydrogenatom, en C₁₋₄ alkylgruppe, en C₁₋₄ alkoksygruppe, en trifluormetylgruppe, en trifluormetoksygruppe eller halogen; A er en aminogruppe, en C₁₋₄ alkylaminogruppe, en C₁₋₄ dialkylaminogruppe, en morfolinogruppe, en piperidinogruppe eller en pyrrolidinogruppe] som er anvendbare for terapi av epilepsi i WO 00/07988, men deres forbindelse med AMPA reseptor og kainatreseptor har overhodet ikke vært kjent.

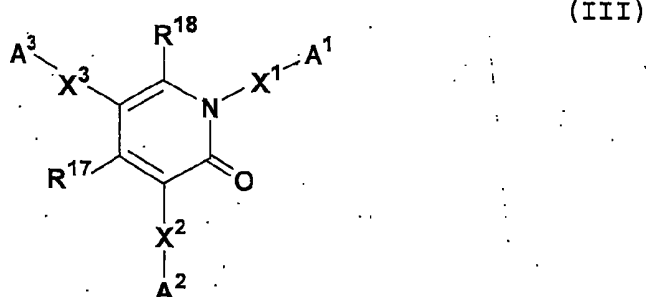
25

Der har som sådan vært en aktiv etterspørsel etter forbindelser som inhiberer AMPA reseptor/kainatreseptor og som er anvendbare som farmasøytiske midler. Forbindelsene som utviser en utmerket inhiberende virkning på AMPA reseptor og/eller kainatreseptor og som er svært anvendbare som farmasøytiske midler som virker effektivt innen det kliniske området, er imidlertid fremdeles ikke funnet. Et formål med den foreliggende oppfinnelse er således å undersøke og å finne en forbindelse som inhiberer AMPA reseptor og/eller kainatreseptor som undertrykker nevrotoksisiteten til eksitatoriske neurotransmittere og som oppnår en utmerket nevrobeskyttende virkning som terapeutiske midler som er anvendbare som terapeutiske/forebyggende/forbedrende midler for forskjellige nervesykdommer.

35

Under slike forhold har de foreliggende oppfinnere gjennomført et omfattende studium og som et resultat har de lyktes med å syntetisere en ny forbindelse som er representert ved den etterfølgende formel (III), et salt derav eller hydrater derav, og har funnet en utmerket fremgangsmåte for å fremstille forbindelsen eller et salt derav og et anvendbart mellomprodukt i fremgangsmåten. Videre, og ganske overraskende, har man funnet at den ovennevnte forbindelse (III), et salt eller hydrater derav viser en utmerket antagonistisk virkning overfor AMPA reseptor, og den foreliggende oppfinnelse er basert på dette funn.

Oppfinnelsen vedrører således en forbindelse som er representert ved den etterfølgende formel, et salt derav eller hydrater derav:



hvor

A^1 er fenyl (eventuelt substituert med NO_2 , NH_2 , C_1 - C_6 -alkyl-sulfonylamino, oksazolidinon (eventuelt substituert med C_1 - C_6 -alkoksy- C_1 - C_6 -alkyl), C_1 - C_6 -alkyl-amino, di- C_1 - C_6 -alkylamino, C_1 - C_6 -alkoksykarbonyl, C_1 - C_6 -alkylaminokarbonyl, OH, C_1 - C_6 -alkoksy, di- C_1 - C_6 -alkylamino- C_1 - C_6 -alkoksy, formyl, hydroksy- C_1 - C_6 -alkyl, cyano- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylkarbonylamino- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonylamino- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylkarbonyloksy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkyltio, C_1 - C_6 -alkylsulfonyl, halogen, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, CF_3 , di- C_1 - C_6 -alkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, piperidyl- C_1 - C_4 -alkoksy, pyrrolidinyl-

- C₁-C₄-alkoksy, morfolinyl-C₁-C₄-alkoksy, piperazinyl-C₁-C₄-alkyl (eventuelt substituert med C₁-C₆-alkylkarbonyl), fenyl-C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkylkarbonyl eller piperidyloksy (eventuelt substituert med fenyl-C₁-C₄-alkyloksykarbonyl, C₁-C₆-alkylkarbonyl, benzoyl, fenylsulfonyl, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl eller fenyl-C₁-C₄-alkyl));
- pyridyl (eventuelt substituert med C₁-C₆-alkoksy, pyrrolidinyl, piperazinyl (eventuelt substituert med fenyl-C₁-C₄-alkyl eller C₁-C₆-alkyl), fenyl-C₁-C₄-alkoksy-C₁-C₆-alkoksy, fenyl-C₁-C₄-alkoksy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyltio, hydroksy-C₁-C₆-alkoksy, halogen, C₁-C₆-alkyl, tri-C₁-C₆-alkyl-silyloksy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl eller fenyl-C₁-C₄-alkyl);
- naftyl; C₃-C₇-cykloalkyl; pyrimidinyl; tienyl; furyl; kinolyl; imidazolyl; benzotiazolyl (eventuelt substituert med amino); eller
- piperidinyl (eventuelt substituert med fenyl-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₆-alkoksykarbonyl, fenyl-C₁-C₄-alkoksykarbonyl, benzoyl, C₁-C₆-alkylkarbonyl, fenylsulfonyl eller C₁-C₆-alkyl);
- A² er fenyl (eventuelt substituert med CN, halogen, C₁-C₆-alkoksykarbonyl, C₁-C₆-alkylkarbonyl, C₁-C₆-alkylaminokarbonyl, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylkarbonylamino, OH, karbamoyl, hydroksy-C₁-C₆-alkyl, NO₂, di-C₁-C₆-alkylamino-C₁-C₆-alkyl, amino, C₁-C₆-alkylsulfonylamino, di-C₁-C₆-alkylkarbonylamino, di-C₁-C₆-alkylamino, di-C₁-C₆-alkylamino-C₁-C₆-alkoksy, fenyl, C₁-C₆-alkylamino-sulfonyl, C₁-C₆-alkylaminokarbonylamino, amino-sulfonyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl eller oksazolyl);
- pyridyl (eventuelt substituert med halogen, CN, karbamoyl, C₁-C₆-alkoksy, okso, di-C₁-C₆-alkylamino, OH, pyrrolidinyl, C₁-C₆-alkyltio, C₁-C₆-alkylsulfinyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl eller C₁-C₆-alkyl);

- naftyl; kinolyl, adamantyl; C₃-C₇-cykloalkyl; tienyl
(eventuelt substituert med formyl, CN, C₁-C₆-alkoksykarbonyl-
C₂-C₆-alkenyl eller oksazolyl);
pyrrolyl (eventuelt substituert med C₁-C₆-alkoksykarbonyl,
5 C₁-C₆-alkyl eller fenyl);
pyrrolidinyll;
piperazinyll (eventuelt substituert med fenyl (eventuelt
substituert med CN));
benzimidazolyl (eventuelt substituert med halogen, pyridyl,
10 C₁-C₆-alkyl, piperidinyll (eventuelt substituert
med fenyl-C₁-C₄-alkyl) eller fenyl);
eller
pyrazinyll; pyrimidyl; tiazolyl; pyridazinyll; C₃-C₇-cyklo-
alkenyl (eventuelt substituert med okso);
15 dihydrodioksinyll;
indolyl (eventuelt substituert med fenylsulfonyll); indazolyl;
karbazolyl; dihydroimidazokinolinyll; imidazopyridyl;
isokinolyl; benzotiazolyl (eventuelt substituert med CF₃);
benzoksazolyl; eller
20 oksadiazolyl (eventuelt substituert med fenyl);
R¹⁷ er H eller C₁-C₆-alkyl;
A³ er fenyl (eventuelt substituert med NO₂, NH₂, C₁-C₆-
alkylsulfonylamino, CN, C₁-C₆-alkoksy, halogen
eller fenyl (eventuelt substituert med CN));
25 pyridyl (eventuelt substituert med C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-
alkyl, OH, NH₂, di-C₁-C₆-alkylamino-C₁-C₆-alkyl,
C₁-C₆-alkylkarbonyloksy, C₁-C₆-alkylsulfonylamino,
C₁-C₆-alkylkarbonylamino, karbamoyll, CN, NO₂,
halogen, pyrrolyl (eventuelt substituert med
30 C₁-C₆-alkyl), CF₃, morfolinyll, C₁-C₆-alkylamino-
sulfonyll eller C₁-C₆-alkoksykarbonyll);
C₃-C₇-cykloalkyl; adamantyl;
tienyl (eventuelt substituert med formyl, di-C₁-C₆-
alkylamino-C₁-C₆-alkyl, hydroksy-C₁-C₆-alkyl);
35 C₃-C₇-cykloalkenyl (eventuelt substituert med okso);
dihydrodioksinyll; naftyl; kinolyl; furyll; indazolyl;
karbazolyl; dihydroimidazokinolyl;
pyrimidinyll (eventuelt substituert med C₁-C₆-alkoksy);
pyridazinyll; pyrazinyll; tiazolyl;

piperidinyll (eventuelt substituert med C₁-C₆-alkyl);
 oksadiazolyll (eventuelt substituert med fenyll);
 benzimidazolyll (eventuelt substituert med fenyll, C₁-C₆-alkyl,
 halogen, piperidyll (eventuelt substituert med
 5 fenyll-C₁-C₄-alkyl eller C₁-C₆-alkyl) eller C₁-C₆-
 alkoksy);
 benzotiazolyll (eventuelt substituert med CF₃);
 benzoksazolyll (eventuelt substituert med halogen);
 indolyll (eventuelt substituert med fenylsulfonyll);
 10 imidazopyridyll; eller
 dihydroimidazokinolyll;
 R¹⁸ er hydrogen;
 X¹ er en enkeltbinding; C₁-C₄-alkylen; C₁-C₄-alkylenoksy-C₁-C₄-
 alkylen;
 15 X² er en enkeltbinding; C₂-C₄-alkynylen; aminokarbonylamino;
 amino-C₁-C₄-alkylen (eventuelt substituert med C₃-C₇-cyklo-
 alkyl og OH);
 C₂-C₄-alkenylen; tio; aminosulfonyll; aminotiokarbonylamino;
 aminokarbonyll-C₁-C₄-alkylen; sulfinyll, sulfonyll; amino-C₁-C₄-
 20 alkylen (eventuelt substituert med fenyll-C₁-C₄-alkyl); og
 X³ er en enkeltbinding; karbonylamino; C₁-C₄-alkylenoksy;
 aminosulfonyll; aminokarbonylamino; aminokarbonyll; amino-C₁-C₄-
 alkylen; tio; karbonyll; sulfenyll; sulfonyll; OH; eller C₂-C₄-
 alkynylen.

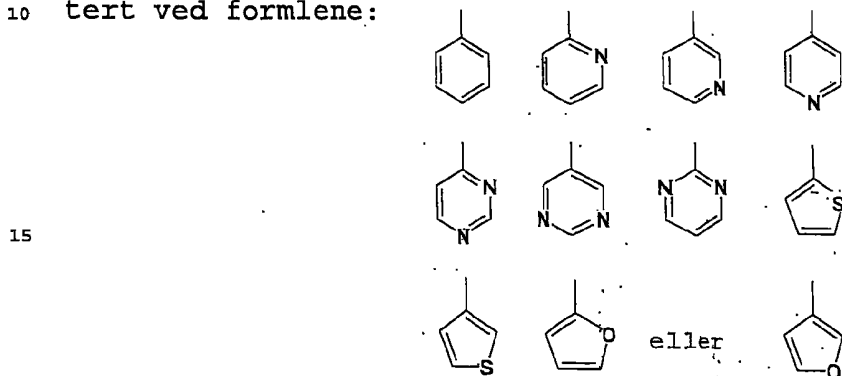
25 I en utførelsesform av oppfinnelsen er A¹, A², A³, R¹⁷ og R¹⁸
 som angitt over og X¹, X² og X³ er hver en enkeltbinding.

I en utførelsesform av oppfinnelsen er

30 A¹ fenyll, pyridyll, naftyll, cyklopentyll, cykloheksyll,
 pyrimidinyll, tienyll, furyll, kinolyll, benzotiazolyll eller
 piperidinyll som kan være substituert som angitt over;
 A² er fenyll, pyrrolyll, pyridyll, pyridazinyll, pyrimidinyll,
 pyrazinyll, tienyll, tiazolyll, naftyll, kinolyll, iso-kinolyll,
 35 indolyll, benzimidazolyll, benzotiazolyll, benzoksazolyll,
 imidazopyridyll, karbazolyll, cyklopentyll, cykloheksyll,
 cykloheksenyll, dihydrodioksinyll, adamantyll, pyrrolidinyll
 eller piperazinyll som kan være substituert som angitt over;
 og

A³ er fenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, tienyl, furyl, naftyl, kinolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, imidazopyridyl, karbazolyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheksenyl, dihydrodioksinyll, adamantyl, eller piperidinyll som kan være substituert som angitt over, og X¹, X² og X³ er hver en enkeltbinding.

I en utførelsesform av oppfinnelsen er A¹, A² og A³ like eller forskjellige fra hverandre og er valgt fra gruppene representert ved formlene:



som kan være substituerte som angitt over, og X¹, X² og X³ er hver en enkeltbinding.

I en utførelsesform av oppfinnelsen er A¹, A² og A³ hver eventuelt substituert med en hydroksylgruppe, et halogenatom, en aminogruppe, en nitrilgruppe eller en nitrogruppe, og X¹, X² og X³ er hver en enkeltbinding.

I en utførelsesform av oppfinnelsen er bindingsstedet for substituenten i A¹, A² og/eller A³ α -stillingen til det karbonatom som binder til henholdsvis X¹, X² og X³ (som hver er en enkeltbinding). I en utførelsesform av oppfinnelsen er R¹⁷ og R¹⁸ hydrogenatomer. I en utførelsesform av oppfinnelsen er forbindelsen med formel (III) valgt fra: 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-metylsulfonaminofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-klor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-nitrofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-aminofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-

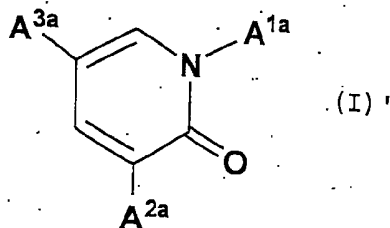
cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metylsulfonylamino-
 fenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-
 metylamino-
 fenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-
 (2-pyridyl)-1-(3-dimetylamino-
 fenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on;
 5 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-[3-(5-metoksymetyl-2-oksa-
 zolidinon-3-yl)-fenyl]-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-
 fenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metoksykarbonylfenyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metylamino-
 karbonylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-3-pyri-
 10 dyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-hidroksyfenyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-dimetyl-
 aminoetoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-
 5-(2-pyridyl)-1-(3-formylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-
 15 (2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-hidroksymetylfenyl)-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-
 cyanometylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-
 (2-pyridyl)-1-(3-acetylaminometylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-
 on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metylsulfonylamino-
 20 metylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 pyridyl)-1-(3-acetoksymetylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-
 (2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-metyltiofenyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-metyl-
 sulfonylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-
 25 (2-formyltiofen-3-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 cyanofenyl)-5-(2-dietylaminometyltiofen-3-yl)-1-fenyl-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-hidroksymetyl-
 tiofen-3-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-
 fenyl)-5-(2-pyridyl)-1-benzyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 30 cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-
 on; 3-(2-cyanofenyl)-5-fenyl-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-
 2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1,5-difenyl-1,2-dihydropyridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-metoksyfenyl)-1-fenyl-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-
 35 fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(tiofen-3-
 yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 fluorfenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-
 fenyl)-5-(tiofen-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 cyanofenyl)-5-(3-furyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-

(2-cyanofenyl)-5-(2-furyl)-1-fenyl-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-klorfenyl)-5-(2-piridyl)-1-fenyl-1,2-dihidropiridin-2-on,
 3-(2-metoksykarbonilfenyl)-5-(2-piridyl)-1-fenyl-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-fenyl-5-(2-piridyl)-1-fenyl-1,2-dihidropiridin-2-on;
 5 3-(2-fluorfenyl)-5-(2-piridyl)-1-fenyl-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-klorfenyl)-5-(2-piridyl)-1-(3-metoksyfenyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-fluor-3-piridyl)-5-(2-piridyl)-1-fenyl-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-metoksy-5-piridyl)-5-(2-piridyl)-1-fenyl-1,2-dihidropiridin-2-on;
 10 (2-fluor-3-piridyl)-5-(2-piridyl)-1-(3-metoksyfenyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-fluor-3-piridyl)-5-(2-piridyl)-1-(3-fluorfenyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(3-fluorfenyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 15 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(4-metoksyfenyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(3-metoksyfenyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-fenyl-5-(2-piridyl)-1-(3-fluorfenyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-klorfenyl)-5-(2-piridyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 20 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(4-formilfenyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(2-formilfenyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(3-klorfenyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(3-tolyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 25 3-(2-cyano-5-fenyl)-5-(2-piridyl)-1-(3-trifluormetilfenyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(tiofen-3-yl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(3-furyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(4-tolyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 30 (2-piridyl)-1-(4-trifluormetilfenyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(2-metoksypiridin-5-yl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(pirimidin-5-yl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(3-benziloksimetilpiridin-5-yl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 35 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(2-etiltio-5-piridin-5-yl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(4-piridyl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(3-metoksypiridin-5-yl)-1,2-dihidropiridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-piridyl)-1-(2-klorpiridin-2-on);

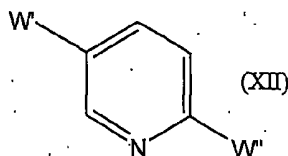
din-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 pyridyl)-1-(2-fluorpyridin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-
 (2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-metoksyfenyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-fenyl-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-
 5 dihydropyridin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyri-
 dyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(tiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-
 1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2,6-dimetylfenyl)-
 5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 cyanotiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydro-
 10 pyridin-2-on; 3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyri-
 dyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-klorofenyl)-5-(2-pyridyl)-
 1-(3-hidroksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-
 5-(2-pyridyl)-1-(3-dimetylaminoetoksyfenyl)-1,2-dihydropyri-
 din-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-dimetylamino-
 15 propoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-
 (2-pyridyl)-1-(2-hidroksymetylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-cyanometylfenyl)-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-
 cyanometylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-
 20 (6-dietylaminometyl-2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-
 on; 3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-hidroksypyridin-6-yl)-1-fenyl-5-(2-pyri-
 dyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 1-(2-aminobenzotiazol-6-yl)-3-
 (2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 25 cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydro-
 pyridin-3-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-[2-(5-metyl-1,2,4-
 oksadiazol-3-yl)fenyl]-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(6-metylpýridin-2-yl)-1-
 fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(5-metyl-
 30 pyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-
 fenyl)-5-(3-hidroksypyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-
 2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(2-tiazolyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(6-metoksyypyridin-2-yl)-1-
 fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 1-(4-aminofenyl)-3-(2-cyano-
 35 fenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 1-(3-amino-
 fenyl)-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-
 2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-amino-4-metyl-
 fenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-dime-
 tylaminoetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on;

3-(2-cyanofenyl)-1-(3-piperidinoetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-
 1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-pyrrolidin-
 oetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 cyanofenyl)-1-(3-diisoproylaminoetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-
 5 1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-[3-(4-piperidino-
 butoksy)fenyl]-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 cyanofenyl)-1-(4-nitrofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 1-fenyl-5-(2-pyridyl)-3-(2-tiazolyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-pyridyl)-5-(2-pyrimidi-
 10 nyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-fluorpyridin-3-yl)-1-
 fenyl-5-(2-pyrimidiny)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-
 pyridin-3-yl)-1-fenyl-5-(2-pyrimidiny)-1,2-dihydropyridin-2-
 on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-nitrofenyl)-5-(2-pyrimidiny)-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-(2-nitrofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-
 15 1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-formyltiofen-3-yl)-5-(2-pyri-
 dyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 pyridyl)-1-(2-naftyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-
 fenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(1-naftyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 5-
 (2-aminopyridin-6-yl)-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydro-
 20 pyridin-2-on; 5-(6-brompyridin-2-yl)-3-(2-cyanofenyl)-1-
 fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 morforinopyridin-6-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 cyanofenyl)-1-(3-hidroksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-[3-(4-piperidyloksy)]fenyl-
 25 5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 1-[3-(N-acetylpiperi-
 din-4-yl-oksy)fenyl]-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-[3-(1-(metylsulfonyl-
 piperidin-4-yl-oksy)fenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-
 2-on; 1-[3-(N-metylpiperidin-4-yl-oksy)fenyl]-3-(2-cyano-
 30 fenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(6-klor-1H-
 benzimidazol-2-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-
 2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-nitro-4-metyl-
 fenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanotiofen-3-yl)-5-(2-
 pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-[2-(5-oksazo-
 35 lyl)fenyl]-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-
 [2-(5-oksazolyl)tiofen-3-yl]-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-
 dihydropyridin-2-on; og 3-(2-etoksykarbonylvinyltiofen-3-yl)-
 5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on.

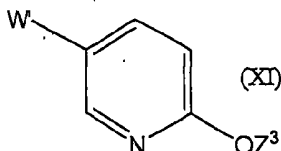
Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I')



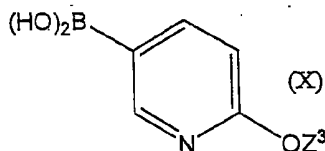
10 (hvor i hver av A^{1a}, A^{2a} og A^{3a} representerer en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbocyklisk gruppe eller aromatisk heterocyklisk gruppe valgt fra de eventuelt substituerte relevante grupper som definert for A¹, A² og A³ i det foregående) eller et salt derav, hvor en forbindelse representert ved formel (XII)



(hvor i W' og W'' er like eller forskjellige og representerer hver et halogenatom) eller et salt derav og en forbindelse representert ved formelen Z³OM (hvor i Z³ representerer en beskyttelsesgruppe for en alkoholisk hydroksygruppe og M representerer et alkalimetallatom), reageres for å oppnå en forbindelse representert ved formel (XI)

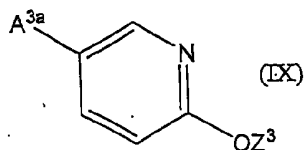


35 (hvor i W' og Z³ har de samme betydninger som definert over) eller et salt derav, som deretter reageres med trimetoksyboran i nærvær av en base for å oppnå en forbindelse representert ved formel (X)

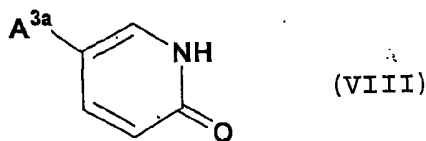


(hvor Z^3 har den samme betydning som definert over) eller et salt derav,

hvorpå forbindelsen med formel (X) eller et salt derav og forbindelsen representert ved formelen $A^{3a}-Z^1$ (hvor A^{3a} har de samme betydninger som definert over og Z^1 representerer et halogenatom) eller et salt derav underkastes en koblingsreaksjon i nærvær av en palladiumkatalysator for å oppnå en forbindelse representert ved formel (IX)

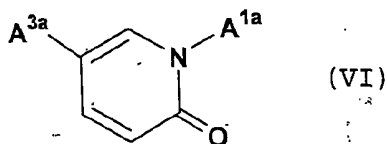


(hvor A^{3a} og Z^3 har de samme betydninger som definert over) eller et salt derav, som deretter underkastes en avbeskyttelsesreaksjon for å oppnå en forbindelse representert ved formel (VIII)



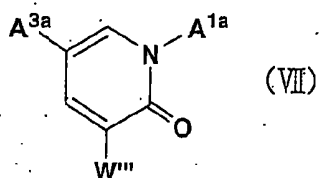
(hvor A^{3a} har de samme betydninger som definert over) eller et salt derav,

hvorpå forbindelsen med formel (VIII) eller et salt derav og et borsyrederivat representert ved formel $A^{1a}B(OH)_2$ (hvor A^{1a} har de samme betydninger som definert over) underkastes en koblingsreaksjon i nærvær av en kobberforbindelse for å oppnå en forbindelse representert ved formel (VI)



(hvor A^{3a} og A^{1a} har de samme betydninger som definert over) eller et salt derav,

som deretter underkastes en halogeneringsreaksjon for å oppnå en forbindelse med formel (VII)



(hvor A^{1a} og A^{3a} har de samme betydninger som definert over, og W''' representerer et halogenatom) eller et salt derav,

hvorpå forbindelsen med formel (VII) eller et salt derav og et organometallreagens eller en organoborsyreforbindelse underkastes en koblingsreaksjon i nærvær av en overgangsmetallkatalysator for å oppnå forbindelsen med formel (I).

I en utførelsesform av oppfinnelsen er W''' brom eller jod. I en utførelsesform av oppfinnelsen er halogeneringsreaksjonen for fremstilling av forbindelsen (VII) eller salt derav (1)

en bromeringsreaksjon ved anvendelse av N-bromsuccinimid eller eddiksyre-brom eller (2) en joderingsreaksjon ved å anvende N-jodsuccinimid eller jod. Halogeneringsreaksjonen for fremstilling av forbindelsen (VII) eller et salt derav

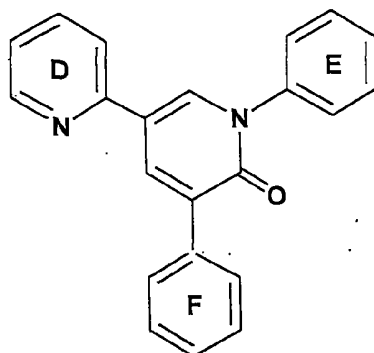
kan gjennomføres ved å anvende N,N-dimetylformamid som et

løsningsmiddel. I en utførelsesform av oppfinnelsen er A^{1a} og A^{3a} , som er like eller forskjellige fra hverandre, valgt blant en fenylgruppe, pyridylgruppe, pyridazinylgruppe, pyrimidinylgruppe, pyrazinylgruppe, tienylgruppe, tiazolylgruppe, furylgruppe, naftylgruppe, kinolylgruppe,

indolylgruppe, benzimidazolylgruppe, benzotiazolylgruppe, benzoksazolylgruppe, imidazopyridylgruppe eller karbazolylgruppe som eventuelt er substituert som definert over for A^1 og A^3 . I en utførelsesform av oppfinnelsen er A^{1a} og A^{3a} , som er like eller forskjellige fra hverandre, valgt blant en fenylgruppe, pyridylgruppe, pyridazinylgruppe, pyrimidinylgruppe, pyrazinylgruppe, tienylgruppe, tiazolylgruppe, furylgruppe, naftylgruppe, kinolylgruppe, benzimidazolylgruppe, benzotiazolylgruppe, benzoksazolylgruppe, imidazopyridylgruppe eller karbazolylgruppe som eventuelt er substituert som definert over for A^1 og A^3 . I en utførelsesform av oppfinnelsen er kobberforbindelsen som anvendes for en koblingsreaksjon ved anvendelse av forbindelsen (VIII) eller et salt derav kobberacetat eller di- μ -hydrokso-bis[(N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin)kobber (II)]-klorid. I en utførelsesform av oppfinnelsen gjennomføres koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelse (VIII) eller et salt derav i nærvær av en base. I en utførelsesform av oppfinnelsen er basen er trietylamin, pyridin eller tetrametyletylendiamin. I en utførelsesform av oppfinnelsen gjennomføres koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelsen (VIII) eller et salt derav ved å anvende N,N-dimetylformamid som et løsningsmiddel. I en utførelsesform av oppfinnelsen er Z3 en C_{1-6} alkylgruppe eller en C_{1-6} aralkylgruppe. I en utførelsesform av oppfinnelsen gjennomføres reaksjonen med avbeskyttelse av forbindelse (IX) eller et salt derav i nærvær av en syre. I en utførelsesform av oppfinnelsen er syren saltsyre. I en utførelsesform av oppfinnelsen er katalysatoren i koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelse (X) eller et salt derav palladiumacetat og trifenylfosfin. I en utførelsesform av oppfinnelsen gjennomføres koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelse (X) eller et salt derav i nærvær av en base. I en utførelsesform av oppfinnelsen er basen cesiumkarbonat, natriumkarbonat eller kaliumkarbonat. I en utførelsesform av oppfinnelsen er W' lik brom. I en utførelsesform av oppfinnelsen er basen som anvendes for reaksjon av forbindelsen (XI) eller et salt derav med trimetoksyboran lik n-butyllitium. I en utførelsesform av oppfinnelsen er W' og

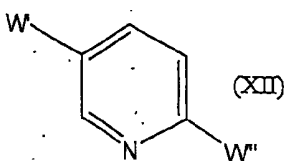
W" lik brom. I en utførelsesform av oppfinnelsen er forbindelsen representert ved formelen Z^3OM lik natriummetoksyd eller natriumetoksyd.

- 5 Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I)'

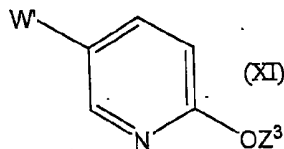


(I)'

- (hvor i ringen D representerer en pyridinring og ringene E og F representerer en benzenring, hvilke ringer eventuelt er
 20 substituert som definert i det foregående) eller et salt derav, hvor en forbindelse representert ved formel (XII)



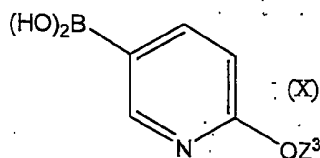
- (hvor i W' og W'' er like eller forskjellige og representerer
 30 hver et halogenatom) eller et salt derav og en forbindelse representert ved formelen Z^3OM (hvor i Z^3 representerer en beskyttelsesgruppe for en alkoholisk hydroksygruppe og M representerer et alkalimetallatom) reageres for å oppnå en forbindelse representert ved formel (XI)



(hvori W' og Z^3 har de samme betydninger som definert over)
eller et salt derav,

5 som deretter reageres med trimetoksyboran i nærvær av en base
for å oppnå en forbindelse representert ved formel (X).

10

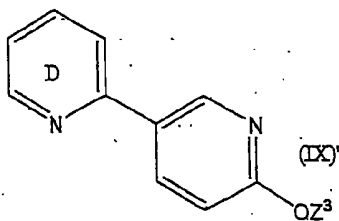


15

(hvori Z^3 har den samme betydning som definert over) eller et
salt derav,

hvorpå forbindelsen med formel (X) eller et salt derav og et
2-halogenpyridin (som eventuelt er substituert som angitt
over for ringen D) eller et salt derav, underkastes en
koblingsreaksjon i nærvær av en palladiumkatalysator for å
20 oppnå en forbindelse med formel (IX)'

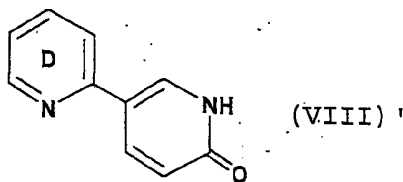
25



(hvori ringen D og Z^3 har de samme betydninger som definert
over) eller et salt derav,

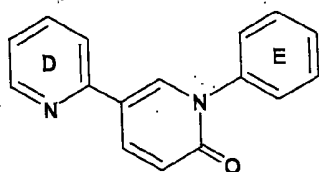
30 som deretter underkastes en beskyttelsesreaksjon for å oppnå
en forbindelse representert ved formel (VIII)'

35



(hvori ringen D har den samme betydning som definert over)
eller et salt derav,

hvorpå forbindelsen med formel (VIII)' eller et salt derav og et borsyrederivat representert ved formelen $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (hvor i Ph representerer fenyl som eventuelt er substituert som angitt over for ringen E) underkastes en koblingsreaksjon i nærvær av en kobberforbindelse for å oppnå en forbindelse representert ved formel (VI)'

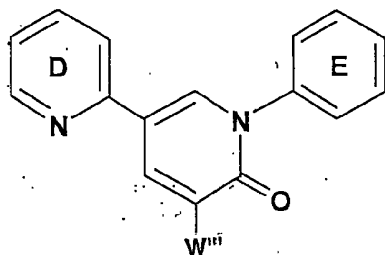


(VI)'

10

(hvor i ringene D og E har de samme betydninger som definert over) eller et salt derav,

15 som deretter underkastes en halogeneringsreaksjon for å oppnå en forbindelse representert ved formel (VII)'



(VII)'

20

(hvor i ringen D, ringen E og W''' har de samme betydninger som definert over) eller et salt derav,

25 hvorpå forbindelsen med formel (VII)' eller et salt derav og et organometallreagens eller en organoborsyreforbindelse underkastes en koblingsreaksjon i nærvær av en overgangsmetallkatalysator for å oppnå forbindelsen med formel (I)'.

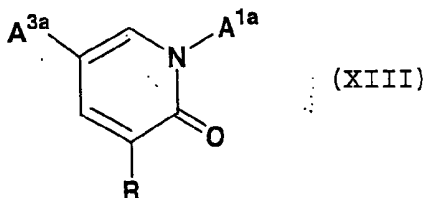
30

I en utførelsesform av oppfinnelsen er W''' lik brom eller jod. I en utførelsesform av oppfinnelsen er halogeneringsreaksjonen for fremstilling av forbindelsen (VII)' eller et salt derav (1) en bromeringsreaksjon ved anvendelse av N-bromsuccinimid eller eddiksyre-brom, eller 35 (2) en joderingsreaksjon ved anvendelse av N-jodsuccinimid eller jod. I en utførelsesform av oppfinnelsen gjennomføres halogeneringsreaksjonen for fremstilling av forbindelsen (VII)' eller et salt derav ved å anvende N,N-

dimetylformamid som et løsningsmiddel. I en utførelsesform av oppfinnelsen er kobberforbindelsen som anvendes for koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelsen (VIII)' eller et salt derav kobberacetat eller di- μ -hydrokso-bis[(N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin)kobber(II)]-klorid. I en utførelsesform av oppfinnelsen gjennomføres koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelsen (VIII)' eller et salt derav i nærvær av en base. I en utførelsesform av oppfinnelsen er basen trietylamin, pyridin eller tetrametyletylendiamin. I en utførelsesform av oppfinnelsen gjennomføres koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelsen (VIII)' eller et salt derav ved anvendelse av N,N-dimetylformamid som et løsningsmiddel. I en utførelsesform av oppfinnelsen er Z^3 en C_{1-6} alkylgruppe eller en aralkylgruppe. I en utførelsesform av oppfinnelsen gjennomføres avbeskyttelsesreaksjonen av forbindelsen (IX)' eller et salt derav i nærvær av en syre. I en utførelsesform av oppfinnelsen er syren lik saltsyre. I en utførelsesform av oppfinnelsen er katalysatoren i koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelsen (X) eller et salt derav palladiumacetat og trifenyldifosfin. I en utførelsesform av oppfinnelsen gjennomføres koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelsen (X) eller et salt derav i nærvær av en base. I en utførelsesform av oppfinnelsen er basen cesiumkarbonat, natriumkarbonat eller kaliumkarbonat. I en utførelsesform av oppfinnelsen er W' lik brom. I en utførelsesform av oppfinnelsen er basen som anvendes for reaksjonen av forbindelsen (XI) eller et salt derav med trimetoksyboran lik n-butyllitium. I en utførelsesform av oppfinnelsen er W' og W'' lik brom. I en utførelsesform av oppfinnelsen er forbindelsen representert ved formelen Z^3OM lik natriummetoksyd eller natriumetoksyd. I en utførelsesform av oppfinnelsen er 2-halogenpyridin (som kan være substituert som angitt over) eventuelt substituert 2-brompyridin.

35

Oppfinnelsen vedrører også en forbindelse som er representert ved den etterfølgende formel, et salt derav eller hydrater derav:



hvor A^{1a} og A^{3a} er like eller forskjellige og representerer
 hver en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbocyklisk
 gruppe eller aromatisk heterocyklisk gruppe valgt fra de
 eventuelt substituerte relevante grupper som definert for A¹
 og A³ i krav 1, og R indikerer et hydrogenatom eller et halo-
 genatom.

I en utførelsesform av oppfinnelsen er A^{1a} og A^{3a} som er like
 eller forskjellige fra hverandre valgt fra en fenylgruppe,
 pyridylgruppe, pyridazinyllgruppe, pyrimidinylgruppe,
 pyrazinyllgruppe, tienylgruppe, tiazolyllgruppe, furyllgruppe,
 naftylgruppe, kinolyllgruppe, indolyllgruppe, benz-
 imidazolyllgruppe, benzotiazolyllgruppe, benzoksazolyllgruppe,
 imidazopyridylgruppe eller karbazolyllgruppe, hvilke grupper
 eventuelt er substituert som definert for A¹ og A³ i det
 foregående. I en utførelsesform av oppfinnelsen er A^{1a} og A^{3a}
 som er like eller forskjellige fra hverandre hver en
 fenylgruppe, pyridylgruppe, pyrimidinylgruppe, tienylgruppe
 eller furyllgruppe, hvilke grupper eventuelt er substituert
 som definert for A¹ og A³ i det foregående. I en
 utførelsesform av oppfinnelsen er R et hydrogenatom eller
 brom.

Oppfinnelsen vedrører også et farmasøytisk preparat som
 omfatter forbindelsen ifølge oppfinnelsen, et farmasøytisk
 aksepterbart salt derav eller et hydrat derav og en
 farmakologisk akseptierbar bærer.

Det farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen kan anvendes
 som en inhibitor for en α -amino-3-hydroksey-5-metyl-4-
 isoksazolpropionsyre (heretter omtalt som "AMPA") reseptor

og/eller en kainatreseptor. Det farmasøytiske preparat som angitt over kan anvendes som en inhibitor for en AMPA-reseptor eller en kainatreseptor. Det farmasøytiske preparat som angitt over kan anvendes som et terapeutisk eller forebyggende middel for sykdommer hvor en AMPA-reseptor eller kainatreseptor deltar. Det farmasøytiske preparat som angitt over kan anvendes som et terapeutisk eller forebyggende middel for sykdommer hvor en AMPA reseptor deltar. Det farmasøytiske preparat som angitt over kan anvendes som et terapeutisk eller forebyggende middel for akutt nevrodegenerativ sykdom, som er et terapeutisk eller forebyggende middel for cerebrovaskulære sykdommer i akutt stadium, hodeskade, ryggmargsskade, nevropatier som skyldes hypoksi eller hypoglykemi, som et terapeutisk eller forebyggende middel for kronisk nevrodegenerativ sykdom, som et terapeutisk eller forebyggende middel for Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, Huntingtons chorea, amyotrof lateralsklerose eller spino-cerebellar degenerering, som et middel for å behandle eller forebygge epilepsi, hepatisk encefalopati, perifer nevropati, Parkinsons syndrom, spastisitet, smerte, nevrergi, schizofreni, angst, narkotikamisbruk, nausea, emese, dysuri, paropsi bevirket ved glaukom, parakusis bevirket ved antibiotika eller matforgiftning eller som er middel for å behandle eller forebygge infeksjons encefalomyelitt, cerebrovaskulær senil demens eller demens eller nevrose bevirket ved cerebrospinal meningitt, hvor den infeksjøs encefalomyelitt er HIV encefalomyelitt. Det farmasøytiske preparat som angitt over kan anvendes som et middel for å behandle eller forebygge demyeliniseringssykdom hvor demyeliniseringssykdommen er encefalitt, akutt disseminert encefalomyelitt, multippel sklerose, akutt polyradikulonevritt, Guillain-Barre syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, Marchifava-Bignami sykdom, sentral pontin myelinolyse, neuromyelitis optica, Devic sykdom, Balo sykdom, HIV myelopati, HTLV myelopati, progressiv multifokal leukoencefalopati eller sekundær demyeliniseringssykdom, hvor den sekundære demyeliniserings-sykdom er CNS erytematodes, polyarteritis nodosa, Sjögrens syndrom, sarkoidose eller isolert cerebral vaskulitt; o.l.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også anvendelse av forbindelsen representert ved formel (III), et salt derav eller hydrater derav for fremstilling av et terapeutisk eller forebyggende middel for sykdommer hvori AMPA-reseptor eller kainatreseptor deltar.

I forbindelse med den foreliggende oppfinnelse, inkluderer "sykdommene hvor AMPA-reseptor eller kainatreseptor deltar" akutt nevrodegenerativ sykdom; cerebrovaskulære sykdommer i akutt fase; hodeskade; ryggmargsskade; og nevropatier som skyldes hypoksi eller hypoglykemi; kronisk nevrodegenerativ sykdom; Alzheimers sykdom; Parkinsons sykdom; Huntingtons chorea; amyotrof lateralsklerose; spinocerebellar degenerering; epilepsi; hepatisk encefalopati; perifer nevropati; Parkinsons syndrom; spastisitet; smerte; nevralgi; schizofreni; angst; narkotikamisbruk; nausea; emese; dysuri; paropsi bevirket ved glaukom; parakusis bevirket ved antibiotika; matforgiftning; infeksiøs encefalomyelitt; cerebrovaskulær demens; demens eller nevrose bevirket ved meningitt; og demyeliniseringssykdommer.

I det etterfølgende, vil betydninger for symbolene, betegnelsene osv. som nevnt i beskrivelsen til den foreliggende søknad forklares, hvorved den foreliggende oppfinnelse vil illustreres mere detaljert.

Som "akutt nevrodegenerativ sykdom" i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse kan man f.eks. nevne cerebrovaskulære sykdommer i akutt fase (subaraknoidalblødning, cerebralt infarkt o.l.), hodeskade, ryggmargsskade og nevropatier som skyldes hypoksi eller hypoglykemi; o.l. Som "kronisk nevrodegenerativ sykdom" nevnes f.eks. Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, Huntingtons chorea, amyotrof lateralsklerose, spinocerebellar degenerering o.l. Som "infeksiøs encefalomyelitt", nevnes f.eks. HIV encefalomyelitt, og som "demyeliniseringssykdom", nevnes f.eks. encefalitt, akutt disseminert encefalomyelitt, multippel sklerose, akutt polyradikulonevritt, Guillain-Barre syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende

polyneuropati, Marchifava-Bignami sykdom, sentral pontin myelinolyse, neuromyelitis optica, Devic sykdom, Balo sykdom, HIV myelopati, HTLV myelopati, progressiv multifokal leukoencefalopati, sekundær demyeliniseringssykdom o.l. Som
5 "den sekundære demyeliniseringssykdom" som nevnt over, nevnes f.eks. CNS lupus erytematodes, polyarteritis nodosa, Sjögrens syndrom, sarkoidose, isolert cerebral vaskulitt o.l.

Betegnelsen "og/eller" som anvendt ved den foreliggende
10 oppfinnelse, anvendes i betydningen at begge tilfeller i tilfellet av "og" og i tilfellet av "eller" er inkludert.

Forøvrig, i beskrivelsen til den foreliggende søknad, skjønt strukturformelen for en forbindelse kan uttrykke en bestemt
15 isomer for enkelthets skyld, dekker den foreliggende oppfinnelse alle isomerer slik som geometriske isomerer resulterende fra strukturen til forbindelsen, optiske isomerer som skyldes asymmetrisk karbon, rotamerer, stereoisomerer og tautomerer såvel som en blanding av
20 isomerer og den foreliggende oppfinnelse er ikke begrenset til beskrivelsen av formlene som er angitt for enkelthets skyld men kan være en annen isomer eller kan være en blanding. Følgelig, skjønt det er mulig at et asymmetrisk karbonatom er tilstede i et molekyl og følgelig at optisk
25 aktiv substans og racemisk substans kan være tilstede, er den foreliggende oppfinnelse ikke begrenset dertil men dekker hvilke som helst av dem. Videre, kan krystallpolymorfisme være tilstede men igjen er der ingen begrensning, idet hvilken som helst enkelt krystallform eller blanding vil være
30 egnet. Forbindelsen (III) eller saltet derav i overensstemmelse med oppfinnelsen kan være et anhydrid eller et hydrat, og begge er inkludert innenfor rammen til den foreliggende oppfinnelse.

35 "Halogenatomet" som anvendt i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse inkluderer fluor, klor, brom, jod o.l., og det foretrukne atom inkluderer fluor, klor og brom.

"C₁₋₆ alkylgruppen" anvendt i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse indikerer en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, og eksempler derpå inkluderer rettkjededede eller forgrenede alkylgrupper som metylgruppe, etylgruppe, n-propylgruppe, iso-propylgruppe, n-butylgruppe, iso-butylgruppe, sek-butylgruppe, tert-butylgruppe, n-pentylgruppe, 1,1-dimetylpropylgruppe, 1,2-dimetylpropylgruppe, 2,2-dimetylpropylgruppe, 1-etylpropylgruppe, 2-etylpropylgruppe, n-heksylgruppe, 1-metyl-2-etylpropylgruppe, 1-etyl-2-metylpropylgruppe, 1,1,2-trimetylpropylgruppe, 1-propylpropylgruppe, 1-metylbutylgruppe, 2-metylbutylgruppe, 1,1-dimetylbutylgruppe, 1,2-dimetylbutylgruppe, 2,2-dimetylbutylgruppe, 1,3-dimetylbutylgruppe, 2,3-dimetylbutylgruppe, 2-etylbutylgruppe, 2-metylpentylgruppe, 3-metylpentylgruppe, o.l.

"C₂₋₆ alkenylgruppen" som anvendt i forbindelse med oppfinnelsen indikerer en alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer, og eksempler på den foretrukne gruppe inkluderer vinylgruppe, allylgruppe, 1-propenylgruppe, 2-propenylgruppe, iso-propenylgruppe, 2-metyl-1-propenylgruppe, 3-metyl-1-propenylgruppe, 2-metyl-2-propenylgruppe, 3-metyl-2-propenylgruppe, 1-butenylgruppe, 2-butenylgruppe, 3-butenylgruppe, 1-pentenylgruppe, 1-heksenylgruppe, 1,3-heksadienylgruppe, 1,6-heksadienylgruppe o.l.

"C₂₋₄ alkynylgruppen" anvendt i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse indikerer en alkynylgruppe med 2 til 4 karbonatomer, og eksempler på den foretrukne gruppe inkluderer etynylgruppe, 1-propynylgruppe, 2-propynylgruppe, 1-butynylgruppe, 2-butynylgruppe, 3-butynylgruppe, 3-metyl-1-propynylgruppe, 1-etynyl-2-propynylgruppe, 2-metyl-3-propynylgruppe o.l.

"C₁₋₆ alkoksygruppen" som anvendt i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse indikerer en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, og eksempler inkluderer metoksygruppe, etoksygruppe, n-propoksygruppe, iso-propoksygruppe, sek-propoksygruppe, n-butoksygruppe, iso-butoksygruppe,

sek-butoksygruppe, tert-butoksygruppe, n-pentyloksygruppe, iso-pentyloksygruppe, sek-pentyloksygruppe, n-heksoksygruppe, iso-heksoksygruppe, 1,1-dimetylpropoksygruppe, 1,2-dimetylpropoksygruppe, 2,2-dimetylpropoksygruppe, 2-etylpropoksygruppe, 1-metyl-2-etylpropoksygruppe, 1-etyl-2-metylpropoksygruppe, 1,1,2-trimetylpropoksygruppe, 1,1-dimetylbutoksygruppe, 1,2-dimetylbutoksygruppe, 2,2-dimetylbutoksygruppe, 2,3-dimetylbutoksygruppe, 1,3-dimetylbutoksygruppe, 2-etylbutoksygruppe, 1,3-dimetylbutoksygruppe, 2-metylpentoksygruppe, 3-metylpentoksygruppe, heksyloksygruppe o.l.

"C₃₋₇ cykloalkylgruppen" som anvendt i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse indikerer en cykloalkylgruppe som omfatter fra 3 til 7 karbonatomer, og eksempler inkluderer cyklopropylgruppe, cyklobutylgruppe, cyklopentylgruppe, cykloheksylgruppe, cykloheptylgruppe, o.l.

"C₃₋₇ cykloalkenylgruppen" som anvendt i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse indikerer en C₃₋₇ cykloalkenylgruppe som omfatter fra 3 til 7 karbonatomer, og eksempler inkluderer cyklopropen-1-yl, cyklopropen-3-yl, cyklobuten-1-yl, cyklobuten-3-yl, 1,3-cyklobutadien-1-yl, cyklopenten-1-yl, cyklopenten-3-yl, cyklopenten-4-yl, 1,3-cyklopentadien-1-yl, 1,3-cyklopentadien-2-yl, 1,3-cyklopentadien-5-yl, cykloheksen-1-yl, cykloheksen-3-yl, cykloheksen-4-yl, 1,3-cykloheksadien-1-yl, 1,3-cykloheksadien-2-yl, 1,3-cykloheksadien-5-yl, 1,4-cykloheksadien-3-yl, 1,4-cykloheksadien-1-yl, cyklohepten-1-yl, cyklohepten-3-yl, cyklohepten-4-yl, cyklohepten-5-yl, 1,3-cyklohepten-2-yl, 1,3-cyklohepten-1-yl, 1,3-cykloheptadien-5-yl, 1,3-cykloheptadien-6-yl, 1,4-cykloheptadien-3-yl, 1,4-cykloheptadien-2-yl, 1,4-cykloheptadien-1-yl, 1,4-cykloheptadien-6-yl, 1,3,5-cykloheptatrien-3-yl, 1,3,5-cykloheptatrien-2-yl, 1,3,5-cykloheptatrien-1-yl, 1,3,5-cykloheptatrien-7-yl, o.l.

Spesifikt foretrukne eksempler på ovennevnte "C₁₋₄ alkylengruppe" er en alkylengruppe med 1 til 3 karbonatomer, og eksempler inkluderer -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH(CH₃)-, - (CH₂)₃-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)- osv. Spesifikt

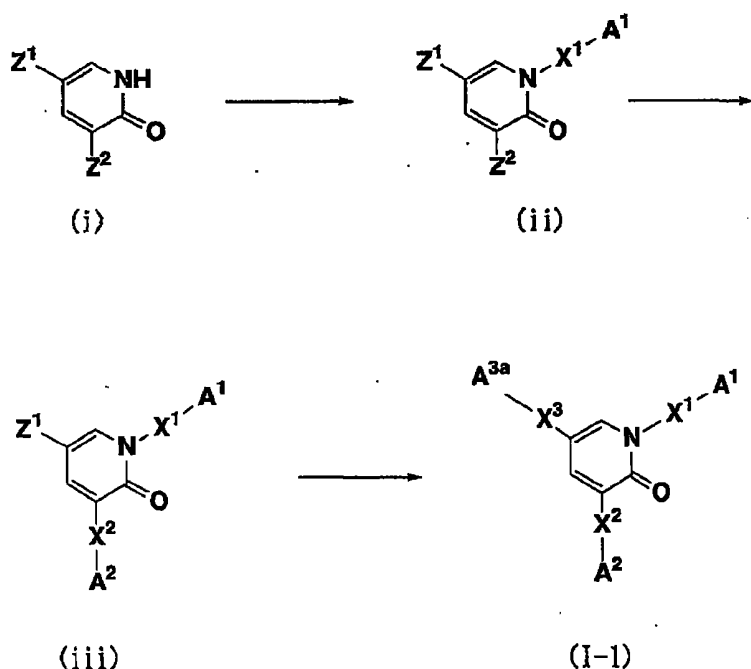
5 foretrukne eksempler på ovennevnte "C₂₋₆ alkenylengruppe" er en alkenylengruppe med 2 eller 3 karbonatomer og eksempler inkluderer -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -C(CH₃)=CH-, -CH=C(CH₃)- osv. Spesifikt foretrukne eksempler på ovennevnte "C₂₋₄ alkynylengruppe" er en alkynylengruppe med 2
10 eller 3 karbonatomer, og eksempler inkluderer -C≡C-, -C≡C-CH₂-, -CH₂-C≡C- osv.

Den foretrukne C₁₋₆ alkylgruppe inkluderer metylgruppe, etylgruppe, n-propylgruppe, iso-propylgruppe, n-butylgruppe, 15 tert-butylgruppe osv., og den foretrukne C₁₋₆ alkoksygruppe inkluderer metoksygruppe, etoksygruppe, n-propoksygruppe, iso-propoksygruppe, n-butoksygruppe, tert-butoksygruppe osv.

Der er ingen spesiell begrensning for "et salt" i
20 beskrivelsen i den foreliggende søknad så lenge det danner et salt med forbindelsen ifølge oppfinnelsen og er et farmakologisk aksepterbart salt. Et salt med et hydrogenhalogenid (som hydrofluorid, hydroklorid, hydrobromid eller hydrojodid), et salt med en organisk syre (som sulfat, nitrat, 25 perklorat, fosfat, karbonat eller bikarbonat), et salt med en organisk karboksylsyre (som acetat, trifluoracetat, oksalat, maleat, tartrat, fumarat eller citrat), et salt med en organisk sulfonsyre (som metansulfonat, trifluormetansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat eller 30 kamfer-sulfonat), et salt med en aminosyre (som aspartat eller glutamat), et salt med et kvaternært amin, et salt med et alkalimetall (som natriumsalt eller kaliumsalt) og et salt med et jordalkalimetall (som magnesiumsalt eller kalsiumsalt) er foretrukket. Mere foretrukne eksempler på det
35 "farmakologisk aksepterbare salt" er hydroklorid, oksalat osv.

Representative metoder for fremstilling av forbindelsene vil bli illustrert i det etterfølgende.

Fremstillingsprosess 1



A^1 , A^2 og A^3 kan være like eller forskjellige fra hverandre og indikerer hver en C_{3-7} cykloalkylgruppe, en eventuelt med okso substituert C_{3-7} cykloalkenylgruppe, eller en ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe, en aromatisk hydrokarbocyklisk gruppe eller en aromatisk heterocyklisk gruppe som er valgt blant de eventuelt substituerte relevante grupper som definert over for A^1 , A^2 og A^3 ; Z^1 og Z^2 er like eller forskjellige fra hverandre og representerer hver halogenatomer, og X^1 , X^2 og X^3 har de samme betydninger som definert ovenfor. I den foreliggende fremstillingsprosess, er de mest foretrukne A^1 , A^2 og A^3 en eventuelt substituert C_{6-14} aromatisk hydrokarbocyklisk gruppe eller en 5- til 14-leddet aromatisk heterocyklisk gruppe. Den ovennevnte fremstillingsprosess 1 er en prosess for fremstilling av forbindelsen (I-1) ifølge oppfinnelsen, ved å innføre A^1 , A^2 og A^3 i pyridonforbindelsen som har substituentene Z^1 og Z^2 . Forbindelsen (I-1) kan således fremstilles ved den prosess

hvor pyridonforbindelsen (i) som har substituentene Z^1 og Z^2 og et aryl-borsyrederivat utsettes for en koblingsreaksjon ved anvendelse av en kobberforbindelse for å oppnå forbindelsen (ii), og deretter introduseres A^2 og A^3 i forbindelsen (ii) ved å gjennomføre koblingsreaksjonen med et organometallreagens ved anvendelse av en overgangs-
 metallkatalysator eller en organoborforbindelse, foretrukket ved å gjennomføre koblingsreaksjonen med et aryltinnderivat, et arylsinkderivat eller et arylborsyrederivat, ved
 anvendelse av en palladiumkatalysator. Det foretrukne arylborsyrederivat som anvendes for reaksjonen for fremstilling av forbindelsen (ii) varierer avhengig av utgangsråmaterialet, det anvendte løsningsmiddel o.l., og er ikke spesielt begrenset dersom reaksjonen ikke forstyrres, men arylborsyrederivatet som har en gruppe svarende til A^1 introdusert som en arylgruppe, som foretrukket et fenylborsyrederivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk borsyrederivat som eventuelt kan være substituert e.l., kan anvendes. Et foretrukket resultat kan også oppnås ved den foreliggende reaksjon i nærvær av en base, og på samme tid, varierer basen som anvendes avhengig av utgangsråmaterialet, det anvendte løsningsmiddel o.l. Når basen anvendes i koblingsreaksjonen til den foreliggende reaksjon, er den ikke spesielt begrenset, og er foretrukket trietylamin, pyridin, tetrametyletyldiamin o.l. Foretrukne eksempler på kobberforbindelsen som anvendes inkluderer kobberacetat, di- μ -hydrokso-bis[(N,N,N',N'-tetrametyletyldiamin)kobber(II)]klorid, o.l. Et mere foretrukket resultat kan oppnås ved å gjennomføre reaksjonen omfattende fremstilling av forbindelsen (ii) fra (i) i nærvær av et løsningsmiddel. Det anvendte løsningsmiddel varierer vanligvis avhengig av utgangsråmaterialet, et reagens o.l., og er ikke spesifikt begrenset så lenge det er inert for reaksjonen og oppløser råmaterialet i en viss mengde.
 Diklormetan, tetrahydrofuran, etylacetat o.l. kan foretrukket foreslås. Videre gjennomføres den foreliggende reaksjon foretrukket under en oksygenatmosfære eller en luftstrøm, og gode resultater (nedsettelse av reaksjonstid og forbedring av utbytte osv.) kan derved oppnås. Aryl-tinnforbindelsen,

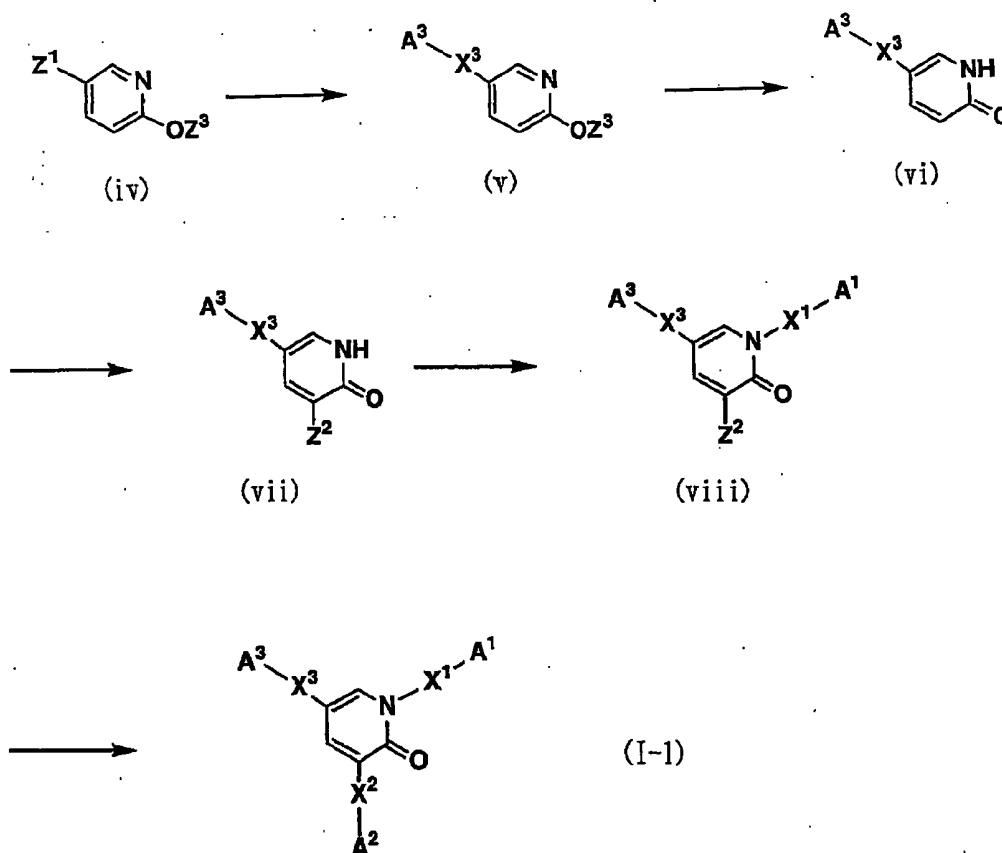
aryl-sinkforbindelsen eller aaryl-borsyrederivatet som anvendes for reaksjonen med fremstilling av forbindelsen (I-1) ved å innføre A^2 og A^3 i forbindelsen (ii) varierer avhengig av et utgangsråmateriale, et anvendt løsningsmiddel o.l., og er ikke spesielt begrenset så lenge reaksjonen ikke forstyrres, men en fenyl-tinnforbindelse som eventuelt kan være substituert, en heterocyklisk tinnforbindelse som eventuelt kan være substituert, en fenyl-sinkforbindelse som eventuelt kan være substituert, en heterocyklisk sinkforbindelse som eventuelt kan være substituert, et fenyl-borsyrederivat, et heterocyklisk borsyrederivat som eventuelt kan være substituert, en aaryl-tinnforbindelse, en aaryl-sinkforbindelse eller et aaryl-borsyrederivat som har en gruppe svarende til A^2 eller A^3 innført som en aarylgruppe, kan foretrukket anvendes. Et foretrukket resultat kan også oppnås ved den foreliggende reaksjon i nærvær av en base, og på samme tid, varierer basen som anvendes avhengig av et utgangsråmateriale, et anvendt løsningsmiddel o.l. Videre, er den ikke spesielt begrenset, såfremt reaksjonen ikke forstyrres, og er foretrukket cesiumkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat o.l. Palladiumkatalysatoren som anvendes er vanligvis ikke spesielt begrenset, og kjente palladiumkatalysatorer som tetrakis(trifenylfosfin)-palladium o.l. kan foretrukket nevnes. Reaksjonen med fremstilling av forbindelsen (ii) ved å innføre A^2 og A^3 i forbindelsen (ii) gjennomføres foretrukket i nærvær av et løsningsmiddel sett på bakgrunn av driftsegenskap og omrøringssegenskap, og det anvendte løsningsmiddel er vanligvis ikke spesielt begrenset, men dimetylformamid, toluen, xylen, benzen o.l. kan foretrukket nevnes. Reaksjonstemperaturen er ikke spesielt begrenset, og er vanligvis romtemperatur, eller gjennomføres under oppvarming med tilbaketrekning, og er foretrukket 50 til 160°C. I tillegg, kan forbindelsen (I-1) også fremstilles ved en prosess hvor pyridonforbindelsen (iii), etter introduksjon av A^1 og A^2 innføres i en organoborforbindelse eller et organometallreagens, foretrukket et borsyrederivat, en tinnforbindelse eller en sinkforbindelse, og derivatet utsettes for en koblingsreaksjon med et halogenert

arylderivat ved anvendelse av en overgangsmetallkatalysator, foretrukket en palladiumkatalysator.

Fremstillingsprosess 2

5

10



- 15 hvor X^1 , X^2 , X^3 , A^1 , A^2 , A^3 , Z^1 og Z^2 har de samme betydninger som definert over; og Z^3 indikerer en beskyttelsesgruppe for hydroksygruppen til en alkohol (f.eks. en C_{1-6} alkylgruppe, en benzylgruppe o.l.). I den foreliggende fremstillingsprosess, er den mest foretrukne A^1 , A^2 og A^3 en eventuelt substituert
- 20 aromatisk hydrokarbocyklisk gruppe eller aromatisk heterocyklisk gruppe som definert ovenfor. Forbindelsen (I-1) ifølge oppfinnelsen kan også fremstilles ved å introdusere A^1 , A^2 og A^3 i pyridinforbindelsen (iv) som har substituentene Z^1 og $-OZ^3$. Reaksjonen for fremstilling av
- 25 forbindelsen (V) ved å introdusere A^3 i forbindelsen (iv) kan

gjennomføres ved å tilveiebringe koblingsreaksjonen med et organometallreagens eller en organoborforbindelse ved anvendelse av en overgangsmetallkatalysator, foretrukket ved at forbindelse (iv) utsettes for koblingsreaksjonen med et aryl-tinnderivat, et aryl-sinkderivat eller aryl-borsyrederivat i nærvær av en base, ved anvendelse av en palladiumkatalysator. Aryl-tinnderivatet, aryl-sinkderivatet eller aryl-borsyrederivatet anvendt i forbindelse med den foreliggende reaksjon varierer avhengig av et utgangsråmaterial, et anvendt løsningsmiddel o.l., og er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men et fenyl-tinnderivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk tinnderivat som eventuelt kan være substituert, et fenyl-sinkderivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk sinkderivat som eventuelt kan være substituert, et fenyl-borsyrederivat, et heterocyklisk borsyrederivat som eventuelt kan være substituert, et aryl-tinnderivat, et aryl-sinkderivat eller et aryl-borsyrederivat som har en gruppe tilsvarende A^3 innført som en arylgruppe, kan foretrukket anvendes. Basen som anvendes varierer avhengig av et utgangs-råmaterial, et anvendt løsningsmiddel o.l. og er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men er foretrukket cesiumkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat o.l. Palladiumkatalysatoren som anvendes er ikke vanligvis spesielt begrenset, og kjente palladiumkomplekser som tetrakistrifenylfosfin-palladium o.l. kan foretrukket nevnes. Videre gjennomføres den foreliggende reaksjon foretrukket i nærvær av et løsningsmiddel sett på bakgrunn av dets egenskaper og omrøringsegenskaper. Det løsningsmiddel som anvendes varierer avhengig av et utgangsmaterial, et anvendt løsningsmiddel o.l., og dem som oppløser utgangsmaterialet i en viss utstrekning er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men dimetylformamid, toluen, xylen, benzen o.l. nevnes foretrukket. Reaksjonstemperaturen er ikke spesielt begrenset, og vanligvis romtemperatur eller reaksjonen gjennomføres ved tilbakeløp med oppvarming og temperaturen er foretrukket fra 50 til 160°C. Reaksjonen med fremstilling av pyridonforbindelsen (vi) ved avbeskyttelse av Z^3 kan gjennomføres ved hjelp av enkelte kjente prosesser og

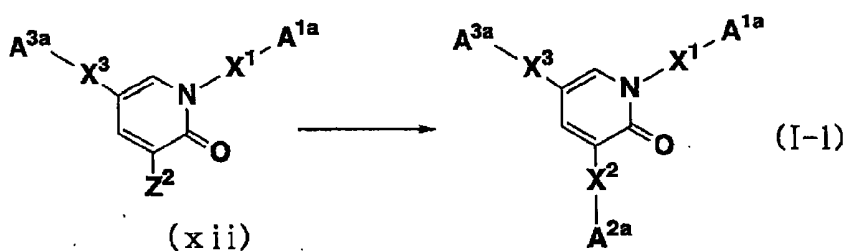
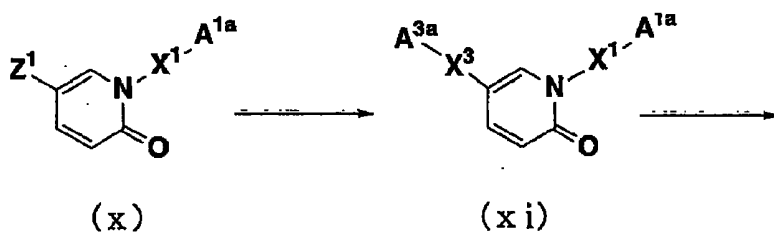
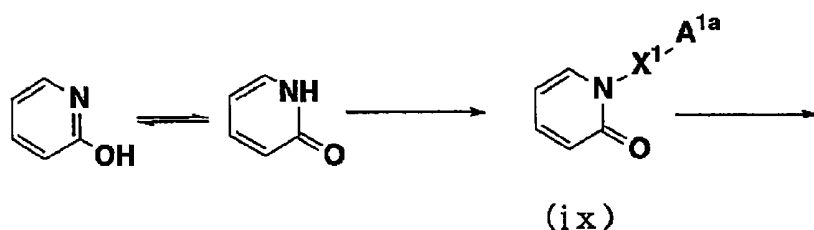
en konvensjonell prosess beskrevet i T.W. Greene og P.G.M. Wuts "Protecting groups in organic synthesis 2nd Edition (1991)" nevnes f.eks. som en representativ prosess.

Reaksjonen i fremstilling av pyridonforbindelsen (vii) ved å
 5 innføre substituenten Z^2 i forbindelsen (vi) kan vanligvis gjennomføres ved hjelp av en kjent halogeneringsmetode. Halogeneringsmiddelet varierer avhengig av et utgangs-
 råmaterial, et anvendt løsningsmiddel o.l. og er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men et
 10 bromeringsmiddel som eddiksyre-brom, N-bromsuccinimid e.l., et joderingsmiddel som jod, N-jodsuccinimid e.l., og lignende anvendes foretrukket. Forbindelsen (viii) kan fremstilles ved å bevirke en koblingsreaksjon mellom forbindelsen (vii) og et aryl-borsyrederivat ved anvendelse av en kobber-
 15 forbindelse og ved å introdusere A^1 . Aryl-borsyrederivatet som anvendes er vanligvis ikke spesielt begrenset, og et aryl-borsyrederivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk borsyrederivat som eventuelt kan være substituert og et aryl-borsyrederivat som har en gruppe
 20 svarende til A^1 innført som en arylgruppe, kan anvendes. Et foretrukket resultat kan også oppnås ved den foreliggende reaksjon i nærvær av en base, og på samme tid varierer basen som anvendes avhengig av et utgangs-råmaterial, et annet løsningsmiddel o.l. Videre er basen ikke spesifikt
 25 begrenset, og er foretrukket trietylamin, pyridin, tetrametyletylendiamin o.l. Foretrukne eksempler på kobberforbindelsen som anvendes inkluderer kobberacetat, di-
 μ -hydrokso-bis[(N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin)kobber(II)]-klorid, o.l. Videre gjennomføres den foreliggende reaksjon
 30 foretrukket i nærvær av et løsningsmiddel. Løsningsmiddelet som anvendes varierer vanligvis avhengig av et utgangs-råmaterial, et reagens o.l., og er ikke spesielt begrenset så lenge det er inert overfor reaksjonen og oppløser
 utgangsmaterialene til en viss grad, men er foretrukket i
 35 klormetan, tetrahydrofuran, etylacetat o.l. Videre gjennomføres den foreliggende reaksjon foretrukket under en oksygenatmosfære eller en luftstrøm, og gode resultater (reduksjonen av reaksjonstid og forbedring av utbytte osv.) kan derved oppnås. Det siste trinn i forbindelse med

fremstilling av forbindelsen (I-1) kan gjennomføres ved at forbindelsen (vii) utsettes for koblingsreaksjonen med et organometallreagens eller en organoborforbindelse ved anvendelse av en overgangsmetallkatalysator, foretrukket ved at koblingsreaksjonen gjennomføres med et aryl-tinnderivat, et aryl-sinkderivat eller et aryl-borsyrederivat ved anvendelse av en palladiumkatalysator, og ved å innføre A^2 i forbindelsen (vii). Aryl-tinnderivatet, aryl-sinkderivatet eller aryl-borsyrederivatet som anvendes er vanligvis ikke spesielt begrenset, og et fenyl-tinnderivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk tinnderivat som eventuelt kan være substituert, et fenyl-sinkderivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk sinkderivat som eventuelt kan være substituert, et fenyl-borsyrederivat, et heterocyklisk borsyrederivat som eventuelt kan være substituert, et aryl-tinnderivat, et aryl-sinkderivat eller et aryl-borsyrederivat som har en gruppe tilsvarende A^2 innført som en arylgruppe, kan foretrukket anvendes. Den sekvensielle reaksjon for fremstilling av (I-1) fra (viii) som ble nevnt i fremstillingsprosess 2 kan også oppnå et foretrukket resultat i nærvær av en base, og på samme tid, varierer basen som anvendes avhengig av et utgangsråmateriale, et anvendt løsningsmiddel o.l. Videre er den ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, og er foretrukket cesiumkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat o.l. Palladiumkatalysatoren som anvendes er vanligvis ikke spesielt begrenset, og kjente palladiumkatalysatorer som tetrakis(trifenylfosfin)-palladium o.l. kan foretrukket nevnes. Videre, kan et mere foretrukket resultat oppnås ved å gjennomføre den foreliggende reaksjon i nærvær av et løsningsmiddel, og løsningsmiddelet som anvendes er ikke vanligvis spesielt begrenset, og løsningsmiddelet som anvendes varierer avhengig av et utgangsråmateriale, et reagens o.l., og løsningsmiddelet som ikke forstyrrer reaksjonen og som oppløser utgangs-råmaterialet til en viss utstrekning er ikke spesielt begrenset men er foretrukket i metylformamid, toluen, xylen, benzen o.l. Reaksjonstemperaturen er ikke spesielt begrenset og er vanligvis romtemperatur eller er tilbakeløpstemperaturen ved

oppvarming, og foretrukket fra 50 til 160°C. I tillegg til dette, kan forbindelsen (I-1) ifølge den foreliggende oppfinnelse også fremstilles ved den prosess at pyridonforbindelsen (viii) etter innføring av A¹, bringes i kontakt
 5 med en organoborforbindelse eller et organometallreagens, foretrukket et borsyrederivat, en tinnforbindelse eller en sinkforbindelse, og derivatet underkastes en koblingsreaksjon med et halogenert aryl-derivat ved anvendelse av en
 10 overgangsmetallkatalysator, foretrukket en palladiumkatalysator.

Fremstillingsprosess 3



hvor X¹, X², X³, A¹, A², A³, Z¹ og Z² har de samme betydninger som definert over og A¹, A² og A³ er foretrukket en

aromatisk hydrokarbocyklisk gruppe eller aromatisk heterocyklisk gruppe som henholdsvis kan ha substituenten som definert over. Forbindelsen (I-1) ifølge oppfinnelsen kan også fremstilles ved å innføre A^1 , A^2 og A^3 i 2-hydroksypyridin. Reaksjonen for fremstilling av forbindelsen (ix) kan gjennomføres ved å underkaste et aryl-borsyrederivat for koblingsreaksjonen ved anvendelse av en kobberforbindelse, Ullmann reaksjonen med et halogenert arylderivat, eller en substitusjonsreaksjon for det halogenerte arylderivat og ved å innføre A^1 i 2-hydroksypyridin. Aryl-borsyrederivatet anvendt i koblingsreaksjonen varierer vanligvis avhengig av et utgangsråmateriale, et reagens o.l., og er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres. Aryl-borsyrederivatet med en gruppe svarende til A^1 innført som en arylgruppe slik som et fenyl-borsyrederivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk borsyrederivat som eventuelt kan være substituert, o.l., kan foretrukket anvendes. Et foretrukket resultat kan også oppnås ved den foreliggende reaksjon i nærvær av en base, og på samme tid, varierer basen som anvendes avhengig av et utgangsråmateriale, et løsningsmiddel som anvendes o.l. Videre er basen ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men er foretrukket trietylamin, pyridin, tetrametyletylendiamin o.l. Foretrukne eksempler på kobberforbindelsen som anvendes inkluderer kobberacetat, di- μ -hydrokso-bis[(N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin)kobber(II)]klorid, o.l. Videre gjennomføres den foreliggende reaksjon foretrukket i nærvær av et løsningsmiddel. Løsningsmiddelet som anvendes varierer vanligvis avhengig av et utgangsråmateriale, et reagens o.l., og løsningsmiddelet som ikke forstyrrer reaksjonen og som oppløser utgangs-råmaterialet i en viss grad er ikke spesielt begrenset, men er foretrukket diklormetan, tetrahydrofuran, etylacetat o.l. Videre gjennomføres den foreliggende reaksjon foretrukket i en oksygenatmosfære eller i luftstrøm, og gode resultater (reduksjonen av reaksjonstid og forbedring av utbytte osv.) kan derved oppnås. Ullmann reaksjonen gjennomføres ved 60°C til under tilbaketrekningstemperaturen ved oppvarming, foretrukket fra 100 til 200°C i nærvær av en base.

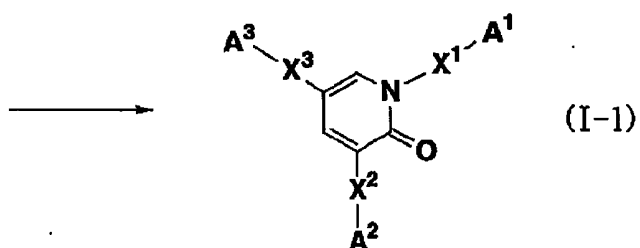
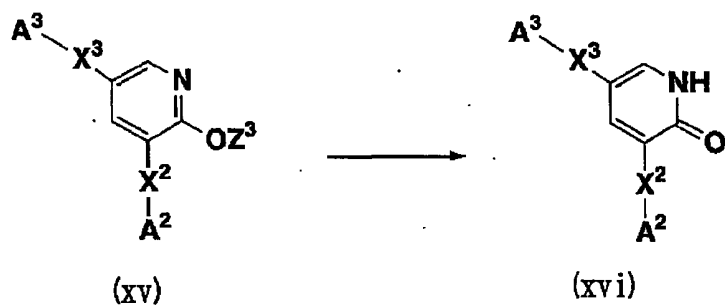
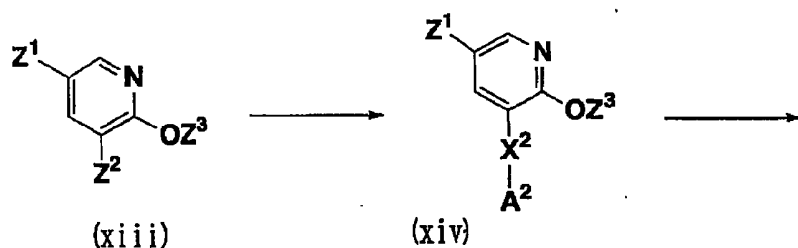
som kaliumkarbonat, natriumkarbonat eller natriumacetat, ved anvendelse av kobber eller en kobberforbindelse som kobberjodid, kobberklorid, kobberbromid e.l., som vanligvis ikke er spesielt begrenset. Det anvendte løsningsmiddel
5 varierer avhengig av et utgangsråmateriale, et reagens o.l., og løsningsmiddelet som ikke forstyrrer reaksjonen og som oppløser utgangs-råmaterialet til en viss grad er ikke spesielt begrenset, men er foretrukket dimetylformamid, toluen, xylen, tetralin, diklorbenzen, nitrobenzen o.l.

10 Substitusjonsreaksjonen med det halogenerte arylderivat er ikke spesielt begrenset, men gjennomføres under isavkjøling til under tilbakeløp ved oppvarming, foretrukket ved romtemperatur til 60°C i et løsningsmiddel som tetrahydrofuran eller dimetylformamid e.l., ved anvendelse av
15 en base som kaliumkarbonat, natriumhydrid, kaliumhydrid, natriumbutoksyd eller kaliumbutoksyd e.l. Reaksjonen med fremstilling av forbindelsen (x) ved å innføre substituenten Z^1 i forbindelsen (ix) kan vanligvis gjennomføres ved en kjent halogeneringsmetode. Halogeneringsmiddelet som
20 anvendes varierer avhengig av utgangsråmaterialet, et løsningsmiddel som anvendes o.l., og er ikke spesielt begrenset, såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men et bromeringsmiddel som eddiksyre-brom, N-bromosuccinimid e.l., et joderingsmiddel som jod, N-jodsuccinimid e.l., o.l.
25 anvendes foretrukket. Reaksjonen for fremstilling av forbindelsen (xi) ved å innføre A^3 i forbindelsen (x) gjennomføres vanligvis ved å utsette forbindelsen (x) for koblingsreaksjonen med et organometallreagens eller en organoborforbindelse ved anvendelse av en
30 overgangsmetallkatalysator, foretrukket ved å underkaste den for koblingsreaksjonen med et aryl-tinnderivat, et aryl-sinkderivat eller et aryl-borsyrederivat i nærvær av en base, vanligvis ved anvendelse av en palladiumkatalysator. Aryl-tinnderivatet, aryl-sinkderivatet eller aryl-borsyrederivatet
35 som anvendes for den foreliggende reaksjon er ikke vanligvis spesielt begrenset, men et aryl-tinnderivat, et aryl-sinkderivat eller et aryl-borsyrederivat med en gruppe svarende til A^3 innført som en arylgruppe som et fenyl-tinnderivat som eventuelt kan være substituert, et

heterocyklisk tinnderivat som eventuelt kan være substituert, et fenyl-sinkderivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk sinkderivat som eventuelt kan være substituert, et fenyl-borsyrederivat, et heterocyklisk borsyrederivat som eventuelt kan være substituert, kan foretrukket anvendes. Basen som anvendes varierer avhengig av et utgangsråmaterial, et løsningsmiddel som anvendes o.l. og er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men er foretrukket cesiumkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat o.l. Palladiumkatalysatoren som anvendes er vanligvis ikke spesielt begrenset, og kjente palladiumkatalysatorer som tetrakistrifenylfosfinpalladium o.l. kan foretrukket nevnes. Videre gjennomføres den foreliggende reaksjon foretrukket i nærvær av et løsningsmiddel sett på bakgrunn av operasjonsegenskaper og omrøringssegenskaper. Løsningsmiddelet som anvendes varierer avhengig av et utgangsmaterial, et anvendt løsningsmiddel o.l., og løsningsmiddelet som ikke forstyrrer reaksjonen og oppløser utgangsmaterialet til en viss grad er ikke spesielt begrenset, men er foretrukket dimetylformamid, toluen, xylen, benzen o.l. Reaksjonstemperaturen er ikke spesielt begrenset, og er vanligvis romtemperatur eller er under tilbakeløp med oppvarming og er foretrukket fra 50 til 160°C. Reaksjonen for fremstilling av forbindelsen (xii) ved å innføre substituenten Z^2 i forbindelsen (xi) gjennomføres vanligvis ved en kjent halogeneringsmetode. Halogeneringsmiddelet som anvendes varierer avhengig av et utgangsråmaterial, et anvendt løsningsmiddel o.l., og er ikke spesielt begrenset, såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men et bromeringsmiddel som eddiksyre-brom, N-bromsuccinimid e.l., et joderingsmiddel som jod, N-jodsuccinimid e.l., o.l. anvendes foretrukket. Det endelige trinn for fremstilling av forbindelsen (I-1) i forbindelse med oppfinnelsen kan gjennomføres ved å underkaste forbindelsen (xii) for koblingsreaksjonen med et organometallreagens eller en organoborforbindelse ved anvendelse av en overgangsmetallkatalysator, foretrukket ved å underkaste den for koblingsreaksjonen med et aryl-tinnderivat, et aryl-sinkderivat eller et aryl-borsyrederivat ved anvendelse av en

palladiumkatalysator, og ved å innføre A^2 i forbindelsen (xii). Aryl-tinnderivatet, aryl-sinkderivatet eller aryl-borsyrederivatet som anvendes varierer avhengig av et utgangsråmaterial, et anvendt løsningsmiddel o.l., og er ikke
 5 spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres. Aryl-tinnderivatet, aryl-sinkderivatet eller aryl-borsyrederivatet med en gruppe svarende til A^2 innført som en arylgruppe, som et fenyl-tinnderivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk tinnderivat som eventuelt kan være substituert,
 10 et fenyl-sinkderivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk sinkderivat som eventuelt kan være substituert, et fenyl-borsyrederivat, et heterocyklisk borsyrederivat som eventuelt kan være substituert, kan anvendes. På samme tid, varierer basen som anvendes avhengig av et utgangsråmaterial,
 15 et annet løsningsmiddel o.l., og er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men er foretrukket cesiumkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat o.l. Palladiumkatalysatoren som anvendes varierer avhengig av et utgangsråmaterial, et annet løsningsmiddel o.l., og er ikke
 20 spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men kjente palladiumkatalysatorer som tetrakis(trifenylfosfin)palladium o.l. kan nevnes. Videre, kan et mere foretrukket resultat oppnås ved å gjennomføre den foreliggende reaksjon i nærvær av et løsningsmiddel, og løsningsmiddelet som anvendes
 25 er vanligvis ikke spesielt begrenset, men er foretrukket dimetylformamid, toluen, xylen, benzen o.l. Reaksjonstemperaturen er ikke spesielt begrenset, og er vanligvis romtemperatur, eller under tilbakeløp med oppvarming og foretrukket 50 til 160°C. I tillegg, kan forbindelsen (I-1)
 30 i henhold til den foreliggende oppfinnelse også fremstilles ved den prosess at forbindelsen (xii) innføres i en organoborforbindelse eller et organometallreagens, foretrukket et borsyrederivat, en tinnforbindelse eller en sinkforbindelse e.l., og derivatet underkastes en
 35 koblingsreaksjon med et halogenert arylderivat ved anvendelse av en overgangsmetallkatalysator, foretrukket en palladiumkatalysator.

Fremstillingsprosess 4



5

hvor x^1 , x^2 , x^3 , A^1 , A^2 , A^3 , Z^1 , Z^2 og Z^3 har de samme betydninger som definert over, og hver av den mest foretrukne gruppe av A^1 , A^2 og A^3 i den foreliggende fremstillingsprosess er en C_{6-14} aromatisk hydrokarbocyklisk gruppe eller aromatisk heterocykliske grupp som eventuelt henholdsvis kan ha substituenters som angitt over.

Forbindelsen (I-1) ifølge oppfinnelsen kan også fremstilles ved å innføre A^1 , A^2 og A^3 i forbindelsen (xiii) med substituentene Z^1 , Z^2 og $-OZ^3$. Reaksjonen for fremstilling av

forbindelsen (xiv) ved å innføre A^2 i forbindelsen (xiii) kan gjennomføres ved å underkaste forbindelsen (xiii) for koblingsreaksjonen med et organometallreagens eller en organoborforbindelse ved anvendelse av en overgangsmetall-

5 katalysator, foretrukket ved å underkaste den for koblingsreaksjonen med et aryl-tinnderivat, et aryl-sinkderivat eller et aryl-borsyrederivat i nærvær av en base, vanligvis en palladiumkatalysator. Aryl-tinnforbindelsen, aryl-sinkforbindelsen eller aryl-borsyrederivatet som anvendes i

10 den foreliggende reaksjon varierer vanligvis avhengig av et utgangsråmaterial, et reagens o.l. og er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres. Aryl-tinnforbindelsen, aryl-sinkforbindelsen eller aryl-borsyrederivatet med en gruppe tilsvarende A^2 innført som en

15 arylgruppe, slik som et fenyl-tinnderivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk tinnderivat som eventuelt kan være substituert, et fenyl-sinkderivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk sinkderivat som eventuelt kan være substituert, et fenyl-borsyrederivat, et hetero-

20 cyklisk borsyrederivat som eventuelt kan være substituert o.l., kan anvendes. Basene som anvendes varierer avhengig av et utgangsråmaterial, et løsningsmiddel som anvendes o.l. og er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men er cesiumkarbonat, natriumkarbonat, kalium-

25 karbonat o.l. Palladiumkatalysatoren som anvendes varierer avhengig av et utgangsråmaterial, et løsningsmiddel som anvendes o.l. og er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men kjente palladiumkatalysatorer som tetrakistrifenylfosfin-palladium o.l. kan nevnes. Videre

30 gjennomføres den foreliggende reaksjon i nærvær av et løsningsmiddel sett på bakgrunn av operasjonsegenskap og omrøringssegenskap. Løsningsmiddelet som anvendes varierer avhengig av et utgangsmaterial, et annet løsningsmiddel o.l., og løsningsmiddelet som ikke forstyrrer reaksjonen og

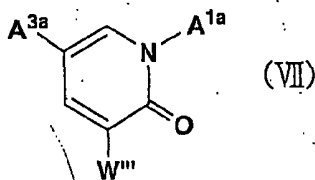
35 oppløser utgangsmaterialet til en viss grad er ikke spesielt begrenset, men er foretrukket dimetylformamid, toluen, xylen, benzen o.l. Reaksjonstemperaturen er ikke spesielt begrenset, og er vanligvis romtemperatur, eller under tilbaketilbake med oppvarming, og er foretrukket 50 til 160°C.

Reaksjonen for fremstilling av forbindelsen (xv) ved å innføres substituenten A^3 i forbindelsen (xiv) kan gjennomføres ved å underkaste forbindelsen (xiv) for koblingsreaksjon med et organometallreagens eller en organoborforbindelse ved anvendelse av en overgangsmetallkatalysator, foretrukket ved å underkaste den for koblingsreaksjonen med en aryl-tinnforbindelse, aryl-sinkforbindelse eller aryl-borsyrederivat i nærvær av en base, vanligvis en palladiumkatalysator. Aryl-tinnforbindelsen, aryl-sinkforbindelsen eller aryl-borsyrederivatet anvendt i den foreliggende reaksjon varierer vanligvis avhengig av et utgangsråmaterial, et reagens o.l., og er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres. Aryl-tinnforbindelsen, aryl-sinkforbindelsen eller aryl-borsyrederivatet med en gruppe svarende til A^3 innført som en arylgruppe, slik som et fenyl-tinnnderivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk tinnderivat som eventuelt kan være substituert, et fenyl-sinkderivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk sinkderivat som eventuelt kan være substituert, et fenyl-borsyrederivat, et heterocyklisk borsyrederivat som eventuelt kan være substituert o.l., kan foretrukket anvendes. Basen som anvendes varierer avhengig av et utgangsråmaterial, et anvendt løsningsmiddel o.l. og er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men er foretrukket cesiumkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat o.l. Palladiumkatalysatoren som anvendes er ikke vanligvis spesielt begrenset, men kjente palladiumkatalysatorer som tetrakistrifenyfosfin-palladium o.l. nevnes foretrukket. Videre, gjennomføres den foreliggende reaksjon foretrukket i nærvær av et løsningsmiddel sett på bakgrunn av operasjonsegenskaper og omrøringsegenskaper. Det anvendte løsningsmiddel varierer avhengig av et utgangsmaterial, et anvendt løsningsmiddel o.l., og løsningsmiddelet som ikke forstyrrer reaksjonen og oppløser utgangsmaterialet til en viss grad er ikke spesielt begrenset, men er foretrukket dimetylformamid, toluen, xylen, benzen o.l. Reaksjonstemperaturen er ikke spesielt begrenset, og er vanligvis romtemperatur, eller under tilbakeløp med oppvarming, og foretrukket 50 til 160°C.

Reaksjonen for fremstilling av pyridonforbindelsen (xvi) ved avbeskyttelse ved fjerning av Z^3 kan gjennomføres ved flere kjente prosesser, og en vanlig prosess beskrevet i T.W. Greene and P.G.M. Wuts "Protecting groups in organic synthesis 2nd Edition (1991)" nevnes f.eks. som en representativ prosess, slutt-trinnet i forbindelse med fremstilling av forbindelsen (I-1) ifølge oppfinnelsen kan gjennomføres ved at forbindelsen (xvi) og et aryl-borsyrederivat underkastes koblingsreaksjonen ved anvendelse av en kobberforbindelse, Ullmann reaksjonen med et halogenert arylderivat eller en substitusjonsreaksjon for det halogenerte arylderivat og ved innføring av A^1 . Aryl-borsyrederivatet som anvendes varierer avhengig av et utgangsråmaterial, et anvendt løsningsmiddel o.l., og er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres. Aryl-borsyrederivatet med en gruppe svarende til A^1 innført som en arylgruppe, slik som et fenyl-borsyrederivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk borsyrederivat som eventuelt kan være substituert o.l., kan anvendes. Et foretrukket resultat kan også oppnås ved den foreliggende reaksjon i nærvær av en base, og på samme tid, varierer den anvendte base avhengig av et utgangsråmaterial, et annet løsningsmiddel o.l. Videre er basen ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men er foretrukket trietylamin, pyridin, tetrametyletyldiamin o.l. Foretrukne eksempler på kobberforbindelsen som anvendes inkluderer kobberacetat, di- μ -hydrokso-bis[(N,N,N',N'-tetrametyletyldiamin)kobber(II)]klorid o.l. Videre gjennomføres den foreliggende reaksjon foretrukket i nærvær av et løsningsmiddel. Løsningsmiddelet som anvendes varierer vanligvis avhengig av et utgangsråmaterial, et reagens o.l., og løsningsmiddelet som ikke forstyrrer reaksjonen og som oppløser utgangsråmaterialet til en viss grad er ikke spesielt begrenset, men er foretrukket diklormetan, tetrahydrofuran, etylacetat o.l. Videre gjennomføres den foreliggende reaksjon foretrukket under en oksygenatmosfære eller i en luftstrøm, og gode resultater (reduksjonen av reaksjonstid og forbedring av utbytte osv.) kan dermed oppnås. Ullmann reaksjonen gjennomføres ved 60°C til under

tilbake­løp med oppvarming, foretrukket 100 til 200°C i nær­vær av en base som kaliumkarbonat, natriumkarbonat eller natriumacetat, ved anvendelse av kobber eller en kobber­forbindelse som kobberjodid, kobberklorid, kobberbromid e.l., som vanligvis ikke er spesielt begrenset. Løsningsmiddelet som anvendes varierer avhengig av et utgangs­råmaterial, et reagens o.l., og løsningsmiddelet som ikke forstyrrer reaksjonen og som oppløser utgangsmaterialet til en viss grad er ikke spesielt begrenset, men er foretrukket dimetyl­formamid, toluen, xylen, tetralin, diklorbenzen, nitrobenzen o.l. Substituasjonsreaksjonen med det halogenerte aryl­derivat er ikke spesielt begrenset, men gjennomføres under isavkjøling til under tilbake­løp med oppvarming, foretrukket ved romtemperatur til 60°C i et løsningsmiddel som tetrahydrofuran eller dimetylformamid e.l. ved anvendelse av en base som kaliumkarbonat, natriumhydrid, kaliumhydrid, natriumbutoxyd eller kaliumbutoxyd e.l.

I ovennevnte fremstillingsprosess, kan fremstillings­ mellomprodukter representert ved formelen:

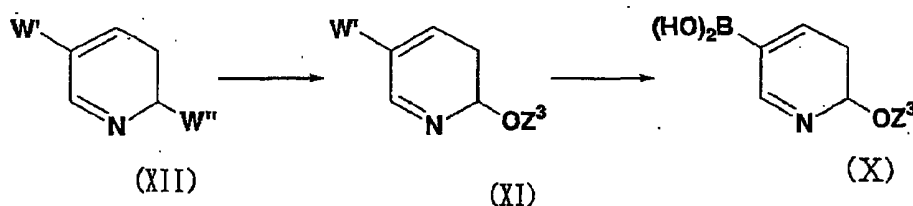


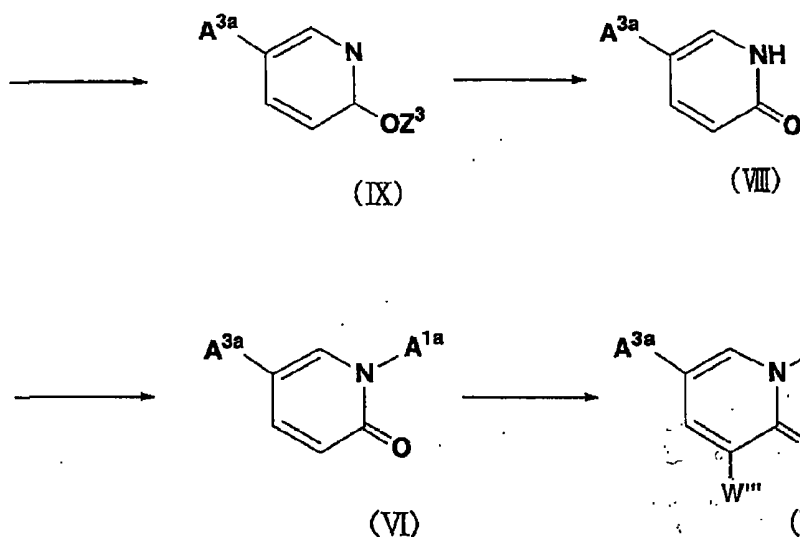
25

(hvor A^{1a}, A^{3a} og W''' har de samme betydninger som definert over) også fremstilles ved hjelp av den etterfølgende metode (fremstillingsprosess 5).

30

Fremstillingsprosess 5





W', W'' og W''' i ovennevnte formler indikerer like eller
forskjellige halogenatomer, og det mest foretrukne atom er
5 bromatom.

Forbindelsen (XII) kan lett fremstilles i henhold til kjente
metoder eller tilsvarende metoder og kan videre lett oppnås
som en kommersiell tilgjengelig substans. Trinnet med
10 fremstilling av forbindelsen (XI) fra forbindelsen (XII) er
et trinn som omfatter å reagere forbindelse (XII) med basen
representert ved formelen Z³OM (M indikerer et alkalimetall-
atom). Basen varierer avhengig av et utgangsråmaterial, et
anvendt løsningsmiddel o.l., og er ikke spesielt begrenset
15 såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men er foretrukket
natriumalkoksyd, og foretrukket spesielt natriummetoksyd,
natriumetoksyd o.l. I dette tilfellet er det foretrukket å
gjennomføre reaksjonen i en alkohol som tilsvarer det
anvendte alkoksyd, og det er f.eks. foretrukket å gjennomføre
20 denne i metanol i tilfellet av anvendelse av natriummetoksyd
og i etanol ved anvendelse av natriumetoksyd osv.

Trinnet med fremstilling av forbindelsen (X) fra forbindelsen
(XI) er et trinn som omfatter å reagere forbindelsen (XI) med
25 trimetoksyboran i nærvær av en base. Basen som anvendes
varierer avhengig av et utgangsråmaterial, et anvendt

løsningsmiddel o.l., og er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men er foretrukket n-butyllitium o.l. Det anvendte løsningsmiddel varierer avhengig av et utgangsråmaterial, et anvendt løsningsmiddel o.l., og
 5 løsningsmiddelet som ikke forstyrrer reaksjonen og oppløser utgangsmaterialet til en viss grad er ikke spesielt begrenset, men er foretrukket etere som tetrahydrofuran o.l. Når n-butyllitium anvendes som en base, kan reaksjonen termineres ved hjelp av en syre som saltsyre e.l. i henhold
 10 til en konvensjonell metode.

Trinnet med fremstilling av forbindelsen (IX) fra forbindelsen (X) er et trinn som omfatter gjennomføring av koblingsreaksjon av forbindelsen (X) med et halogenaryl eller
 15 et halogenheteroaryl som tilsvarer den innførte substituent A^{3a} , i nærvær av en base og en palladiumkatalysator og med fremstilling av forbindelsen (IX). Palladiumkatalysatoren som anvendes er ikke spesielt begrenset, men palladium-acetat/trifenylfosfin-katalysator o.l. kan nevnes som det
 20 foretrukne eksempel. Basen som anvendes varierer avhengig av et utgangsråmaterial, et anvendt løsningsmiddel o.l., og er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men er foretrukket cesiumkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat o.l. Videre gjennomføres det foreliggende
 25 trinn foretrukket i nærvær av et løsningsmiddel sett på bakgrunn av driftsegenskaper og omrøringsegenskaper. Det anvendte løsningsmiddel varierer avhengig av et utgangsråmaterial, et løsningsmiddel som anvendes o.l., og løsningsmiddelet som ikke innvirker på reaksjonen og oppløser
 30 utgangsmaterialet til en viss grad er ikke spesielt begrenset, men er foretrukket 1,2-dimetoksyetan, dimetylformamid, toluen, xylen, benzen o.l. Reaksjonstemperaturen er ikke spesielt begrenset og er vanligvis romtemperatur eller under tilbaketilgang med oppvarming, og foretrukket 50 til
 35 160°C.

Trinnet med fremstilling av forbindelsen (VIII) fra forbindelsen (IX) er et trinn hvor beskyttelsesgruppen Z^3 i forbindelsen (IX) underkastes fjerning. Det foreliggende

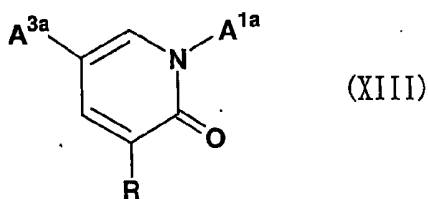
trinn kan gjennomføres ved flere kjente prosesser og man kan f.eks. nevne en metode med oppvarming av forbindelse (IX) med tilbakeløp i nærvær av en syre foretrukket saltsyre o.l. I tillegg kan f.eks. en konvensjonell prosess beskrevet i T.W. Greene og P.G.M. Wuts "Protecting groups in organic synthesis 2nd Edition (1991)" nevnes som en representativ prosess.

Trinnet med fremstilling av forbindelsen (VI) fra forbindelsen (VIII) er et trinn hvor forbindelsen (VIII) og aryl-borsyrederivatet representert ved formelen $A^{1a}B(OH)_2$ underkastes koblingsreaksjonen ved anvendelse av en kobberforbindelse og med innføring av A^{1a} . Arylborsyrederivatet som anvendes er vanligvis ikke spesielt begrenset. Aryl-borsyrederivatet som har en gruppe svarende til A^{1a} innført som en arylgruppe slik som et fenyl-borsyrederivat som eventuelt kan være substituert, et heterocyklisk borsyrederivat som eventuelt kan være substituert o.l., kan anvendes. Et foretrukket resultat kan også oppnås ved den foreliggende reaksjon i nærvær av en base, og på samme tid, varierer basen som anvendes avhengig av et utgangsråmaterial, et anvendt løsningsmiddel o.l. Videre er basen ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men er foretrukket trietylamin, pyridin, tetrametyletyldiamin o.l. Foretrukne eksempler på kobberforbindelsen som anvendes inkluderer kobberacetat, di- μ -hydroksobis[(N,N,N',N'-tetrametyletyldiamin)kobber(II)]-klorid o.l. Videre gjennomføres den foreliggende reaksjon foretrukket i nærvær av et løsningsmiddel. Det anvendte løsningsmiddel varierer vanligvis avhengig av et utgangsråmaterial, et reagens o.l., og løsningsmiddelet som ikke forstyrrer reaksjonen og som oppløser utgangsråmaterialet til en viss grad er ikke spesielt begrenset men er foretrukket N,N-dimetylformamid, diklormetan, tetrahydrofuran, etylacetat o.l. Videre gjennomføres den foreliggende reaksjon foretrukket under en oksygenatmosfære eller i en luftstrøm, og gode resultater (reduksjon av reaksjonstid og forbedring av utbytte osv.) kan derved oppnås.

Trinnet med fremstilling av forbindelsen (VII) fra forbindelsen (VI) er et trinn som omfatter å underkaste forbindelsen (VI) for halogeneringsreaksjonen. Halogeneringsreaksjonen kan vanligvis gjennomføres ved hjelp av kjente halogeneringsmetoder. Det anvendte halogeneringsmiddel varierer avhengig av et utgangsråmaterial, et anvendt løsningsmiddel o.l., og er ikke spesielt begrenset såfremt reaksjonen ikke forstyrres, men er foretrukket et bromeringsreagens som eddiksyre-brom, N-bromsuccinimid e.l., et joderingsmiddel som jod, N-jodsuccinimid e.l., og lignende.

Ifølge den ovennevnte fremstillingsprosess 5, kan fremstillingen av mellomprodukter (VI) og (VII) gjennomføres i høyt utbytte. Videre, når mellomproduktene til forbindelsen ifølge oppfinnelsen fremstilles i henhold til fremstillingsprosessene, kan kontaminering av en kobberforbindelse i sluttproduktet lett forhindres, og forbindelsene ifølge oppfinnelsen som tilfredsstiller kravet til sikkerhet (toksisitet o.l.) kan tilveiebringes. Følgelig er fremstillingsprosessene ekstremt utmerkede fremstillingsprosesser sett på bakgrunn av utbytte og sikkerhet, eksperimentelt og industrielt.

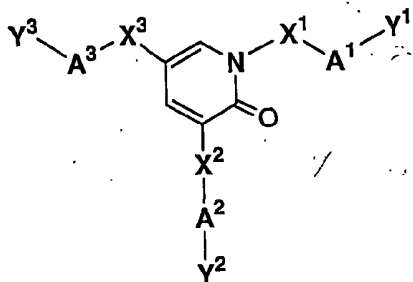
Den nye forbindelsen representert ved formelen:



(hvor A^{1a} og A^{3a} er som definert over, og R indikerer et hydrogenatom eller et halogenatom) eller et salt derav er anvendbar som fremstillingsmellomprodukt for fremstillingen av forbindelsen (III) ifølge den foreliggende oppfinnelse eller et salt derav. I formelen (XIII) kan foretrukne eksempler på A^{1a} og A^{3a} være like eller forskjellige fra hverandre, og er valgt blant en fenylgruppe, pyridylgruppe, pyridazinylgruppe, pyrimidinylgruppe, pyrazinylgruppe, tienylgruppe, tiazolylgruppe, furylgruppe, naftylgruppe,

kinolylgruppe, indolylgruppe, benzimidazolylgruppe, benzotiazolylgruppe, benzoksazolylgruppe, imidazopyridylgruppe, karbazolylgruppe osv., som henholdsvis eventuelt kan ha substituenten som definert over. De mere foretrukne eksempler, som kan være like eller forskjellige fra hverandre, inkluderer hver en fenylgruppe, pyridylgruppe, pyrimidinylgruppe, tienylgruppe, furylgruppe osv., som eventuelt henholdsvis som nevnt kan ha substituenten. Videre er de foretrukne eksempler på R særlig et hydrogenatom eller bromatom.

Substituentene på A^1 , A^2 og A^3 i forbindelsen representert ved formelen:



(hvor X^1 , X^2 , X^3 , A^1 , A^2 og A^3 har de samme betydninger som definert over; Y^1 , Y^2 og Y^3 indikerer like eller forskjellige substituenten; og hver av de mest foretrukne grupper for A^1 , A^2 og A^3 er en C_{6-14} aromatisk hydrokarbocyklisk gruppe eller 5- til 14-leddet aromatisk heterocyklisk gruppe som henholdsvis eventuelt kan ha substituenten som definert over) kan omdannes ved forskjellige reaksjoner. De representative prosesser er f.eks. som under. Dvs., der er kjent forskjellige reaksjoner for forandring til en funksjonell gruppe fra en nitrogruppe når (1) Y^1 , Y^2 og/eller Y^3 er en eller flere nitrogrupper og, skjønt det ikke er noen spesiell begrensning for metoden og for den resulterende substans, kan en metode for endring til et aminderivat ved en reduksjonsreaksjon nevnes som eksempel. Skjønt der ikke vanligvis er noen spesiell begrensning med hensyn til reduksjonsbetingelsen er foretrukne betingelser en metode hvor jern, sink eller tinn anvendes under sure betingelser, en hydrogeneringsmetode hvor palladium, rhodium, rutenium,

platina eller et kompleks derav anvendes som en katalysator. Når aminderivatet fremstilt ved nevnte reduksjonsreaksjon anvendes, kan man enkelt utføre ytterligere forandringer til en amidforbindelse, en karbamatforbindelse, en sulfonamidforbindelse, en halogenforbindelse, en substituert aminforbindelse osv. (2) Når Y^1 , Y^2 og/eller Y^3 er en eller flere alkoksygrupper, er et eksempel med hensyn til å forandre en alkoksygruppe til en funksjonell gruppe, en metode som omfatter forandring til et alkoholderivat ved hjelp av avbeskyttelse. Alkoholderivatet som fremstilles ved nevnte metode kan lett forandres til en esterforbindelse ved en dehydratiseringskondensasjon med karboksylsyrederivat eller en reaksjon med et syreklorid eller kan lett forandres til en eterforbindelse ved hjelp av en *Mitsunobu* reaksjon eller ved en kondensasjonsreaksjon med en halogenforbindelse. (3) Når Y^1 , Y^2 og/eller Y^3 er en eller flere aldehydgrupper, er det kjent forskjellige metoder for å forandre en aldehydgruppe til en funksjonell gruppe og, skjønt der ikke er noen begrensning for metoden derfor og den resulterende substans fra endringen, er et eksempel en metode som omfatter endring til et karboksylsyrederivat ved hjelp av en oksydasjonsreaksjon. Karboksylsyrederivatet fremstilt ved hjelp av nevnte metode kan lett forandres videre til en esterforbindelse, en ketonforbindelse osv. I tillegg, ved å starte med nevnte aldehydderivat, er det mulig å på enkel måte å fremstille et alkoholderivat ved en reduksjonsreaksjon, et aminderivat ved en reduktiv amineringsreaksjon, en sekundær alkoholforbindelse ved en addisjonsreaksjon med et organisk metallreagens og forskjellige alkylderivater ved hjelp av en Wittig reaksjon. (4) Når Y^1 , Y^2 og/eller Y^3 er ett eller flere halogenatomer, er f.eks. en metode for å forandre et halogenatom som en substituent til en funksjonell gruppe, en forandring til et nitrilderivat ved hjelp av en substitusjonsreaksjon. Foruten ovennevnte, er det også mulig å på enkel måte forandre til forskjellige typer av forbindelser via f.eks. en organolitiumforbindelse, en organomagnesiumforbindelse, en organotinnforbindelse eller et organoborsyrederivat osv.

Utgangsforbindelsen i de ovennevnte metoder kan danne et salt eller et hydrat og der er ingen spesiell begrensning for et slik salt eller hydrat så lenge det ikke inhiberer reaksjonen. Når forbindelsen (III) ifølge oppfinnelsen oppnås i form av en fri forbindelse, kan den forandres til en tilstand av et salt ved hjelp av konvensjonelle metoder. Videre kan forskjellige isomerer (f.eks. en geometrisk isomer, en enantiomer basert på et asymmetrisk karbonatom, en rotamer, en stereoisomer, en tautomer o.l.) som oppnås for forbindelsen (III) ifølge oppfinnelsen, renses ved anvendelse av vanlige separasjonsprosedyrer som f.eks. rekrystallisering, en diastereoisomer-salt metode, en enzymolysemetode, forskjellige kromatografier (f.eks. tynnsjikt-kromatografi, kolonnekromatografi, gasskromatografi o.l.), og kan separeres.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen representert ved ovennevnte formel (III), et salt derav eller hydrater derav kan utformes til farmasøytiske preparater som tabletter, fortynnet pulver, fine granuler, granuler, belagte tabletter, kapsler, sirup, drasjé, inhalasjonspreparat, stikkpiller, injeksjoner, salver, øyesalver, øyedråper, nasal-preparater, øredråper, kataplasma eller lotioner ved hjelp av konvensjonelle metoder. For fremstilling av de farmasøytiske preparater, er det mulig å anvende vanlige anvendte fyllstoffer, binde- midler, desintegrerende midler, smøremidler, fargestoffer, korrigenter og om nødvendig stabilisatorer, emulgerings- midler, absorpsjonsfremmende midler, surfaktant, pH- regulerende midler, antiseptiske midler, antioksydanter osv. og etter blanding med bestanddelene som er vanlig anvendt som materialer for de farmasøytiske preparater, omdannes disse til farmasøytiske preparater ved hjelp av en vanlig anvendt metode. Eksempler på komponentene derfor er 1) animalsk og vegetabilsk olje som soyabønneolje, storfetalg eller syntetisk glyserid; 2) hydrokarbon som flytende paraffin, skvalan eller fast paraffin; 3) esterolje som oktyldodecyl- myristat eller isopropylmyristat; 4) høyere alkohol som cetostearylalkohol eller behenylalkohol; 5) silikon-harpiks; 6) silikonolje; 7) surfaktant som polyoksyetylenfettsyre-

ester, sorbitanfettsyreester, glyserolfettsyreester, polyoksyetylensorbitanfettsyreester, polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje eller polyoksyetylen-polyoksypropylen-blokk-kopolymer; 8) vannoppløselig høy-molekylær substans som hydroksyetylcellulose, polyakrylsyre, karboksylvinylpolymer, polyetylenglykol, polyvinylpyrrolidon eller metylcellulose; 9) lavere alkohol som etanol eller isopropanol; 10) flerverdig alkohol som glyserol, propylen-glykol, dipropylenglykol eller sorbitol; 11) sakkarid som glukose eller sukrose; 12) uorganisk pulver som kiselsyreanhydrid, aluminiummagnesiumsilikat eller aliminiumsilikat; 13) rent vann o.l. Anvendbare eksempler på (1) et fyllstoff er laktose, maisstivelse, rent sukker, glukose, mannitol, sorbitol, krystallinsk cellulose, silisiumdioksyd osv; og eksempler på (2) et bindemiddel er polyvinylalkohol, polyvinyleter, metylcellulose, etylcellulose, gummi arabikum, tragant, gelatin, skjellakk, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, polyvinylpyrrolidon, polypropylen-glykol-polyoksyetylen-blokk-kopolymer, meglumin, kalsiumcitrat, dekstrin, pektin osv.; eksempler på (3) et desintegrerende middel er stivelse, agar, gelatinpulver, krystallinsk cellulose, kaliumkarbonat, natriumbikarbonat, kalsiumcitrat, dekstrin, pektin, karboksymetylcellulose-kalsium osv., eksempler på (4) et smøremiddel er magnesiumstearat, talkum, polyetylenglykol, silika, hydrogenert planteolje osv.; eksempel på (5) et fargestoff er dem som er tillatt å tilsette til farmasøytika; eksempler på (6) et korrigerende middel er kakaopulver, mentol, aromatisk pulver, peppermynteolje, borneol og kanelpulver; og eksempler på (7) en antioksydant er dem som er tillatt å tilsette til farmasøytika, som askorbinsyre, α -tokoferol o.l., og som henholdsvis anvendes.

(1) Ved fremstillingen av preparater for oral anvendelse, blandes forbindelsen ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk aksepterbart salt med et fyllstoff og, om nødvendig, ytterligere med et bindemiddel, et desintegrerende middel, et smøremiddel, et fargestoff, et korrigerende middel osv., og blandingen omformes til fortynnet pulver, fine

partikler, granuler, tabletter, belagte tabletter, kapsler osv. ved hjelp av en vanlig anvendt metode. (2) I forbindelse med tabletter og belagte tabletter, er det selvfølgelig ikke noe problem at slike tabletter og granuler er sukkerbelagte, gelatinbelagte eller passende belagte etter behov. (3) I forbindelse med fremstilling av flytende preparater som sirup, injeksjonspreparater og øyedråper, tilsettes et pH-regulerende middel, et solubiliserende middel, et isotoniserende middel osv. og, om nødvendig, et solubiliserings-hjelpestoff, et stabiliserende middel, buffer, suspensjonsmiddel, antioksydasjonsmiddel osv., og blandingen utformes deretter til farmasøytiske preparater ved hjelp av en vanlig anvendt metode. Den kan fremstilles i form av et frysetørket produkt, og injeksjoner kan doseres i vener, subkutan og muskulært. Foretrukne eksempler på et suspensjonsmiddel inkluderer metylcellulose, polysorbat 80, hydoksyetylcellulose, gummi arabikum, tragantpulver, natriumkarboksymetylcellulose, polyoksyetylsorbitanmonolaurat o.l.; og foretrukne eksempler på et oppløsnings-hjelpestoff inkluderer polyoksyetylen-herdet ricinusolje, polysorbat 80, nikotinsyreamid, polyoksyetylsorbitanmonolaurat o.l.; og foretrukne eksempler på et stabiliseringsmiddel inkluderer natriumsulfitt, meta-natriumsulfitt, eter o.l.; foretrukne eksempler på et serveringsmiddel inkluderer metyl-p-oksybenzoat, etyl-p-oksybenzoat, sorbinsyre, fenol, kresol, klorkresol o.l. Videre, (4) i forbindelse med ekstern bruk, er der ingen spesiell begrensning med hensyn til en metode for fremstilling av et farmasøytisk preparat, men en vanlig anvendt metode anvendes for fremstillingen. Således, med hensyn til et basismaterial som anvendes, kan forskjellige materialer som er vanlig anvendt i forbindelse med farmasøytika, kvasi-legemidler, kosmetikk osv. anvendes. Spesifikke eksempler på basismaterialet som anvendes er animalsk/vegetabilsk olje, mineralolje, esterolje, vokser, høyere alkoholer, fettsyrer, silikonolje, surfaktant, fosfolipider, alkoholer, flerverdige alkoholer, vann-oppløselige høymolekylære substanser, leire-mineraler og rent vann og det er om nødvendig mulig å tilsette et pH-regulerende middel, antioksydasjonsmiddel, chelatdannende

middel, antiseptisk anti-soppmiddel, fargestoff, parfyme osv. Det er videre om nødvendig mulig å iblande andre komponenter slik som en komponent med en differensierings-induserende virkning, blodstrømsfremmende middel, baktericid, anti-
5 inflammatorisk middel, celleaktivator, vitaminer, aminosyrer, fuktemiddel og keratin-solubiliserende middel.

Dosen av det farmasøytiske middel ifølge oppfinnelsen varierer avhengig av graden av symptom, alder, kjønn,
10 kroppsvekt, doseringsform, type av salt, følsomhet overfor farmasøytika, spesifikk type av sykdom osv. og i tilfellet av voksne individer, er den daglige dose vanligvis omtrent 30 μ g til 10 g, foretrukket fra 100 μ g til 5 g eller mere foretrukket fra 100 μ g til 100 mg i tilfellet av oral
15 administrering mens, i tilfellet av administrering ved injeksjon, er dosen vanligvis fra 30 μ g til 1 g, foretrukket fra 100 μ g til 500 mg eller mere foretrukket fra 100 μ g til 30 mg. Dosen administreres en gang daglig eller i form av flere porsjoner pr. dag.

20 I overensstemmelse med den foreliggende oppfinnelse er det tilveiebragt en ny forbindelse (III) som viser en utmerket inhiberende virkning mot AMPA-reseptorer og/eller kainatreseptorer som er anvendbar som farmasøytisk middel.

25 Videre, er en anvendbar fremstillingsprosess for fremstilling av forbindelsen eller dens salt og et fremstillings-mellomprodukt tilveiebragt. Ifølge denne prosess, kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen oppnås i et høyt utbytte, og en svært sikker forbindelse kan oppnås. Forbindelsen (III)
30 ifølge oppfinnelsen undertrykker nevrotoksisiteten til eksitatoriske neurotransmittere og er i stand til å gi en utmerket nevrobeskyttende virkning som et farmasøytisk middel. Følgelig, er forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendbare som terapeutiske, forebyggende og forbedrende
35 midler i forbindelse med forskjellige nervesykdommer og er f.eks. anvendbare som terapeutiske og forebyggende midler for akutte nevrodegenerative sykdommer (som cerebrovaskulære lidelser i akutt fase, subaraknoidalblødning, hodeskade, ryggmargsskade, nevropati bevirket ved hypoksi eller

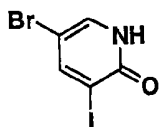
hypoglykemi osv.), kroniske nevrodegenerative sykdommer (som Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, Huntingtons chorea, amyotrof lateralsklerose eller spinocerebellar degenerering), epilepsi, hepatisk encefalopati, perifer nevropati, Parkinsons syndrom, spastisitet, smerte, nevralgi, schizofreni, angst, narkotikamisbruk, nausea, brekning, urinveisforstyrrelse, visuell forstyrrelse som skyldes glaukom, auditorisk forstyrrelse som skyldes antibiotika, matforgiftning, infeksjøs cerebrospinal meningitt (som HIV cerebrospinal meningitis), cerebrovaskulær demens eller demens- eller nervesymptomer som skyldes meningitt. Videre er forbindelsen ifølge oppfinnelsen anvendbar som et middel for å behandle eller forebygge demyeliniseringslidelser (som encefalitt, akutt disseminert encefalomyelitt, multippel sklerose, akutt demyeliniserings-polynevropati, Guillain Barre syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserings-polynevropati, Marchifava-Bignami sykdom, sentral pontin myelinolyse, nevromyelitis optica, Devic syndrom, Balo sykdom, HIV-myelopati, HTLV-myelopati, progressiv multifokal leukoencefalopati og en sekundær demyeliniseringslidelse (som CNS lupus erythematoses, polyarteritis nodosa, Sjögrens syndrom, sarkoidose og isolert cerebral vaskulitt)).

Eksempler

De etterfølgende referanseeksempler, eksempler og forsøksseksempler er gitt i illustrerende hensikt.

Referanseeksempel 1

5-brom-3-jod-1,2-dihydropyridin-2-on



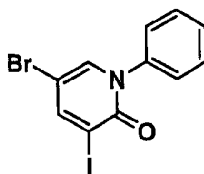
2-amino-5-brompyridin (CAS No. 1072-97-5) (300 g) ble oppløst i et blandet løsningsmiddel bestående av 1000 ml eddiksyre og 200 ml vann, 30 ml konsentrert svovelsyre ble gradvis inndryppet deri under omrøring. Deretter ble 79,1 g

perjodsyrehydrat og 176 g jod tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved 80°C i 4 timer. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt perjodsyrehydrat (40 g) og jod (22 g) etterfulgt av omrøring ved 80°C i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble reaksjonsblandingen helt over is (3000 ml) og nøytralisert til pH 7,0 med 5 N vandig natriumhydroksyd. De oppnådde krystaller ble samlet ved filtrering, oppløst i et blandet løsningsmiddel av etylacetat/dietyleter, påfølgende vasket med vandig natriumtiosulfat, vann, 1 N vandig natriumhydroksyd og saltvann, tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet til å gi 392 g 2-amino-5-brom-3-jodpyridin (utbytte: 76%). 2-amino-5-brom-3-jodpyridin (100 g) ble gradvis tilsatt til 300 ml konsentrert svovelsyre under isavkjøling. Etter at reaksjonsblandingen var omrørt ved romtemperatur i 2 timer, ble den igjen isavkjølt. 35 g natriumnitritt ble gradvis tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 3 dager og netter. Reaksjonsoppløsningen ble helt over is (3000 ml) og nøytralisert pH 4,0 med natriumhydroksyd. De oppnådde krystaller ble samlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i varm luft ved 60°C i en dag og natt til å gi 102 g (kvantitativt) av tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.60 (d, 1H), 8.14 (d, 1H).

Referanseeksempel 2

5-brom-1-fenyl-3-jod-1,2-dihydropyridin-2-on



30

5-brom-3-jod-1,2-dihydropyridin-2-on (10,0 g) oppnådd i referanseeksempel 1, 10,0 g fenylborsyre og 8,1 g kobberacetat ble suspendert i 500 ml diklormetan. 15 ml trietylamin ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 5 dager og netter. Til reaksjonsoppløsningen ble det tilsatt 200 ml vann og 50 ml vandig ammoniakk etterfulgt av kraftig omrøring. Deretter ble uoppløselige substanser avfiltrert gjennom Celite, filtratet ble

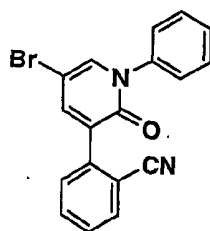
35

ekstrahert med diklormetan, ekstrakten ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble rekrySTALLISERT fra etylacetat/heksan til å gi 6,54 g (utbytte: 52%) av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.34-7.38 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 8.10 (d, 1H).

Referanseeksempel 3

5-brom-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

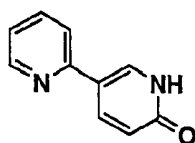


5-brom-1-fenyl-3-jod-1,2-dihydropyridin-2-on (11,69 g) oppnådd i referanseeksempel 2, 8,0 g 2-(2-cyanofenyl)-1,3,2-dioksaborinat og 16,0 g cesiumkarbonat ble suspendert i 150 ml dimetylformamid. 3,0 g tetrakistrifenylfosfin-palladium ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved 80°C i en nitrogenatmosfære i 2 timer. Reaksjonsoppløsningen ble helt inn i vann, blandingen ble ekstrahert med etylacetat, ekstrakten ble påfølgende vasket med vann og saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetatsystem) etterfulgt av rekrySTALLISERING fra etylacetat/heksan til å gi 5,67 g (utbytte: 52%) av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.42-7.54 (m, 6H), 7.61-7.65 (m, 4H), 7.66 (d, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H).

Referanseeksempel 4

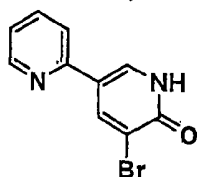
5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on



2,5-dibrompyridin [CAS No. 624-28-2] (400 g) ble tilsatt til 3500 ml av en 28% metanolisk oppløsning av natriummetoksyd, blandingen ble omrørt ved 60°C i 3 timer og ble avkjølt, reaksjonsoppløsningen ble helt inn i 3 liter vann, blandingen
 5 ble ekstrahert med 9000 ml dietyleter, ekstrakten ble vasket med en mettet saltoppløsning tre ganger og tørket over vannfritt magnesiumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet i vakuum. Resten ble oppløst i 2 liter dimetylformamid, 900 g tri-N-butyl-(2-pyridyl)tinn [CAS No. 59020-10-9] og 20 g
 10 tetrakistrifenylfosfin-palladium og blandingen ble omrørt ved 120°C i en nitrogenatmosfære i 3 timer. Reaksjonsoppløsningen ble avkjølt og helt inn i 3 liter vann, og blandingen ble ekstrahert med 10 liter dietyleter, ekstrakten ble påfølgende vasket med en mettet natriumbikarbonat-
 15 oppløsning og en mettet saltoppløsning og løsningsmiddelet ble avdampet i vakuum. En 48% vandig oppløsning (800 ml) av hydrogenbromid ble tilsatt til resten og blandingen ble omrørt ved 110°C i 3 timer. Etter avkjøling ble reaksjonsoppløsningen vasket med 3 liter dietyleter, helt inn i 2
 20 liter is, pH ble innstilt til 11,0 med en 5 N natriumhydroksyduppløsning og blandingen ble vasket med 3 liter dietyleter igjen. Det vandige lag ble innstilt til pH 7,0 og ekstrahert med diklormetan. De urene krystaller fremstilt ved avdamping av løsningsmiddelet i vakuum ble vasket med et
 25 blandet løsningsmiddel bestående av dietyleter og heksan til å gi 201,5 g (utbytte: 69%) av tittelforbindelsen.
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.72 (d, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.73 (dt, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.60-8.64 (m, 1H).

Referanseeksempel 5

3-brom-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on



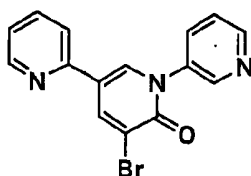
5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on (201,5 g) oppnådd i referanseeksempel 4 ble oppløst i 1300 ml dimetylformamid,

208,3 g N-bromsuccinimid ble tilsatt dertil og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble helt inn i 4 liter isvann og presipitatet ble filtrert og tørket med varm luft ved 50°C i 2 dager og netter til å gi
 5 230 g (utbytte:79%) av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.21-7.26 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.75 (dt, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.61-8.64 (m, 1H), 8.67 (d, 1H).

10 Referanseeksempel 6

3-brom-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

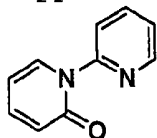


Diklormetan (300 ml) ble tilsatt til 18,75 g 3-brom-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on oppnådd i referanseeksempel
 20 5 og 18,36 g 3-pyridinborsyre, deretter ble 3,47 g di-μ-hydrokso-bis[(N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin)kobber(II)]-klorid tilsatt og blandingen ble omrørt i en oksygenatmosfære i 4 dager og netter. Reaksjonsoppløsningen ble renset ved hjelp av en kort NH silikagelkolonne (eluert med etylacetat),
 25 løsningsmiddelet ble avdampet i vakuum og de oppnådde urene krystaller ble vasket med dietyleter til å gi 24,26 g (utbytte: 99%) av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400MHz,CDCl₃); δ (ppm) 7.23-7.26 (m,1H), 7.47-7.51 (m,1H), 7.52-7.56 (m,1H), 7.77 (dt, 1H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H), 8.71-8.75 (m, 2H).

Referanseeksempel 7

1-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

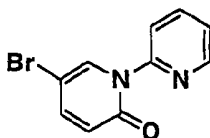


25 ml av en dimetylformamidoppløsning inneholder 4,00 g 2(1H)-pyridon og 8,00 g 2-brompyridin ble innlemmet sammen

med 3,80 g kaliumkarbonat og 0,51 g kobberjodid, etterfulgt av omrøring ved 120°C i 2 timer. Etter at blandingen fikk vende tilbake til romtemperatur, ble vann tilsatt dertil. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat og etylacetatlaget
 s ble vasket med vann og saltvann og deretter tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan=1:1), til å gi 1,58 g av tittelforbindelsen som en blekgul voks.
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.31 (dt, 1H), 6.67 (d, 1H),
 10 7.33 (ddd, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.57 (dd, 1H).

Referanseeksempel 8

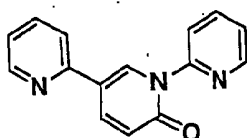
1-(2-pyridyl)-5-brom-1,2-dihydropyridin-2-on



Under isavkjøling ble 15 ml av en dimetylformamidoppløsning
 20 inneholdende 1,50 g 1-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on innlemmet med 1,60 g N-bromosuccinimid. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer og deretter fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med vann og saltvann og deretter tørket over
 25 magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan=1:3), til å gi 1,13 g av tittelforbindelsen som et blekbrunt pulver.
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.57 (d, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.85 (dt, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H),
 30 8.57 (dd, 1H).

Referanseeksempel 9

1-(2-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on



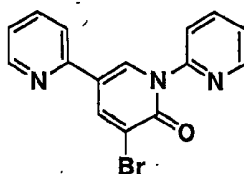
2,5 ml av en dimetylformamidoppløsning inneholdende 0,10 g 1-(2-pyridyl)-5-brom-1,2-dihydropyridin-2-on og 0,30 g

2-tributylstannylpyridin ble innlemmet med 0,05 g diklorbistrifenylfosfin-palladium etterfulgt av omrøring ved 130°C i 2 timer. Blandingen fikk vende tilbake til romtemperatur, etterfulgt av fortynning med vann og ekstrahering med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med vann og saltvann og deretter tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (etylacetat) til å gi 0,076 g av tittel-

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.77 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.76 (dt, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.60-8.65 (m, 2H), 8.67 (d, 1H).

Referanseeksempel 10

1-(2-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-3-brom-1,2-dihydropyridin-2-on

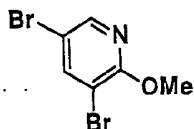


2 ml av en dimetylformamidoppløsning inneholdende 0,07 g 1-(2-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on ble innlemmet med 0,07 g N-bromsuccinimid under omrøring og isavkjøling. Etter omrøring av blandingen ved romtemperatur i 2 timer, ble den fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vaske med vann og saltvann og deretter tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan = 3:1) til å gi 0,05 g av tittel-

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 7.33 (ddd, 1H), 7.58 (ddd, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H), 8.07 (dt, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H), 8.65-8.80 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.81 (d, 1H).

Referanseeksempel 11

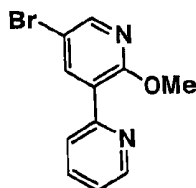
3,5-dibrom-2-metoksyppiridin



80 ml av en 28% natriummetoksydoppløsning ble innlemmet med 30,0 g 2,3,5-tribrompyridin under isavkjøling etterfulgt av omrøring ved 50°C i 2 timer. Reaksjonsoppløsningen ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Det organiske lag ble vasket med saltvann og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan = 1:20) til å gi 18,5 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.99 (s, 3H), 7.93 (d, 1H), 8.14 (d, 1H).

Referanseeksempel 12

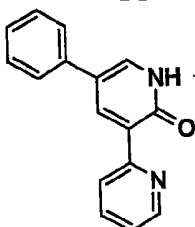
3-(2-pyridyl)-5-brom-2-metoksyppridin



100 ml av en dimetylformamidoppløsning inneholdende 6,3 g 3,5-dibrom-2-metoksyppridin og 8,1 g 2-tributylstannylpyridin ble innlemmet med 1,0 g tetrakis(trifenylfosfin)-palladium etterfulgt av omrøring ved 120°C i 2 timer i en nitrogen-atmosfære. Etter at blandingen fikk vende tilbake til romtemperatur, ble løsningsmiddelet avdampet og resten ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med vann og saltvann og deretter tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan = 3:1) til å gi 2,8 g av tittelforbindelsen som et blekgult pulver. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.02 (s, 3H), 7.31 (dd, 1H), 7.80 (dt, 1H), 8.02 (ddd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.71-8.74 (m, 1H).

Referanseeksempel 13

3-(2-pyridyl)-5-fenyl-2-(1H)-pyridon



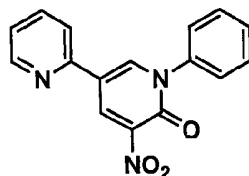
En blanding av 1,0 g 3-(2-pyridyl)-5-brom-2-metoksyppyridin, 0,9 g fenylborsyre, 0,3 g diklorbistrifenyلفosfin-palladium og 2 ml trietylamin ble omrørt ved 120°C i 1,5 timer i 30 ml xylen i en nitrogenatmosfære. Blandingen fikk vende tilbake
 5 til romtemperatur, den ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann og saltvann og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble innlemmet med 47% hydrobromsyre og oppvarmet ved 70°C i 1 time. Reaksjons-
 oppløsningen ble isavkjølt, fortynnet med vann og
 10 nøytralisert med kaliumkarbonat. De oppnådde presipitater ble samlet ved filtrering, vasket med vann og eter og deretter lufttørket til å gi 0,5 g av tittelforbindelsen som et blekgult pulver.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 7.30-7.37(m, 2H), 7.43(dd, 2H), 7.62(d, 2H), 7.82-7.90(m, 1H), 7.87(d, 1H), 8.64-8.69(m, 2H), 8.57(d, 1H), 12.30(brs, 1H).

Referanseeksempel 14

1-fenyl-3-nitro-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

20



25 (14a) 3-nitro-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

5 g 2-hydroksy-3-nitropyridin, 7,14 g fenylborsyre, 2,6 g kobber(II)acetat, 9,9 ml trietylamin og 5,8 ml pyridin ble tilsatt til 100 ml tetrahydrofuran, etterfulgt av omrøring
 30 over natten. Reaksjonsblandingen ble helt inn i vandig ammoniakk og ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med vann, tørket og konsentrert. Resten ble suspendert i eter og samlet ved filtrering til å gi 4,71 g av tittelforbindelsen.

35 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 6.39(dd, 1H), 7.36-7.40(m, 2H), 7.49-7.54(m, 3H), 7.73(dd, 1H), 8.38(dd, 1H).

(14b) 5-brom-3-nitro-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

10 ml av en dimetylformamidoppløsning inneholdende 1 g 3-nitro-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble innlemmet med 988 mg N-bromsuccinimid, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur over natten. Videre ble blandingen omrørt ved 50°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble helt inn i isvann og de oppnådde presipitater ble samlet ved filtrering til å gi 1,27 g av tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.36-7.39 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

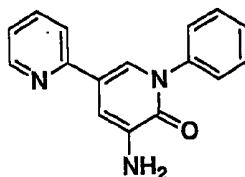
(14c) 3-nitro-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

1,27 g 5-brom-3-nitro-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on, 2,38 g 2-tri-n-butylstannylpyridin og 248 mg tetrakis(trifenylfosfin)palladium ble tilsatt til 20 ml xylen etterfulgt av omrøring ved 120°C over natten i en nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble renset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan-system) til å gi 638 mg av tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.28 (ddd, 1H), 7.45-7.63 (m, 6H), 7.80 (dt, 1H), 8.61 (ddd, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.03 (d, 1H).

Referanseeksempel 15

3-amino-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

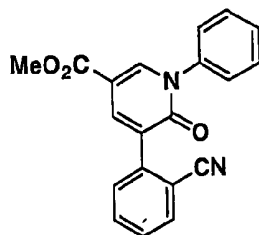


100 mg 10% palladium-karbon ble tilsatt til 20 ml av en etanoloppløsning inneholdende 546 mg 3-nitro-1-fenyl-5-(pyridin-2-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on, etterfulgt av omrøring over natten i en hydrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom silikagel og konsentrert til å gi 411 mg av tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.36-4.42 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.44-7.54 (m, 6H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (dt, 1H), 8.57-8.60 (m, 1H).

Referanseeksempel 16

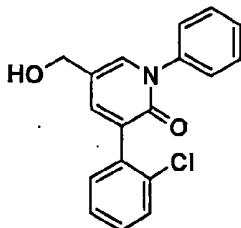
3-(2-cyanofenyl)-5-(metoksykarbonyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on



6 g metyl-5-brom-6-hydroksynikotinat syntetisert ved hjelp av en kjent metode fra 6-hydroksynikotinsyre og 6,3 g fenylborsyre ble oppløst i 200 ml tetrahydrofuran. Til blandingen ble det tilsatt 939 mg kobberacetat og 1 ml pyridin, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 3 netter. Vandig ammoniakk ble tilsatt reaksjonsoppløsningen og oppløsningen ble ekstrahert med kloroform. Det organiske lag ble vasket med saltvann og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten oppnådd som et faststoff ble vasket med dietyleter til å gi 7,35 g 3-brom-5-(metoksykarbonyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on som hvite krystaller. 5 g av produktet ble oppløst i 100 ml dimetylformamid etterfulgt av tilsetning av 4,6 g 2-(2-cyanofenyl)-1,3,2-dioksaborinat, 7,9 g cesiumkarbonat og 375 mg tetrakistrifenylfosfin-palladium, og omrørt ved 140°C i 1 time i en nitrogenatmosfære. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen helt inn i vann og ekstrahert med etylacetat. Deretter ble ekstrakten vasket påfølgende med vann og saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (heksan/-etylacetatsystem) til å gi 3,23 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.89 (s, 3H), 7.42-7.55 (m, 6H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.35 (d, 1H).

Referanseeksempel 17

3-(2-klorfenyl)-5-hydroksymetyl-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on



5

36 mg 3-(2-klorfenyl)-5-metoksykarbonyl-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on syntetisert ved hjelp av metoden i referanseeksempel 3 fra 3-brom-5-metoksykarbonyl-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on og 2-klorborsyre, ble oppløst i 20 ml toluen. Etter avkjøling til -78°C , ble 0,1 ml diisobutylaluminumhydrid (1,5 M tetrahydrofuranoppløsning) tilsatt dråpevis dertil. Under oppvarming fra -78°C til romtemperatur ble blandingen omrørt over natten. Deretter ble 1 N saltsyre tilsatt dertil etterfulgt av omrøring. Blandingen ble nøytralisert med en vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat og deretter ekstrahert med etylacetat. Deretter ble ekstrakten vasket påfølgende med vann og saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet og resten ble rensset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetatsystem), til å gi 12 mg av tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.48 (s, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.37-7.51 (m, 8H).

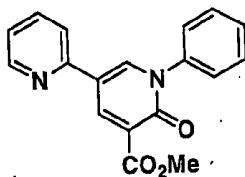
25

ESI-Masse; 312 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

Referanseeksempel 18

3-metoksykarbonyl-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

30



35

4,5 g metyl-5-brom-2-hydroksynikotinat syntetisert ved hjelp av en kjent metode fra 2-hydroksynikotinsyre, og 4,7 g fenylborsyre ble oppløst i 200 ml tetrahydrofuran. Til blandingen ble det tilsatt 705 mg kobberacetat og 1 ml

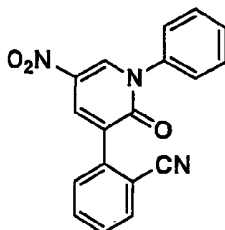
pyridin etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 3 netter i en luftstrøm. Vandig ammoniakk ble tilsatt til reaksjonsoppløsningen og oppløsningen ble ekstrahert med kloroform. Det organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten oppnådd som et faststoff ble vasket med dietyleter for å oppnå 3,59 g 5-brom-3-metoksykarbonyl-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on som hvite krystaller. 3,2 g av produktet ble oppløst i 100 ml dimetylformamid hvortil 7,7 g tri-N-butyl-

(2-pyridyl)tinn [CAS No.59020-10-9] og 240 mg tetrakis-trifenylfosfin-palladium ble tilsatt etterfulgt av omrøring ved 110°C i 3 timer i en nitrogenatmosfære. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsoppløsningen helt inn i vann, og ekstrahert med etylacetat. Deretter ble ekstrakten vasket påfølgende med vann og saltvann, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og deretter filtrert gjennom NH-silikagel og silikagel. Deretter ble filtratet avdampet og de oppnådde presipitater ble vasket med eter og heksan og tørket til å gi 1,59 g av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 3.95 (s, 3H), 7.22 (ddd, 1H), 7.42-7.54 (m, 5H), 7.62 (dt, 1H), 7.76 (td, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.58 (ddd, 1H), 8.85 (d, 1H).

Referanseeksempel 19

3-(2-cyanofenyl)-5-nitro-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on



(19a) 5-nitro-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

5,93 g av tittelforbindelsen ble oppnådd i overensstemmelse med metoden anvendt i referanseeksempel (14a), fra 5 g 2-hydroksy-5-nitropyridin.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ(ppm) 6.67(d, 1H), 7.39-7.43(m, 2H), 7.53-7.59(m, 3H), 8.18(dd, 1H), 8.68(dd, 1H).

(19b) 3-brom-5-nitro-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

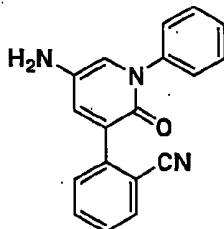
4,72 g av tittelforbindelsen ble oppnådd i overensstemmelse med metoden anvendt for referanseeksempel (14b) fra 5,93 g 5-nitro-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 7.38-7.42(m, 2H), 7.54-7.58(m, 3H), 8.59-8.61(m, 1H), 8.66-8.68(m, 1H).

(19c) 5-nitro-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

758 mg av tittelforbindelsen oppnådd i overensstemmelse med metoden anvendt for referanseeksempel 3 fra 3 g 3-brom-5-nitro-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 7.47-7.63(m, 7H), 7.68(dt, 1H), 7.80(ddd, 1H), 8.38(d, 1H), 8.78(d, 1H).

Referanseeksempel 20**5-amino-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on**

414 mg av tittelforbindelsen ble oppnådd i overensstemmelse med metoden anvendt for referanseeksempel 15, fra 708 mg 5-nitro-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 6.99(d, 1H), 7.39-7.49(m, 7H), 7.60(dt, 1H), 7.73(d, 1H), 7.75(d, 1H).

Eksempel 1**3-(2-cyanofenyl)-5-(2-nitrofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on**

5-brom-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on (100 mg), 60 mg 2-nitrofenylborsyre og 130 mg cesiumkarbonat ble suspendert i 10 ml dimetylformamid, deretter ble 20 mg tetrakis(trifenylfosfin)-palladium tilsatt og blandingen ble

omrørt ved 120°C i en nitrogenatmosfære i 4 timer. Etter avkjøling ble reaksjonsoppløsningen helt inn i vann, blandingen ble ekstrahert med etylacetat, ekstrakten ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmiddelet ble
 5 avdampet i vakuum og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan-etylacetatsystem) til å gi 35 mg av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.40-7.80 (m, 14H), 7.97 (dd, 1H).

10

Eksempel 2

5-(2-aminofenyl)-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

15 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-nitrofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on (32 mg) ble oppløst i 15 ml etylacetat, 5 mg 10% palladium-karbon (vannholdig substans) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i en hydrogenatmosfære i 15 min. Katalysatoren ble avfiltrert og
 20 løsningsmiddelet ble avdampet i vakuum til å gi 20 mg av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ(ppm) 3.95 (bs, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.80 (dt, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.17 (dt, 1H), 7.41-7.55 (m, 6H), 7.59 (d, 1H), 7.62 (dt, 1H), 7.74-7.82 (m, 2H), 7.88 (d,
 25 1H).

Eksempel 3

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-metylsulfonylaminofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

30

5-(2-aminofenyl)-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on (16 mg) ble oppløst i 10 ml dimetylformamid, deretter ble 0,05 ml trietylamin og 3 dråper metansulfonylchlorid tilsatt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time.
 35 Etylacetat ble tilsatt til reaksjonsoppløsningen, blandingen ble vasket med vann og en mettet saltoppløsning, løsningsmiddelet ble avdampet i vakuum og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan-etylacetatsystem) til å gi 5 mg av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.19 (s, 3H), 6.88-6.95 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.38-7.55 (m, 8H), 7.61 (dt, 1H), 7.69-7.76 (m, 3H), 7.91 (d, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H).

5 Eksempel 4

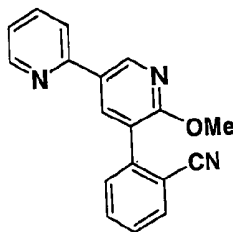
3-(2-klor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

3-jod-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on (200 mg)
 syntetisert ved den samme metode som nevnt i referanse-
 eksempel 6, 130 mg 2-klor-3-pyridylborsyre og 250 mg cesium-
 karbonat ble suspendert i 10 ml dimetylformamid, 40 mg
 tetrakistrifenylfosfin-palladium ble tilsatt og blandingen
 ble omrørt ved 100°C i en nitrogenatmosfære i 3 timer. Etter
 avkjøling ble reaksjonsoppløsningen helt inn i vann,
 blandingen ble ekstrahert med etylacetat, ekstrakten ble
 tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmiddelet ble
 avdampet i vakuum og resten ble renset ved silikagelkolonne-
 kromatografi (heksan/etylacetatsystem) til å gi 143 mg av
 tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.20-7.24 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.44-7.59 (m, 6H), 7.75 (dt, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.59-9.62 (m, 1H).

25 Eksempel 5

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-2-metoksyppridin



30

Tetrakistrifenylfosfin-palladium (0,15 g) ble tilsatt til en
 blandet oppløsning av 0,50 g 5-(2-pyridyl)-3-brom-2-
 metoksyppridin, 0,42 g 2-(2-cyanofenyl)-1,3,2-dioxaborinat,
 0,82 g cesiumkarbonat og 20 ml dimetylformamid og blandingen
 ble omrørt ved 140°C i en nitrogenatmosfære i 5 timer. Etter
 avkjøling til romtemperatur ble etylacetat tilsatt dertil,
 blandingen ble vasket med vann og en mettet saltoppløsning og

tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble konsentrert i vakuum og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (etylacetat:heksan = 1:3) til å gi 0,36 g av tittelforbindelsen som et blekgult pulver.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz); δ(ppm) 4.03 (3H, s), 7.24-7.28 (1H, m), 7.46-7.51 (1H, ddd), 7.57 (1H, dd), 7.65-7.69 (1H, ddd), 7.72-7.82 (3H, m), 8.31 (1H, d), 8.66-8.69 (1H, m), 8.83 (1H, d).

Eksempel 6

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-2(1H)-pyridon

Klortrimetylsilan (0,1 ml) ble tilsatt til en suspensjon av 0,20 g 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-2-metoksy-pyridin og 0,12 g natriumjodid i 10 ml acetonitril og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. En mettet natrium-bikarbonatoppløsning ble tilsatt til blandingen etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med vann og en mettet saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble konsentrert i vakuum og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat:heksan = 1:1) til å gi 0,11 g av tittelforbindelsen som et blekgult pulver.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz); δ(ppm) 7.26-7.30 (1H, ddd), 7.55-7.60 (1H, ddd), 7.66 (1H, dd), 7.74-7.79 (1H, ddd), 7.80-7.86 (1H, ddd), 7.89-7.94 (2H, m), 8.28 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.56-8.59 (1H, m).

Eksempel 7

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

En suspensjon av 0,11 g 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-2(1H)-pyridon, 0,12 g fenylborsyre, 0,1 g kobberacetat og 0,3 ml trietylamin i 10 ml metylenklorid ble omrørt ved romtemperatur over natten. Til denne blanding ble det tilsatt 5 ml konsentrert vandig ammoniakk, 10 ml vann og 40 ml etylacetat, og det organiske lag ble separert, vasket med vann og en mettet saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble konsentrert i vakuum og resten

ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etyl-
acetat:heksan = 1:2) til å gi 0,06 g av tittelproduktet som
et blekgult pulver.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz); δ (ppm) 7.29-7.33 (1H, m), 7.48-
5 7.63 (6H, m), 7.71-7.75 (1H, dd), 7.76-7.88 (2H, m), 7.92-
7.95 (1H, m), 8.01 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.58-
8.61 (1H, m).

Eksempel 8

10 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-nitrofenyl)-1,2-
dihydropyridin-2-on

Tittelforbindelsen ble oppnådd på samme måte som i eksempel
7.

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.24-7.28 (m, 1H), 7.49 (dt,
1H), 7.63-7.81 (m, 6H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.31-8.37 (m, 3H),
8.45 (t, 1H), 8.60-8.63 (m, 1H).

Eksempel 9

20 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-aminofenyl)-1,2-
dihydropyridin-2-on

Jernpulver (180 mg) og 342 mg ammoniumklorid ble tilsatt til
en oppløsning av 317 mg 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-
25 nitrofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on i en blanding av 10 ml 2-
propanol og 5 ml vann etterfulgt av oppvarming med tilbakeløp
i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, fordelt i
etylacetat-vann, det organiske lag ble vasket med vann,
tørket og konsentrert og resten ble renset ved silikagel-
30 kolonnekromatografi (etylacetat/heksan-system) til å gi
235 mg av tittelforbindelsen som et blekgult faststoff.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.84 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H),
6.82-6.87 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.45
(td, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.72-7.80 (m, 3H), 8.29 (s, 2H), 8.56-
35 8.61 (m, 1H)

Eksempel 10

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metylsulfonylamino-
fenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

Trietylamin (0,2 ml) ble tilsatt til en oppløsning av 31 mg 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-aminofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on i 2 ml tetrahydrofuran, 0,1 ml metansulfonsyreklorid ble dryppet deri med isavkjøling og
 5 blandingen ble omrørt i 10 min. Til denne ble det tilsatt 2 ml 2 N natriumhydroksyd, blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 min. og fordelt i etylacetat-vann, det organiske lag ble vasket med vann, tørket og konsentrert og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etyl-
 10 acetat-heksan-system) til å gi 38 mg av tittelforbindelsen som en blekgul amorf substans.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.93(s, 3H), 4.00-4.09 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.61 (dt, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.73-7.78 (m, 3H),
 15 8.27 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H).

Eksempel 11

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metylaminofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

20

Paraformaldehyd (41 mg) og 119 mg triacetoksy-natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 50 mg 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-aminofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on i 3 ml eddiksyre etterfulgt av omrøring
 25 ved romtemperatur i en natt. Til denne blanding ble det tilsatt en vandig oppløsning av natriumbikarbonat, blandingen ble ekstrahert med etylacetat, det organiske lag ble vasket med vann, tørket og konsentrert, og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/heksan-system) til å
 30 gi 11 mg av tittelforbindelsen som et blekgult faststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.00 (s, 3H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.66 (td, 1H), 7.70-7.77 (m, 4H), 8.25 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.58-8.61 (m, 1H).

35

Eksempel 12

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-dimetylaminofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

Paraformaldehyd (41 mg) og 119 mg triacetoksy-natrium-borhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 50 mg 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-aminofenyl)-1,2-dihydro-pyridin-2-on i 3 ml eddiksyre etterfulgt av omrøring ved
 5 romtemperatur i 6 timer. Til denne blanding ble det videre tilsatt 41 mg paraformaldehyd og 119 mg triacetoksy-natrium-borhydrid, og blandingen ble omrørt i en natt, en vandig oppløsning av natriumbikarbonat ble tilsatt dertil, blandingen ble ekstrahert med etylacetat, det organiske lag
 10 ble vasket med vann, tørket og konsentrert og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/heksan-system) til å gi 38 mg av tittelforbindelsen som en blekgul amorf substans.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.99 (s, 6H), 6.77-6.80 (m, 3H),
 15 7.18-7.21 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.71-7.83 (m, 3H), 8.32 (s, 2H), 8.58-8.60 (m, 1H).

Eksempel 13

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-[3-(5-metoksymetyl-2-
 20 oksazolidinon-3-yl)-fenyl]-1,2-dihydropyridin-2-on

Glycidylmetyleter (0,01 ml) og 22 mg magnesiumperjodat ble tilsatt til en oppløsning av 38 mg 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-aminofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on i 6 ml
 25 acetonitril etterfulgt av omrøring ved romtemperatur. Etter 2 timer ble 0,01 ml glycidylmetyleter og 22 mg magnesiumperjodat videre tilsatt dertil og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter omrørt ved 50°C i ytterligere 1 time. Reaksjonsblandingen ble fordelt i
 30 etylacetat-vann, det organiske lag ble vasket med vann, tørket og konsentrert, resten ble oppløst i 6 ml tetrahydrofuran, 32 mg karbonyldiimidazol ble tilsatt dertil og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 2 timer. Denne ble fordelt i etylacetat-vann, det organiske lag ble vasket med
 35 vann, tørket og konsentrert og resten ble renset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi (etylacetat/heksan-system) til å gi 21 mg av tittelforbindelsen som et blekgult faststoff.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 3.43 (s, 3H), 3.64 (dd, 2H), 3.97 (dd, 1H), 4.09 (t, 1H), 4.77 (ddd, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.29 (ddd, 1H), 7.46 (td, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.59-7.79 (m, 7H), 8.30 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.58-8.61 (m, 1H).

5

Eksempel 14

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metoksykarbonylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

10 Tittelforbindelsen ble oppnådd på samme måte som i eksempel 7.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.94 (s, 3H), 7.23 (ddd, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.59-7.68 (m, 4H), 7.73-7.80 (m, 3H), 7.88-7.91 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H).

15

Eksempel 15

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metylaminokarbonylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

20 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metoksykarbonylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on (10 mg) ble tilsatt til 6 ml av en 40% metanolisk oppløsning av metylamin etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i en natt. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert i vakuum til å gi 10 mg av tittelforbindelsen som
25 et blekgult faststoff.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 3.00 (d, 3H), 6.51 (brs, 1H), 7.23 (ddd, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.58-7.68 (m, 4H), 7.73-7.80 (m, 3H), 7.88-7.91 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H).

30

Eksempel 16

3-(2-cyano-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

35 (Rute 1)

3-(2-klor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on (281 mg) ble oppløst i 20 ml dimetylformamid, 170 mg kobbercyanid ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved

130°C i 10 timer. Reaksjonsoppløsningen ble avkjølt til romtemperatur, vandig ammoniakk og etylacetat ble tilsatt, det organiske lag ble fordelt, vasket med vann og tørket over vannfritt natriumsulfat, tørkemiddelet ble avfiltrert, filtratet ble konsentrert i vakuum og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan-etylacetat-system) til å gi 120 mg av tittelforbindelsen som en fargeløs amorf substans.

10 (Rute 2)

3-bromo-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on (2,9 g) syntetisert ved den samme metoden som nevnt i referanse-eksempel 6 ble oppløst i 200 ml xylen, 5 ml

15 bis(tributyl-tinn) og 400 mg tetrakistrifenylfosfin-palladium ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved 140°C i 2 timer. 3-brom-2-cyanopyridin (3,2 g) og 100 mg tetrakistrifenylfosfin-palladium ble tilsatt dertil og blandingen ble omrørt ved 140°C i 2 timer. Tetrakistrifenylfosfin-palladium (1,0 g) og 20 800 mg kobberjodid ble oppdelt i fire og tilsatt hver time, deretter ble 2 g 3-brom-2-cyanopyridin tilsatt dertil og blandingen ble omrørt ved 140°C i en natt. Reaksjonsoppløsningen ble avkjølt til romtemperatur, vann og etylacetat ble tilsatt dertil, det organiske lag ble avdelt, vasket med vann og tørket over vannfritt natriumsulfat, tørkemiddelet ble avfiltrert, filtratet ble konsentrert i 25 vakuum og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan-etylacetat-system) til å gi 1,8 g av tittel-forbindelsen som en fargeløs amorf substans.

30 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.24 (ddd, 1H), 7.47-5.57 (m, 6H), 7.63 (d, 1H), 7.68 (td, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H), 8.69 (dd, 1H).
ESI-Masse; 351 [M⁺ + H]

35 Eksempel 17

3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-metoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

Tittelforbindelsen ble oppnådd på samme måte som i eksempel 4.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.84 (s, 3H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H),
 5 7.46-7.51 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.72 (ddd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.57-8.61 (m, 1H).

Eksempel 18

3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-hydroksyfenyl)-1,2-
 10 dihydropyridin-2-on

3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-metoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on (440 mg) ble oppløst i 5 ml 48% hydrobromsyre og oppvarmet med tilbakeløp i 1 time. Etter at
 15 reaksjonsoppløsningen var avkjølt til romtemperatur, ble den fortynnet med en mettet vandig oppløsning av natriumbi-karbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Tørkemiddelet ble avfiltrert og filtratet ble konsentrert i
 20 vakuum og rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan-etylacetat-system) til å gi 292 mg av tittelforbindelsen.
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.67-6.73 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.26
 25 (d, 1H), 8.57-8.62 (m, 1H).

Eksempel 19

3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-dimetylaminoetoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

30

3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-hydroksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on (82 mg) og 57 mg N,N-dimetylaminoetyl-klorid ble oppløst i 2 ml dimetylformamid, 55 mg kalium-karbonat ble tilsatt dertil ved 60°C og blandingen ble omrørt
 35 i en natt. Reaksjonsoppløsningen ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med en mettet saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Tørkemiddelet ble avfiltrert og filtratet ble konsentrert i vakuum og rensset ved NH silikagelkolonne-

kromatografi (heksan-etylacetat-system) til å gi 27 mg av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.55 (s, 6H), 2.76 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.72 (ddd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.57-8.61 (m, 1H).

Eksempel 20

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-formylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

Tittelforbindelsen ble oppnådd på samme måte som i eksempel 7.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.24 (ddd, 1H), 7.84 (ddd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.75-7.82 (m, 3H), 7.84-7.88 (m, 1H), 8.00 (ddd, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H), 10.08 (s, 1H).

Eksempel 21

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-hydroksymetylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-formylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on (585 mg) ble oppløst i 20 ml metanol, 260 mg natriumborhydrid ble tilsatt med isavkjøling og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i en natt. Reaksjonsoppløsningen ble fortynnet med etylacetat, vasket med en mettet saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Tørkemiddelet ble avfiltrert og filtratet ble konsentrert i vakuum og renset ved NH silikagel-kolonnekromatografi (etylacetat). De oppnådde urene krystaller ble rekrystallisert fra etylacetat-dietyleter til å gi 320 mg av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 4.60 (d, 2H), 5.37 (t, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.59 (ddd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.83 (ddd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.57-8.61 (m, 1H).

Eksempel 22

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-cyanometylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

- 5 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-hydroksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on (53 mg) ble oppløst i 2 ml tetrahydrofuran. Deretter ble 60 μ l trietylamin og 20 μ l metansulfonylchlorid tilsatt dertil med isavkjøling og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer.
- 10 Reaksjonsoppløsningen ble fortynnet med en vandig oppløsning av natriumbikarbonat og ekstrahert med etylacetat og ekstrakten ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Tørkemiddelet ble avfiltrert, filtratet ble konsentrert i vakuum, den oppnådde rest ble oppløst i 1 ml dimetyl-
- 15 sulfoksyd, 3 mg natriumcyanid ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsoppløsningen ble fortynnet med etylacetat, vasket med en vandig oppløsning av natriumbikarbonat og en mettet saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Tørkemiddelet ble avfiltrert,
- 20 filtratet ble konsentrert i vakuum og de oppnådde urene krystaller ble rekrySTALLISERT fra etylacetat-dietyleterheksan til å gi 12 mg av tittelforbindelsen.
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.85 (s, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.41-7.81 (m, 10H), 8.29-8.32 (m, 2H), 8.59-8.62 (m, 1H).
- 25 1H).

De etterfølgende forbindelser ble fremstilt på samme måte som i ovennevnte eksempel 22.

30 **Eksempel 23**

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-acetylaminometylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.04 (s, 3H) 4.47-4.52 (m, 2H), 7.22 (ddd, 1H), 7.37-7.53 (m, 5H), 7.61 (d, 1H), 7.65
- 35 (ddd, 1H), 7.72-7.81 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H).

Eksempel 24

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metylsulfonyl-aminometylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.91 (s, 3H), 4.36 (d, 2H),
 5.00-5.06 (m, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.61 (ddd, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.73-7.79 (m, 3H), 8.28-8.31 (m, 2H), 8.60 (ddd, 1H).

Eksempel 25

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-acetoksymetylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

Til 56 mg 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-hydroksymetylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on ble det tilsatt 1 ml eddiksyreanhydrid og 1 ml pyridin og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i en natt. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert i vakuum og rensset ved NH-silikagelkromatografi (heksan-etylacetat-system) til å gi 30 mg av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.13 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.23 (ddd, 1H), 7.44-7.56 (m, 5H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.73-7.81 (m, 3H), 8.30-8.33 (m, 2H), 8.59-8.62 (m, 1H).

Eksempel 26

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-metyltiofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

Tittelforbindelsen ble oppnådd på samme måte som i eksempel 7.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.53 (s, 3H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.36-8.79 (m, 10H), 8.28-8.32 (m, 2H), 8.59-8.61 (m, 1H).

Eksempel 27

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-metylsulfonylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

En 70% m-klorperbenzosyre (500 mg) ble tilsatt, litt etter litt, i løpet av 2 timer til en oppløsning av 50 mg 3-(2-

cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-metyltiofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on i 4 ml metylenklorid etterfulgt av omrøring med isavkjøling. En mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat ble tilsatt til, blandingen ble fordelt i etylacetat-vann, det organiske lag ble vasket med vann, tørket og konsentrert og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/heksan-system) til å gi 5 mg av tittelforbindelsen som et gult faststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.11 (s, 3H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.50 (dt, 1H), 7.61-7.82 (m, 7H), 8.20 (d, 2H), 8.30-8.33 (m, 2H), 8.60-8.63 (m, 1H).

Eksempel 28

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-formyltiofen-3-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til eksempel 1.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.29 (d, 1H), 7.42-7.57 (m, 6H), 7.65 (dt, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 10.10 (s, 1H).

Eksempel 29

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-dietylaminometyltiofen-3-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

25

En oppløsning av 20 mg 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-formyltiofen-3-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on, 0,1 ml av en 2 M oppløsning av dietylamin i tetrahydrofuran og 0,1 ml eddiksyre i 2 ml tetrahydrofuran ble omrørt ved romtemperatur i 15 min. 20 mg natriumtriacetoksyborhydrid ble tilsatt og blandingen ble omrørt i ytterligere 3 timer. En 2 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd ble tilsatt dertil, blandingen ble ekstrahert med etylacetat og det organiske lag ble vasket med vann og en mettet saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble konsentrert i vakuum og resten ble renset ved NH silikagelkolonnekromatografi til å gi 15 mg av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.38 (t, 6H), 2.99-3.20 (m, 4H), 4.57 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.40-7.58 (m, 8H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.87 (d, 1H).

5 Eksempel 30

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-hydroksymetyltiofen-3-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

Natrium-triacetoksyborhydrid (10 mg) ble tilsatt til en
 10 oppløsning av 10 mg 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-formyltiofen-3-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on i 2 ml tetrahydrofuran og
 blandingen ble omrørt i 1 time. En 10% vandig oppløsning av
 natriumkarbonat ble tilsatt dertil, blandingen ble ekstrahert
 med etylacetat og det organiske lag ble vasket med vann og en
 15 mettet saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat.
 Løsningsmiddelet ble konsentrert i vakuum og resten ble
 renset ved NH silikagelkolonnekromatografi til å gi 8 mg av
 tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.86 (s, 2H), 7.11 (d, 1H),
 20 7.33 (d, 1H), 7.42-7.54 (m, 6H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.91 (d, 1H).

MS (ESI): 385 (MH^+)

Eksempel 31

25 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-benzyl-1,2-dihydropyridin-2-on

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-2(1H)-pyridon (46 mg), 36 mg
 benzylalkohol og 88 mg trifenylfosfin ble oppløst i 2 ml
 30 tetrahydrofuran, 147 mg av en 40% oppløsning av dietylazodikarboksyilat i toluen ble tilsatt med isavkjøling og
 blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time.

Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert i vakuum og renset ved
 silikagelkromatografi (heksan-etylacetat-system) til å gi
 35 12 mg av tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 5.33 (s, 2H), 7.18 (ddd, 1H),
 7.31-7.40 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.64
 (ddd, 1H), 7.68-7.79 (m, 3H), 8.18 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.56-
 8.60 (m, 1H).

Eksempel 32

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

- 5 3-brom-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on
(5,39 g) ble oppløst i 200 ml dimetylformamid, deretter ble
6,42 g cesiumkarbonat, 3,69 g 2-(2'-cyanofenyl)-1,3,2-
dioksoboran og 949 mg tetrakis(trifenylfosfin)-palladium
tilsatt dertil og blandingen ble omrørt ved 120°C i 1 time.
10 Reaksjonsoppløsningen ble avkjølt til romtemperatur, og vann
og etylacetat ble tilsatt dertil, det organiske lag ble
avdelt, vasket med vann og tørket over vannfritt magnesium-
sulfat, tørkemiddelet ble avfiltrert, filtratet ble
konsentrert i vakuum og resten ble renset ved silikagel-
15 kolonnekromatografi (heksan-etylacetat-system) til å gi 4,8 g
av tittelforbindelsen som en fargeløs amorf substans.
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22-7.26 (m, 1H), 7.46-7.52
(m, 2H), 7.62 (dt, 1H), 7.66 (td, 1H), 7.74-7.81 (m, 3H), 7.97
(ddd, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.61 (ddd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.80-8.81
20 (m, 1H).
ESI-Masse; 351 [M⁺ + H]

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved den samme
metode som omtalt i eksempel 1.

25

Eksempel 33

3-(2-pyridyl)-5-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 7.35-7.40 (1H, m), 7.49-
30 7.64 (5H, m), 7.77-7.81 (2H, m), 7.86 (1H, dt), 7.96 (1H, d),
8.22 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.66-8.71 (2H, m).

Eksempel 34

3-(2-cyanofenyl)-5-(3-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.38 (dd, 1H), 7.45-7.58 (m,
35 6H), 7.65 (ddd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.77-7.86 (m, 3H), 7.94
(d, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H).

Eksempel 35

3-(2-cyanofenyl)-5-(4-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.44 (dd, 2H), 7.46-7.58 (m, 6H), 7.66 (ddd, 1H), 7.81 (dd, 2H), 7.84 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.66 (dd, 2H).

Eksempel 36

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.26-7.59 (m, 7H), 7.62-7.72 (m, 3H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H).
ESI-Masse; 374 [M⁺+H]

Eksempel 37

3,5-difenyl-1-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 7.36-7.40 (3H, m), 7.41-7.47 (4H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.74-7.78 (2H, m), 7.84-7.90 (2H, m), 7.98-8.01 (1H, m), 8.11 (1H, d), 8.61-8.63 (1H, m).

Eksempel 38

3-fenyl-5-(2-cyanofenyl)-1-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 7.34-7.40 (2H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.53 (2H, dd), 7.67 (1H, dt), 7.75-7.81 (2H, m), 7.83 (1H, d), 7.88 (1H, dt), 8.02 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.59-8.62 (1H, m).

Eksempel 39

3-(2-cyanofenyl)-5-fenyl-1-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 7.33-7.40 (2H, m), 7.41-7.50 (3H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.65 (1H, dt), 7.75 (1H, dd), 7.80 (1H, dd), 7.88 (1H, dt), 7.96 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.60-8.64 (1H, m).

Eksempel 40

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-cyanofenyl)-1-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 7.36-7.40 (1H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.75-7.80 (3H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 8.05-8.09 (1H, m), 8.34 (1H, d), 8.59-8.62 (1H, m).

5

Eksempel 41

3-(2-cyanofenyl)-1,5-difenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.32-7.37 (m, 1H), 7.41-7.56 (m, 10H), 7.63 (td, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.98 (d, 1H).

10

ESI-Masse; 349 [M⁺ + H]

Eksempel 42

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-metoksyfenyl)-1-fenyl-1,2-

15 dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.88 (s, 3H), 6.95-7.04 (m, 3H), 7.29-7.54 (m, 7H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.95 (d, 1H).

20 **Eksempel 43**

3-(2-cyanofenyl)-5-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-fenyl-1,2-

dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.92 (d, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.40-7.59 (m, 6H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.97 (d, 1H).

25

Eksempel 44

3-(2-cyanofenyl)-5-(tiofen-3-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-

30 2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.24 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.43-7.56 (m, 6H), 7.63 (dt, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.96 (d, 1H).

35 **Eksempel 45**

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-fluorfenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.16 (ddd, 1H), 7.23 (dt, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.42-7.54 (m, 6H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.74-7.81 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H).

5 **Eksempel 46**

3-(2-cyanofenyl)-5-(tiofen-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.07 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.43-7.56 (m, 6H), 7.64 (dt, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.93 (d, 1H).

Eksempel 47

3-(2-cyanofenyl)-5-fenyl-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 7.32-7.39 (1H, m), 7.41-7.47 (2H, m), 7.52-7.65 (2H, m), 7.73-7.80 (4H, m), 7.94 (1H, d), 8.06-8.11 (1H, m), 8.20 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.68 (1H, dd), 8.83 (1H, d).

20 **Eksempel 48**

3-(2-cyanofenyl)-5-(3-furyl)-1-(fenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.55 (dd, 1H), 7.42-7.56 (m, 7H), 7.58 (d, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.82 (d, 1H).

Eksempel 49

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-furyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.12-7.24 (m, 2H), 7.42-7.55 (m, 6H), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.74-7.77 (m, 2H).

Eksempel 50

3-(2-cyanofenyl)-5-(2,4-dimetoksyppirimidin-5-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

35 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.42-7.57 (m, 5H), 7.60-7.70 (m, 3H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.29 (s, 1H).

Eksempel 51

3-(2-cyanofenyl)-5-(3-metoksy-pyridin-5-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.92 (s, 3H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.44-7.58 (m, 6H), 7.65 (ddd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.77-7.84 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.28-8.33 (m, 1H), 8.36-8.40 (m, 1H).

Eksempel 52

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-metoksyfenyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 3.89 (s, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.03-7.08 (ddd, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.46-7.51 (ddd, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.77-7.80 (dd, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.47-8.52 (d, 1H), 8.75-8.80 (m, 1H), 8.96 (brs, 1H).

Eksempel 53

3-(2-cyanofenyl)-5-[2-metoksy-5-(2-cyanofenyl)fenyl]-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 3.97 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 3H), 7.62-7.68 (ddd, 2H), 7.70-7.80 (m, 5H), 8.03 (d, 1H), 8.32-8.38 (m, 1H), 8.71-8.76 (m, 1H), 8.93 (brs, 1H).

Eksempel 54

3-(2-cyanofenyl)-5-(3-metyl-2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.56 (s, 3H), 7.42-7.70 (m, 10H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.89-7.93 (m, 1H), 8.46-8.54 (m, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved den samme metode som omtalt i eksempel 4.

Eksempel 55

3-(2-metoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz); δ (ppm) 3.76 (3H, s), 7.00 (1H, dt), 7.09 (1H, d), 7.25-7.40 (3H, m), 7.46-7.60 (4H, m), 7.76-7.84 (2H, m), 7.94 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.55-8.58 (1H, m).

5

Eksempel 56

3-(2-metoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); δ (ppm) 3.82 (3H, s), 6.97-7.05 (2H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.36 (1H, dt), 7.44 (1H, dd), 7.50-7.66 (2H, m), 7.74-7.90 (1H, m), 8.02-8.08 (1H, m), 8.18-8.45 (2H, m), 8.58-8.64 (1H, m).

10

Eksempel 57

15 3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); δ (ppm) 6.76-6.81 (2H, m), 6.86-6.91 (1H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.26-7.75 (5H, m), 7.61 (1H, d), 7.78-7.86 (1H, m), 8.11 (1H, d), 8.41 (1H, brs), 8.60-8.64 (1H, m).

20

Eksempel 58

3-(2-metoksykarbonylfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz); δ (ppm) 3.65 (3H, s), 7.28-7.32 (1H, m), 7.47-7.71 (8H, m), 7.78-7.86 (2H, m), 8.01-8.20 (1H, m), 8.33 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.58-8.60 (1H, m).

25

Eksempel 59

3-(2-metylaminokarbonylfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

30

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz); δ (ppm) 2.65 (3H, d), 7.26-7.31 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.46-7.53 (5H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 7.96 (1H, d), 8.06-8.12 (1H, m), 8.22 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.57-8.60 (1H, m).

35

Eksempel 60

3-(2-tolyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz); δ (ppm) 2.24 (3H, s), 7.22-7.34 (4H, m), 7.47-7.60 (6H, m), 7.78-7.84 (1H, m), 7.99 (1H, d), 8.21-8.24 (1H, m), 8.44-8.47 (1H, m), 8.55-8.59 (1H, m).

5 **Eksempel 61**

3-fenyl-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz); δ (ppm) 7.28-7.32 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.41-7.47 (2H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.56-7.60 (3H, m), 7.76-7.86 (3H, m), 8.02 (1H, dd), 8.42 (1H, d), 8.44
10 (1H, d), 8.58-8.61 (1H, m).

Eksempel 62

3-(2-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz); δ (ppm) 7.29-7.40 (2H, m), 7.50-
15 7.63 (5H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 7.99 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.62-8.66 (1H, m), 8.70-8.74 (1H, m), 9.31 (1H, d).

Eksempel 63

20 3-(3-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); δ (ppm) 7.24 (ddd, 1H), 7.46-7.66 (m, 8H), 7.78 (td, 1H), 8.10 (dt, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.61-8.63 (m, 1H).

25

Eksempel 64

3-(4-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); δ (ppm) 7.22-7.26 (m, 1H), 7.47-7.60
30 (m, 6H), 7.70-7.78 (m, 3H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.61-8.63 (m, 1H).

Eksempel 65

3-(3-Klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

35 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); δ (ppm) 7.21-7.36 (m, 3H), 7.47-7.76 (m, 5H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.84-7.87 (m, 1H), ~~(m, 1H), (m, 1H)~~ 8.23-8.26 (m, 2H), 8.60-8.63 (m, 1H).

ESI-Masse; 359 [M⁺ + H]

Eksempel 66

3-(4-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); δ (ppm) 7.22 (ddd, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.44-7.60 (m, 5H), 7.72-7.80 (m, 3H), 8.12-8.16 (m, 1H),
 5 8.21-8.25 (m, 2H), 8.62 (ddd, 1H).

ESI-Masse; 359 [M⁺ + H]

Eksempel 67

3-(3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); δ (ppm) 7.22-7.52 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.45-7.57 (m, 5H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.56 (td, 1H), 8.24-8.27 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.61-8.63 (m, 1H), 8.95-8.96 (m, 1H).

ESI-Masse; 326 [M⁺ + H]

15

Eksempel 68

3-(2-aminokarbonyl-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); δ (ppm) 5.46 (brs, 1H), 7.19 (ddd, 1H),
 20 7.39-7.53 (m, 6H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.58 (brs, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.59 (ddd, 1H).

Eksempel 69

25 3-(3-metoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); δ (ppm) 3.84 (s, 3H), 6.92 (ddd, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.42-7.55 (m, 6H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.73 (td, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.60
 30 (ddd, 1H).

ESI-Masse; 355 [M⁺ + H]

Eksempel 70

3-(4-metoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-

35 2-on

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); δ (ppm) 3.85 (s, 3H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.20 (ddd, 1H), 7.42-7.55 (m, 5H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.77-7.81 (m, 2H), 8.18-8.20 (m, 2H), 8.59-8.20 (m, 1H).

ESI-Masse; 355 [M^+ + H]

Eksempel 71

3-(2-fluorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm) 7.13-7.22 (m, 3H), 7.31-7.59 (m, 7H), 7.66 (td, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.58-8.60 (m, 1H).

Eksempel 72

3-(3-fluorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm) 7.03-7.08 (m, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.35-7.63 (m, 9H), 7.74 (td, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H).

Eksempel 73

3-(4-fluorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm) 7.08-7.14 (m, 2H), 7.21 (ddd, 1H), 7.44-7.60 (m, 6H), 7.74 (td, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.60-8.62 (m, 1H).

Eksempel 74

3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm) 3.84 (s, 3H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.57-8.62 (m, 1H).

Eksempel 75

3-(2,4-dimetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm) 3.93 (s, 6H), 6.93 (d, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.41-7.57 (m, 6H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.60-8.62 (m, 1H).

ESI-Masse; 385 [M^+ + H]

Eksempel 76

3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); δ (ppm) 7.20-7.28 (m, 2H), 7.44-7.56 (m, 5H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.75 (td, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.26 (ddd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.34 (t, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H)
ESI-Masse; 344 [M⁺ + H]

Eksempel 77

3-(2-metoksy-5-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); δ (ppm) 3.98 (s, 3H), 6.80 (d, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.44-7.59 (m, 6H), 7.72-7.77 (m, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H).
ESI-Masse; 356 [M⁺ + H]

Eksempel 78

3-(3-cyano-2-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) 7.30-7.34 (ddd, 1H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 4H), 7.62-7.66 (dd, 1H), 7.82-7.87 (ddd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.39-8.43 (dd, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.94-8.96 (dd, 1H).

Eksempel 79

3-(3-cyano-2-pyridyl)-5-fenyl-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) 7.33-7.38 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 8.07-8.11 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.68-8.71 (m, 1H), 8.82-8.84 (m, 1H), 8.93-8.86 (m, 1H).

Eksempel 80

3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz); δ (ppm) 3.85 (s, 3H), 6.99-7.10 (m, 3H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.76

(ddd, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.23-8.32 (m, 2H), 8.32-8.37 (m, 1H), 8.58-8.64 (m, 1H).

Eksempel 81

5 3-(2-metoksy-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm) 3.98 (s, 3H), 6.96 (dd, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.44-7.59 (m, 6H), 7.74 (dt, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.25-8.28 (m, 2H), 8.58-8.61 (m, 1H).

10

Eksempel 82

3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm) 7.18-7.30 (m, 4H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 8.20-8.27 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.31-8.35 (m, 1H), 8.59-8.64 (m, 1H).

15

Eksempel 83

20 3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-(pyrimidin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm) 7.25-7.32 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.79 (ddd, 1H), 8.16-8.22 (m, 1H), 8.24-8.27 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.61-8.64 (m, 1H), 9.01 (s, 2H), 9.32 (s, 1H).

25

Eksempel 84

3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-metyltiofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm) 2.53 (s, 3H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 4H), 7.57 (d, 1H), 7.75 (td, 1H), 8.19-8.27 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.33 (t, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H).

30

ESI-Masse; 390 [M^+ + H]

Eksempel 85

35 3-(2-pyridon-5-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm) 6.67 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.45-7.59 (m, 6H), 7.75 (td, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.62 (m, 1H).

ESI-Masse; 342 [M^+ + H]

Eksempel 86

3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-metoksy-5-pyridyl)-
 5 1,2-dihydropyridin-2-on
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm) 4.00 (s, 3H), 6.88 (dd, 1H),
 7.22-7.29 (m, 2H), 7.44-7.79 (m, 5H), 8.20-8.24 (m, 1H),
 8.27-8.29 (m, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H), 8.61 (ddd, 1H).

10 Eksempel 87

3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-fenyl-1-(3-pyridyl)-1,2-
 dihydropyridin-2-on
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ (ppm) 7.31-7.37 (m, 1H), 7.41-7.48
 (m, 2H), 7.52-7.66 (m, 2H), 7.71-7.76 (m, 2H), 8.06-8.10 (m,
 15 1H), 8.16-8.28 (m, 4H), 8.66-8.70 (m, 1H), 8.80-8.82 (m, 1H).

Eksempel 88

3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-fluorfenyl)-1,2-
 dihydropyridin-2-on
 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm) 7.17-7.33 (m, 5H), 7.48-7.55
 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 8.20-8.27 (m,
 2H), 8.29 (d, 1H), 8.32-8.35 (m, 1H), 8.59-8.63 (m, 1H).

Eksempel 89

25 3-(2-dimetyl-amino-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-
 dihydropyridin-2-on
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 1.70 (s, 6H), 7.19 (ddd, 1H),
 7.41-7.60 (m, 7H), 7.71 (td, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.08 (d, 1H),
 8.21 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.58-8.60 (m, 1H).
 30 ESI-Masse; 369 [M^+ + H]

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved den samme
 metode som omtalt i eksempel 7.

35 Eksempel 90

3,5-difenyl-1-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.33-7.40 (3H, m), 7.41-7.47
 (4H, m), 7.54 (2H, dd), 7.76 (2H, dd), 7.86-7.90 (2H, m), 7.99
 (1H, ddd), 8.11 (1H, d), 8.61-8.64 (1H, m).

Eksempel 91

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.18-7.25 (m, 3H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.72-7.81 (m, 3H), 8.27-8.33 (m, 2H), 8.58-8.63 (m, 1H).

Eksempel 92

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-fluorfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.15-7.25 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.72-7.82 (m, 3H), 8.28-8.33 (m, 2H), 8.57-8.63 (m, 1H).

Eksempel 93

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-cyanofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.23-7.26 (m, 1H), 7.49 (dt, 1H), 7.61-7.86 (m, 9H), 7.28-8.30 (m, 2H), 8.60-8.62 (m, 1H).

Eksempel 94

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-cyanofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.23-7.26 (m, 1H), 7.49 (dt, 1H), 7.61-7.89 (m, 9H), 8.30 (s, 2H), 8.60-8.62 (m, 1H).

Eksempel 95

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-metoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.86 (s, 3H), 7.02 (d, 2H), 7.21 (ddd, 1H), 7.42-7.80 (m, 8H), 8.29 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.58-8.60 (m, 1H).

Eksempel 96

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.85 (s, 3H), 6.95-7.03 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.41-7.81 (m, 7H), 8.31 (s, 2H), 8.59-8.61 (m, 1H).

Eksempel 97

3-fenyl-5-(2-pyridyl)-1-(3-fluorfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.15-7.24 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 8.20-8.23 (m, 2H), 8.59-8.63 (m, 1H).

Eksempel 98

3-fenyl-5-(2-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.18-7.24 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 8.19-8.23 (m, 2H), 8.59-8.62 (m, 1H).

Eksempel 99

3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.16-7.24 (m, 3H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.58-8.62 (m, 1H).

Eksempel 100

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-formylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22-7.27 (m, 1H), 7.48 (ddd, 1H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.72-7.82 (m, 5H), 8.03-8.09 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.58-8.62 (m, 1H), 10.10 (s, 1H).

Eksempel 101

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-formylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.20-7.25 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.61-7.70 (m, 3H), 7.73-7.83 (m, 4H), 8.06 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.57-8.60 (m, 1H), 10.05 (s, 1H).

Eksempel 102

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-klorfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.21-7.25 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 4H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.73-7.81 (m, 3H), 8.27-8.31 (m, 2H), 8.58-8.62 (m, 1H).

Eksempel 103

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-tolyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.43 (s, 3H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.72-7.81 (m, 3H), 8.31 (s, 2H), 8.58-8.61 (m, 1H).

Eksempel 104

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-trifluormetylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22-7.25 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.61-7.82 (m, 9H), 8.31 (s, 2H), 8.59-8.62 (m, 1H).

Eksempel 105

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(tiofen-3-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22-7.25 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.59-7.67 (m, 3H), 7.74-7.80 (m, 3H), 8.27 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.60-8.62 (m, 1H).

Eksempel 106

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-furyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.83-6.86 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.48 (ddd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.73-7.82 (m, 3H), 8.21 (d, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.61-8.65 (m, 1H).

Eksempel 107

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-tolyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.41 (s, 3H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.71-7.80 (m, 3H), 8.29 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.58-8.60 (m, 1H).

5 **Eksempel 108**

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-trifluormetylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22-7.25 (m, 1H), 7.48 (td, 1H), 7.61-7.82 (m, 9H), 8.30 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H).

Eksempel 109

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-metoksypyridyn-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.00 (s, 3H), 6.88 (d, 1H), 7.23 (ddd, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.73-7.82 (m, 4H), 8.28-8.31 (m, 3H), 8.60 (ddd, 1H).
ESI-Masse; 381 [M^+ + H]

20 **Eksempel 110**

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-cyanofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.26-7.35 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.72-7.85 (m, 5H), 8.51 (d, 1H),
25 8.68-8.72 (m, 1H), 8.77 (d, 1H).

Eksempel 111

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(pyrimidin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.24-7.32 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.61-7.72 (m, 2H), 7.73-7.85 (m, 3H), 8.31 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.60-8.65 (m, 1H), 9.04 (s, 2H), 9.32 (s, 1H).

Eksempel 112

35 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-5-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.01-2.07 (m, 4H), 3.49-3.52 (m, 4H), 6.44 (dd, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.45 (td, 1H), 7.58-

7.67 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 7.76-7.88 (m, 2H), 8.23 (dd, 1H), 8.28 (dd, 2H), 8.59 (ddd, 1H).

ESI-Masse; 420 [M⁺ + H]

5 **Eksempel 113**

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-pyridin-5-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.57 (t, 4H),

3.57 (s, 2H), 3.63 (t, 4H), 6.70 (d, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.25-
10 7.38 (m, 5H), 7.45 (td, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.63 (td, 1H),
7.68 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.75-7.79 (m, 2H), 8.26-8.29 (m,
3H), 8.58-8.60 (m, 1H).

Eksempel 114

15 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-benzyloksyetoksypyridin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.84-3.87 (m, 2H), 4.55-4.58 (m,
2H), 4.64 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.23 (ddd, 1H), 7.25-7.40
(m, 5H), 7.47 (td, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.74-

20 7.82 (m, 4H), 8.27 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.59-
8.61 (m, 1H).

ESI-Masse; 501 [M⁺ + H]

Eksempel 115

25 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-benzyloksymetylpyridin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.64 (s, 2H), 4.66 (s, 2H),
7.23-7.26 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 7.48 (td, 1H), 7.61
(d, 1H), 7.68 (td, 1H), 7.74-7.81 (m, 3H), 7.95-7.98 (m, 1H),

30 8.29 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.72 (d,
1H).

ESI-Masse; 471 [M⁺ + H]

Eksempel 116

35 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-etylthiopyridin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.41 (t, 3H), 3.23 (q, 2H),
7.23 (ddd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.60 (dt, 1H),

7.65 (td, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.74-7.80 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.60 (ddd, 1H).

Eksempel 117

5 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.23-7.26 (m, 1H), 7.49 (td, 1H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.67 (td, 1H), 7.73-7.81 (m, 3H), 8.29 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.61 (ddd, 1H), 8.82 (d, 10 2H).

ESI-Masse; 351 [M⁺ + H]

Eksempel 118

15 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metoksypyridin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.91 (s, 3H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 7.74-7.82 (m, 3H), 8.30 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.60-8.63 (m, 1H).

Eksempel 119

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-hydroksyetoksypyridin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.04 (brs, 1H), 3.97-4.03 (m, 25 2H), 4.51-4.54 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.74-7.80 (m, 3H), 7.84 (dd, 1H), 8.27-8.30 (m, 3H), 8.61 (ddd, 1H).

ESI-Masse; 411 [M⁺ + H]

Eksempel 120

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-klorpyridin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.23-7.28 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.72-7.81 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.61 (dt, 1H). 35

ESI-Masse; 385 [M⁺ + H]

Eksempel 121

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-pyridin-5-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.37 (s, 3H), 2.54 (t, 4H),
 5 3.66 (t, 4H), 6.73 (d, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.46 (td, 1H),
 7.59 (d, 1H), 7.64 (td, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.72-7.79 (m, 3H),
 8.27-8.29 (m, 3H), 8.58-8.60 (m, 1H).

ESI-Masse; 449 [M⁺ + H]

10 **Eksempel 122**

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-tert-butyldimetylsilyl-oksymetylpipridin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 0.13 (s, 6H), 0.95 (s, 9H),
 4.85 (s, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.45-7.81 (m, 7H), 7.88 (s, 1H),
 15 8.29 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H).

Eksempel 123

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-fluorpyridin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.11 (dd, 1H), 7.25 (ddd, 1H),
 7.42-7.84 (m, 6H), 8.08 (ddd, 1H), 8.30 (t, 2H), 8.41 (dd,
 1H), 8.61 (ddd, 1H).

ESI-Masse; 369 [M⁺ + H]

25 **Eksempel 124**

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-etylpyridin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.36 (t, 3H), 2.91 (q, 2H), 7.23
 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (td, 1H),
 30 7.73-7.80 (m, 3H), 7.86 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.31 (d, 1H),
 8.60 (d, 1H), 8.68 (d, 1H).

ESI-Masse; 379 [M⁺ + H]

Eksempel 125

35 3-fenyl-5-(2-pyridyl)-1-(2-cyanofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz); δ (ppm) 7.24-7.54 (6H, m), 7.62-7.81
 (4H, m), 7.93 (1H, dt), 8.11 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.69-8.72
 (1H, m), 8.89-8.94 (1H, m).

Eksempel 126

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-metoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz); δ (ppm) 3.80 (3H,s), 7.12 (1H,t),
 5 7.24-7.33 (2H,m), 7.44 (1H,dd), 7.49 (1H,dt), 7.59 (1H,dt),
 7.71 (1H,d), 7.75-7.86 (2H,m), 7.90-8.00 (2H,m), 8.42 (1H,d),
 8.47 (1H,d), 8.56-8.60 (1H,m).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved den samme
 10 metode som omtalt i eksempel 32.

Eksempel 127

3-fenyl-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.23 (ddd,1H), 7.36-7.50
 15 (m,4H), 7.60 (td,1H), 7.75 (dd,1H), 7.76-7.80 (m,2H), 7.94
 (ddd,1H), 8.22 (d,1H), 8.24 (d,1H), 8.62 (ddd,1H), 8.71
 (dd,1H), 8.75-8.79 (m,1H).

ESI-Masse; 326 [M⁺ + H]

Eksempel 128

3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.23 (ddd,1H), 7.31-7.36
 (m,2H), 7.41-7.51 (m,3H), 7.56-7.59 (m,1H), 7.75 (td,1H),
 25 7.95 (ddd,1H), 8.15 (d,1H), 8.30 (d,1H), 8.60-8.62 (m,1H),
 8.69 (dd,1H), 8.80 (d,1H).

ESI-Masse; 360 [M⁺ + H]

Eksempel 129

3-(2-metoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.84 (s,3H), 6.98-7.05 (m,2H),
 7.21 (ddd,1H), 7.37 (td,1H), 7.41-7.49 (m,2H), 7.56 (d,1H),
 7.74 (td,1H), 7.94-7.97 (m,1H), 8.13 (d,1H), 8.25 (d,1H),
 35 8.58-8.60 (m,1H), 8.67 (dd,1H), 8.79 (d,1H).

ESI-Masse; 356 [M⁺ + H]

Eksempel 130

3-(2-formyltiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.24-7.28 (m,1H), 7.46-7.52 (m,2H), 7.57 (d,1H), 7.50-7.79 (m,2H), 7.92-7.96 (m,1H), 8.24 (d,1H), 8.30 (d,1H), 8.61-8.63 (m,1H), 8.74 (dd,1H), 8.79 (d,1H), 9.99 (d,1H).

Eksempel 131

3-(2,4-diklorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22-7.25 (m,1H), 7.32 (dd,1H), 7.41-7.61 (m,4H), 7.74-7.79 (m,1H), 7.93-7.96 (m,1H), 8.15 (d,1H), 8.29 (d,1H), 8.59-8.63 (m,1H), 8.69-8.72 (m,1H), 8.79 (d,1H).

ESI-Masse; 394 [M⁺ + H]

Eksempel 132

3-(2-trifluormetylfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22 (ddd,1H), 7.44-7.56 (m,4H), 7.59-7.63 (m,2H), 7.72-7.78 (m,1H), 7.94 (ddd,1H), 8.04 (d,1H), 8.30 (d,1H), 8.59-8.61 (m,1H), 8.69 (dd,1H), 8.78-8.79 (m,1H).

ESI-Masse; 394 [M⁺ + H]

Eksempel 133

3-(tiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.24 (ddd,1H), 7.39 (dd,1H), 7.50 (dd,1H), 7.60-7.63 (m,1H), 7.65 (dd,1H), 7.77 (td,1H), 7.93 (ddd,1H), 8.15 (d,1H), 8.32 (dd,1H), 8.44 (d,1H), 8.62-8.64 (m,1H), 8.72-8.73 (m,1H), 8.77 (d,1H).

ESI-Masse; 332 [M⁺ + H]

Eksempel 134

3-(1-tert-butoksykarbonylpyrrol-2-yl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.47 (s, 9H), 6.25 (t, 1H), 6.36-6.34 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.76 (d, 1H).

ESI-Masse; 415 [M⁺ + H]

Eksempel 135

3-(2,6-dimetylfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.23 (s, 6H), 7.11-7.27 (m, 3H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.65-8.02 (m, 2H), 8.20-8.33 (m, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H), 8.68-8.81 (m, 3H).

ESI-Masse; 354 [M⁺ + H]

Eksempel 136

3-(3-acetylaminofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.08 (s, 3H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.75 (td, 1H), 7.82 (brs, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.89-7.92 (m, 1H), 8.20-8.23 (m, 2H), 8.59-8.61 (m, 1H), 8.69-8.71 (m, 1H), 8.77-8.78 (m, 1H).

ESI-Masse; 383 [M⁺ + H]

Eksempel 137

3-(2-cyanotiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.23-7.26 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.61-7.74 (m, 3H), 7.79 (td, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.60-8.61 (m, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H).

ESI-Masse; 357 [M⁺ + H]

Eksempel 138

3-(2-cyano-6-metoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.82 (s, 3H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.35-7.38 (dd, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.74-7.80

(m, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H), 8.67-8.72 (m, 1H), 8.83 (d, 1H).

Eksempel 139

5 3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.21-7.29 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.19-8.25 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.60-8.63 (m, 1H),
 10 8.70-8.73 (m, 1H), 8.79 (d, 1H).

Den etterfølgende forbindelse ble syntetisert ved den samme metode som omtalt i eksempel 15.

15 Eksempel 140

3-(2-aminokarbonylfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz); δ (ppm) 7.17 (1H, brs), 7.26-7.31 (1H, m), 7.40-7.64 (10H, m), 7.82 (1H, dt), 7.96 (1H, d), 8.21
 20 (1H, d), 8.36 (1H, d), 8.56-8.59 (1H, m).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved den samme metode som omtalt i eksempel 18.

25 Eksempel 141

3-(2-hydroksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz); δ (ppm) 6.87-6.93 (2H, m), 7.22 (1H, dt), 7.30 (1H, ddd), 7.38 (1H, dd), 7.48-7.60 (5H, m), 7.82
 30 (1H, dt), 7.99 (1H, d), 8.41 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.57-8.60 (1H, m), 9.43 (1H, s).

Eksempel 142

3-(2-hydroksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on
 35 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz); δ (ppm) 6.86-6.93 (2H, m), 7.22 (1H, dt), 7.30 (1H, ddd), 7.36-7.44 (3H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.83 (1H, dt), 7.98 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.57-8.60 (1H, m), 9.40 (1H, s).

Eksempel 143

3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-hydroksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.71-6.76 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H), 7.19-7.34 (m, 4H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.58-8.62 (m, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved den samme metode som omtalt i eksempel 19.

Eksempel 144

3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-dimetylaminoetoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.89 (s, 6H), 3.41 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H).

Eksempel 145

3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-dimetylamino-propoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.98 (tt, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.46 (t, 2H), 4.06 (t, 2H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.72 (ddd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.58-8.61 (m, 1H).

Eksempel 146

3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-dimetylamino-propoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.96 (tt, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.44 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.95-7.01 (m, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.58-8.63 (m, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved den samme metode som omtalt i eksempel 21.

Eksempel 147

3-(2-hydroksymetylfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (DMSO-d₆; 400MHz); δ (ppm) 4.46 (2H,d), 5.04 (1H,t),
 7.24-7.60 (10H,m), 7.78-7.84 (1H,m), 7.96-8.00 (1H,m), 8.25
 (1H,d), 8.45 (1H,d), 8.55-8.59 (1H,m).

Eksempel 148

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-hydroksymetylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.81 (t,1H), 4.78 (d,2H), 7.19-7.24 (m,1H), 7.46 (ddd,1H), 7.51-7.55 (m,4H), 7.59-7.66 (m,2H), 7.72-7.80 (m,3H), 8.28-8.32 (m,2H), 8.58-8.61 (m,1H).

Eksempel 149

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-hydroksymetylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.35 (dd,1H), 4.52 (dd,1H), 4.62 (dd,1H), 7.21-7.24 (m,1H), 7.35 (dd,1H), 7.46-7.57 (m,3H), 7.60-7.69 (m,3H), 7.72-7.81 (m,3H), 8.26 (d,1H), 8.36 (d,1H), 8.58-8.62 (m,1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved den samme metode som omtalt i eksempel 22.

Eksempel 150

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-cyanometylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.84 (s,2H), 7.23 (ddd,1H), 7.47 (ddd,1H), 7.49-7.54 (m,2H), 7.55-7.63 (m,3H), 7.65 (ddd,1H), 7.73-7.81 (m,3H), 8.28-8.32 (m,2H), 8.58-8.62 (m,1H).

Eksempel 151

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-cyanometylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.81 (d,1H), 3.91 (d,1H), 7.24 (ddd,1H), 7.39-7.44 (m,1H), 7.46-7.58 (m,3H), 7.62 (d,1H),

7.64-7.71 (m,3H), 7.73-7.81 (m,2H), 8.22 (d,1H), 8.34 (d,1H),
8.59-8.63 (m,1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved den samme
5 metode som omtalt i eksempel 27.

Eksempel 152

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-ethylsulfonylpyridin-5-
yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.36 (t,3H), 3.47 (q,2H),
7.26-7.29 (m,1H), 7.51 (td,1H), 7.63 (d,1H), 7.68 (td,1H),
7.71-7.82 (m,3H), 8.23-8.29 (m,2H), 8.31-8.33 (m,2H), 8.61-
8.63 (m,1H), 8.97-8.98 (m,1H).

ESI-Masse; 443 [M^+ + H]

15

Eksempel 153

3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-methylsulfonylphenyl)-
1,2-dihydropyridin-2-on

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.11 (s,3H), 7.24-7.30 (m,2H),
7.60 (d,1H), 7.75-7.80 (m,3H), 8.12 (t,1H), 8.14 (t,1H),
8.17-8.24 (m,2H), 8.30 (d,1H), 8.35 (t,1H), 8.61-8.63 (m,1H).

ESI-Masse; 422 [M^+ + H]

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved den samme
25 metode som omtalt i eksempel 29.

Eksempel 154

3-(2-dimetylaminometylfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-
dihydropyridin-2-on-dihydroklorid

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz); δ (ppm) 2.06 (6H,s), 3.37 (2H,s),
7.25-7.39 (4H,m), 7.44-7.61 (6H,m), 7.81 (1H,dt), 7.96
(1H,d), 8.24 (1H,d), 8.43 (1H,d), 8.55-8.58 (1H,m).

Eksempel 155

35 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-dimetylaminometylfenyl)-
1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.16 (s,6H), 3.30 (d,1H), 3.46
(d,1H), 7.18-7.23 (m,1H), 7.34-7.38 (m,1H), 7.40-7.49 (m,3H),

7.55-7.66 (m, 3H), 7.70-7.79 (m, 3H), 8.21 (d, 1H), 8.37 (d, 1H),
8.58-8.61 (m, 1H).

Eksempel 156

5 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-dimetylaminometylfenyl)-
1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.28 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 7.22
(ddd, 1H), 7.43-7.49 (m, 5H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.72-7.81
(m, 3H), 8.30 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.58-8.61 (m, 1H).

10

Eksempel 157

3-(2-cyanofenyl)-5-(6-dietylaminometyl-2-pyridyl)-1-fenyl-
1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.49 (6H, t), 3.10-3.33 (4H, m),
15 4.36 (2H, brs), 7.46-7.60 (7H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.79-7.89
(3H, m), 8.28 (1H, d), 8.39 (1H, d).

Den etterfølgende forbindelse ble syntetisert ved den samme
metode som omtalt i eksempel 31.

20

Eksempel 158

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenetyl-1,2-dihydropyridin-
2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.18 (t, 2H), 4.33 (t, 2H), 7.19
25 (ddd, 1H), 7.22-7.34 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 3H),
7.62-7.74 (m, 4H), 7.96 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.56-8.60 (m, 1H).

Eksempel 159

3-(2-cyanofenyl)-1-(2-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-
30 dihydropyridin-2-on

En blanding av 0,05 g 1-(2-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-3-brom-1,2-
dihydropyridin-2-on, 0,04 g 2-(2-cyanofenyl)-1,3,2-
dioksaborinat, 0,02 g tetrakistrifenylfosfin-palladium og
35 0,1 g cesiumkarbonat ble omrørt ved 120°C i en nitrogen-
atmosfære i 2 timer i dimetylformamid. Blandingen ble
fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Det
organiske lag ble vasket med vann og deretter mettet saltvann
og tørket ved hjelp av magnesiumsulfatanhydrid. Løsnings-

middelet ble konsentrert under vakuum, og resten ble rensset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan = 3:1), til å gi 0,04 g av den hvite, pulveraktige tilsiktede forbindelse.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 7.33(dd, 1H), 7.56-7.64(m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.07 (dt, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).

Eksempel 160

1- (2-cyanofenyl) -3- (2-pyridyl) -5-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

5 ml av en dimetylformamidoppløsning inneholdende 0,26 g 3- (2-pyridyl) -5-fenyl-2(1H)-pyridon ble innlemmet med 0,04 g natriumhydrid. Etter 15 min. ble oppløsningen videre tilsatt 0,15 g 2-fluorbenzonitril og 0,10 g kobberjodid og kraftig omrørt ved 100°C i 2 timer. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med vann og deretter med mettet saltvann og tørket over magnesiumsulfatanhydrid. Løsningsmiddelet ble avdestillert under et vakuum. Resten ble rensset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan = 1:2) for å oppnå 0,03 g av den lysegule, pulveraktige tilsiktede forbindelse.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 7.34-7.42 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.70-7.78 (m, 3H), 7.84-7.90 (m, 2H), 7.96 (dt, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.71-8.74 (m, 1H), 8.88 (d, 1H).

Eksempel 161

1-fenyl-3- (1-fenylacetylen-2-yl) -5- (2-pyridyl) -1,2-dihydropyridin-2-on

100 mg 3-brom-1-fenyl-5- (pyridin-2-yl) -1,2-dihydropyridin-2-on, 55 mg fenylacetylen, 1 mg kobber(I)jodid og 4 mg diklorbis(trifenylfosfin)palladium ble tilsatt til et blandet løsningsmiddel av 1,5 ml trietylamin og 1 ml dimetylformamid, og omrørt ved 50°C i en nitrogenatmosfære i en natt. Reaksjonsblandingen ble fordelt inn i etylacetat- og

vannlagene. Det organiske lag ble vasket med vann, tørket og konsentrert, og resten ble renset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan-basert løsningsmiddel) for å oppnå 7 mg av den tilsiktede forbindelse.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ(ppm) 7.22 (dd, 1H), 7.33-7.35 (m, 3H), 7.46-7.60 (m, 8H), 7.75 (dt, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.60 (ddd, 1H).

Eksempel 162

5-(5-acetoksy-pyridin-2-yl)-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

(162a) 3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(tri-n-butylstannyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

15

5,50 g 5-brom-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on, 45,5 g bistributyl-tinn og 907 mg tetrakistrifenylfosfin-palladium ble tilsatt til 60 ml xylen, og blandingen ble omrørt ved 120°C i en nitrogenatmosfære i 40 min.

Reaksjonsblandingen ble renset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan-basert løsningsmiddel) for å oppnå 3,42 g av den tilsiktede forbindelse.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ(ppm) 0.90 (t, 9H), 1.07-1.11 (m, 6H), 1.30-1.39 (m, 6H), 1.52-1.60 (m, 6H), 7.29 (d, 1H), 7.39-7.47 (m, 5H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H).

25

(162b) 5-(5-acetoksy-pyridin-2-yl)-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

3,42 g 3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(tri-n-butylstannyl)-1,2-dihydropyridin-2-on, 1,57 g 5-acetoksy-2-klorpyridin og 352 mg tetrakistrifenylfosfin-palladium ble tilsatt til 40 ml xylen, og blandingen ble omrørt ved 120°C i en nitrogenatmosfære i 8,5 timer. Reaksjonsblandingen ble renset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan-basert løsningsmiddel) for å oppnå 953 mg av den tilsiktede forbindelse.

35

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ(ppm) 2.36 (s, 3H), 7.44-7.56 (m, 6H), 7.62-7.68 (m, 3H), 7.77-7.80 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H).

Eksempel 163

3-(2-cyanofenyl)-5-(5-hydroksypyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

5 953 mg 5-(5-acetoksyppyridin-2-yl)-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on og 192 mg kaliumkarbonat ble tilsatt til 50 ml metanol, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Blandingen ble videre innlemmet med 50 ml metanol og omrørt ved 40°C i 15 min. Reaksjonsblandingen ble
10 fortynnet med etylacetat og filtrert ved silikagel.

Filtratet ble konsentrert under vakuum og vasket med et eter/metanolbasert løsningsmiddel for å oppnå 786 mg av den tilsiktede forbindelse.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 7.19 (dd, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 5H), 7.71 (dd, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.37 (d, 1H).

Eksempel 164

20 3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

63 mg 2-tributyltinn-pyrimidin, fremstilt i overensstemmelse med Tetrahedron 50(1), 275, (1994), 50 mg 5-brom-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on og 5 mg
25 tetrakistrifenylfosfin-palladium ble tilsatt til 2 ml xylen, og blandingen ble omrørt ved 120°C i en nitrogenatmosfære i en natt. Reaksjonsblandingen ble renset ved silikagel-kromatografi (etylacetat/heksan-basert løsningsmiddel) for å
30 oppnå 10 mg av den tilsiktede forbindelse.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.15 (t, 1H), 7.44-7.54 (m, 6H), 7.64 (dt, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.76 (d, 1H).

Eksempel 165

35 3-(2-hydroksypyridin-6-yl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

20 mg 3-(2-metoksypyridin-6-yl)-1-fenyl-5-(pyridin-2-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on tilsettes til 3 ml 5 N saltsyre.

Blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 3 timer hvortil 0,5 ml konsentrert saltsyre ble tilsatt og ble videre omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum og vasket med eter for kvantitativ oppnåelse av den tilsiktede forbindelse.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 6.44 (d, 1H), 7.08 (brs, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.52-7.62 (m, 6H), 8.02-8.06 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.82 (dd, 1H).

Eksempel 166

1-(2-aminobenzotiazol-6-yl)-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

15

150 mg 1-(3-aminofenyl)-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on og 63 mg ammoniumtiocyanat ble tilsatt til 2 ml eddiksyre. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time hvortil 0,022 ml brom ble tilsatt, og ble videre omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fordelt inn i etylacetat- og vannlagene og nøytralisert med 20% vandig oppløsning av kaliumkarbonat. Det organiske laget ble vasket med vann, tørket og konsentrert. Resten ble rensert ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan-basert løsningsmiddel) for å oppnå 58 mg av den tilsiktede forbindelse.

25

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 5.37 (brs, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.41-7.80 (m, 8H), 8.28-9.40 (m, 2H), 8.59-8.61 (m, 1H).

Eksempel 167

1,3-difenyl-4-metyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

30

Den foreliggende forbindelse ble oppnådd, i et utbytte på 27%, i henhold til metoden i referanseeksempler 4, 5 og 6 og eksempel 32 fra 2,5-dibrom-4-metylpyridin.

35

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.10 (s, 3H), 7.27 (ddd, 1H), 7.30-7.51 (m, 12H), 7.76 (ddd, 1H), 8.66-8.70 (m, 1H).

Eksempel 168

1-fenyl-3-[N-(N'-fenylureylenyl)]-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

- 5 50 mg 3-amino-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on og 25 mg fenylisocyanat ble oppløst i 1 ml tetrahydrofuran, og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer og ved 60°C i 2 timer. Reaksjonsoppløsningen fikk stå for avkjøling til romtemperatur og dietyleter ble tilsatt. Den oppnådde
10 krystall ble separert ved filtrering for å oppnå 30 mg av den tilsiktede forbindelse.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.03-7.14 (m, 3H), 7.17-7.33 (m, 4H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.54-8.57 (m, 1H), 8.58 (br
15 s, 1H), 9.00 (d, 1H).

Eksempel 169

3-benzoylamino-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

- 20 30 mg 3-amino-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 1 ml metylenklorid og 1 ml pyridin hvortil 19 mg benzoylklorid ble tilsatt med isavkjøling, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i en natt. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, fortynnet med etylacetat
25 og vasket med en mett vandig oppløsning av natriumbikarbonat. Det organiske lag ble tørket med magnesiumsulfat og renset ved NH silikagelkromatografi (etylacetat). Løsningsmiddelet ble konsentrert og den oppnådde urene krystall ble vasket med etylacetat/heksan for å oppnå 35 mg
30 av den tilsiktede forbindelse.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.23 (ddd, 1H), 7.47-7.60 (m, 8H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.57-8.61 (m, 1H), 9.28 (d, 1H), 9.35 (br s, 1H).

Eksempel 170

3-benzylamino-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

40 mg 3-amino-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on og 10 mg natriumhydrid ble tilsatt til 1 ml toluen hvortil

30 mg benzyklorid ble dråpevis tilsatt ved 70°C. Blandingen ble omrørt i 30 min. og oppvarmet i 1 time med tilbakeløp. Reaksjonsblandingen fikk stå for avkjøling til romtemperatur, ble fortynnet med etylacetat og vasket med vann og en mettet vandig saltoppløsning. Det organiske lag ble tørket over magnesiumsulfat og renset ved NH silikagelkromatografi (etylacetat/heksanbasert løsningsmiddel) for å oppnå 13 mg av den tilsiktede forbindelse.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.48 (d, 2H), 5.60 (br t, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.15 (ddd, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.40-7.56 (m, 9H), 7.66 (ddd, 1H), 8.55-8.58 (m, 1H).

Eksempel 171

3-(2-cyanofenyl)-1-cyklopentyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

2,00 g 3-brom-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on som stamløsningen ble N-alkylert ved den normale metode med 5,94 g bromcyklopentan og 5,50 g kaliumkarbonat, for å oppnå 506 mg 3-brom-1-cyklopentyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on, hvorav 150 mg ble behandlet i overensstemmelse med metoden i eksempel 32 for å oppnå 120 mg av den tilsiktede forbindelse.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.73-2.02 (m, 6H), 2.23-2.35 (m, 2H), 5.37 (kvintett, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.70-7.79 (m, 3H), 8.11 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.59-8.63 (m, 1H).

Eksempel 172

1-{3-[1-(benzyloksykarbonyl)piperidin-4-yl-oksy]fenyl}-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

0,99 g 3-brom-1-(3-hydroksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppnådd i overensstemmelse med metoden i eksempel 18 fra 1,02 g 3-brom-1-(3-metoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on, syntetisert i overensstemmelse med metoden i referanseeksempel 6. Den ble oppløst i 30 ml tetrahydrofuran og 10 ml N,N-dimetylformamid hvortil

1,52 g trifenylfosfin og 1,36 g N-benzyloksykarbonyl-4-piperidinol ble tilsatt, og videre ble 2,52 g av en 40% toluenoppløsning av dietylazodikarboksylat tilsatt dråpevis med avkjøling med is, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i en natt. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under et vakuum og renset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan-basert løsningsmiddel) for å oppnå 0,98 g 1-{3-[N-(benzyloksykarbonyl)piperidin-4-yl-oksy]fenyl}-3-brom-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on hvorfra 0,85 g av den tilsiktede forbindelse ble oppnådd i overensstemmelse med metoden i eksempel 32.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.73-1.87 (m, 2H), 1.88-2.02 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 4.50-4.58 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.60 (ddd, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.72-7.80 (m, 3H), 8.29 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.58-8.61 (m, 1H).

Eksempel 173

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl-1-oksyd)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

1,00 g 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 30 ml kloroform hvortil 0,99 g 60% m-klorperbenzosyre ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Ytterligere 1,00 g 60% m-klorperbenzosyre ble tilsatt til blandingen og blandingen ble omrørt i 3 timer. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 50 ml av en vandig oppløsning av 1 N natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med en mettet vandig saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfatanhydrid og løsningsmiddelet ble avdestillert under et vakuum. Resten ble rekrySTALLISERT fra etylacetat/dietyleter for å oppnå 0,46 g av den tilsiktede forbindelse.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.21-7.27 (m, 1H), 7.36 (dt, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 4H), 7.61 (dd, 1H), 7.63 (dt, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H).

Eksempel 174

3-fenylamino-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

53 mg 3-brom-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on og
 5 23 mg anilin ble oppløst i 10 ml toluen hvortil 2 mg
 palladiumacetat, 7 mg 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen og
 23 mg natrium-tert-butoksyd ble tilsatt, og blandingen ble
 omrørt ved 110°C i en natt. Reaksjonsoppløsningen ble
 avkjølt til romtemperatur, filtrert ved silikagel og vasket
 10 med eter, og filtratet ble destillert under et vakuum for å
 fjerne løsningsmiddelet. Resten ble renset ved silikagel-
 kromatografi (NH silika) (heksan/etylacetat-basert løsnings-
 middel), for å oppnå 47 mg av den tilsiktede forbindelse.
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.06 (tt, 1H), 7.15-7.19 (m,
 15 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.38 (tt, 2H), 7.43-7.56 (m, 5H),
 7.67 (d, 1H), 7.69 (td, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.58 (ddd, 1H).
 ESI-Masse; 340 [M⁺+H]

Eksempel 175

20 3-fenoksy-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

100 mg 3-brom-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on
 og 58 mg fenol ble oppløst i 10 ml dimetylformamid hvortil
 84 mg kaliumkarbonat og 6 mg kobberjodid ble tilsatt, og
 25 blandingen ble omrørt ved 150°C i 5 timer. Reaksjons-
 oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur, hvortil
 ammoniakkvann ble tilsatt, og ekstrahert med etylacetat. Det
 organiske lag ble vasket med mettet saltvann og tørket ved
 hjelp av magnesiumsulfatanhydrid, og løsningsmiddelet ble
 30 avdestillert under et vakuum. Resten ble renset ved
 silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-basert løsnings-
 middel) for å oppnå 66 mg av den tilsiktede forbindelse.
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.13-7.19 (m, 3H), 7.26-7.27
 (m, 2H), 7.36-7.54 (m, 7H), 7.60-7.61 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H),
 35 8.03-8.04 (m, 1H), 8.54-8.57 (m, 1H).
 ESI-Masse; 341 [M⁺+H]

Eksempel 176

3-(1-adamantylamino)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

- 5 27 mg 3-brom-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on og
130 mg 1-adamantylamin ble oppløst i 10 ml dimetylformamid.
Til blandingen ble det tilsatt 20 mg natriumhydrid, etter-
fulgt av omrøring ved 130°C i en nitrogenatmosfære. Etter at
reaksjonsoppløsningen var avkjølt til romtemperatur, ble en
10 mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid og vann tilsatt
dertil etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det
organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over vann-
fritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og
resten ble renset ved silikagelkromatografi (heksan/etyl-
15 acetat-system) til å gi 3 mg av tittelforbindelsen.
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.19-2.29 (m, 16H), 7.06-7.33
(m, 3H), 7.34-7.61 (m, 5H), 7.66-7.69 (m, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H).
ESI-Masse; 398 [M⁺+H]

Eksempel 177

3-[4-(2-cyanofenyl)piperidin-1-yl]-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

- 29 mg 3-brom-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on
25 ble oppløst i 200 mg 1-(2-cyanofenyl)piperazin etterfulgt av
oppvarming ved 130°C i 72 timer. Etter at reaksjons-
oppløsningen var avkjølt til romtemperatur ble vann tilsatt
dertil etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det
organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over
30 vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og
resten ble renset ved silikagelkromatografi (heksan/etyl-
acetat-system) til å gi 8 mg av tittelforbindelsen.
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.20-3.22 (m, 4H), 3.50-3.56
(m, 4H), 7.00-7.13 (m, 3H), 7.32-7.61 (m, 10H), 7.79-7.84
35 (m, 2H).
ESI-Masse; 434 [M⁺+H]

Eksempel 178

3-(1-adamantyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

40 mg 3-brom-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 10 ml tetrahydrofuran. Til blandingen ble det tilsatt 5 mg [1,1-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) og 1,2 mg kobber(I)jodid. Under omrøring av blandingen ved romtemperatur i en nitrogenatmosfære over natten ble 0,4 ml 1-adamantyl-sinkbromid (0,5 M tetrahydrofuranoppløsning) tilsatt dråpevis dertil. Etter omrøring i en nitrogenatmosfære over natten ble vandig ammoniakk tilsatt dertil etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble rensset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetatsystem) til å gi 12 mg av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.44-2.19 (m, 15H), 7.13 (ddd, 1H), 7.31-7.55 (m, 6H), 7.66 (td, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.55-8.58 (m, 1H).
ESI-Masse; 383 [M⁺+H]

Eksempel 179

3-(1,1-diklorheksyl-1-hydroksymetyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

13 mg 3-metoksykarbonyl-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 20 ml tetrahydrofuran etterfulgt av den dråpevise tilsetning av 0,05 ml sykloheksylmagnesiumklorid (2,0 M dietyleteroppløsning) i en nitrogenatmosfære, under isavkjøling og omrøring. Etter at blandingen var omrørt i 3 timer under oppvarming til romtemperatur, ble en mett vandig oppløsning av ammoniumklorid tilsatt dertil etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble rensset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetatsystem) til å gi 8 mg av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 0.89-1.84 (m, 20H), 2.72-2.90 (m, 2H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.25-7.49 (m, 8H), 7.59-7.68 (m, 1H), 8.50-8.54 (m, 1H).

ESI-Masse; 443 [M⁺+H]

Eksempel 180

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

718 mg 3-brom-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 40 ml acetonitril. 383 mg benzylbromid ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved 70°C over natten. Videre ble 383 mg benzylbromid tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved 70°C i 2 netter. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen avdampet. Resten ble oppløst i 30 ml metanol etterfulgt av avkjøling til 0°C under omrøring. 265 mg natriumborhydrid ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring over natten under oppvarming fra 0°C til romtemperatur. Vann ble tilsatt dertil, løsningsmiddelet ble avdampet og deretter ble resten ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 550 mg 3-brom-5-(2-pyridyl)-1-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on. 270 mg av produktet ble oppløst i 20 ml dimetylformamid. 179 mg 2-(2-cyanofenyl)-1,3,2-dioksaborinat, 313 mg cesiumkarbonat og 15 mg tetrakis(trifenylfosfin)-palladium ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved 120°C i en time. Etter avkjøling til romtemperatur ble vann tilsatt dertil etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 174 mg av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.38-2.42 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.43 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 6.05 (t, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.70-7.77 (m, 3H), 8.19 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.60 (dd, 1H).

Eksempel 181

3-(2-cyanofenyl)-5-fenylaminokarbonyl-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

5 41 mg karboksylat oppnådd ved å hydrolysere estergruppen i 3-(2-cyanofenyl)-5-(metoksykarbonyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 5 ml diklormetan. Under isavkjøling ble en oppløsning av 25 mg oksalyklorid i diklormetan tilsatt dråpevis dertil og en katalytisk mengde
10 dimetylformamid ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i en nitrogenatmosfære i en time. Reaksjonsoppløsningen ble avdampet og resten ble oppløst i diklormetan. Oppløsningen ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av 13 mg anilin og 0,03 ml trietylamin i diklormetan under
15 isavkjøling. Etter oppvarming til romtemperatur ble blandingen omrørt i en nitrogenatmosfære i 3 timer. Under isavkjøling ble blandingen helt inn i en mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske lag ble vasket
20 med saltvann og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 11 mg av tittelforbindelsen som hvite krystaller.
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.15 (tt, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.55-7.42 (m, 6H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.65 (td, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.85 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.25 (d, 1H).

Eksempel 182

3-(2-cyanofenyl)-5-(1-fenylbenzimidazol-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

24 mg karboksylat oppnådd ved å hydrolysere estergruppen i 3-(2-cyanofenyl)-5-(metoksykarbonyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 20 ml diklormetan. Under
35 isavkjøling ble en oppløsning av 16 mg oksalyklorid i diklormetan tilsatt dråpevis dertil. En katalytisk mengde dimetylformamid ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i en nitrogenatmosfære i en time. Reaksjonsoppløsningen ble avdampet og resten ble oppløst i diklor-

metan. Oppløsningen ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av 21 mg N-fenyl-1,2-fenylendiamin i diklormetan under isavkjøling. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur etterfulgt av omrøring i en nitrogenatmosfære over natten.

- 5 Diklormetan ble avdampet, 10 ml eddiksyre ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved 100°C i 5 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble eddiksyre avdampet. Under isavkjøling ble resten helt inn i en mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat.
- 10 Det organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 18 mg av tittelforbindelsen som hvite krystaller.
- 15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.19-7.30 (m,4H), 7.33-7.37 (m,1H), 7.39-7.43 (m,4H), 7.44-7.45 (m,1H), 7.46-7.47 (m,1H), 7.55-7.61 (m,3H), 7.61-7.66 (m,2H), 7.68 (d,1H), 7.71 (dd,1H), 7.81-7.84 (m,1H), 7.87 (d,1H).

20 Eksempel 183

3-(2-klorfenyl)-5-(benzotiazol-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

- 19 mg karboksylat oppnådd ved å hydrolysere estergruppen i 3-
- 25 (2-klorfenyl)-5-(metoksykarbonyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on (syntetisert fra 3-brom-5-(metoksykarbonyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on og 2-klorfenylborsyre i overensstemmelse med metoden i referanseeksempel 3) ble oppløst i 20 ml diklormetan. Under isavkjøling ble en oppløsning av 11 mg
- 30 oksalyklorid i diklormetan tilsatt dråpevis dertil og en katalytisk mengde dimetylformamid ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring i romtemperatur i en nitrogenatmosfære i 1 time. Reaksjonsoppløsningen ble avdampet og resten ble oppløst i diklormetan. Oppløsningen ble dråpevis tilsatt til
- 35 en oppløsning av 22 mg 2-aminobenzotiol i diklormetan under isavkjøling. Etter oppvarming til romtemperatur ble diklormetan avdampet. Til resten ble det tilsatt 1 ml polyfosforsyre, etterfulgt av omrøring ved 180°C over natten. Etter avkjøling til romtemperatur, ble reaksjonsblandingen

nøytralisert med 1 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat under isavkjøling og ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over vannfritt

5 magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 4 mg av tittelforbindelsen som hvite krystaller.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.32-7.35 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 4H), 7.51-7.55 (m, 4H), 7.87-7.89 (m, 1H),
10 8.00 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

ESI-Masse; 415 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

Eksempel 184

3-(2-klorfenyl)-5-(benzoksazol-2-yl)-1-fenyl-1,2-
15 dihydropyridin-2-on

19 mg karboksylat oppnådd ved å hydrolysere estergruppen i 3-(2-klorfenyl)-5-(metoksykarbonyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on (syntetisert fra 3-brom-5-(metoksykarbonyl)-1-fenyl-1,2-
20 dihydropyridin-2-on og 2-klorfenylborsyre i overensstemmelse med metoden i referanseeksempel 3) ble oppløst i 20 ml diklormetan. Under isavkjøling ble en oppløsning av 11 mg oksalyklorid i diklormetan tilsatt dråpevis dertil og en katalytisk mengde dimetylformamid ble tilsatt dertil
25 etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i en nitrogen-atmosfære i en time. Reaksjonsoppløsningen ble avdampet og resten ble oppløst i diklormetan. Oppløsningen ble dråpevis tilsatt til en oppløsning av 19 mg 2-aminofenol i diklormetan under isavkjøling. Etter oppvarming til romtemperatur ble
30 diklormetan avdampet. Til resten ble det tilsatt 1 ml polyfosforsyre, etterfulgt av omrøring ved 180°C over natten. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen nøytralisert med 1 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat under
35 isavkjøling. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat og det oppnådde organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (heksan/etyl-

acetat-system) til å gi 3 mg av tittelforbindelsen som hvite krystaller.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.31-7.38 (m, 4H), 7.45-7.57 (m, 8H), 7.69-7.71 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.49 (d, 1H).

5 ESI-Masse; 399 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

Eksempel 185

3-(2-klorfenyl)-5-fenoksymetyl-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

10

24 mg 3-(2-klorfenyl)-5-hydroksymetyl-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 10 ml tetrahydrofuran. 9,4 mg fenol, 33 mg trifenylfosfinpolymer (3 mmol/g harpiks) og 17 mg 1,1'-azobis(N,N-dimetylformamid) ble tilsatt dertil

15

etterfulgt av omrøring ved 60°C over natten. Videre ble 50 mg trifenylfosfin-polymer (3 mmol/g harpiks) og 30 mg 1,1'-azobis(N,N-dimetylformamid) tilsatt etterfulgt av omrøring ved 60°C over natten. Etter avkjøling til romtemperatur ble etylacetat tilsatt dertil og trifenylfosfinpolymeren ble fjernet ved filtrering gjennom Celite. Filtratet ble vasket med vann og 1 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd. Det organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble rensset ved silikagelkromatografi (heksan/etyl-

25

acetat-system) til å gi 12 mg av tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.87 (s, 2H), 6.97 (dd, 2H), 7.01 (dd, 1H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.40-7.51 (m, 7H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.60 (d, 1H).

ESI-Masse; 388 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

30

Eksempel 186

3-(2-cyanofenyl)-5-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

35

99 mg 3-brom-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 10 ml acetonitril. 2 ml metylbenzensulfonat ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved 100°C i 2 netter. Etter avkjøling til romtemperatur ble løsningsmiddelet avdampet. Resten ble oppløst i 10 ml metanol

etterfulgt av avkjøling til 0°C under omrøring. Natriumborhydrid ble tilsatt 5 ganger ved intervaller på 5 timer, 1 g hver gang, etterfulgt av videre omrøring ved 0°C over natten. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet og en mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid ble tilsatt til resten etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 107 mg 3-brom-5-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on. Produktet ble oppløst i 10 ml dimetylformamid. 81 mg 2-(2-cyanofenyl)-1,3,2-dioksaborinat, 142 mg cesiumkarbonat og 7 mg tetrakistrifenylfosfinpalladium ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved 140°C i 2 timer. Etter avkjøling ved romtemperatur ble vann tilsatt dertil etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 41 mg av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.26 (s, 3H), 2.30-2.50 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.85 (t, 1H), 5.72-5.78 (m, 1H), 5.79-5.85 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.40-7.57 (m, 5H), 7.60 (td, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.72-7.73 (m, 1H), 7.74-7.75 (m, 1H), 7.76 (d, 1H).

Eksempel 187

3-(2-pyridyletenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

30

23 mg 3-brom-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 20 ml acetonitril. Til blandingen ble det tilsatt 0,2 mg palladiumacetat, 4,3 mg tri-*o*-tolylfosfin og 0,04 ml trietylamin, etterfulgt av omrøring ved 110°C i en nitrogenatmosfære over natten. Til blandingen ble det tilsatt 9,2 mg 2-vinylpyridin, etterfulgt av omrøring ved 110°C i en nitrogenatmosfære i 5 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen helt inn i vann, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske lag ble

vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 2 mg av tittelforbindelsen.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.12-7.16 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.64 (dt, 1H), 7.70-7.79 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.57-8.63 (m, 2H).
- 10 ESI-Masse; 352 [$\text{M}^+\text{+H}$]

Eksempel 188

3-(4-klorfenyltio)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

15

- 25 mg 3-brom-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 20 ml dimetylformamid. Til blandingen ble det tilsatt 17 mg 4-klortiofenol, 3 mg natriumhydroksyd og 2 mg kobberjodid, etterfulgt av omrøring ved 150°C i en nitrogenatmosfære over natten. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen helt inn i vann. Vandig ammoniakk ble tilsatt dertil etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og
- 25 resten ble renset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 8 mg av tittelforbindelsen.
- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.17 (ddd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.39-7.56 (m, 9H), 7.61 (d, 1H), 7.67 (td, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.52-8.54 (m, 1H).
- 30 ESI-Masse; 391 [$\text{M}^+\text{+H}$]

Eksempel 189

3-(2-klorfenyl)-5-cykloheksyl-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

- 35 30 mg 5-brom-3-(2-klorfenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on syntetisert fra 5-brom-1-fenyl-3-jod-1,2-dihydropyridin-2-on og 2-klorfenylborsyre i overensstemmelse med metoden i referanseeksempel 3 ble oppløst i 20 ml tetrahydrofuran etterfulgt av tilsetning av 1 mg [1,3-bis(difenylfosfino)-

propan]nikkel(II)klorid. Under omrøring i en nitrogen-atmosfære ble 0,1 ml cykloheksylmagnesiumklorid (2,0 M eteroppløsning) tilsatt dråpevis dertil. Etter omrøring ved romtemperatur i en nitrogenatmosfære over natten, ble
 5 blandingen oppvarmet med tilbaketilbake i 1 time. Etter avkjøling til romtemperatur ble en mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid tilsatt dertil etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble
 10 avdampet og resten ble rensset ved silikagelkromatografi (kloroform/metanol-system) til å gi 6 mg av tittel-forbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.15-1.47 (m, 5H), 1.53-1.93 (m, 5H), 2.33-2.37 (m, 1H), 6.99-7.34 (m, 3H), 7.36-7.60 (m, 8H).

15 ESI-Masse; 364 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

Eksempel 190

3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

20 25 mg karboksylat oppnådd ved avbeskyttelse av estergruppen i 3-metoksykarbonyl-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on på vanlig måte ble oppløst i 20 ml diklormetan. Under isavkjøling ble en oppløsning av 16 mg oksalyklorid i
 25 diklormetan tilsatt dråpevis dertil og en katalytisk mengde dimetylformamid ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i en nitrogenatmosfære i en time. Reaksjons-oppløsningen ble avdampet og til resten ble det tilsatt diklormetan. Oppløsningen ble tilsatt dråpevis til en
 30 oppløsning av 17 mg o-fenylendiamin i diklormetan under isavkjøling. Etter oppvarming til romtemperatur ble blandingen omrørt i en nitrogenatmosfære over natten. Diklormetan ble avdampet etterfulgt av tilsetning av metanol og oppvarming med tilbaketilbake i 5 timer. Etter avkjøling til
 35 romtemperatur ble reaksjonsblanding helt inn i en isavkjølt mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble rensset ved

silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 1,3 mg av tittelforbindelsen som hvite krystaller.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.10-7.94 (m, 13H), 8.57 (d, 1H), 8.58-8.62 (m, 1H), 9.43 (d, 1H).

5 ESI-Masse; 365 [M^+H]

Eksempel 191

3-(2-pyridon-1-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

10

40 mg 3-brom-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on og 23 mg 2-hydroksypyridin ble oppløst i 10 ml dimetylformamid. 34 mg kaliumkarbonat og 3 mg kobberjodid ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved 140°C over natten. Etter

15 avkjøling av reaksjonsblandingen til romtemperatur ble vandig ammoniakk tilsatt dertil etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (NH silika)
20 (kloroform/metanol-system) til å gi 10 mg av tittel-forbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.24 (td, 1H), 6.69 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.45-7.57 (m, 6H), 7.73 (td, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.58-8.60 (m, 1H).

25

Eksempel 192

3-cykloheksyl-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

34 mg 3-brom-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on
30 ble oppløst i 10 ml tetrahydrofuran etterfulgt av tilsetning av 1 mg [1,3-bis(difenylfosfino)propan]nikkel(II)klorid. Under omrøring i en nitrogenatmosfære ble 0,1 ml cykloheksylmagnesiumklorid (2,0 M eteropløsning) tilsatt dråpevis dertil. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i en
35 nitrogenatmosfære i en time etterfulgt av oppvarming med tilbakeløp i 72 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble vann tilsatt dertil etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat.

Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (kloroform/metanol-system) til å gi 5 mg av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.22-1.52 (m, 5H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.97- 2.04 (m, 2H), 2.90-2.99 (m, 1H), 7.18 (ddd, 1H), 7.53-7.55 (m, 6H), 7.71 (td, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.59 (ddd, 1H).

Eksempel 193

3-[2-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl]-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

53 mg 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 10 ml etanol inneholdende 20% vann. 19 mg hydroksylaminhydroklorid og 17 mg natriumacetat ble tilsatt dertil etterfulgt av oppvarming med tilbakeløp i 24 timer. Videre ble 19 mg hydroksylaminhydroklorid og 17 mg natriumacetat tilsatt dertil etterfulgt av oppvarming med tilbakeløp i 36 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen avdampet og de oppnådde krystaller ble vasket med vann, tørket og 50 mg amidoksimforbindelse ble samlet ved filtrering. 20 mg av produktet ble oppløst i 4 ml toluen. 16 mg eddiksyreanhydrid ble tilsatt dertil etterfulgt av oppvarming med tilbakeløp i 96 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen nøytralisert med kaliumkarbonat under isavkjøling. Etter ekstrahering med etylacetat ble ekstrakten påfølgende vasket med vann og saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 4 mg av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.56(s, 3H), 7.18(ddd, 1H), 7.38-7.59(m, 8H), 7.72(ddd, 1H), 7.71(ddd, 1H), 8.08(ddd, 1H), 8.11(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.58(ddd, 1H).

ESI-Masse; 410 [M⁺+H]

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved hjelp av metoden som er tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 1.

Eksempel 194

3-(2-cyanofenyl)-5-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ(ppm) 4.01(s, 3H), 7.46-7.56(m, 8H),
5 7.62-7.68(m, 3H), 7.78-7.81(m, 2H).

Eksempel 195

3-(2-cyanofenyl)-5-(6-metylpyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

10 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.56(s, 3H), 7.07(d, 1H), 7.40-7.66(m, 9H), 7.76-7.80(m, 2H), 8.28(d, 1H), 8.30(d, 1H).

Eksempel 196

3-(2-cyanofenyl)-5-(5-metylpyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.36(s, 3H), 7.42-7.56(m, 8H), 7.63(dt, 1H), 7.76-7.80(m, 2H), 8.26(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.41-8.42(m, 1H).

Eksempel 197

3-(2-cyanofenyl)-5-(4-metylpyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.36(s, 3H), 7.43-7.57(m, 8H), 7.63(dt, 1H), 7.77-7.80(m, 2H), 8.27(d, 1H), 8.28(d, 1H),
25 8.41-8.42(m, 1H).

Eksempel 198

3-(2-cyanofenyl)-5-(3-hydroksypyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

30 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.20(dd, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.51-7.60(m, 6H), 7.68(dd, 1H), 7.75(dt, 1H), 7.83(dd, 1H), 8.11(dd, 1H), 8.51(d, 1H), 8.55(d, 1H).

Eksempel 199

35 3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyrazinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.46-7.57(m, 6H), 7.66(dt, 1H), 7.75-7.81(m, 2H), 8.33(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.50(d, 1H), 8.55(dd, 1H), 8.93(d, 1H).

Eksempel 200

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-metoksy-pyridin-5-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.69 (s, 3H), 6.67 (d, 1H),
 5 7.18 (d, 1H), 7.44-7.66 (m, 8H), 7.78-7.81 (m, 2H), 8.27 (d, 1H),
 8.34 (d, 1H).

Eksempel 201

3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(2-tiazolyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.31 (d, 1H), 7.45-7.56 (m, 6H),
 7.65 (dt, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.77-7.80 (m, 2H), 8.18 (d, 1H),
 8.25 (d, 1H).

Eksempel 202

3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(4-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.46-7.59 (m, 7H), 7.66 (dt, 1H),
 7.76-7.81 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.74 (d, 1H),
 20 9.16 (d, 1H).

Eksempel 203

3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(5-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.47-7.58 (m, 6H), 7.66 (dt, 1H),
 25 7.75 (d, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.92 (s, 2H),
 9.22 (s, 1H).

Eksempel 204

3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(3-pyridazinyl)-1,2-dihydro-pyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.46-7.56 (m, 7H), 7.66 (dt, 1H),
 7.77-7.83 (m, 3H), 8.32 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.15 (dd, 1H).

Eksempel 205

3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(4-pyridazinyl)-1,2-dihydro-pyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.48-7.61 (m, 7H), 7.67 (dt, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 9.23 (dd, 1H), 9.40 (dd, 1H).

5 **Eksempel 206**

3-(2-cyanofenyl)-5-(6-metoksypyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.96 (s, 3H), 6.67 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.44-7.66 (m, 8H), 7.77-7.81 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.33 (d, 1H).

Eksempel 207

3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(tiazol-4-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.46-7.57 (m, 6H), 7.66 (ddd, 1H), 7.72-7.81 (m, 3H), 7.87 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H).

Eksempel 208

3-(2-cyanofenyl)-5-(3-okso-1-cykloheksen-1-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.12-2.19 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.45-7.57 (m, 6H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.76-7.79 (m, 2H), 7.88 (d, 1H).

25 **Eksempel 209**

3-(2-cyanofenyl)-5-(5,6-dihydro-1,4-dioksin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.12-4.14 (m, 2H), 4.21-4.23 (m, 2H), 7.42-7.78 (m, 12H).

30

Eksempel 210

3-(2-cyanofenyl)-5-(1-naftyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.41-7.67 (m, 9H), 7.55-7.83 (m, 2H), 7.88-7.94 (m, 2H), 8.02 (ddd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).

ESI-Masse; 400 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

Eksempel 211

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-naftyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.44-7.58(m, 4H), 7.61-7.70(m, 3H), 7.78-7.82(m, 2H), 7.83-7.90(m, 2H), 7.92(d, 1H), 7.95-7.96(m, 1H), 8.00(ddd, 1H), 8.12(d, 1H), 8.72(dd, 1H), 8.83(d, 1H).

ESI-Masse; 400 [M⁺+H]

Eksempel 212

3-(2-cyanofenyl)-5-(8-kinolinyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.43-7.50(m, 3H), 7.60-7.69(m, 2H), 7.75-7.79(m, 1H), 7.81-7.87(m, 2H), 8.03-8.10(m, 2H), 8.18(d, 1H), 8.23(dd, 1H), 8.68-8.72(m, 2H), 8.87(d, 1H), 8.98(dd, 1H).

ESI-Masse; 401 [M⁺+H]

Eksempel 213

3-(2-cyanofenyl)-5-(3-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 7.45-7.51(m, 1H), 7.59(ddd, 1H), 7.64(dd, 1H), 7.75-7.82(m, 2H), 7.94(d, 1H), 8.10(ddd, 1H), 8.15-8.20(m, 1H), 8.28(d, 1H), 8.39-8.41(m, 1H), 8.53-8.56(m, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.84(d, 1H), 8.98-8.90(m, 1H).

ESI-Masse; 351 [M⁺+H]

Eksempel 214

5-[(1-benzensulfonyl)indol-2-yl]-3-(2-cyanofenyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 6.70(d, 1H), 7.23-7.43(m, 4H), 7.45-7.56(m, 5H), 7.65(d, 1H), 7.68(td, 2H), 7.78(td, 2H), 7.83(d, 1H), 8.02(ddd, 1H), 8.30(dd, 1H), 8.72(dd, 1H), 8.79(d, 1H).

ESI-Masse; 529 [M⁺+H]

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved metodene tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 2.

Eksempel 215

1-(4-aminofenyl)-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 3.86(brs, 2H), 6.76(td, 2H),
 5 7.20(ddd, 1H), 7.28(td, 2H), 7.44(dt, 1H), 7.60(td, 1H),
 7.64(dd, 1H), 7.71-7.80(m, 3H), 8.28(d, 1H), 8.29(d, 1H),
 8.60(ddd, 1H).

Eksempel 216

10 5-(3-aminopyridin-2-yl)-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 4.05(br s, 2H), 7.07-7.08(m, 2H),
 7.42-7.47(m, 2H), 7.51-7.53(m, 4H), 7.62(ddd, 1H), 7.75-
 7.78(m, 1H), 7.79-7.82(m, 1H), 7.99(dd, 1H), 8.06(dd, 1H),
 15 8.15(dd, 1H).

Eksempel 217

5-(5-aminopyridin-2-yl)-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 3.77(brs, 2H), 7.04(dd, 1H),
 7.39-7.52(m, 7H), 7.60-7.64(m, 1H), 7.76-7.80(m, 2H),
 8.08(dd, 1H), 8.13(d, 1H), 8.22(d, 1H).

Eksempel 218

25 1-(3-aminofenyl)-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 3.85(brs, 2H), 6.76(ddd, 1H),
 6.84(t, 1H), 6.86(ddd, 1H), 7.14(t, 1H), 7.27-7.31(m, 1H),
 7.45(dt, 1H), 7.63(dt, 1H), 7.71-7.78(m, 2H), 8.69-8.71(m,
 30 3H), 8.75(d, 1H).

Eksempel 219

3-(2-aminofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

35 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 7.23-7.37(m, 3H), 7.40-
 7.47(m, 1H), 7.47-7.56(m, 2H), 7.56-7.66(m, 5H), 7.88(ddd, 1H),
 8.08(d, 1H), 8.46(d, 1H), 8.58(d, 1H), 8.59-8.64(m, 1H).

Eksempel 220

3-(3-aminofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 3.70(br s, 2H), 6.68-6.72(m, 1H),
 5 7.13-7.26(m, 3H), 7.42-7.56(m, 5H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.64-
 7.76(m, 2H), 8.22(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

Eksempel 221

3-(4-aminofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 3.77(br s, 2H), 6.70-6.76(m, 2H),
 10 7.17-7.21(m, 1H), 7.42-7.60(m, 6H), 7.64-7.75(m, 3H),
 8.15(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

Eksempel 222

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-amino-4-metylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.21(s, 3H), 3.76(s, 2H), 6.78-
 6.83(m, 2H), 7.17(d, 1H), 7.20(ddd, 1H), 7.44(td, 1H),
 20 7.58(d, 1H), 7.63(td, 1H), 7.73(td, 1H), 7.78(td, 2H),
 8.29(s, 2H), 8.59(ddd, 1H).
 ESI-Masse; 379 [M⁺+H]

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved metodene

25 tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel
 3.

Eksempel 223

3-benzensulfonylamino-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.22(ddd, 1H), 7.31-7.33(m,
 30 2H), 7.44-7.60(m, 7H), 7.76(dt, 1H), 7.92-7.95(m, 2H),
 7.97(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.56-8.58(m, 1H).

Eksempel 224

3-(2-cyanofenyl)-5-benzensulfonylamino-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.26-7.27 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.41-7.65 (m, 10H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 2H).

5 **Eksempel 225**

3-(2-cyanofenyl)-5-(3-metylsulfonylaminopyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.40 (s, 3H), 7.43-7.48 (m, 4H), 7.50-7.54 (m, 4H), 7.64-7.66 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H),
10 8.20 (d, 1H), 8.77 (dd, 1H).

Eksempel 226

3-(2-metylsulfonylamino)fenyl-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.96 (s, 3H), 7.25 (ddd, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.43-7.63 (m, 9H), 7.76 (ddd, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.60-8.64 (m, 1H).

Eksempel 227

20 3-(4-metylsulfonylamino)fenyl-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.01 (s, 3H), 6.57 (br s, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.45-7.61 (m, 6H), 7.77 (ddd, 1H), 7.79-7.85 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.60-8.64 (m, 1H).

25

Eksempel 228

3-(3-metylsulfonylamino)fenyl-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.92 (s, 3H), 6.98 (br s, 1H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.36-7.61 (m, 8H), 7.69-7.78 (m, 2H), 8.22 (d, 1H),
30 8.26 (d, 1H), 8.59-8.63 (m, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved metodene tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel

35 10.

Eksempel 229

5-(6-acetylaminopyridin-2-yl)-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.22(s, 3H), 7.33(dd, 1H), 7.44-7.80(m, 10H), 7.85(d, 1H), 8.08-8.12(m, 1H), 8.24(d, 1H), 8.28(d, 1H).

Eksempel 230

3-(2-acetylaminofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 1.96(s, 3H), 7.19-7.26(m, 1H), 7.30(ddd, 1H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.40-7.46(m, 1H), 7.48-7.56(m, 1H), 7.56-7.64(m, 4H), 7.72(d, 1H), 7.83(ddd, 1H), 8.01(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.50(d, 1H), 8.57-8.61(m, 1H), 9.16(br s, 1H).

Eksempel 231

3-(2-diacetylaminofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.28(s, 6H), 7.18(ddd, 1H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.42-7.60(m, 9H), 7.71(ddd, 1H), 7.95(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.54-8.58(m, 1H).

Eksempel 232

3-(3-acetylaminofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.11(s, 3H), 7.19-7.23(m, 1H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.42-7.56(m, 6H), 7.60(d, 1H), 7.64-7.77(m, 3H), 7.83-7.87(m, 1H), 8.24(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.58-8.62(m, 1H).

Eksempel 233

3-(4-acetylaminofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.15(s, 3H), 7.21(ddd, 1H), 7.34(br s, 1H), 7.44-7.57(m, 8H), 7.59(ddd, 1H), 7.74(ddd, 1H), 7.80(d, 1H), 8.21(s, 2H), 8.59-8.62(m, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved metodene tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 12.

5 **Eksempel 234**

3-(4-dimetylaminofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 3.00(s, 6H), 6.75-6.80(m, 2H), 7.19(ddd, 1H), 7.41-7.54(m, 5H), 7.57-7.60(m, 1H), 7.73(ddd, 1H),
10 7.76-7.81(m, 2H), 8.14-8.17(m, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved metodene tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 15.

15

Eksempel 235

5-(6-aminokarbonylpyridin-2-yl)-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.46-7.60(m, 6H), 7.64(dt, 1H),
20 7.74(dd, 1H), 7.80-7.83(m, 1H), 7.91-7.95(m, 2H), 8.14-8.17(m, 2H), 8.52(d, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved metodene tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel

25 16, rute 1.

Eksempel 236

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-cyanopyridin-6-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.46-7.57(m, 6H), 7.60(dd, 1H),
30 7.66(dt, 1H), 7.79-7.83(m, 3H), 7.89(dd, 1H), 8.29(d, 1H), 8.41(d, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved metodene tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel
35 18.

Eksempel 237

3-(3-hydroksyfenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 6.74-6.78(m, 1H), 7.15-7.26(m, 3H), 7.27-7.32(m, 1H), 7.47-7.61(m, 5H), 7.83(ddd, 1H), 8.02(d, 1H), 8.41(s, 2H), 8.57-8.62(m, 1H), 9.43(br s, 1H).

Eksempel 238

3-(4-hydroksyfenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 6.79-6.84(m, 2H), 7.28(ddd, 1H), 7.47-7.59(m, 5H), 7.61-7.66(m, 2H), 7.82(ddd, 1H), 8.00(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.57-8.61(m, 1H), 9.57(br s, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved de samme metoder som i eksempel 19.

Eksempel 239

3-(2-cyanofenyl)-1-(3-dimetylaminoetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.34(s, 6H), 2.74(t, 2H), 4.10(t, 2H), 7.01-7.05(m, 1H), 7.07-7.11(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

Eksempel 240

3-(2-cyanofenyl)-1-(3-piperidinoetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.39-1.48(m, 2H), 1.56-1.64(m, 4H), 2.46-2.56(m, 4H), 2.78(t, 2H), 4.14(t, 2H), 6.99-7.03(m, 1H), 7.06-7.11(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

Eksempel 241

3-(2-cyanofenyl)-1-(3-pyrrolidinoetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-
1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.76-1.86(m, 4H), 2.57-

5 2.70(m, 4H), 2.92(t, 2H), 4.16(t, 2H), 7.03(ddd, 1H), 7.06-
7.11(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59-
7.66(m, 2H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

Eksempel 242

10 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-diisopropylaminoetoksyfenyl)-5-(2-
pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.03(d, 12H), 2.83(t, 2H),

3.04(heptett, 2H), 3.92(t, 2H), 6.97-7.01(m, 1H), 7.04(dd, 1H),
7.07(ddd, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59-

15 7.66(m, 2H), 7.72-7.82(m, 3H), 8.29-8.32(m, 2H), 8.58-
8.61(m, 1H).

Eksempel 243

20 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-dimetylaminoetoksyfenyl)-5-(2-
pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.96(tt, 2H), 2.24(s, 6H),

2.44(t, 2H), 4.05(t, 2H), 7.00(ddd, 1H), 7.05-7.09(m, 2H),
7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59-7.66(m, 2H),
7.72-7.81(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

25

Eksempel 244

3-(2-cyanofenyl)-1-(3-piperidinopropoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-
1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.37-1.50(m, 2H), 1.53-

30 1.64(m, 4H), 1.97(tt, 2H), 2.30-2.45(m, 4H), 2.47(t, 2H),
4.04(t, 2H), 6.97-7.02(m, 1H), 7.04-7.09(m, 2H), 7.21(ddd, 1H),
7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.70-7.82(m, 3H),
8.31(s, 2H), 8.58-8.62(m, 1H).

Eksempel 245

35 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-morfolinoetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-
1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.48-2.65(m, 4H), 2.81(t, 2H),

3.68-3.80(m, 4H), 4.15(t, 2H), 6.99-7.04(m, 1H), 7.06-

7.13 (m, 2H), 7.22 (ddd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.46 (ddd, 1H),
7.61 (dd, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.78 (dd, 2H), 8.28-
8.33 (m, 2H), 8.58-8.62 (m, 1H).

5 **Eksempel 246**

3-(2-cyanofenyl)-1-(3-dietylaminoetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-
1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.07 (t, 6H), 2.64 (q, 4H),
2.89 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 7.01 (ddd, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H),
10 7.21 (ddd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H),
7.72-7.81 (m, 3H), 8.31 (s, 2H), 8.58-8.61 (m, 1H).

Eksempel 247

3-(3-dimetylaminoetoksyfenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-
15 dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.34 (s, 6H), 2.74 (t, 2H),
4.13 (t, 2H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H),
7.37-7.42 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 6H), 7.57-7.62 (m, 1H),
7.75 (ddd, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.59-8.63 (m, 1H).

20

Eksempel 248

3-(4-dimetylaminoetoksyfenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-
dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.35 (s, 6H), 2.76 (t, 2H),
25 4.12 (t, 2H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.20 (ddd, 1H), 7.43-7.54 (m, 5H),
7.59 (ddd, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H), 8.17-8.20 (m, 2H),
8.59-8.62 (m, 1H).

Eksempel 249

30 3-(2-cyanofenyl)-1-[3-(4-piperidinobutoksy)fenyl]-5-(2-
pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.38-1.46 (m, 2H), 1.54-
1.61 (m, 4H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 2.30-
2.43 (m, 6H), 4.01 (t, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H),
35 7.21 (ddd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H),
7.72-7.82 (m, 3H), 8.30 (s, 2H), 8.58-8.61 (m, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved metodene tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 29.

5 **Eksempel 250**

3-(2-cyanofenyl)-1-(3-pyrrolidinometylfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.74-1.84 (m, 4H), 2.48-2.58 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.38-7.51 (m, 4H),
10 7.61 (d, 1H), 7.63 (ddd, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 8.30 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.58-8.62 (m, 1H).

Eksempel 251

15 1-[3-(4-acetylpiperazinometyl)fenyl]-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.07 (s, 3H), 2.45 (dd, 4H), 3.45 (dd, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (dd, 2H), 7.22 (ddd, 1H), 7.40-7.54 (m, 5H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.73-7.80 (m, 3H), 8.29 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.58-8.62 (m, 1H).

20

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved metodene tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 32.

25 **Eksempel 252**

3-(2-cyanofenyl)-1-(4-nitrofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.24-7.30 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.61-7.82 (m, 7H), 8.31 (dd, 2H), 8.42 (d, 2H), 8.60-
30 8.63 (m, 1H).

Eksempel 253

1-fenyl-3-(2-pyrazinyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.21-7.25 (m, 1H), 7.49-
35 7.59 (m, 5H), 7.72-7.79 (m, 2H), 8.46 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.61 (ddd, 1H), 8.65 (dd, 1H), 9.14 (d, 1H), 9.87 (d, 1H).

Eksempel 254

1-fenyl-3-(2-pyrimidinyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.20(ddd, 1H), 7.25(t, 1H), 7.44-7.54(m, 5H), 7.66(d, 1H), 7.75(dt, 1H), 8.45(d, 1H), 8.58-8.60(m, 1H), 8.82(d, 1H), 8.88(s, 1H), 8.89(s, 1H).

Eksempel 255

1-fenyl-5-(2-pyridyl)-3-(2-tiazolyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.22-7.26(m, 1H), 7.48-7.57(m, 6H), 7.78-7.80(m, 2H), 8.00(dd, 1H), 8.52(dd, 1H), 8.59-8.61(m, 1H), 9.29(d, 1H).

Eksempel 256

1-fenyl-3-(4-pyrimidinyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.22-7.26(m, 1H), 7.48-7.59(m, 5H), 7.77-7.82(m, 2H), 8.53(d, 1H), 8.60-8.62(m, 1H), 8.73-8.77(m, 2H), 9.27(dd, 1H), 9.40(d, 1H).

Eksempel 257

1-fenyl-3-(5-pyrimidinyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.24-7.27(m, 1H), 7.48-7.61(m, 7H), 7.77(dt, 1H), 8.28(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.63(ddd, 1H), 9.21(d, 1H), 9.22(s, 1H).

Eksempel 258

1-fenyl-3-(3-pyridazinyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.22-7.25(m, 1H), 7.48-7.58(m, 6H), 7.78-7.80(m, 2H), 8.55(d, 1H), 8.60(m, 1H), 8.78(dd, 1H), 9.14(dd, 1H), 9.34(d, 1H).

Eksempel 259

1-fenyl-3-(4-pyridazinyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.24-7.28 (m, 1H), 7.47-7.62 (m, 6H), 7.78 (dt, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.63-8.65 (m, 1H), 9.23 (dd, 1H), 9.62 (dd, 1H).

5 **Eksempel 260**

3-(6-metoksypyridin-2-yl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.07 (s, 3H), 6.73 (dd, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.46-7.56 (m, 5H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.78 (ddd, 1H),
10 8.35 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.66 (ddd, 1H), 9.21 (d, 1H).

Eksempel 261

3-(2-cyanofenyl)-1-(3-pyridyl)-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.18 (t, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.65 (dt, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.99 (ddd, 1H), 8.72-8.75 (m, 5H), 8.82 (dd, 1H).

Eksempel 262

20 3-(2-fluorpyridin-3-yl)-1-fenyl-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.16 (t, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.48-7.57 (m, 5H), 8.19-8.23 (m, 2H), 8.69-8.76 (m, 3H).

25 **Eksempel 263**

3-(2-fluorpyridin-3-yl)-1-(3-pyridyl)-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.19 (t, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.94 (ddd, 1H), 8.17 (ddd, 1H), 8.70-8.80 (m, 7H).

30

Eksempel 264

3-(2-cyanopyridin-3-yl)-1-fenyl-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.17 (t, 1H), 7.47-7.56 (m, 6H),
35 8.14 (dd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.72 (d, 2H), 8.80 (d, 1H), 8.85 (d, 1H).

Eksempel 265

3-(2-cyanopyridin-3-yl)-1-(3-pyridyl)-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.20 (t, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.97 (ddd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.71-8.76 (m, 4H), 8.78 (d, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H).

5 **Eksempel 266**

3-(2-cyanofenyl)-1-(3-nitrofenyl)-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.20 (t, 1H), 7.49 (ddd, 1H), 7.65-7.80 (m, 5H), 7.98 (ddd, 1H), 8.36 (ddd, 1H), 8.46 (t, 1H),
10 8.73-8.77 (m, 3H).

Eksempel 267

1-fenyl-5-(2-pyridyl)-3-(tiazol-4-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.24-7.28 (m, 1H), 7.48-
15 7.58 (m, 5H), 7.64 (td, 1H), 7.79 (dt, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.64-8.66 (m, 2H), 8.85 (d, 1H).

Eksempel 268

3-(3-okso-1-cykloheksen-1-yl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-

20 dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.09-2.16 (m, 2H), 2.48-
2.51 (m, 2H), 2.87-2.91 (m, 2H), 6.53 (t, 1H), 7.22 (ddd, 1H),
7.43-7.57 (m, 6H), 7.75 (dt, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.25 (d, 1H),
8.60 (ddd, 1H).

25

Eksempel 269

3-(5,6-dihydro-1,4-dioksin-2-yl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.18-4.20 (m, 2H), 4.30-
30 4.32 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H), 7.41-7.54 (m, 5H), 7.63 (td, 1H), 7.73 (dt, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.58 (ddd, 1H).

Eksempel 270

35 3-(2-nitrofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22 (ddd, 1H), 7.40-7.61 (m, 9H), 7.68 (ddd, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.22-8.25 (m, 2H), 8.60-8.63 (m, 1H).

Eksempel 271

3-(4-bifenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.20-7.25 (m, 1H), 7.33-

7.40 (m, 1H), 7.42-7.57 (m, 6H), 7.60-7.79 (m, 7H), 7.90-

5 7.95 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.60-8.64 (m, 1H).

Eksempel 272

3-(2-acetylphenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.59 (s, 3H), 7.16-7.21 (m, 1H),

7.40-7.60 (m, 8H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.68-7.75 (m, 1H),

8.16 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.57-8.61 (m, 1H).

Eksempel 273

15 3-(3-nitrofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.24 (ddd, 1H), 7.46-7.64 (m,

7H), 7.76 (ddd, 1H), 8.20-8.26 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.37 (d,

1H), 8.61-8.65 (m, 1H), 8.69 (dd, 1H).

20

Eksempel 274

1-fenyl-3-(4-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.24 (ddd, 1H), 7.46-7.62 (m,

6H), 7.73-7.81 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.61-8.64 (m,

25 1H), 8.66 (dd, 2H).

Eksempel 275

3-(4-nitrofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

30 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22-7.26 (m, 1H), 7.47-

7.58 (m, 5H), 7.60 (ddd, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H),

8.26-8.31 (m, 3H), 8.38 (d, 1H), 8.61-8.65 (m, 1H).

Eksempel 276

35 1-(3-benzyloksyfenyl)-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 5.10 (s, 2H), 7.05-7.14 (m, 2H),

7.17 (dd, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.30-7.48 (m, 7H), 7.60 (ddd, 1H),

7.64 (ddd, 1H), 7.71-7.81 (m, 3H), 8.29-8.32 (m, 2H), 8.58-8.61 (m, 1H).

Eksempel 277

5 1-(3-acetylfenyl)-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.66 (s, 3H), 7.24 (ddd, 1H), 7.48 (ddd, 1H), 7.61-7.69 (m, 3H), 7.74-7.81 (m, 4H), 8.07 (ddd, 1H), 8.11 (ddd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H).

10

Eksempel 278

3-[4-(tert-butylaminosulfonyl)fenyl]-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.26 (s, 9H), 4.46 (s, 1H), 7.24 (ddd, 1H), 7.46-7.58 (m, 5H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 7.90-7.99 (m, 4H), 8.26 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.61-8.64 (m, 1H).

Eksempel 279

20 3-(1-naftyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.21 (dd, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.51-7.61 (m, 3H), 7.71 (td, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.84 (d, 1H).

25 ESI-Masse; 376 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

Eksempel 280

3-(1-naftyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

30 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.19 (ddd, 1H), 7.38-7.59 (m, 9H), 7.71 (td, 2H), 7.84-7.89 (m, 3H), 8.18 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.59 (ddd, 1H).

ESI-Masse; 375 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

Eksempel 281

35 3-(8-kinolinyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.18-7.23 (m, 1H), 7.38-7.56 (m, 3H), 7.84-7.58 (m, 3H), 7.86-8.01 (m, 3H), 8.19-

8.23 (m, 1H), 8.30-8.36 (m, 2H), 8.56-8.62 (m, 1H), 8.66-8.70 (m, 1H), 8.91-8.97 (m, 1H).

ESI-Masse; 377 [M⁺+H]

Eksempel 282

3-(8-kinoliny1)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.18 (dd, 1H), 7.39-7.54 (m, 4H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.58 (d, 1H),

8.94 (dd, 1H).

ESI-Masse; 376 [M⁺+H]

Eksempel 283

3-(2-naftyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.23-7.28 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.64 (dt, 1H), 7.78 (td, 1H), 7.85-7.91 (m, 4H), 7.97 (ddd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.64 (ddd, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.81 (d, 1H).

ESI-Masse; 376 [M⁺+H]

Eksempel 284

3-(2-naftyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.21 (dd, 1H), 7.44-7.50 (m, 4H), 7.53-7.56 (m, 3H), 7.62 (dd, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 7.92 (td, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.39 (brs, 1H), 8.61-8.64 (m, 1H).

Eksempel 285

3-(2-pyrrolidinopyridin-5-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.00-2.04 (m, 4H), 3.50 (t, 4H), 7.74-7.78 (m, 9H), 8.03 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.57-8.60 (m, 2H).

ESI-Masse; 396 [M⁺+H]

Eksempel 286

3-(2-formyltiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.21-7.29 (m, 2H), 7.46-7.57 (m, 6H), 7.73 (d, 1H), 7.75 (td, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.60-8.62 (m, 1H), 10.00 (s, 1H).
ESI-Masse; 359 [M⁺+H].

5

Eksempel 287

3-(2-klorpyridin-5-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.24 (ddd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.76 (td, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.62 (ddd, 1H), 8.75 (d, 1H). ESI-Masse; 360 [M⁺+H]

10

Eksempel 288

15 3-(2-fluorpyridin-5-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.99 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.47-7.57 (m, 5H), 7.59 (dd, 1H), 7.76 (tdd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.37 (td, 1H), 8.57-8.58 (m, 1H), 8.63 (dt, 1H).

20

Eksempel 289

3-(2-etylthiopyridin-5-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.39 (t, 3H), 3.20 (q, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.44-7.59 (m, 6H), 7.75 (td, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.61 (ddd, 1H), 8.78 (d, 1H).
ESI-Masse; 386 [M⁺+H]

25

Eksempel 290

30 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-naftyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22 (ddd, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 3H), 7.76 (td, 1H), 7.81 (td, 2H), 7.88-7.94 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.60 (ddd, 1H).
ESI-Masse; 400 [M⁺+H]

35

Eksempel 291

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(1-naftyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.21 (ddd, 1H), 7.45 (td, 1H), 7.54-7.65 (m, 6H), 7.65-7.83 (m, 4H), 7.93-8.02 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.57 (ddd, 1H). ESI-Masse; 400 [M⁺+H]

Eksempel 292

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(8-kinolinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.18 (ddd, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.61 (td, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.72 (td, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.55-8.57 (m, 1H), 8.95 (dd, 1H).

Eksempel 293

3-(1-benzensulfonylindol-2-yl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.95 (d, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.42 (dt, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 4H), 7.60 (dt, 1H), 7.71-7.77 (m, 3H), 8.07 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.60 (ddd, 1H).

Eksempel 294

3-(2-cyanopyridin-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.20-7.28 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.60-8.63 (m, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H).

ESI-Masse; 352 [M⁺+H]

Eksempel 295

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(pyrrol-3-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.46-6.50 (m, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.60-7.66 (m,

2H), 7.72-7.80 (m, 3H), 8.23 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.72 (brs, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved metodene
s tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel
162.

Eksempel 296

3-(2-cyanofenyl)-5-(3-nitropyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-
10 dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.43-7.54 (m, 7H), 7.62-
7.67 (m, 2H), 7.73-7.76 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H),
8.82 (dd, 1H).

15 Eksempel 297

3-(2-cyanofenyl)-5-[2-(2,6-dimetylpyrrol-1-yl)pyridin-6-yl]-
1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.17 (s, 6H), 5.91 (s, 2H),
7.12 (dd, 1H), 7.45-7.56 (m, 6H), 7.61 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H),
20 7.78-7.80 (m, 2H), 7.88 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.40 (d, 1H).

Eksempel 298

5-(2-aminopyridin-6-yl)-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-
dihydropyridin-2-on

25 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.44 (brs, 2H), 6.43 (dd, 1H),
6.96 (d, 1H), 7.42-7.54 (m, 7H), 7.63 (dt, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H),
8.24 (d, 1H), 8.26 (d, 1H).

Eksempel 299

30 3-(2-cyanofenyl)-5-(5-nitropyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-
dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.47-7.59 (m, 6H), 7.67 (dt, 1H),
7.75-7.82 (m, 3H), 8.35 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H),
9.39 (dd, 1H).

35

Eksempel 300

5-(6-brompyridin-2-yl)-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-
dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.39 (dd, 1H), 7.45-7.67 (m, 9H), 7.78-7.80 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.34 (d, 1H).

Eksempel 301

5 3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(5-trifluormetylpyridin-2-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.46-7.58 (m, 6H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.97 (ddd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.83-8.84 (m, 1H).

10

Eksempel 302

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-morfolinopyridin-6-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.55 (t, 4H), 3.83 (t, 4H), 6.57 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.43-7.66 (m, 8H), 7.77-7.80 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.31 (d, 1H).

Eksempel 303

20 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-metoksykarbonylpyridin-6-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.99 (s, 3H), 7.44-7.57 (m, 6H), 7.65 (dt, 1H), 7.78-7.81 (m, 3H), 7.91 (t, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.37 (d, 1H).

25 Den etterfølgende forbindelse ble syntetisert ved metodene tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 164.

Eksempel 304

30 5-[4-(tert-butylaminosulfonyl)fenyl]-3-(2-cyanofenyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.25 (s, 9H), 4.72 (br s, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.60-7.71 (m, 4H), 7.73-7.83 (m, 2H), 7.93-8.02 (m, 4H), 8.73 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H).

35

Den etterfølgende forbindelse ble syntetisert ved metodene tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 167.

Eksempel 305

3-(2-cyanofenyl)-4-metyl-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.12(s, 3H), 7.28(ddd, 1H), 7.38-7.52(m, 8H), 7.59(s, 1H), 7.66(ddd, 1H), 7.75-7.80(m, 2H), 8.66-8.70(m, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved metodene tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 168.

Eksempel 306

1-fenyl-3-[N-(N'-fenyltioureylenyl)]-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.19-7.24(m, 1H), 7.26-7.36(m, 3H), 7.37-7.54(m, 7H), 7.70(d, 1H), 7.78(ddd, 1H), 7.92(br s, 1H), 8.09(d, 1H), 8.55-8.59(m, 1H), 9.33(br s, 1H), 10.03(d, 1H).

Eksempel 307

3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-[N-(N'-fenylureylenyl)]-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 6.95(dd, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.41-7.61(m, 8H), 7.65(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.77(dd, 1H), 7.92(d, 1H), 8.03(d, 1H), 8.56-8.66(m, 1H), 9.02-9.10(m, 1H).

Eksempel 308

3-{4[N-(N'-butylureylenyl)fenyl]}-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 0.90(t, 3H), 1.32(tt, 2H), 1.42(tt, 2H), 3.09(dt, 2H), 6.16(br t, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.44(d, 2H), 7.47-7.54(m, 1H), 7.54-7.60(m, 4H), 7.69(d, 2H), 7.82(ddd, 1H), 8.02(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.39(d, 1H), 8.53(br s, 1H), 8.58-8.61(m, 1H).

35

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved metodene tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 169.

Eksempel 309

3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridinkarbonyl)amino-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.42-7.54 (m, 7H), 7.63 (ddd, 1H),
 5 7.74-7.79 (m, 3H), 7.92 (ddd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.59-
 8.62 (m, 1H), 9.80 (br s, 1H).

Eksempel 310

1-fenyl-3-[2-(1-pyrrolidino)acetylamino]-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.78-1.86 (m, 4H), 2.66-
 2.74 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 7.20 (ddd, 1H), 7.44-7.56 (m, 5H),
 7.66 (d, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.54-8.58 (m, 1H),
 9.12 (d, 1H), 10.15 (br s, 1H).

15

Eksempel 311

1-fenyl-3-{3-[1-(4-fenylpiperadino)]propionylamino}-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.66 (t, 2H), 2.69-2.76 (m, 4H),
 20 2.80 (t, 2H), 3.30-3.36 (m, 4H), 6.81-6.86 (m, 1H), 6.90-
 6.97 (m, 2H), 7.18 (ddd, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 5H),
 7.62-7.67 (m, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.53-8.57 (m, 1H),
 9.11 (d, 1H), 10.56 (br s, 1H).

Eksempel 312

3-(3-pyrrolidinopropionyl)amino-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.80-1.88 (m, 4H), 2.58-
 2.67 (m, 6H), 2.86 (t, 2H), 7.17 (ddd, 1H), 7.42-7.54 (m, 5H),
 30 7.65 (d, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.53-8.57 (m, 1H),
 9.11 (d, 1H), 10.91 (br s, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved metodene
 tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel

35 170.

Eksempel 313

5-benzylamino-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.15 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 8H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.59 (ddd, 1H), 7.72-7.77 (m, 2H).

5 **Eksempel 314**

3-dibenzylamino-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.52 (s, 4H), 7.12 (ddd, 1H), 7.16-7.33 (m, 10H), 7.37-7.54 (m, 7H), 7.63 (ddd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.50-8.54 (m, 1H).

10

Eksempel 315

3-(2-cyanofenyl)-1-(3-hydroksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

15 52 mg 1-(3-(benzyloksyfenyl)-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on og 20 mg 5% palladium-karbon ble tilsatt til 3 ml metanol etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i en hydrogenatmosfære over natten. Etter at de oppnådde uoppløselige substanser var avfiltrert, ble
20 filtratet avdampet. Resten ble rensset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan-system) til å gi 26 mg av tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.76 (dd, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.44 (ddd, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H),
25 7.73-7.80 (m, 3H), 8.25 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.59-8.63 (m, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved hjelp av metodene tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i
30 eksempel 171.

Eksempel 316

1-benzyloksymetyl-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.76 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 7.22 (ddd, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H), 7.47 (ddd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.64-7.80 (m, 4H), 8.23 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.60-8.64 (m, 1H).

Eksempel 317

3-(2-cyanofenyl)-1-cyklopentylmetyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.32-1.42(m, 2H), 1.55-

- 5 1.64(m, 2H), 1.65-1.75(m, 2H), 1.76-1.86(m, 2H), 2.53(ddd, 1H),
4.10(d, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.58(d, 1H),
7.64(ddd, 1H), 7.71-7.79(m, 3H), 8.16(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.59-
8.63(m, 1H).

Eksempel 318

1-[1-(tert-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]metyl-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.22-1.35(m, 2H), 1.45(s, 9H),

- 1.68-1.78(m, 2H), 2.14-2.27(m, 1H), 2.61-2.76(m, 2H), 3.90-
15 4.25(m, 4H), 7.22(ddd, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.58(ddd, 1H),
7.65(ddd, 1H), 7.73(ddd, 2H), 7.78(dd, 1H), 8.17(d, 1H),
8.21(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

Eksempel 319

20 1-(1-benzyloksykarbonylpiperidin-4-yl)metyl-3-(2-cyanofenyl)-
5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.25-1.38(m, 2H), 1.68-

- 1.81(m, 2H), 2.17-2.30(m, 1H), 2.70-2.86(m, 2H), 3.92-
4.08(m, 2H), 4.15-4.32(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.28-
25 7.38(m, 5H), 7.46(ddd, 1H), 7.57(d, 1H), 7.65(ddd, 1H), 7.69-
7.79(m, 3H), 8.17(d, 1H), 8.20(d, 1H), 8.59-8.62(m, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved metodene
tilsvarende, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel

30 174.

Eksempel 320

3-(pyrrol-1-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 6.33(t, 2H), 7.22(ddd, 1H),

- 35 7.36(t, 2H), 7.45-7.57(m, 6H), 7.74(td, 1H), 8.10(d, 1H),
8.12(d, 1H), 8.61(ddd, 1H). ESI-Masse; 314 [M⁺+H]

Eksempel 321

3-(2-cyanofenylamino)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.06(ddd, 1H), 7.21(ddd, 1H),
 5 7.41-7.65(m, 9H), 7.71(td, 1H), 7.76(d, 1H), 7.88(d, 1H),
 8.60(ddd, 1H). ESI-Masse; 365 [M⁺+H]

Eksempel 322

3-(2-pyridylamino)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-
 10 2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 6.80-6.86(m, 2H), 7.20(dd, 1H),
 7.44-7.58(m, 6H), 7.70(d, 1H), 7.77(td, 1H), 7.87(d, 1H),
 7.96(s, 1H), 8.37(d, 1H), 8.59(d, 1H), 9.29(d, 1H).
 ESI-Masse; 341 [M⁺+H]

Eksempel 323

3-(1-isokinolylamino)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.15-7.24(m, 3H), 7.46-
 20 7.59(m, 5H), 7.66(t, 1H), 7.77(d, 2H), 7.80(td, 1H), 7.97(d, 1H),
 8.10(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.61(d, 1H), 9.11(s, 1H), 9.60(d, 1H).
 ESI-Masse; 391 [M⁺+H]

Eksempel 324

25 3-(1-indazolyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 6.52(dt, 1H), 7.06(ddd, 1H),
 7.22(ddd, 1H), 7.31(td, 1H), 7.36(ddd, 1H), 7.43-7.57(m, 7H),
 7.75(dt, 1H), 8.03(s, 1H), 8.09(d, 1H), 8.50(dd, 1H).
 ESI-Masse; 365 [M⁺+H]

Eksempel 325

3-(9-karbazolyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.22-7.29(m, 4H), 7.35-
 35 7.63(m, 9H), 7.52-7.57(m, 1H), 8.12(dd, 2H), 8.43(dd, 1H),
 8.46(dd, 1H), 8.61(ddd, 1H).

Eksempel 326

3-(indol-1-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.68(d, 1H), 7.17(td, 1H), 7.20-7.26(m, 2H), 7.47-7.55(m, 7H), 7.62(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.74(td, 1H), 8.27(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.61(ddd, 1H).

ESI-Masse; 364 $[\text{M}^+\text{H}]$

5

Eksempel 327

3-(2-metyl-5-fenylpyrrol-1-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

- 10 25 mg 3-amino-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 10 ml toluen. Til blandingen ble det tilsatt 20 mg 1-fenyl-1,4-pentandion og 0,2 mg p-toluensulfonat (hydrat), etterfulgt av oppvarming med tilbakeløp i 1 time. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen
15 helt inn i en mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi
20 (heksan/etylacetat-system) til å gi 12 mg av tittel-forbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.26(s, 3H), 6.10(d, 1H), 6.34(d, 1H), 7.21(tt, 1H), 7.17(ddd, 1H), 7.21-7.27(m, 2H), 7.28-7.32(m, 3H), 7.39-7.54(m, 5H), 7.66(td, 1H), 7.83(d,
25 1H), 8.31(d, 1H), 8.53 (ddd, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved hjelp av metodene som er tilsvarende til, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 327.

30

Eksempel 328

3-(2,5-dimetylpyrrol-1-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.16(s, 6H), 5.92(s, 2H),
35 7.22(ddd, 1H), 7.56-7.43(m, 6H), 7.75(td, 1H), 8.07(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

Eksempel 329

3-(2-cyanofenyl)-1-(piperidin-4-yl)metyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

- 5 Tittelforbindelsen (382 mg) ble oppnådd ved katalytisk hydrogenering av 590 mg 1-[1-(benzyloksykarbonyl)piperidin-4-yl]metyl-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on på vanlig måte ved anvendelse av 10% palladium-karbon.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.22-1.34(m, 2H), 1.62-1.77(m, 2H), 2.08-2.20(m, 1H), 2.55-2.63(m, 2H), 3.05-3.13(m, 2H), 4.00(d, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.58(ddd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.70-7.79(m, 3H), 8.17(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

- 15 Den etterfølgende forbindelse ble syntetisert ved hjelp av metodene som er tilsvarende til, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 329.

Eksempel 330

- 20 3-(2-cyanofenyl)-1-[3-(4-piperidyloksy)]fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.60-1.73(m, 2H), 1.98-2.07(m, 2H), 2.69-2.77(m, 2H), 3.08-3.17(m, 2H), 4.39-4.46(m, 1H), 6.98-7.02(m, 1H), 7.04-7.09(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.38-7.48(m, 2H), 7.58-7.67(m, 2H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.29-8.32(m, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

Eksempel 331

- 30 1-(1-benzoylpiperidin-4-yl)metyl-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

30 mg 3-(2-cyanofenyl)-1-(piperidin-4-yl)metyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 2 ml kloroform. Under isavkjøling ble 0,04 ml trietylamin og 19 mg benzoylklorid tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsoppløsningen ble fortynnet med kloroform og vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat og saltvann. Det organiske lag ble tørket over magnesiumsulfat og deretter avdampet og resten ble renset ved

silikagelkromatografi (etylacetat/heksan) til å gi 25 mg av tittelforbindelsen.

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.22-1.52(m, 2H), 1.65-1.78(m, 1H), 1.80-1.98(m, 1H), 2.28-2.41(m, 1H), 2.70-2.86(m, 1H), 2.88-3.06(m, 1H), 3.70-3.88(m, 1H), 3.90-4.23(m, 2H), 4.65-4.87(m, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.36-7.42(m, 5H), 7.46(dd, 1H), 7.55-7.60(m, 1H), 7.62-7.72(m, 2H), 7.72-7.79(m, 2H), 8.16(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).
- 10 De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved hjelp av metodene som er tilsvarende til, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 331.

Eksempel 332

- 15 1-(1-acetylpiperidin-4-yl)metyl-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on
- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.22-1.38(m, 2H), 1.75-1.86(m, 2H), 2.08(s, 3H), 2.20-2.35(m, 1H), 2.50-2.60(m, 1H), 2.98-3.08(m, 1H), 3.79-3.87(m, 1H), 3.95(dd, 1H), 4.05-4.15(m, 1H), 4.61-4.70(m, 1H), 7.23(ddd, 1H), 7.47(ddd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.63-7.71(m, 2H), 7.72-7.80(m, 2H), 8.17(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).
- 20

Eksempel 333

- 25 1-[3-(N-acetylpiperidin-4-yl-oksy)fenyl]-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on
- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.77-2.02(m, 4H), 2.12(s, 3H), 3.37-3.45(m, 1H), 3.59-3.72(m, 2H), 3.75-3.83(m, 1H), 4.57-4.62(m, 1H), 7.01(ddd, 1H), 7.07-7.12(m, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.43(dd, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.61(ddd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.72-7.80(m, 3H), 8.29(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.58-8.62(m, 1H).
- 30

Eksempel 334

- 1-[3-(N-benzoylpiperidin-4-yl-oksy)fenyl]-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on
- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.75-2.13(m, 4H), 3.30-3.47(m, 1H), 3.58-3.72(m, 1H), 3.75-3.87(m, 1H), 3.88-4.03(m, 1H), 4.56-4.68(m, 1H), 6.99-7.03(m, 1H), 7.07-7.13(m, 2H), 7.20-7.25(m, 1H), 7.38-7.49(m, 7H), 7.59-
- 35

7.67 (m, 2H), 7.72-7.80 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.58-8.62 (m, 1H).

Eksempel 335

5 1-(1-benzensulfonylpiperidin-4-yl)metyl-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

30 mg 3-(2-cyanofenyl)-1-(piperidin-4-yl)metyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 2 ml kloroform. Under
 10 isavkjøling ble 0,04 ml trietylamin og 23 mg benzen-sulfonylklorid tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 12 timer. Reaksjonsoppløsningen ble fortynnet med kloroform og vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat og saltvann. Det
 15 organiske lag ble tørket over magnesiumsulfat og deretter avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan) til å gi 30 mg av tittelforbindelsen.
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.41-1.60 (m, 2H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.95-2.06 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 2H), 3.80-
 20 3.88 (m, 2H), 3.98 (d, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.48-7.68 (m, 6H), 7.70-7.79 (m, 4H), 8.15 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.59-8.63 (m, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved hjelp av
 25 metodene som er tilsvarende til, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 335.

Eksempel 336

3-(2-cyanofenyl)-1-(1-metylsulfonylpiperidin-4-yl)metyl-5-(2-
 30 pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.43-1.56 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 2H), 2.77 (s, 3H),
 3.80-3.88 (m, 2H), 4.03 (d, 2H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.73-
 35 7.82 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.59-8.64 (m, 1H).

Eksempel 337

1- [3- (1- (benzensulfonylpiperidin-4-yl-oksy) fenyl) -3- (2-
cyanofenyl) -5- (2-pyridyl) -1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.90-2.10 (m, 4H), 3.10-

5 3.23 (m, 4H), 4.38-4.45 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H),
7.05 (ddd, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.52-
7.66 (m, 5H), 7.72-7.80 (m, 5H), 8.25-8.28 (m, 2H), 8.57-
8.60 (m, 1H).

10 **Eksempel 338**

3- (2-cyanofenyl) -1- [3- (1-metylsulfonylpiperidin-4-yl-
oksy) fenyl] -5- (2-pyridyl) -1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.98-2.10 (m, 4H), 2.81 (s, 3H),

3.30-3.41 (m, 4H), 4.56-4.62 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.08-
15 7.13 (m, 2H), 7.23 (ddd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.47 (ddd, 1H),
7.61 (ddd, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.73-7.80 (m, 3H), 8.28 (d, 1H),
8.32 (d, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H).

Eksempel 339

20 3- (2-cyanofenyl) -1- (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl-5- (2-
pyridyl) -1,2-dihydropyridin-2-on

80 mg 3- (2-cyanofenyl) -1- (piperidin-4-yl)metyl-5- (2-pyridyl) -
1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 2 ml kloroform. Til

25 blandingen ble det tilsatt 73 mg benzaldehyd, 97 mg
triacetoksynatriumborhydrid og 41 mg eddiksyre etterfulgt av
omrøring ved romtemperatur i 4 timer. Reaksjonsoppløsningen
ble fortynnet med kloroform og vasket med en mett vandig
oppløsning av natriumhydrogenkarbonat og saltvann. Det
30 organiske lag ble tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble
blandingens avdampet og resten ble rensset ved NH-silikagel-
kromatografi (heksan/etylacetat-system), til å gi 80 mg av
tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.44 (ddd, 2H), 1.68-1.76 (m, 2H),

35 1.92-2.06 (m, 3H), 2.37-2.93 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.01 (d, 2H),
7.18-7.25 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.45 (ddd, 1H), 7.56 (d, 1H),
7.64 (ddd, 1H), 7.70-7.78 (m, 3H), 8.16 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.58-
8.61 (m, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved hjelp av metodene som er tilsvarende til, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 339.

5 Eksempel 340

3-(2-cyanofenyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)metyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.38-1.50 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.88-2.05 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.82-2.92 (m, 2H),
10 4.01 (d, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H), 8.17 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.59-8.63 (m, 1H).

Eksempel 341

15 1-[3-(N-metylpiperidin-4-yl-oksy)fenyl]-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.80-1.93 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.23-2.37 (m, 5H), 2.60-2.73 (m, 2H), 4.33-4.42 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.19-
20 7.24 (m, 1H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.72-7.82 (m, 3H), 8.28-8.33 (m, 2H), 8.58-8.62 (m, 1H).

Eksempel 342

25 1-[3-(N-benzylpiperidin-4-yl-oksy)fenyl]-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.78-1.88 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.26-2.35 (m, 2H), 2.58-2.76 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.33-4.41 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.21 (ddd, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 4H), 7.40 (dd,
30 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.72-7.80 (m, 3H), 8.30 (s, 2H), 8.58-8.61 (m, 1H).

Eksempel 343

35 3-(4-sulfamoylfenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

80 mg 3-[4-(tert-butylaminosulfonyl)fenyl]-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 3 ml trifluorediksyre etterfulgt av oppvarming med tilbakesløp i 1

time. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur ved henstand og reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med etylacetat/tetrahydrofuran og vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat og saltvann. Det
 5 organiske lag ble tørket over magnesiumsulfat og deretter avdampet. De oppnådde urene krystaller ble vasket med etylacetat til å gi 60 mg av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 7.31(ddd, 1H), 7.49-7.61(m, 5H), 7.82-7.90(m, 3H), 7.97-8.02(m, 2H), 8.03-8.07(m, 1H),
 10 8.48(d, 1H), 8.54(d, 1H), 8.59-8.62(m, 1H).

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved hjelp av metodene som er tilsvarende til, eller i overensstemmelse med, metodene i eksempel 181.

15

Eksempel 344

3-cykloheksylaminokarbonyl-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.12-2.10(m, 10H), 3.97-
 20 4.04(m, 1H), 7.23(ddd, 1H), 7.43-7.58(m, 1H), 7.49-7.59(m, 4H), 7.74-7.77(m, 1H), 7.79(td, 1H), 8.55-8.56(m, 1H), 8.57(d, 1H), 9.18(d, 1H), 9.64(d, 1H).

ESI-Masse; 374 [M⁺+H]

25 Eksempel 345

3-(2-cyanofenyl)-5-(1-adamantylaminokarbonyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.77-1.56(m, 7H), 1.97-
 2.15(m, 8H), 5.63(s, 1H), 7.42-7.54(m, 6H), 7.63(td, 1H),
 30 7.74-7.78(m, 2H), 7.88(d, 1H), 8.12(d, 1H).

Eksempel 346

3-(1-adamantylaminokarbonyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.50-1.72(m, 12H), 1.99-2.15(m, 3H),
 35 7.21-7.29(m, 1H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.48-7.60(m, 4H), 7.75-7.80(m, 1H), 8.47(d, 1H), 8.55(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

Eksempel 347

3-{1-[4-(2-cyanofenyl)piperadino]karbonyl}-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.12-3.31 (m, 4H), 3.59-

5 3.79 (m, 4H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.27-7.62 (m, 8H), 7.75 (td, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.58 (ddd, 1H).

ESI-Masse; 462 [M⁺+H]

Eksempel 348

10 3-[(2-fenylhydrazino)karbonyl]-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.53 (d, 1H), 6.89 (t, 1H),

6.94 (d, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.62-7.47 (m, 5H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.56-8.57 (m, 1H), 8.64 (d, 1H),

15 9.16 (d, 1H), 11.23 (d, 1H).

ESI-Masse; 383 [M⁺+H]

Eksempel 349

3-fenylaminokarbonyl-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-

20 dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.06-7.17 (m, 1H), 7.23-

7.28 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.46-7.62 (m, 5H), 7.73-7.83 (m, 4H), 8.58 (ddd, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.29 (d, 1H), 11.86 (brs, 1H).

Eksempel 350

(350A) 3-(2-klorfenyl)-5-(4-klorbenzensulfinyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

(350B) 3-(2-klorfenyl)-5-(4-klorbenzensulfonyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

30

38 mg 3-(2-klorfenyl)-5-(4-klorfenyltio)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 10 ml diklormetan. Under isavkjøling ble 15,4 mg m-klorperbenzosyre tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved den samme temperatur i 1 time.

35 Videre ble 10 mg m-klorperbenzosyre tilsatt dertil etterfulgt av omrøring i 2 timer under isavkjøling. Deretter ble blandingen fortynnet med 30 ml etylacetat og vasket med en vandig oppløsning av 1 N natriumhydroksyd. Det organiske lag ble vasket med saltvann og deretter tørket over vannfritt

magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble rensset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 9 mg 3-(2-klorfenyl)-5-(4-klorbenzensulfinyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on og 6 mg 3-(2-klorfenyl)-5-(4-klorbenzensulfonyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on som tittelforbindelsene.

(350A)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.27-7.33 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.87-7.92 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.70-8.76 (m, 2H).

ESI-Masse; 441 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

(350B)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.30-7.37 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.56 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.92 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (dd, 1H).

ESI-Masse; 457 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved hjelp av metodene som er tilsvarende til, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 182.

Eksempel 351

3-(2-cyanofenyl)-5-(5-metyl-1H-benzimidazol-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.45 (s, 3H), 7.05 (d, 1H), 7.34-7.43 (m, 7H), 7.57 (td, 2H), 7.62 (ddd, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.27 (d, 1H).

ESI-Masse; 403 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

Eksempel 352

3-(2-cyanofenyl)-5-(4-metyl-1H-benzimidazol-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.50 (brs, 1.5H), 2.63 (brs, 1.5H), 7.02 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.30-7.40 (m, 7H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.24 (d, 1H).

ESI-Masse; 403 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

Eksempel 353

3-(2-cyanofenyl)-5-(5,6-diklor-1H-benzimidazol-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.39-7.49 (m, 6H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.37 (d, 1H).

ESI-Masse; 457 [M⁺+H]

Eksempel 354

3-(5,6-diklor-1H-benzimidazol-2-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.27 (ddd, 1H), 7.48-7.63 (m, 6H), 7.82 (td, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.60 (dt, 1H), 9.38 (d, 1H), 12.15 (s, 1H).

ESI-Masse; 433 [M⁺+H]

Eksempel 355

3-(6-klor-1H-benzimidazol-2-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.22-7.28 (m, 2H), 7.50-7.63 (m, 6H), 7.78-7.88 (m, 3H), 8.58 (dd, 1H), 8.61 (ddd, 1H), 9.40 (d, 1H).

ESI-Masse; 399 [M⁺+H]

Eksempel 356

3-[1-(pyridin-4-yl)benzimidazol-2-yl]-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.10-7.13 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.31-7.46 (m, 8H), 7.69 (dt, 1H), 7.77 (td, 1H), 7.91 (dt, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.59 (ddd, 1H), 8.73-8.75 (m, 2H).

ESI-Masse; 442 [M⁺+H]

Eksempel 357

3-[1-(1-benzylpiperidin-4-yl)benzimidazol-2-yl]-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.01-2.20 (m, 4H), 2.56-2.66 (m, 2H), 3.02-3.07 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.09-4.18 (m, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.45-

7.50 (m, 4H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.74 (td, 1H),
 7.77-7.84 (m, 2H), 8.48 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.58 (ddd, 1H).
 ESI-Masse; 538 [M⁺+H]

5 **Eksempel 358**

3- (2-cyanofenyl)-5- (5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-i,j]kinolin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.30 (qu, 2H), 3.02 (t, 2H),
 4.47 (t, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.45-7.57 (m, 7H),
 10 7.65 (td, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H),
 8.22 (d, 1H).

ESI-Masse; 429 [M⁺+H]

Eksempel 359

15 3- (5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-i,j]kinolin-2-yl)-5- (2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.20 (qu, 2H), 2.98 (t, 2H),
 4.35 (t, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.44-7.58 (m, 5H),
 7.62 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.75 (dt, 1H), 8.52 (d, 1H),
 20 8.57 (ddd, 1H), 8.70 (d, 1H).

ESI-Masse; 405 [M⁺+H]

Eksempel 360

3- (1-fenylbenzimidazol-2-yl)-5- (2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

25 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.05-7.21 (m, 3H), 7.25-7.45 (m, 6H), 7.47-7.65 (m, 7H), 8.10 (d, 1H), 8.54-8.59 (m, 1H),
 8.85-8.95 (m, 1H), 9.22 (d, 1H).

ESI-Masse; 441 [M⁺+H]

30

Eksempel 361

3- (2-klorfenyl)-5- (6-klor-1H-benzimidazol-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.92 (td, 1H), 6.97-7.07 (m, 4H),
 35 7.11-7.14 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 2H),
 7.94 (d, 1H), 8.24 (d, 1H).

ESI-Masse; 432 [M⁺+H]

Eksempel 362

3-(2-cyanofenyl)-5-(1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.04-7.09 (m, 1H), 7.28-

5 7.31 (m, 1H), 7.44-7.60 (m, 5H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.51 (d, 1H).

ESI-Masse; 390 [M⁺+H]

10 **Eksempel 363**

3-(6-metyl-1H-benzimidazol-2-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.50 (s, 3H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.45-7.69 (m, 7H), 7.81 (td, 1H), 7.88 (d,

15 1H), 8.56 (d, 1H), 8.59 (ddd, 1H), 9.40 (d, 1H), 11.95-12.07 (m, 1H).

ESI-Masse; 379 [M⁺+H]

Eksempel 364

20 3-(5-metyl-1H-benzimidazol-2-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.49 (s, 3H), 7.12 (t, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.31-7.72 (m, 7H), 7.80 (td, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.59 (ddd, 1H), 9.40 (d, 1H), 11.94-12.07 (m, 1H).

25 ESI-Masse; 379 [M⁺+H]

Eksempel 365

3-(2-cyanofenyl)-5-[1-(1-benzylpiperidin-4-yl)benzimidazol-2-yl]-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

30 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.92 (dd, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.75 (ddd, 2H), 3.05 (d, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.58 (tt, 1H), 7.26-7.41 (m, 7H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 4H), 7.65 (td, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.73-7.81 (m, 3H), 8.01 (d, 1H).

ESI-Masse; 562 [M⁺+H]

35

Eksempel 366

3-(2-cyanofenyl)-5-(5-metoksy-1H-benzimidazol-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.83(s, 3H), 6.85(dd, 1H), 7.24-7.47(m, 8H), 7.50(d, 2H), 7.60(dt, 1H), 8.15(s, 1H), 8.16(s, 1H).

ESI-Masse; 419 $[\text{M}^+\text{H}]$

5

Eksempel 367

3-(1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.19-7.28(m, 1H), 7.48-

10 7.63(m, 4H), 7.69-7.90(m, 2H), 8.08(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.16-8.22(m, 1H), 8.34(d, 1H), 8.59(d, 1H), 8.58-8.62(m, 1H), 9.44(d, 1H), 12.20(brs, 1H).

ESI-Masse; 366 $[\text{M}^+\text{H}]$

15 Eksempel 368

3-(2-cyanofenyl)-5-[1-(pyridin-4-yl)benzimidazol-2-yl]-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.29-7.34(m, 4H), 7.35-

7.51(m, 8H), 7.59(td, 1H), 7.69(d, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.82(d, 1H),
20 7.84(dt, 1H), 8.91(dd, 2H).

ESI-Masse; 466 $[\text{M}^+\text{H}]$

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved hjelp av metodene som er tilsvarende til, eller i overensstemmelse

25 med, metoden i eksempel 183.

Eksempel 369

3-(2-klorfenyl)-5-(5-trifluormetylbenzotiazol-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

30 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.32-7.37(m, 2H), 7.47-

7.58(m, 7H), 7.61(ddd, 1H), 7.99(d, 1H), 8.14(d, 1H), 8.21-8.23(m, 1H), 8.39(d, 1H).

ESI-Masse; 483 $[\text{M}^+\text{H}]$

35 Eksempel 370

3-(5-trifluormetylbenzotiazol-2-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.26-7.30 (m, 1H), 7.51-7.64 (m, 6H), 7.81-7.87 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.64 (t, 1H), 9.50 (d, 1H).
ESI-Masse; 450 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

5

Eksempel 371

3-(2-benzotiazolyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.26-7.30 (m, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.50-7.60 (m, 6H), 7.84 (t, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.60-8.63 (m, 2H), 9.48-9.52 (m, 1H).
ESI-Masse; 382 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

10

Eksempel 372

5-(2-benzotiazolyl)-3-[2-(2-benzotiazolyl)fenyl]-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.09-7.14 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 4H), 7.37 (td, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.46-7.52 (m, 4H), 7.80 (ddt, 2H), 7.90 (ddt, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.30 (d, 1H).
ESI-Masse; 514 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

20

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved hjelp av metodene som er tilsvarende til, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 184.

25

Eksempel 373

5-(2-benzoksazolyl)-3-[2-(2-benzoksazolyl)fenyl]-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22-7.42 (m, 7H), 7.44-7.73 (m, 9H), 8.26 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.48 (d, 1H).
ESI-Masse; 482 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

30

Eksempel 374

3-(2-benzoksazolyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22-7.28 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 3H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H), 8.55-8.60 (m, 2H), 9.03 (d, 1H).

35

ESI-Masse; 366 [M⁺+H]

Eksempel 375

3-(2-klorfenyl)-5-(5-klorbenzoksazol-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.27-7.35 (m, 3H), 7.41-7.51 (m, 4H), 7.52-7.57 (m, 4H), 7.67 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.49 (d, 1H).

ESI-Masse; 433 [M⁺+H]

10

Eksempel 376

3-(5-klorbenzoksazol-2-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.26 (ddd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.47-7.58 (m, 6H), 7.72 (dt, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.79 (td, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.62 (ddd, 1H), 9.12 (d, 1H).

ESI-Masse; 340 [M⁺+H]

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved hjelp av metodene som er tilsvarende til, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 315.

Eksempel 377

3-[1-(piperidin-4-yl)benzimidazol-2-yl]-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.01-2.15 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 2H), 2.66-2.84 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 4.21-4.40 (m, 1H), 7.19-7.83 (m, 12H), 8.49 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.56-8.59 (m, 1H).

ESI-Masse; 448 [M⁺+H]

Eksempel 378

(378A) 3-(2-cyanofenyl)-5-[1-(piperidin-4-yl)benzimidazol-2-yl]-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

35

(378B) 3-(2-cyanofenyl)-5-[1-(1-metylpiperidin-4-yl)benzimidazol-2-yl]-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

(378A)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.90-2.02 (m, 2H), 2.65 (ddd, 2H), 3.01 (t, 2H), 3.28 (d, 2H), 4.69 (tt, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 6H), 7.67 (td, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.67-
 5 7.83 (m, 4H), 8.05 (d, 1H).

ESI-Masse; 472 [M⁺+H]

(378B)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.90-2.00 (m, 2H), 2.35-
 10 2.40 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.73-2.87 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H),
 4.51-4.62 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 6H), 7.65 (td, 1H),
 7.70-7.83 (m, 5H), 8.03 (d, 1H).

ESI-Masse; 486 [M⁺+H]

15 Eksempel 379

(379A) 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(piperidin-3-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on

(379B) 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(N-benzylpiperidin-3-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on
 20

(379A)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.90-2.05 (m, 2H), 2.13-
 2.22 (m, 1H), 2.35-2.44 (m, 1H), 2.70 (td, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H),
 25 3.37 (d, 1H), 3.60-3.72 (m, 1H), 4.97-5.05 (m, 1H), 7.21 (ddd, 1H),
 7.45 (td, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.64 (td, 1H), 7.68-7.78 (m, 3H),
 8.13 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (ddd, 1H).

ESI-Masse; 357 [M⁺+H]

30 (379B)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.65-1.75 (m, 2H), 1.92-
 2.05 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H),
 3.55 (s, 2H), 5.15-5.20 (m, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H),
 7.40-7.49 (m, 4H), (7.52-7.58 (m, 2H) 7.61-7.77 (m, 5H),
 35 8.15 (d, 1H), 8.65 (ddd, 1H).

ESI-Masse; 447 [M⁺+H]

Eksempel 380

3-(2-cyanofenyl)-5-(N-metylpiiperidin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.24-1.39 (m, 2H), 1.73-

5 1.85 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H),
3.00 (d, 1H), 7.37-7.56 (m, 5H), 7.59 (td, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H),
7.72-7.74 (m, 1H), 7.74-7.76 (m, 2H).

ESI-Masse; 370 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

10 Den etterfølgende forbindelse ble syntetisert ved hjelp av metoden som er tilsvarende til metoden i eksempel 7.

Eksempel 381

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-3-nitro-4-metylphenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.69 (s, 3H), 7.23-7.28 (m, 1H),
7.48 (td, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.74-
7.81 (m, 4H), 8.21 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.61 (d, 1H).

Eksempel 382

(382A) 3-(4-klorbensensulfinyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

(382B) 3-(4-klorbensensulfonyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

6 mg 3-(4-klorfenyltio)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 3 ml diklormetan. Under isavkjøling ble 3 mg m-klorperbenzoesyre tilsatt dertil
30 etterfulgt av omrøring med den samme temperatur i 30 min. Etter omrøring ved romtemperatur i 5 timer ble blandingen fortynnet med 10 ml etylacetat og vasket med en 1 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd. Det organiske lag ble vasket med saltvann og deretter tørket over vannfritt magnesium-
35 sulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble rensert ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 1,2 mg 3-(4-klorbensensulfinyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on og 1,5 mg 3-(4-klorbensensulfonyl)-5-(2-

pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on som tittel-forbindelsene.

(382A)

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.23-7.29 (m, 2H), 7.37-7.54 (m, 6H), 7.72 (dt, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.89 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.57-8.60 (m, 1H), 8.69 (d, 1H).
ESI-Masse; 407 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

10 **(382B)**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22-7.30 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 4H), 7.67 (dt, 1H), 7.80 (td, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.11 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.60 (ddd, 1H), 9.06 (d, 1H).
ESI-Masse; 423 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

15

De etterfølgende forbindelser ble syntetisert ved hjelp av metodene som er tilsvarende til, eller i overensstemmelse med, metoden i eksempel 382.

20 **Eksempel 383**

(383A) 3-(2-ethylsulfinylpyridin-5-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

(383B) 3-(2-ethylsulfonylpyridin-5-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

25

(383A)

30 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.24 (t, 3H), 2.96 (dt, 1H), 3.21 (dt, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 5H), 7.60 (d, 1H), 7.77 (td, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.64 (ddd, 1H), 9.04 (d, 1H).
ESI-Masse; 402 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

(383B)

35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.33 (t, 3H), 3.44 (q, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.49-7.62 (m, 6H), 7.78 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.64 (ddd, 1H), 9.13 (d, 1H).
ESI-Masse; 418 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

Eksempel 384

3-(2-etylpyridin-5-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydro-pyridin-2-on

- 5 13 mg 3-(2-klorpyridin-5-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 20 ml dimetylformamid etterfulgt av tilsetning av 10 mg kaliumkarbonat og 2 mg tetrakistrifenylfosfin-palladium. Under omrøring ved romtemperatur i en nitrogenatmosfære ble trietylboran (1,0 M
- 10 tetrahydrofuranoppløsning) tilsatt dråpevis dertil etterfulgt av oppvarming under omrøring ved 100°C i 1 time i en nitrogenatmosfære. Etter at reaksjonsblandingen var avkjølt til romtemperatur ble vann tilsatt dertil og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med
- 15 saltvann og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble rensset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 4 mg av tittelforbindelsen.
- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.33 (t, 3H), 2.87 (q, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.44-7.60 (m, 5H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.75 (td, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.60-8.62 (m, 1H), 8.84 (d, 1H).
- 20

Eksempel 385

- 25 3-(2-klorfenyl)-5-(4-klorfenyltio)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

Tittelforbindelsen ble syntetisert ved hjelp av metoden som er tilsvarende til metoden i eksempel 188.

- 30 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.23-7.50 (m, 8H), 7.52 (d, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 8.66-8.76 (m, 2H).

Eksempel 386

- 35 3-(2-cyanofenyl)-5-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

Tittelforbindelsen ble syntetisert ved hjelp av metoden som er tilsvarende til metoden i eksempel 190.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22-7.28 (m, 2H), 7.32-7.50 (m, 7H), 7.54-7.76 (m, 4H), 8.20-8.21 (m, 1H), 8.28-8.34 (m, 1H).

ESI-Masse; 389 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

5

Eksempel 387

3-(2-adamantyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

Tittelforbindelsen ble syntetisert ved hjelp av metoden som er tilsvarende til metoden i eksempel 178.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.21-2.06 (m, 12H), 2.48 (s, 2H), 3.25 (s, 1H), 7.18 (ddd, 1H), 7.33-7.52 (m, 5H), 7.54 (d, 1H), 7.72 (td, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.60 (ddd, 1H).

15

Eksempel 388

3-(2-cyanofenyl)-5-(4-metyl-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

3 mg 3-(2-cyanofenyl)-5-(1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 3 ml aceton. Til blandingen ble det tilsatt 2 ml metyljodid etterfulgt av omrøring ved romtemperatur over natten. Blandingen ble avdampet og resten ble fortynnet med 1 ml vann. Til blandingen ble det tilsatt 20 mg natriumhydroksyd etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 4 timer. Reaksjonsoppløsningen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med vann og saltvann, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert. Filtratet ble avdampet og resten ble rensset ved silikagelkromatografi (NH-silika) (heksan/etylacetat-system) til å gi 2 mg av tittel-forbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.31 (s, 3H), 7.07 (dd, 1H), 7.43-7.61 (m, 7H), 7.64 (td, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.73 (d, 1H).

ESI-Masse; 404 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

35

Eksempel 389

3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-
1,2-dihydropyridin-2-on

- 5 31 mg karboksylsyre, oppnådd ved hydrolyse av 3-(2-cyanofenyl)-5-(metoksykarbonyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 20 ml diklormetan etterfulgt av dråpevis tilsetning av en oppløsning av 20 mg oksalyklorid i diklormetan under isavkjøling. En katalytisk mengde
- 10 dimetylformamid ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 time i en nitrogenatmosfære. Reaksjonsoppløsningen ble avdampet og resten ble oppløst i diklormetan. Blandingen ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av 16 mg benzamidoksim og 0,05 ml trietylamin i toluen, under
- 15 isavkjøling. Etter oppvarming til romtemperatur ble blandingen omrørt i en nitrogenatmosfære over natten. Den ble oppvarmet til 100°C i 1 time, avkjølt til romtemperatur og deretter vasket med vann. Det organiske lag ble vasket med saltvann og deretter tørket over vannfritt magnesium-
- 20 sulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og 28 mg av resten ble oppløst i 10 ml toluen etterfulgt av oppvarming ved tilbakeløp i 5 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble løsningsmiddelet avdampet til å gi 24 mg av tittel-
- forbindelsen som hvite krystaller.
- 25 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.40-7.66(m, 9H), 7.68(dd, 2H), 7.80(dd, 1H), 8.12(dd, 2H), 8.32(dd, 1H), 8.52(dd, 1H).

Eksempel 390

3-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-
30 dihydropyridin-2-on

Tittelforbindelsen ble syntetisert ved hjelp av metoden som er tilsvarende til metoden i eksempel 389.

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.25-7.29(m, 2H), 7.46-
35 7.59(m, 7H), 7.70(d, 1H), 7.81(td, 1H), 8.20-8.23(m, 2H), 8.59(d, 1H), 8.63(ddd, 1H), 9.14(d, 1H).

Eksempel 391

3-(2-cyanotiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

- 22 mg 3-(2-formyltiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 20 ml etanol. Til blandingen ble det tilsatt 6,4 mg hydroksylaminhydroklorid og 10,1 mg natriumacetat etterfulgt av oppvarming ved 80°C i 3 timer. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen til romtemperatur ble den helt i en mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og den resulterende rest (25 mg) oppnådd som en oksimforbindelse ble oppløst i 10 ml dimetylformamid etterfulgt av tilsetning av 0,02 ml trietylamin. Under isavkjøling ble 43 mg 1,1 karbonyldiimidazol tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved 60°C i 1 time. Deretter ble blandingen avkjølt til romtemperatur, vann ble tilsatt dertil og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble rensset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 15 mg av tittelforbindelsen som hvite krystaller.
- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.23(ddd, 1H), 7.46-7.58(m, 5H), 7.59(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.77(td, 1H), 7.78(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.57(d, 1H), 8.59(ddd, 1H).
- ESI-Masse; 356 [M⁺+H]

Eksempel 392

3-[2-(5-oksazoly)fenyl]-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

- 13 mg 3-(2-formylfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ble oppløst i 10 ml metanol. Til blandingen ble det tilsatt 11 mg tosylmetylisocyanid og 8 mg kaliumkarbonat etterfulgt av oppvarming med tilbakeløp over natten. Etter at reaksjonsoppløsningen var avkjølt til

romtemperatur ble vann tilsatt og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med vann og saltvann og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Det ble filtrert gjennom NH-silikagel og silikagel og
 5 filtratet ble avdampet. De oppnådde presipitater ble vasket med eter og tørket til å gi 9 mg av tittelforbindelsen.
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ(ppm) 6.98(s, 1H), 7.20(ddd, 1H), 7.36-7.51(m, 7H), 7.54(dt, 2H), 7.72(ddd, 2H), 7.84(s, 1H), 8.11(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.59(ddd, 1H).

10

Eksempel 393

3-[2-(5-oksazoly1)tiofen-3-yl]-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on

15 Tittelforbindelsen ble syntetisert ved metoden tilsvarende metoden i eksempel 392.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.14(s, 1H), 7.16-7.76(m, 10H), 7.82(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.29(d, 1H), 8.58(d, 1H).

20 **Eksempel 394**

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridinkarbonyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

(394a) α-(2-metoksypyridin-5-yl)-2-pyridinmetanol

25

50 ml. av en tetrahydrofuranoppløsning inneholdende 3,00 g 2-metoksy-5-brompyridin ble avkjølt til -78°C etterfulgt av den dråpevis tilsetning av 10 ml n-butyllitium (1,6 M heksanoppløsning). Etter at den dråpevis tilsetning var ferdig,
 30 ble 1,70 g pikolinaldehyd umiddelbart tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved -78°C i 1 time for å få blandingen til sakte å vende tilbake til romtemperatur. Til blandingen ble det tilsatt en mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid og deretter ble den ekstrahert med etylacetat. Etylacetat-
 35 laget ble vasket med vann og saltvann og deretter tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og den oppnådde rest ble renset ved silikagelkromatografi (etylacetat) til å gi 1,53 g av tittelforbindelsen som et blekgult faststoff.

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.93 (s, 3H), 5.87 (brs, 1H), 6.72(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.31-7.36(m, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.74-7.80(m, 1H), 8.21(d, 1H), 8.62(d, 1H).

5 (394b) 5-(2-pyridinkarbonyl)-2-metoksypyridin

Til en oppløsning av 0,83 g α -(2-metoksypyridin-5-yl)-2-pyridinmetanol i 20 ml aceton ble det tilsatt 1,70 g aktivert mangandioksyd etterfulgt av kraftig omrøring ved

10 romtemperatur i 30 min. De oppnådde presipitater ble avfiltrert og vasket med aceton. Deretter ble filtratet konsentrert til å gi 0,80 g av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff.

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.04(s, 3H), 6.84(dd, 1H),
15 7.48-7.54(m, 1H), 7.89-7.95(m, 1H), 8.09(d, 1H), 8.36-8.40(m, 1H), 8.70-8.74(m, 1H), 9.09(d, 1H).

(394c) 5-(2-pyridinkarbonyl)-1,2-dihydropyridin-2(1H)-on

20 0,79 g 5-(2-pyridinkarbonyl)-2-metoksypyridin ble oppløst i 5,0 ml 48% hydrobromsyre og blandingen ble deretter omrørt ved 70°C i 30 min. Den ble deretter isavkjølt, fortynnet med vann og nøytralisert med kaliumkarbonat. De oppnådde presipitater ble samlet ved filtrering, og vasket med vann og
25 heksan og tørket til å gi 0,51 g av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

^1H -NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ (ppm) 6.45(d, 1H), 7.65-7.70(m, 1H), 7.95-8.00(m, 1H), 8.05-8.20(m, 2H), 8.68-8.75(m, 2H), 12.17(brs, 1H).

30

(394d) 5-(2-pyridinkarbonyl)-3-brom-1,2-dihydropyridin-2(1H)-on

Til en oppløsning av 0,23 g 5-(2-pyridinkarbonyl)-1,2-dihydropyridin-2(1H)-on i 2,0 ml dimetylformamid ble det
35 tilsatt 0,21 g N-bromsuccinimid ved romtemperatur etterfulgt av omrøring i 1 time. Blandingen ble fortynnet med vann og de oppnådde presipitater ble samlet ved filtrering, vasket

med vann og tørket til å gi 0,26 g av tittelforbindelsen som et blekgult pulver.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 7.67-7.71 (m, 1H), 7.99-8.03 (m, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.73-8.75 (m, 1H),
5 8.79 (brs, 1H), 12.72 (brs, 1H).

(394e) 5-(2-pyridinkarbonyl)-1-fenyl-3-brom-1,2-dihydropyridin-2-on

10 En suspensjon av 0,24 g 5-(2-pyridinkarbonyl)-3-brom-1,2-dihydropyridin-2(1H)-on, 0,23 g fenylborsyre, 0,30 g kobberacetat og 1 ml trietylamin i 10 ml tetrahydrofuran ble omrørt ved romtemperatur over natten. Til blandingen ble det
tilsatt konsentrert vandig ammonium (3 ml), vann (30 ml) og
15 etylacetat (100 ml) for å separere det organiske lag. Det ble vasket med vann og saltvann og deretter tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble rensset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan) til å gi
0,21 g av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 7.50-7.60 (m, 5H), 7.64-7.68 (m, 1H), 8.02-8.09 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.66-8.70 (m, 1H), 9.00 (d, 1H).

(394f) 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridinkarbonyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

Til en blandet væske av 200 mg 5-(2-pyridinkarbonyl)-1-fenyl-3-brom-1,2-dihydropyridin-2-on, 130 mg 2-(2-cyanofenyl)-1,3,2-dioksaborinat, 400 mg cesiumkarbonat og 6 ml dimetyl-
30 formamid ble det tilsatt 60 mg tetrakis(trifenylfosfin)palladium etterfulgt av omrøring ved 130°C i 5 timer i en nitrogenatmosfære. Etter avkjøling til romtemperatur ble etylacetat tilsatt dertil. Ekstrakten ble vasket med vann og saltvann og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet
35 ble avdampet og resten ble rensset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan) til å gi 45 mg av tittelforbindelsen som et blekgult pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.40-7.58 (m, 8H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.65-8.68 (m, 1H), 9.16 (d, 1H).

5 Eksempel 395

5-(2-pyridinkarbonyl)-1-fenyl-3-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

En blandet væske av 10 mg 5-(2-pyridinkarbonyl)-1-fenyl-3-brom-1,2-dihydropyridin-2-on, 10 mg fenylborsyre, 40 mg
 10 cesiumkarbonat, 6 mg tetrakistrifenylfosfin-palladium og 1 ml dimetylformamid ble omrørt ved 130°C i 2 timer i en nitrogenatmosfære. Etter avkjøling til romtemperatur ble etylacetat tilsatt dertil. Ekstrakten ble vasket med vann og saltvann og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet
 15 ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan) til å gi 6 mg av tittelforbindelsen som et blekgult pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.32-7.58 (m, 8H), 7.75-7.79 (m, 2H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.09-8.13 (m, 1H), 8.42 (d, 1H),
 20 8.63-8.66 (m, 1H), 9.01 (d, 1H).

Eksempel 396

3-(2-cyanofenyl)-5-(α -hydroksy-2-pikolyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

25

Til en oppløsning av 25 mg 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridinkarbonyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on i 5 ml metanol ble det tilsatt 2 mg natriumborhydrid under isavkjøling. Etter 30 min. ble blandingen fortynnet med en mettend vandig
 30 oppløsning av natriumhydrogenkarbonat, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med vann og saltvann og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble renset ved silikagelkromatografi (etylacetat) til å gi 15 mg av tittel-
 35 forbindelsen som et blekgult pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 5.72 (brs, 1H), 7.32-7.72 (m, 13H), 7.80-7.92 (m, 1H), 8.57-8.65 (m, 1H).

Eksempel 397

3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridin-2-yl-vinyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

- 5 En blandet vaske av 100 mg 3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-brom-1,2-dihydropyridin-2-on, 100 mg 2-vinylpyridin, 6 mg palladiumacetat, 17 mg tri-(o-tolyl)fosfin og 3 ml trietylamin ble omrørt ved 130°C i 2 timer i en nitrogen-atmosfære. Etter avkjøling til romtemperatur ble etylacetat
- 10 tilsatt dertil. Ekstrakten ble vasket med vann og saltvann og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble rensset ved silikagelkromatografi (etylacetat/heksan) til å gi 16 mg av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.
- 15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.95-7.00 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.44-7.60 (m, 7H), 7.62-7.81 (m, 5H), 8.03 (d, 1H), 8.57-8.61 (m, 1H).

Eksempel 398

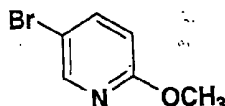
- 20 3-(2-etoksykarbonylvinylyltiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on

- Til en oppløsning av 7,5 mg etyldietylfosfonoacetat i tetrahydrofuran ble det tilsatt 1,3 mg natriumhydrid i en
- 25 nitrogenatmosfære under isavkjøling etterfulgt av den dråpevis tilsetning av en oppløsning av 10 mg 3-(2-formyltiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on i tetrahydrofuran. Etter omrøring av blandingen ved romtemperatur i 1 time i en nitrogenatmosfære ble vann
- 30 tilsatt dertil. Deretter ble blandingen ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet og resten ble rensset ved silikagelkromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 4 mg av
- 35 tittelforbindelsen.
- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.28 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.43-7.56 (m, 5H), 7.74 (td, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.58-8.60 (m, 1H).

ESI-Masse; 429 [M⁺+H]

Eksempel 399

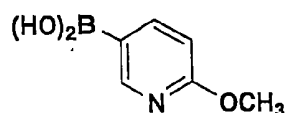
5-brom-2-metoksy-pyridin



- 10 2,5-dibrompyridin (200 g) og 28% natriummetoksyd-
metanoloppløsning (1535 g) ble oppvarmet med tilbakeløp i 30
min. etterfulgt av avkjøling til romtemperatur. Blandingen
ble fordelt mellom vann (1,6 l). Det oppnådde organiske lag
ble vasket med saltvann 3 ganger og deretter tørket over
15 vannfritt magnesiumsulfat over natten. Det tørkede organiske
lag ble avdampet ved 65°C til å gi 160 g (96%) av
tittelforbindelsen som en brun olje.

Eksempel 400

20 6-metoksy-3-pyridylborsyre



- 25 5-brom-2-metoksy-pyridin (152 g) ble oppløst i tetrahydro-
furananhydrid (1520 ml) under omrøring i en nitrogenatmosfære
etterfulgt av avkjøling til -75,1°C som bulktemperatur.
Under avkjøling og omrøring ble 380 ml av en 2,46 mol/l
butyllitiumoppløsning tilsatt dråpevis til etterfulgt av den
30 dråpevis tilsetning av 192 ml trimetoksyboran.
Avkjølingsbadet ble fjernet 30 min. etter at den dråpevis
tilsetning var ferdig og blandingen ble omrørt ved
romtemperatur over natten. Neste dag ble 1,5 l av en 2 mol/l
vandig oppløsning av saltsyre tilsatt dertil etterfulgt av
35 omrøring i 1,5 timer. Deretter ble blandingen nøytralisert
med 460 ml av en 5 mol/l vandig oppløsning av natrium-
hydroksyd. Den ble deretter ekstrahert med 1 l etylacetat og
det oppnådde vandige lag ble igjen ekstrahert med 1 l
etylacetat. Det kombinerte organiske lag ble vasket 2 ganger

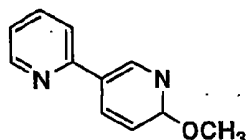
med 1 l 10% saltvann, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og deretter avdampet til å gi 105 g 88% av tittelforbindelsen som et lett gulaktig hvitt faststoff.

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 3.83 (3H, s), 6.74 (1H, d), 7.98 (1H, dd),
 5 8.10 (2H, s), 8.50 (1H, s).

Eksempel 401

2-metoksy-5-(pyridin-2-yl)-pyridin

10

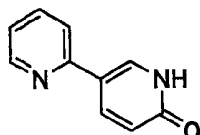


6-metoksy-3-pyridylborsyre (105 g), 2-brompyridin (90 g),
 15 palladiumacetat (3,21 g), trifenylfosfin (15 g),
 kaliumkarbonat (237 g), 1,2-dimetoksyetan (900 ml) og vann
 (900 ml) ble oppvarmet med tilbakesløp i 5 timer og 40 min.
 under omrøring. Etter avkjøling av reaksjonsoppløsningen ble
 etylacetat (1 l) tilsatt til ekstrakten. Det organiske lag
 20 ble vasket med 1 l av en 10% vandig ammoniumkloridoppløsning,
 1 l av 10% vandig ammoniak og 1 l av 10% saltvann, og
 deretter avdampet til å gi 126 g (87%) av tittelforbindelsen.
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 4.00 (3H, s), 6.85 (1H, d), 7.21-
 7.26 (1H, m), 7.67 (1H, d), 7.75 (1H, dt), 8.25 (1H, dd), 8.66-
 25 8.70 (1H, m), 8.74 (1H, d).
 MS: MH⁺ 187

Eksempel 402

5-(pyridin-2-yl)-2(1H)-pyridon

30



35 En blanding av 2-metoksy-5-(pyridin-2-yl)-pyridin (550 g) og
 en 4 mol/l vandig oppløsning av saltsyre (2,4 l) ble
 oppvarmet med tilbakesløp i 3 timer. Etter avkjøling av
 reaksjonsoppløsningen ble den vasket med tert-butylmetyler
 (2,2 l). Til det vandige lag ble det tilsatt en 8 mol/l

vandig oppløsning av natriumhydroksyd (1,1 l) under avkjøling med isvann og deretter ble blandingen vasket 2 ganger med tert-butylmetyleter (2,2 l). Deretter ble blandingen innstilt til pH 8 med konsentrert saltsyre (310 ml) og en 8 mol/l vandig oppløsning av natriumhydroksyd (100 ml) etterfulgt av fordeling mellom 1-butanol (4,5 l), og saltvann (1,8 l). Det vandige lag ble igjen ekstrahert med 1-butanol (4,5 l) og det kombinerte organiske lag ble avdampet ved 45-50°C. Til den oppnådde rest ble det tilsatt tert-butyl-

metyleter (2,2 l) for å gi krystaller. De oppnådde krystaller ble samlet ved filtrering under redusert trykk og lufttørket ved 60°C. Deretter ble vann (1,6 l) tilsatt dertil for oppløsning under oppvarming. Deretter ble blandingen vann-avkjølt og rekrySTALLISERT. De oppnådde krystaller ble samlet ved filtrering under redusert trykk og lufttørket ved 60°C til å gi 188 g (66%) av tittel-

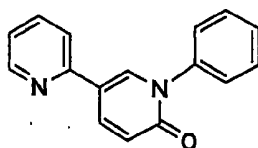
forbindelsen som gråaktige hvite krystaller.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 6.42 (1H, d), 7.19-7.26 (1H, m), 7.74-7.81 (2H, m), 8.11 (1H, d), 8.17 (1H, dd), 8.52-8.55 (1H, m).

MS: MH⁺ 173

Eksempel 403

1-fenyl-5-(pyridin-2-yl)-2(1H)-pyridon



Under omrøring av 5-(pyridin-2-yl)-2(1H)-pyridon (185 g), fenylborsyre (261 g), kobberacetat (19,4 g), pyridin (173 ml) og dimetylformamid (1480 ml) ved romtemperatur ble luft ved 2,0 l/min. blåst inn deri for å initiere reaksjonene. Siden 26% av reaktanten forble ureagert 7 timer etter initiering av reaksjonen ble luftstrømmen stanset for å stanse reaksjonene.

Neste dag ble luft igjen blåst inn i oppløsningen for å starte reaksjonene på nytt, og reaktanten ble forbrukt til 0,57% av den initiale vekt i løpet av 5,5 timer.

Reaksjonsoppløsningen ble helt inn i isavkjølt 10% vandig

ammoniakk (7,5 l) til å gi presipitater. De oppnådde presipitater ble samlet ved filtrering under redusert trykk og vasket med vann (3 l). De oppnådde krystaller ble suspendert i 10% vandig ammoniakk (3,6 l) under omrøring ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble krystallene samlet ved filtrering under redusert trykk og vasket med vann (2 l). De oppnådde krystaller ble lufttørket over natten til å gi 187 g (68%) av tittelforbindelsen som brune krystaller.

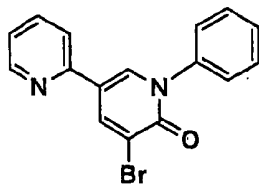
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 6.77(1H, d), 7.19(1H, dd), 7.42-

7.48(3H, m), 7.49-7.55 (3H, m), 7.72 (1H, dt), 8.04 (1H, dd), 8.21 (1H, d), 8.57-8.59 (1H, m).

MS: MH^+ 249

Eksempel 404

3-brom-1-fenyl-5-(pyridin-2-yl)-2(1H)-pyridon



1-fenyl-5-pyridin-2-yl-2(1H)-pyridon (186 g), N-bromsuccinimid (141,7 g) og N,N-dimetylformamid (900 ml) ble omrørt ved romtemperatur. Etter 2,5 timer ble 6,45 g N-bromsuccinimid tilsatt dertil. Etter at forbruket av reaktanten var bekreftet, ble reaksjonsoppløsningen helt inn i vann (4,5 l) under isavkjøling etterfulgt av omrøring i et kaldt rom (omtrent 4°C) over natten. De oppnådde krystaller ble samlet ved filtrering under redusert trykk etterfulgt av oppløsning i isopropanol (3,25 l) og vann (650 ml) under oppvarming. Etter at fullstendig oppløsning var bekreftet, ble oppløsningen gradvis avkjølt under henstand og deretter isavkjølt. Deretter ble blandingen omrørt i et kaldt rom over natten. De oppnådde krystaller ble samlet ved filtrering under redusert trykk og lufttørket ved 60°C til å gi 191 g (81%) av tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.19-7.24 (1H, m), 7.42-5.56 (6H, m), 7.74 (1H, dt), 8.19 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.58-8.61 (1H, m).

MS: MH^+ 327, 329

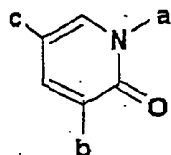
Blant de ovennevnte eksempler, inkluderer de særlig foretrukne forbindelser 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-metylsulfonylaminofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-klor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-nitrofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-aminofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metylsulfonylaminofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metylaminofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-dimetylaminofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-[3-(5-metoksymetyl-2-oksazolidinon-3-yl)-fenyl]-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metoksykarbonylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metylaminokarbonylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-hydroksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-dimetyl-aminoetoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-formylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-hydroksymetylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-cyanometylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-acetylaminometylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metylsulfonylamino-metylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-acetoksymetylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-metyltiofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-metylsulfonylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-formyltiofen-3-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-dietylaminometyltiofen-3-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-hydroksymetyltiofen-3-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-benzyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-fenyl-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-

2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1,5-difenyl-1,2-dihydropyridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-metoksyfenyl)-1-fenyl-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-
 fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(tiofen-3-
 5 yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 fluorfenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-
 fenyl)-5-(tiofen-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 cyanofenyl)-5-(3-furyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-
 (2-cyanofenyl)-5-(2-furyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on ;
 10 3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-
 on, 3-(2-metoksykarbonylfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-fenyl-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-(2-fluorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-
 1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-
 15 metoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-fluor-3-pyridyl)-
 5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-metoksy-
 5-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-
 (2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metoksyfenyl)-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-
 20 (3-fluorfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-
 (2-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-fluorfenyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-metoksy-
 fenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 25 pyridyl)-1-(3-metoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-fenyl-
 5-(2-pyridyl)-1-(3-fluorfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,2-dihydropyridin-
 2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-formylfenyl)-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-
 30 formylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 pyridyl)-1-(3-klorfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-
 fenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-tolyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-
 (2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-trifluormetylfenyl)-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-
 35 (tiofen-3-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 pyridyl)-1-(3-furyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-
 fenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-tolyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-
 (2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-trifluormetylfenyl)-1,2-

dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-
 metoksypyridin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-
 fenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(pyrimidin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-
 on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-benzyloksymetyl-
 5 pyridin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 pyridyl)-1-(2-etyltiopyridin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-pyridyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metoksy-
 pyridin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 10 pyridyl)-1-(2-kloropyridin-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-
 (2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-fluorpyridin-5-yl)-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-
 metoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-fenyl-5-(2-pyridyl)-
 1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-(2-
 15 pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(tiofen-3-
 yl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-
 (2,6-dimetylfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-cyanotiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-
 pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-
 20 pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 klorofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-hidroksyfenyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-dimetyl-
 aminoetoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-
 (2-pyridyl)-1-(3-dimetylaminopropoksyfenyl)-1,2-dihydro-
 25 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-hidroksy-
 metylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 pyridyl)-1-(4-cyanometylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-cyanometylfenyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(6-dietylaminometyl-2-
 30 pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-
 fenyl-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 hidroksypyridin-6-yl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 1-(2-aminobenzotiazol-6-yl)-3-(2-cyanofenyl)-5-
 (2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 35 pyridyl)-1-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-[2-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-
 yl)fenyl]-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-
 (2-cyanofenyl)-5-(6-metylpyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(5-metylpyridin-2-yl)-1-

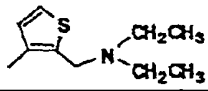
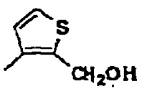
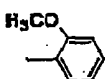
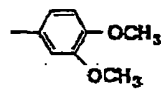
fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(3-hydroksypyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(2-tiazolyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(6-metoksypyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 1-(4-aminofenyl)-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 1-(3-aminofenyl)-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-amino-4-metylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-dimetylamino-etoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-piperidinoetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-pyrrolidino-etoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-diisopropylaminoetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-[3-(4-piperidinobutoksy)fenyl]-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(4-nitrofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 1-fenyl-5-(2-pyridyl)-3-(2-tiazolyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-pyridyl)-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-fluorpyridin-3-yl)-1-fenyl-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanopyridin-3-yl)-1-fenyl-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-nitrofenyl)-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-nitrofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-formyltiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-naftyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(1-naftyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 5-(2-aminopyridin-6-yl)-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 5-(6-bromopyridin-2-yl)-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-morforinopyridin-6-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-hydroksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-[3-(4-piperidyloksy)]fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 1-[3-(N-acetylpiperidin-4-yl-oksy)fenyl]-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-[3-(1-(metylsulfonylpiperidin-4-yl-oksy)fenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 1-[3-(N-metylpiperidin-4-

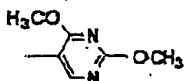
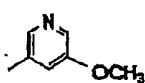
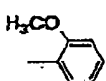
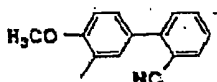
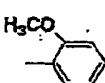
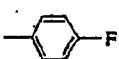
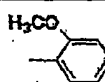
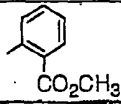
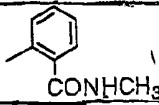
yl-oksy) fenyl]-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-
pyridin-2-on; 3-(6-klor-1H-benzimidazol-2-yl)-5-(2-pyridyl)-
1-fenyl-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
pyridyl)-1-(3-nitro-4-metylfenyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; ;
5 3-(2-cyanotiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydro-
pyridin-2-on; 3-[2-(5-oksazolyl)fenyl]-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-
1,2-dihdropyridin-2-on; 3-[2-(5-oksazolyl)tiofen-3-yl]-1-
fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; og 3-(2-
etoksykarbonylvinyltiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-
10 dihydropyridin-2-on.

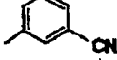
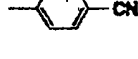
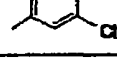
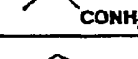
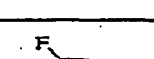
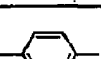
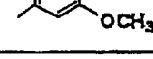


Eksempel	a	b	c
1			
2			
3			
4			
6	H		
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			

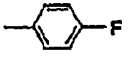
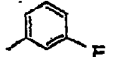
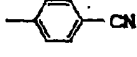
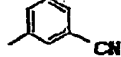
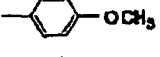
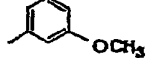
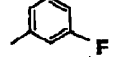
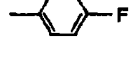
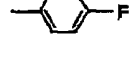
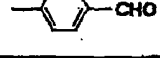
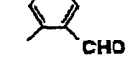
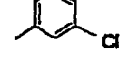
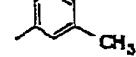
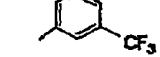
Eksempel	a	b	c
1 4			
1 5			
1 6			
1 7			
1 8			
1 9			
2 0			
2 1			
2 2			
2 3			
2 4			
2 5			
2 6			
2 7			
2 8			

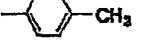
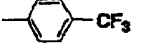
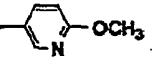
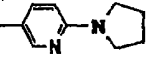
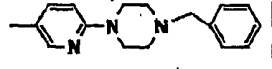
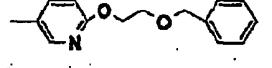
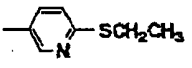
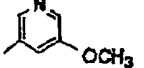
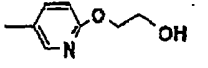
Eksempel	a	b	c
2 9			
3 0			
3 2			
3 3			
3 4			
3 5			
3 6			
3 7			
3 8			
3 9			
4 0			
4 1			
4 2			
4 3			
4 4			

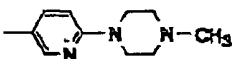
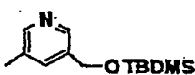
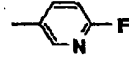
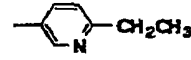
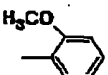
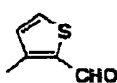
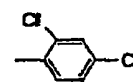
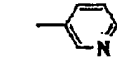
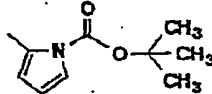
Eksempel	a	b	c
4 5			
4 6			
4 7			
4 8			
4 9			
5 0			
5 1			
5 2			
5 3			
5 4			
5 5			
5 6			
5 7			
5 8			
5 9			

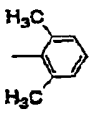
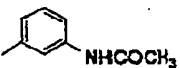
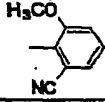
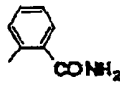
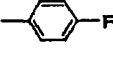
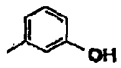
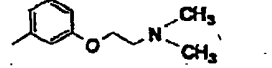
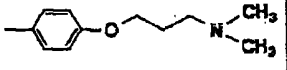
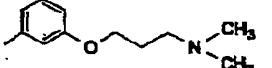
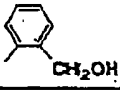
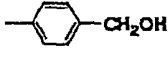
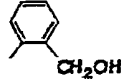
Eksempel	a	b	c
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			

Eksempel	a	b	c
7 5			
7 6			
7 7			
7 8			
7 9			
8 0			
8 1			
8 2			
8 3			
8 4			
8 5			
8 6			
8 7			
8 8			
8 9			

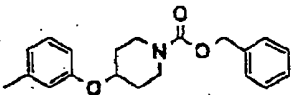
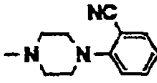
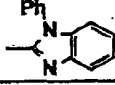
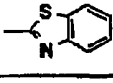
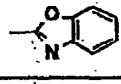
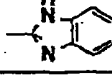
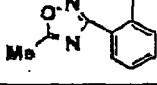
Eksempel	a	b	c
9 0			
9 1			
9 2			
9 3			
9 4			
9 5			
9 6			
9 7			
9 8			
9 9			
1 0 0			
1 0 1			
1 0 2			
1 0 3			
1 0 4			

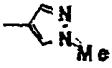
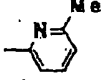
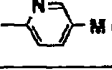
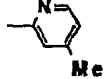
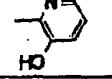
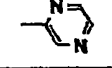
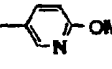
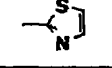
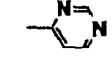
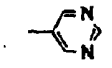
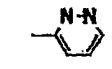
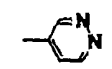
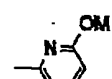
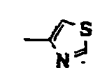
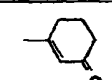
Eksempel	a	b	c
105			
106			
107			
108			
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			

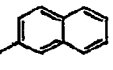
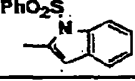
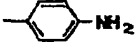
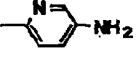
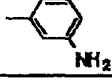
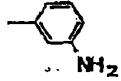
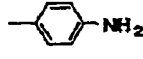
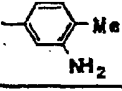
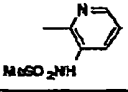
Eksempel	a	b	c
1 2 0			
1 2 1			
1 2 2			
1 2 3			
1 2 4			
1 2 5			
1 2 6			
1 2 7			
1 2 8			
1 2 9			
1 3 0			
1 3 1			
1 3 2			
1 3 3			
1 3 4			

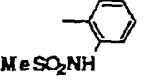
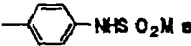
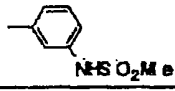
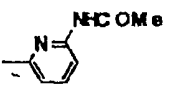
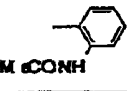
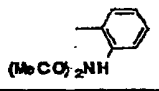
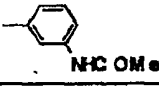
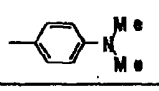
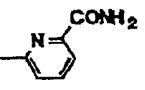
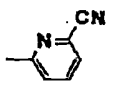
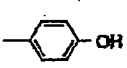
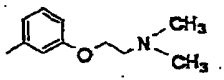
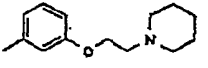
Eksempel	a	b	c
1 3 5			
1 3 6			
1 3 7			
1 3 8			
1 3 9			
1 4 0			
1 4 1			
1 4 2			
1 4 3			
1 4 4			
1 4 5			
1 4 6			
1 4 7			
1 4 8			
1 4 9			

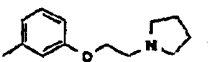
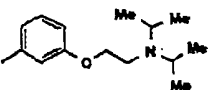
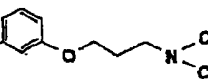
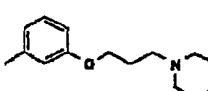
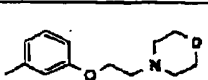
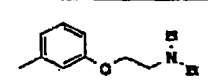
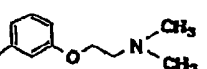
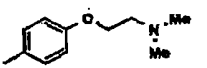
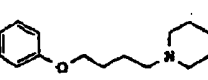
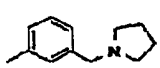
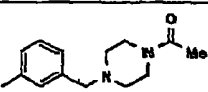
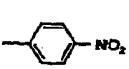
Eksempel	a	b	c
150			
151			
152			
153			
154			
155			
156			
157			
159			
160			
162			
163			
164			
165			
166			

Eksempel	a	b	c
171			
172			
173			
177			
178			
180			
182			
183			
184			
186			
189			
190			
191			
192			
193			

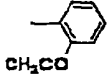
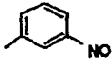
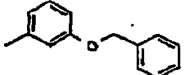
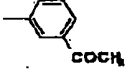
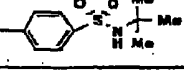
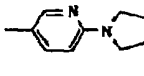
Eksempel	a	b	c
194			
195			
196			
197			
198			
199			
200			
201			
202			
203			
204			
205			
206			
207			
208			

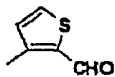
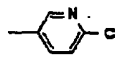
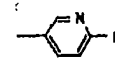
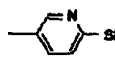
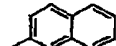
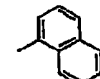
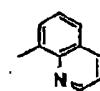
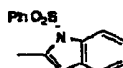
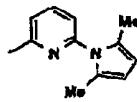
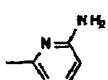
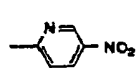
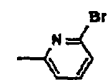
Eksempel	a	b	c
2 0 9			
2 1 0			
2 1 1			
2 1 2			
2 1 3			
2 1 4			
2 1 5			
2 1 6			
2 1 7			
2 1 8			
2 1 9			
2 2 0			
2 2 1			
2 2 2			
2 2 5			

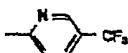
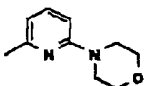
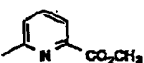
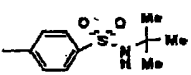
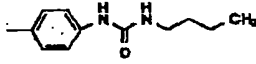
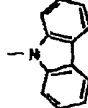
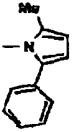
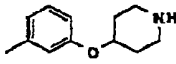
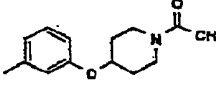
Eksempel	a	b	c
2 2 6		 MeSO ₂ NH	
2 2 7		 NHSO ₂ Me	
2 2 8		 NHSO ₂ Me	
2 2 9		 NC	 NCOMe
2 3 0		 MeCONH	
2 3 1		 (MeCO) ₂ NH	
2 3 2		 NCOMe	
2 3 3		 NCOMe	
2 3 4		 Me N Me	
2 3 5		 NC	 CONH ₂
2 3 6		 NC	 CN
2 3 7		 OH	
2 3 8		 OH	
2 3 9		 NC	
2 4 0		 NC	

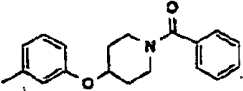
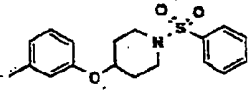
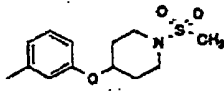
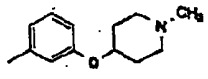
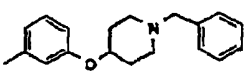
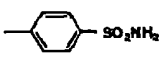
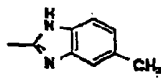
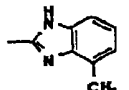
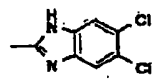
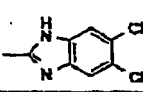
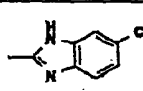
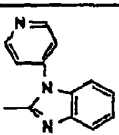
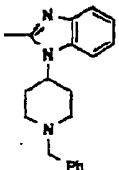
Eksempel	a	b	c
2 4 1			
2 4 2			
2 4 3			
2 4 4			
2 4 5			
2 4 6			
2 4 7			
2 4 8			
2 4 9			
2 5 0			
2 5 1			
2 5 2			
2 5 3			
2 5 4			
2 5 5			

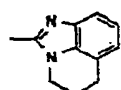
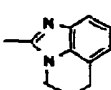
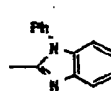
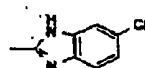
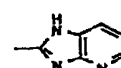
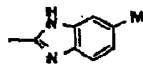
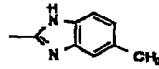
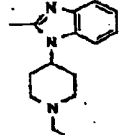
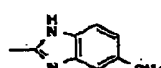
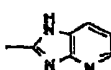
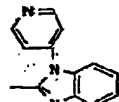
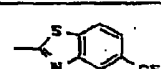
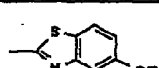
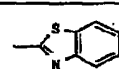
Eksempel	a	b	c
2 5 6			
2 5 7			
2 5 8			
2 5 9			
2 6 0			
2 6 1			
2 6 2			
2 6 3			
2 6 4			
2 6 5			
2 6 6			
2 6 7			
2 6 8			
2 6 9			
2 7 0			

Eksempel	a	b	c
271			
272			
273			
274			
275			
276			
277			
278			
279			
280			
281			
282			
283			
284			
285			

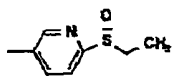
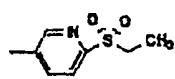
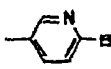
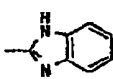
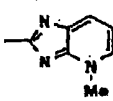
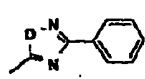
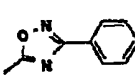
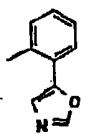
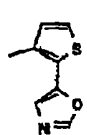
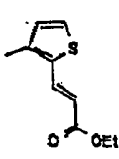
Eksempel	a	b	c
286			
287			
288			
289			
290			
291			
292			
293			
294			
295			
296			
297			
298			
299			
300			

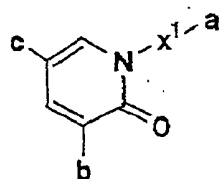
Eksempel	a	b	c
3 0 1			
3 0 2			
3 0 3			
3 0 4			
3 0 8			
3 1 5			
3 2 0			
3 2 4			
3 2 5			
3 2 6			
3 2 7			
3 2 8			
3 3 0			
3 3 3			

Eksempel	a	b	c
3 3 4			
3 3 7			
3 3 8			
3 4 1			
3 4 2			
3 4 3			
3 5 1			
3 5 2			
3 5 3			
3 5 4			
3 5 5			
3 5 6			
3 5 7			

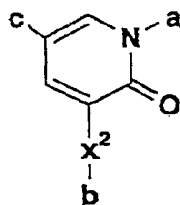
Eksempel	a	b	c
3 5 8			
3 5 9			
3 6 0			
3 6 1			
3 6 2			
3 6 3			
3 6 4			
3 6 5			
3 6 6			
3 6 7			
3 6 8			
3 6 9			
3 7 0			
3 7 1			

Eksempel	a	b	c
3 7 2			
3 7 3			
3 7 4			
3 7 5			
3 7 6			
3 7 7			
3 7 8-A)			
3 7 8-B)			
3 7 9-A)			
3 7 9-B)			
3 8 0			
3 8 1			

Eksempel	a	b	c
3 8 3-A)			
3 8 3-B)			
3 8 4			
3 8 6			
3 8 7			
3 8 8			
3 8 9			
3 9 0			
3 9 1			
3 9 2			
3 9 3			
3 9 8			

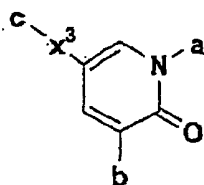


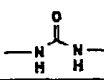
Eksempel	a	b	c	X ¹
3 1				-CH ₂ -
1 5 8				-CH ₂ CH ₂ -
3 1 6				
3 1 7				-CH ₂ -
3 1 8				-CH ₂ -
3 1 9				-CH ₂ -
3 2 9				-CH ₂ -
3 3 1				-CH ₂ -
3 3 2				-CH ₂ -
3 3 5				-CH ₂ -
3 3 6				-CH ₂ -
3 3 9				-CH ₂ -
3 4 0				-CH ₂ -

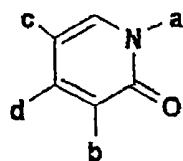


Eksempel	a	b	c	x2
161				$-C\equiv C-$
168				
169				
170				
174				
175				
176				
179				
187				
188				$-S-$
223				
306				
310				
311				
312				

Eksempel	a	b	c	x2
3 1 4				
3 2 1				
3 2 2				
3 2 3				
3 4 4				
3 4 6				
3 4 7				
3 4 8				
3 4 9				
3 8 2-A				
3 8 2-B				



Eksempel	a	b	c	x3
181				
185				
224				
307				
309				
313				
345				
350-A				
350-B				
385				
394				
395				
396				
397				



Eksempel	a	b	c	d
1 6 7				CH ₃ -
3 0 5				CH ₃ -

10 Forsøkseksempel 1

Den undertrykkende virkning til forbindelsene ifølge oppfinnelsen på kalsium-innstrømning i nerveceller induisert ved AMPA ble undersøkt ved anvendelse av det primære
 15 dyrkingssystem for nerveceller fra cerebral korteks fra rotteembryo.

Dyrkingsbetingelser:

Cerebral korteks ble skåret ut fra hjernen til rotte på
 20 svangerskapets 18 dag og behandlet med trypsin og DNase for å dispergere cellene. Cellene ble gjennomstrømmet med MEM inneholdende 10% serum, utsådd i en dyrkingskolbe og astrocytter ble proliferert. Astrocyttene ble redispergert ved hjelp av trypsin og utsådd i en 96-brønns plate. Etter
 25 inkubasjon i 1 uke, ble det bekreftet at astrocyttene dekket hele bunnen og at nervecellene til cerebral korteks som var dispergert ved den ovennevnte metode var utsådd derpå. Etter inkubasjon i 24 timer ble mediet forandret, inkubasjonen ble gjennomført i 1 uke og etter dette ble mediet forandret til
 30 det som inneholdt 1 μ M MK-801. Nervecellene som var inkubert i minst 8 til 10 dager ble anvendt.

Undertrykkende virkning på kalsium-innstrømning i nerveceller induisert ved AMPA.

35

Kalsium-innstrømning inn i cellene ble målt ved anvendelse av Fura2-AM som var en kaliumsensitiv fluorescerende farge. Den ble behandlet i et medium inneholdende Fura2-AM i 1 time, innlemmet i cellene, byttet til en Tyrode-oppløsning

inneholdende 1 μM MK-801 og stimulering ble gjennomført ved anvendelse av 2 μM AMPA. Forandring i mengden av kalsium som strømmer inn i cellene ble målt som forandring i fluorescensintensiteten ved den eksiterende bølgelengde på 340/380 nm.

5 Effekt av testforbindelsen ble evaluert ved anvendelse av reaksjonen med AMPA tilsatt til en Tyrode oppløsning som ikke inneholdt noen forbindelse som en kontroll. Resultatene er vist i tabeller 1 til 3.

10 GYKI 52446 (Le Peillet, et al., Brain Res., 571, 115, 1992) ble anvendt som en kontrollforbindelse. IC_{50} for GYKI 52466 var 9,02 μM .

Forsøkseksempel 2

15 Antikonvulserende virkning induisert ved AMPA.

En testforbindelse ble suspendert i en 0,5% metyl-celluloseoppløsning eller i sesamolje og ble administrert oralt (25 mg/kg) til hannmus av ddy-stammen. Etter 30 min.

20 eller 1 time fra oral administrering, ble AMPA initiert kontinuerlig (2 nmol/5 μl /min./mus) inn i lateral-ventrikkelen for å indusere konvulsjonene. Effektene ble bedømt ved en tids-forlengende virkning inntil konvulsjonen finner sted ved en kontinuerlig injeksjon av AMPA.

25

Resultater

Forbindelsen representert ved ovennevnte formel (I) ifølge oppfinnelsen viste en utmerket antikonvulserende virkning. Forbindelsene i eksempler 4, 7, 9, 12, 16, 32, 41, 47, 57, 30 61, 76, 78, 91, 126, 128, 137, 139, 164, 199, 261, 262, 264, 270 og 298 viste f.eks. en signifikant antikonvulserende virkning.

Forsøkseksempel 3

35 Okklusjonsmodell av midcerebralarterier

Anvendbarheten av forbindelsen ifølge oppfinnelsen i behandlingen av et cerebral vaskulær tilfelle i akutt stadium ble bekreftet ved den etterfølgende test. Nemlig, den

cerebrale blodstrøm til midcerebralarteriene ble blokkert ved å innføre en nylonsuturtråd med spesifikasjonen 4-0 hvis ender var avsvidd med en flamme, 17 mm fra forgreningen av indre halsarterie, gjennom indre halsarterie fra den ytre halsarterie til en Sprange Dawley hannrotte, og cerebralt infarkt ble fremstilt (Zea Longa et al., Storke 20:84-91, 1989). Størrelsen på det cerebrale infarkt ble evaluert ved fremstilling av et snitt av hjernen med en tykkelse på 2 mm og ved å måle arealet av den del som ikke ble farget med TTC farging. Effekten av den testede substans ble gjennomført i denne modell ved å sammenligne infarkt-nidusstørrelsen mellom en gruppe behandlet med et løsningsmiddel og en gruppe behandlet med testsubstansen.

Som et resultat, viste forbindelsen ifølge oppfinnelsen en utmerket effekt som terapeutisk middel for et cerebralt vaskulært tilfelle i akutt stadium.

Forsøkseksempel 4

Antimetamfetamineffekt

(S)-(+)-N, α -dimetylphenetylamin (heretter omtalt som "metamfetamin") ble dosert ved intraperitoneal injeksjon til en rotte eller mus hvortil den testede forbindelse var dosert, og en mengde av aktiv bevegelse ble målt ved anvendelse av et apparat for måling av aktivt moment (SCANET SV-10; produsert av TOYO Sangyo Co., Ltd.). Aktiviteten som det terapeutiske middel for schizofreni ble evaluert ved anvendelse av den hyperdynamiske effektkontroll av aktivt moment bevirket ved metamfetamin som en indeks (K.E. Vanover, Psychopharmacology 136: 123-131, 1998). Effekten av den testede substans ble bekreftet ved kontrolleffekten av en mengde av aktiv momentaksentuering sammenlignet med gruppen dosert med et løsningsmiddel.

35

Som et resultat viste forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse et utmerket metamfetamineffekt.

Forsøkseksempel 5

Rigiditetsmodell for interkarunkel ablatio provokativ muskel

- En dyremodell hvor myotonien av anteroposteriore lemmer ble
 5 utløst ved elektrisk frysing mellom øvre cumulus og nedre
 cumulus i en rotte ble fremstilt. Myorelaksasjonseffekt ble
 evaluert basert på effekten av kontroll av økningen av
 muskelutløsning ("muscle discharge") som dannes når de
 posteriore lemmer i denne modell beveges bakover og fremover.
 10 Effekten av den testede substans ble bekreftet ved
 forandringene i muskelutløsningsmengden før dosering av
 testet substans og muskelutløsningsmengden etter dosering
 derav.
- 15 Forbindelsen ifølge oppfinnelsen viste utmerket myo-
 relaksasjonseffekt.

Forsøkseksempel 6

Lys-mørke test

20

- En mus ble anbragt i en mørk boks som besto av to lyse og to
 mørke bokser som er forbundet ved hjelp av en tunnel, og
 musens opptreden i 5 min. etter dette ble registrert.
1. Tiden som musen forble i de lyse og mørke bokser.
 - 25 2. Antall ganger som musen gikk frem og tilbake mellom den
 lyse boksen og den mørke boksen.
 3. Antall ganger som musen gikk til inngangen av den lyse
 boks.
- 30 Anti-angsteffekten for den testede forbindelse ble detektert
 som forlengelse av tiden som musen forble i henholdsvis den
 lyse og den mørke boks, økningen av antall ganger hvor musen
 gikk frem og tilbake mellom den lyse boks og den mørke boks,
 og økningen av antall ganger som musen gikk til inngangen av
 35 den lyse boks, for gruppen dosert med et løsningsmiddel (Has-
 coet M., Bourin M., Farm. Biochem. Behav. 60: 645-653, 1998).

Ifølge den foreliggende test, ble det bekreftet at forbindelsen i overensstemmelse med oppfinnelsen har en utmerket anti-angsteffekt.

5 **Forsøkseksempel 7**

Destruksjonsmodell av 6-hydroksydopamin-induktiv nigrostriaton

10 mg/kg L-dihydroksyfenylalanin (L-DOPA) (to ganger pr. dag)
 10 ble dosert hver dag i abdomen til en rotte hvis ene side av nigrostriatum var ødelagt ved injeksjon av 6-hydroksydopamin (6-OHDA) inn i nigra, og derfor ble økningen av rotasjonsbevegelse mot den motsatte siden av encefalopati fremkalt (C. Marin et al, Synapse 36(4):267-274, 2000). Etter at
 15 løsningsmiddelet eller den testede forbindelse var dosert til rotten, ble innvirkningen på den fremkalte rotasjonsbevegelse studert. Den testede forbindelse forsinket tiden inntil primitiv rotasjonsbevegelse viser den maksimale verdi etter dosering av L-DOPA, og økte tiden for rotasjonsfremvisning
 20 som er en halvpart eller mere av det maksimale rotasjonstall.

Forsøkseksempel 8

Eddiksyre-vridningsmetode

25 En tilstand av dyp smerte under hvilken rottens nedre kroppshalvdel vred seg, rottens abdomen bulet og rottens bakligger var forlenget, ble frembragt ved injeksjon av 0,6% eddiksyre-saltoppløsning i rottens abdomen. Etter at testforbindelsen og løsningsmiddelet var dosert, ble
 30 eddiksyre-saltoppløsningen injisert inn i abdomen, og analgesisk effekt ble evaluert ved å sammenligne gangene av disse unormale effekter i løpet av en observasjonstid (5 til 15 min. etter dosering av eddiksyre) som forekommer etter doseringen (Basic Pharmacology Experiment, edited by Kazuhiko
 35 Kubota, pages 45-47, Nankoh-do).

Som et resultat ble det bekreftet at forbindelsen ifølge oppfinnelsen kontrollerer gangene av de unormale effekter signifikant og har en utmerket analgesisk virkning.

Forsøkseksempel 9**Brekningsmodell induisert ved cisplatin**

Et kateter for venoclysis ble begravet i en fritte, og rotten
 5 ble restituert postoperativt. Deretter ble brekningsreaksjon
 fremmet ved injeksjon av 10 mg/kg cis-diamindiklorplatina
 (cisplatin) (A.Fink-Jensen et al., Neuroscience Letters 137:
 173-177, 1992). Cisplatin (10 mg/kg) ble injisert i en
 ferret som på forhånd var behandlet med testforbindelsen
 10 eller løsningsmiddelet, deretter ble ferreten anbragt i et
 observasjonsbur, og tiden (latenstid) inntil den rytmiske
 kontraksjon av abdomen (definert som brekning) forekommer og
 antall brekninger under observasjonsperioden på 240 min. ble
 målt.

15

Som et resultat, forlenget forbindelsen ifølge oppfinnelsen
 latenstiden og reduserte antall brekninger signifikant.

Forsøkseksempel 10**20 Eksperimentell autoimmun encefalomyelitt modell**

Lewis hunn-rotter (205 ± 10 g) oppnådd fra Charles River,
 Kent UK, ble holdt parvis under kontrollerte omgivelses-
 betingelser (6:00 a.m.-6:00 p.m. lys/mørke syklus; 22-24°C;
 25 45-55% fuktighet) og hadde fri tilgang til fôr og vann.
 Forsøksgrupper bestod av 9 til 12 dyr. Rottene ble
 immunisert i hver bakfot med 20-50 µl inokulum inneholdende
 50 µg marsvin myelin basisprotein (MBP; sluttkonsentrasjon
 2 mg/ml), emulgert i Freund's fullstendige adjuvans (CFA;
 30 Sigma, UK) inneholdende Mycobacterium tuberculosis H37Ra
 (sluttkonsentrasjon 5,5 mg/ml; Difco Laboratories, UK).
 Dyrene ble veid og målt daglig og klinisk sykdom ble evaluert
 som (0) ingen kliniske tegn; (1) slapp hale og vekttap; (2)
 bakben-hypotoni med ytterligere vekttap; (3) fullstendig
 35 bakbenparalyse; (4) paraplegi og (5) død. I tillegg ble
 mellomliggende registreringer utført på dyr som viste et tap
 av tonisitet i den distale halvdel av halen (score = 0,5),
 paralyse av et bakben (score = 2,5) eller fullstendig
 paralyse av bakben med forbenssvakhet (score = 3,5). Under

perioden med administrering av forbindelse (10-16 dager etter immunisering; dpi) ble dyrene vurdert 15 timer etter injeksjon av vehikkel eller forbindelse for å unngå eventuell akutt effekt av behandling på sykdomsevaluering.

- 5 Forbindelsene ble oppløst/suspendert i 0,5% metylcellulose ved anvendelse av en hånd-holdt Polytron homogenisator (PT1200; 2 min.). Rottene ble dosert p.o. med enten metylcellulosevehikkel (2,5 ml/kg) eller forbindelsen med 5, 10 og 20 mg/kg.

10

Resultater: forbindelsen ifølge oppfinnelsen gir forbedring med hensyn til eksperimentell autoimmun encefalomyelitt.

- Forbindelsene i eksempler 7, 32, 76, 139, 164, 261, 262 og 264 har f.eks. en overlegen effekt i forhold til gruppen med
15 vehikkel administrering.

Tabell 1

Eksempel	IC ₅₀ (μM)	Eksempel	IC ₅₀ (μM)	Eksempel	IC ₅₀ (μM)
1	0.8	42	0.2	92	0.05
2	1.8	43	0.5	93	1.9
3	0.3	44	0.3	94	1.5
4	0.1	45	0.2	95	0.3
5	0.6	46	0.4	96	0.06
6	9.3	47	0.6	97	0.4
7	0.1	48	0.04	98	0.6
8	0.1	49	0.2	99	0.1
9	0.03	52	1.1	100	0.4
10	0.05	55	0.8	101	0.2
11	0.06	56	3.2	102	0.02
12	0.1	57	0.2	103	0.03
13	0.2	58	0.1	104	0.2
14	0.1	60	1.7	105	0.03
15	0.05	61	0.2	106	0.07
16	0.1	62	3.1	107	0.07
17	0.7	63	1.1	108	0.03
18	0.02	64	2.8	109	0.01
19	0.08	65	0.6	110	2.0
20	0.04	66	2.4	111	0.4
21	0.03	67	6.5	112	0.6
22	0.06	69	0.9	113	1.2
23	0.2	70	3.1	114	0.6
24	0.2	71	0.05	115	0.06
25	0.03	72	0.7	116	0.2
26	0.02	73	1.2	117	0.4
27	0.05	74	0.2	118	0.1
28	0.2	76	0.1	119	1.7
29	0.1	77	0.02	120	0.2
30	0.04	78	1.4	121	0.6
31	0.1	79	2.6	123	0.2
32	0.1	80	0.3	124	0.7
33	0.7	81	2.7	126	0.3
34	3.7	82	0.8	127	0.4
35	3.1	84	0.9	128	0.07
36	1.1	86	1.9	129	2.6
37	0.7	87	1.2	130	0.9
38	6.3	88	0.3	131	3.7
39	0.3	90	0.7	132	3.1
41	0.08	91	0.05	133	0.3

Tabell 2

Eksempel:	IC ₅₀ (μM)	Eksempel:	IC ₅₀ (μM)	Eksempel:	IC ₅₀ (μM)
135	0.04	199	0.7	251	0.9
137	0.05	200	2.0	252	0.3
139	0.3	201	0.2	253	4.7
140	6.6	202	0.7	255	0.5
141	0.7	204	1.6	256	1.2
142	2.2	206	0.5	257	3.7
143	0.1	209	7.0	259	2.0
144	0.01	210	5.2	260	2.7
146	0.2	211	3.6	261	0.08
147	1.6	215	0.1	262	0.3
148	0.8	216	2.4	263	1.0
149	0.1	217	1.3	264	0.05
150	0.3	218	0.1	265	0.7
151	0.3	219	3.7	266	0.1
152	4.0	220	0.6	267	1.0
154	5.0	221	7.1	268	4.2
157	0.5	222	0.2	269	1.9
159	1.6	226	9.5	270	0.14
163	8.2	227	1.8	272	3.3
164	0.08	228	2.7	275	6.1
165	0.4	229	4.2	276	1.9
166	0.3	230	4.0	277	0.6
171	2.3	232	4.3	278	2.8
173	4.2	234	0.9	279	3.7
174	3.3	235	4.4	280	1.3
176	5.4	236	0.6	282	9.0
178	2.0	237	1.5	284	2.8
180	0.5	238	0.6	285	7.2
182	6.0	239	0.3	286	0.3
184	2.3	240	0.1	287	5.6
185	1.7	241	0.4	288	1.2
187	6.1	242	0.5	290	0.2
188	8.5	243	1.2	291	0.14
190	0.6	244	1.8	292	3.3
192	1.1	245	1.2	293	3.3
193	0.4	246	1.1	294	0.6
195	0.2	247	3.6	297	4.2
196	0.3	248	3.4	298	0.3
197	2.9	249	0.3	299	4.4
198	0.3	250	0.9	300	0.3

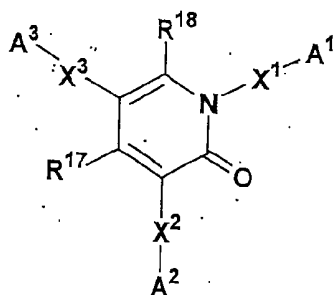
Tabell 3

Eksempel:	IC_{50} (μM)	Eksempel:	IC_{50} (μM)	Eksempel:	IC_{50} (μM)
302	0.3	334	0.6	367	0.6
303	0.9	337	0.7	371	0.6
307	2.0	338	0.4	379-B	6.4
308	1.6	341	0.2	381	0.4
309	4.1	342	1.3	382-B	2.3
313	5.9	342	3.2	385	1.1
314	4.6	344	4.7	386	3.5
315	0.08	346	3.7	387	7.0
316	2.1	351	3.3	388	2.9
317	0.6	352	1.6	390	1.0
318	3.1	354	1.5	391	0.1
319	2.0	355	0.2	392	0.1
320	2.3	356	2.1	393	0.3
321	4.0	358	1.4	394	1.4
326	0.9	359	2.3	395	0.9
327	8.0	360	3.1	398	0.2
330	0.4	362	3.7		
333	0.3	365	2.7		

PATENTKRAV

1. Forbindelse,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r r e p r e s e n t e r t
 ved den efterfølgende formel, et salt derav eller hydrater
 derav:



(III)

hvor

A¹ er fenyl (eventuelt substitueret med NO₂, NH₂, C₁-C₆-alkyl-
 sulfonylamino, oksazolidinon (eventuelt substi-
 tuert med C₁-C₆-alkoksy-C₁-C₆-alkyl), C₁-C₆-alkyl-
 amino, di-C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-alkoksykarbonyl,
 C₁-C₆-alkylaminokarbonyl, OH, C₁-C₆-alkoksy, di-
 C₁-C₆-alkylamino-C₁-C₆-alkoksy, formyl, hydroksy-
 C₁-C₆-alkyl, cyano-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylkarbo-
 nylamino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylsulfonylamino-
 C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylkarbonyloksy-C₁-C₆-alkyl,
 C₁-C₆-alkyltio, C₁-C₆-alkylsulfonyl, halogen,
 cyano, C₁-C₆-alkyl, CF₃, di-C₁-C₆-alkylamino-C₁-
 C₆-alkyl, piperidyl-C₁-C₄-alkoksy, pyrrolidinyl-
 C₁-C₄-alkoksy, morfolinyl-C₁-C₄-alkoksy,
 piperazinyl-C₁-C₄-alkyl (eventuelt substitueret
 med C₁-C₆-alkylkarbonyl), fenyl-C₁-C₆-alkoksy, C₁-
 C₆-alkylkarbonyl eller piperidyloksy (eventuelt
 substitueret med fenyl-C₁-C₄-alkyloksykarbonyl,
 C₁-C₆-alkylkarbonyl, benzoyl, fenylsulfonyl, C₁-
 C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl eller fenyl-C₁-C₄-
 alkyl));

pyridyl (eventuelt substitueret med C₁-C₆-alkoksy,
 pyrrolidinyl, piperazinyl (eventuelt substitueret

- med fenyl- C_1-C_4 -alkyl eller C_1-C_6 -alkyl), fenyl- C_1-C_4 -alkoksy- C_1-C_6 -alkoksy, fenyl- C_1-C_4 -alkoksy- C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkyltio, hydroksy- C_1-C_6 -alkoksy, halogen, C_1-C_6 -alkyl, tri- C_1-C_6 -alkylsilyloksy- C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkylsulfonyl eller fenyl- C_1-C_4 -alkyl);
- naftyl; C_3-C_7 -cykloalkyl; pyrimidinyl; tienyl; furyl; kinolyl; imidazolyl; benzotiazolyl (eventuelt substitueret med amino); eller
- 10 piperidinyl (eventuelt substitueret med fenyl- C_1-C_4 -alkyl, C_1-C_6 -alkoksykarbonyl, fenyl- C_1-C_4 -alkoksykarbonyl, benzoyl, C_1-C_6 -alkylkarbonyl, fenylsulfonyl eller C_1-C_6 -alkyl);
- A^2 er fenyl (eventuelt substitueret med CN, halogen, C_1-C_6 -alkoksykarbonyl, C_1-C_6 -alkylkarbonyl, C_1-C_6 -alkylaminokarbonyl, C_1-C_6 -alkoksy, C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkylkarbonylamino, OH, karbamoyl, hydroksy- C_1-C_6 -alkyl, NO_2 , di- C_1-C_6 -alkylamino- C_1-C_6 -alkyl, amino, C_1-C_6 -alkylsulfonylamino, di- C_1-C_6 -alkylkarbonylamino, di- C_1-C_6 -alkylamino, di- C_1-C_6 -alkylamino- C_1-C_6 -alkoksy, fenyl, C_1-C_6 -alkylamino-sulfonyl, C_1-C_6 -alkylaminokarbonylamino, amino-sulfonyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl eller oksazolyl);
- 20 pyridyl (eventuelt substitueret med halogen, CN, karbamoyl, C_1-C_6 -alkoksy, okso, di- C_1-C_6 -alkylamino, OH, pyrrolidinyl, C_1-C_6 -alkyltio, C_1-C_6 -alkylsulfinyl, C_1-C_6 -alkylsulfonyl eller C_1-C_6 -alkyl);
- 30 naftyl; kinolyl; adamantyl; C_3-C_7 -cykloalkyl; tienyl (eventuelt substitueret med formyl, CN, C_1-C_6 -alkoksykarbonyl- C_2-C_6 -alkenyl eller oksazolyl);
- pyrrolyl (eventuelt substitueret med C_1-C_6 -alkoksykarbonyl, C_1-C_6 -alkyl eller fenyl);
- 35 pyrrolidinyl;
- piperazinyl (eventuelt substitueret med fenyl (eventuelt substitueret med CN));
- benzimidazolyl (eventuelt substitueret med halogen, pyridyl,

C₁-C₆-alkyl, piperidinyll (eventuelt substituert med fenyl-C₁-C₄-alkyl) eller fenyl);
eller

- pyrazinyll; pyrimidyll; tiazolyll; pyridazinyll; C₃-C₇-cyklo-
5 alkenyll (eventuelt substituert med okso);
dihydrodioksinyll;
indolyll (eventuelt substituert med fenylsulfonyll); indazolyll;
karbazolyll; dihydroimidazokinolyll; imidazopyridyll;
isokinolyll; benzotiazolyll (eventuelt substituert med CF₃);
10 benzoksazolyll; eller
oksadiazolyll (eventuelt substituert med fenyl);
R¹⁷ er H eller C₁-C₆-alkyl;
A³ er fenyl (eventuelt substituert med NO₂, NH₂, C₁-C₆-
alkylsulfonylamino, CN, C₁-C₆-alkoksy, halogen
15 eller fenyl (eventuelt substituert med CN));
pyridyll (eventuelt substituert med C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-
alkyll, OH, NH₂, di-C₁-C₆-alkylamino-C₁-C₆-alkyll,
C₁-C₆-alkylkarbonyloksy, C₁-C₆-alkylsulfonylamino,
C₁-C₆-alkylkarbonylamino, karbamoyll, CN, NO₂,
20 halogen, pyrrolyll (eventuelt substituert med
C₁-C₆-alkyll), CF₃, morfolinyll, C₁-C₆-alkylamino-
sulfonyll eller C₁-C₆-alkoksykarbonyll);
C₃-C₇-cykloalkyll; adamantyll;
tienyll (eventuelt substituert med formyll, di-C₁-C₆-
25 alkylamino-C₁-C₆-alkyll, hydroksy-C₁-C₆-alkyll);
C₃-C₇-cykloalkenyll (eventuelt substituert med okso);
dihydrodioksinyll; naftyll; kinolyll; furyll; indazolyll;
karbazolyll; dihydroimidazokinolyll;
pyrimidinyll (eventuelt substituert med C₁-C₆-alkoksy);
30 pyridazinyll; pyrazinyll; tiazolyll;
piperidinyll (eventuelt substituert med C₁-C₆-alkyll);
oksadiazolyll (eventuelt substituert med fenyl);
benzimidazolyll (eventuelt substituert med fenyl, C₁-C₆-alkyll,
halogen, piperidyll (eventuelt substituert med
35 fenyl-C₁-C₄-alkyll eller C₁-C₆-alkyll) eller C₁-C₆-
alkoksy);
benzotiazolyll (eventuelt substituert med CF₃);
benzoksazolyll (eventuelt substituert med halogen);
indolyll (eventuelt substituert med fenylsulfonyll);

imidazopyridyl; eller

dihydroimidazokinolyl;

R^{18} er hydrogen;

X^1 er en enkeltbinding; C_1 - C_4 -alkylen; C_1 - C_4 -alkylenoksy- C_1 - C_4 -alkylen;

X^2 er en enkeltbinding; C_2 - C_4 -alkynylen; aminokarbonylamino; amino- C_1 - C_4 -alkylen (eventuelt substituert med C_3 - C_7 -cykloalkyl og OH);

C_2 - C_4 -alkenylen; tio; aminosulfonyl; aminotiokarbonylamino; aminokarbonyl- C_1 - C_4 -alkylen; sulfinyl, sulfonyl; amino- C_1 - C_4 -alkylen (eventuelt substituert med fenyl- C_1 - C_4 -alkyl); og X^3 er en enkeltbinding; karbonylamino; C_1 - C_4 -alkylenoksy; aminosulfonyl; aminokarbonylamino; aminokarbonyl; amino- C_1 - C_4 -alkylen; tio; karbonyl; sulfenyl; sulfonyl; OH; eller C_2 - C_4 -alkynylen.

2. Forbindelse som angitt i krav 1, et salt derav eller hydrater derav, hvori R^{17} , R^{18} , A^1 , A^2 og A^3 har de samme betydninger som definert i krav 1, og X^1 , X^2 og X^3 er hver en enkeltbinding.

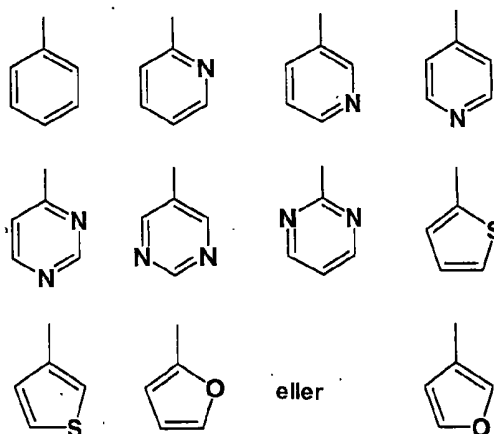
3. Forbindelse som angitt i krav 2, et salt derav eller hydrater derav, hvori A^1 representerer fenyl, pyridyl, naftyl, cyklopentyl, cykloheksyl, pyrimidinyl, tienyl, furyl, kinolyl, benzotiazolyl eller piperidinyl som kan være substituert som definert i krav 1;

A^2 representerer fenyl, pyrrolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, tienyl, tiazolyl, naftyl, kinolyl, isokinolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, imidazopyridyl, karbazolyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheksenyl, dihydrodioksinyll, adamantyl, pyrrolidinyl eller piperazinyl som kan være substituert som definert i krav 1; og

A^3 representerer fenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, tienyl, furyl, naftyl, kinolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, imidazopyridyl, karbazolyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheksenyl, dihydrodioksinyll, adamantyl, eller piperidinyl som kan være substituert som definert i krav 1.

4. Forbindelse som angitt i krav 2, et salt derav eller hydrater derav, hvori A^1 , A^2 og A^3 er like eller forskjellige fra hverandre og er valgt fra gruppene representert ved formlene:

5



10

15

som kan være substituert som definert i krav 1.

20 5. Forbindelse som angitt i krav 2, et salt derav eller hydrater derav, hvori A^1 , A^2 og A^3 hver eventuelt er substituert med hydroksylgruppe, et halogenatom, en aminogruppe, en nitrilgruppe eller en nitrogruppe.

25 6. Forbindelse som angitt i krav 2, et salt derav eller hydrater derav, hvori bindingsstedet for substituenten i A^1 , A^2 og/eller A^3 er α -stillingen til karbonatomet som binder til henholdsvis X^1 , X^2 og X^3 .

30 7. Forbindelse som angitt i krav 2, et salt derav eller hydrater derav, hvori R^{17} og R^{18} er et hydrogenatom.

8. Forbindelse som angitt i krav 1, et salt derav eller hydrater derav, som er en forbindelse valgt fra: 3-(2-cyano-
 35 fenyl)-5-(2-metylsulfonylaminofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-klor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-
 1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-
 nitrofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-

pyridyl)-1-(3-aminofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metylsulfonylamino-
 5 fenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metylaminofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-dimetylaminofenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-[3-(5-metoksymetyl-2-oksa-
 zolidinon-3-yl)-fenyl]-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-
 fenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metoksykarbonylfenyl)-1,2-dihydro-
 10 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metylamo-
 karbonylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-3-pyri-
 dyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-hidroksyfenyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-dimetyl-
 aminoetoksyfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-
 15 5-(2-pyridyl)-1-(3-formylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-
 (2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-hidroksymetylfenyl)-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-
 cyanometylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-
 (2-pyridyl)-1-(3-acetylaminometylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-
 20 on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metylsulfonylamino-
 metylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 pyridyl)-1-(3-acetoksymetylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-
 (2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-metyltiofenyl)-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-metyl-
 25 sulfonylfenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-
 (2-formyltiofen-3-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 cyanofenyl)-5-(2-dietylaminometyltiofen-3-yl)-1-fenyl-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-hidroksymetyl-
 tiofen-3-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-
 30 fenyl)-5-(2-pyridyl)-1-benzyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-
 on; 3-(2-cyanofenyl)-5-fenyl-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-
 2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1,5-difenyl-1,2-dihydropyridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-metoksyfenyl)-1-fenyl-1,2-dihydro-
 35 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-
 fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(tiofen-3-
 yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 fluorfenyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-
 fenyl)-5-(tiofen-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-

cyanofenyl)-5-(3-furyl)-1-fenyl-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-furyl)-1-fenyl-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihidropirydin-2-on, 3-(2-metoksykarbonylfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-
 5 dihidropirydin-2-on; 3-fenyl-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-fluorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metoksyfenyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-metoksy-
 10 5-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metoksyfenyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-fluorfenyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-
 15 cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-fluorfenyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-metoksyfenyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metoksyfenyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-fenyl-5-(2-pyridyl)-1-(3-fluorfenyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-
 20 (2-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-formylfenyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-formylfenyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-klorfenyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 25 pyridyl)-1-(3-tolyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-trifluormetylfenyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(tiofen-3-yl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-furyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyri-
 30 dyl)-1-(4-tolyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-trifluormetylfenyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-metoksypyridin-5-yl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(pyrimidin-5-yl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-
 35 (2-pyridyl)-1-(3-benzyloksymetylpirydin-5-yl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-etyltio-pirydin-5-yl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-pyridyl)-1,2-dihidropirydin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-metoksypyridin-5-yl)-1,2-dihidro-

pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-klorpyridin-5-yl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-fluorpyridin-5-yl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-metoksyfenyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-fenyl-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(tiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2,6-dimetylfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanotiofen-3-yl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-klorofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-hidroksyfenyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-dimetylaminoetoksyfenyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-klorfenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-dimetylamino-propoksyfenyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-hidroksymetylfenyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(4-cyanometylfenyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(2-cyanometylfenyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(6-dietylaminometyl-2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-hidroksypyridin-6-yl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 1-(2-aminobenzotiazol-6-yl)-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-[2-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl]-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(6-metylpyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(5-metylpyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(3-hidroksypyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(2-tiazolyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(6-metoksypyridin-2-yl)-1-fenyl-1,2-dihdropyridin-2-on; 1-(4-aminofenyl)-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 1-(3-aminofenyl)-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-amino-4-metylfenyl)-1,2-dihdropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-dime-

tylaminoetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on;
 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-piperidinoetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-
 1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-pyrrolidin-
 oetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 5 cyanofenyl)-1-(3-diisopropylaminoetoksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-
 1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-[3-(4-piperidino-
 butoksy)fenyl]-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 cyanofenyl)-1-(4-nitrofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyri-
 10 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-pyridyl)-5-(2-pyrimidi-
 nyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-fluorpyridin-3-yl)-1-
 fenyl-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-
 pyridin-3-yl)-1-fenyl-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-
 on; 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-nitrofenyl)-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-
 15 dihydropyridin-2-on; 3-(2-nitrofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-
 1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-formyltiofen-3-yl)-5-(2-pyri-
 dyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 pyridyl)-1-(2-naftyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyano-
 fenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(1-naftyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 5-
 20 (2-aminopyridin-6-yl)-3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-1,2-dihydro-
 pyridin-2-on; 5-(6-brompyridin-2-yl)-3-(2-cyanofenyl)-1-
 fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-
 morforinopyridin-6-yl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-
 cyanofenyl)-1-(3-hydroksyfenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-
 25 pyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-[3-(4-piperidyloksy)]fenyl-
 5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 1-[3-(N-acetylpipe-
 ridin-4-yl-oksy)fenyl]-3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-
 dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanofenyl)-1-[3-(1-(metylsulfonyl-
 piperidin-4-yl-oksy)fenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-
 30 2-on; 1-[3-(N-metylpiperidin-4-yl-oksy)fenyl]-3-(2-cyano-
 fenyl)-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(6-klor-1H-
 benzimidazol-2-yl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-
 2-on; 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-nitro-4-metyl-
 fenyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-(2-cyanotiofen-3-yl)-5-(2-
 35 pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-[2-(5-oksazo-
 lyl)fenyl]-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on; 3-
 [2-(5-oksazolyl)tiofen-3-yl]-1-fenyl-5-(2-pyridyl)-1,2-
 dihydropyridin-2-on; og 3-(2-etoksykarbonylvinyltiofen-3-yl)-
 5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on.

9. Forbindelse som angitt i krav 1, som er 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on, eller et salt derav eller hydrater derav.

5 10. Forbindelse som angitt i krav 1, som er 3-(2-cyanofenyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on, eller et salt derav eller hydrater derav.

11. Forbindelse som angitt i krav 1, som er 3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-2-on, eller
10 et salt derav eller hydrater derav.

12. Forbindelse som angitt i krav 1, som er 3-(2-fluor-3-pyridyl)-5-(2-pyridyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-dihydropyridin-2-on,
15 eller et salt derav eller hydrater derav.

13. Forbindelse som angitt i krav 1, som er 3-(2-cyanofenyl)-1-fenyl-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on, eller et salt derav eller hydrater derav.

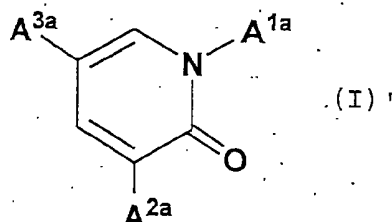
20

14. Forbindelse som angitt i krav 1, som er 3-(2-cyanofenyl)-1-(3-pyridyl)-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on, eller et salt derav eller hydrater derav.

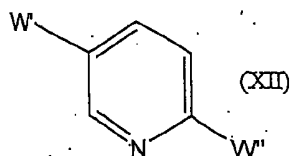
25 15. Forbindelse som angitt i krav 1, som er 3-(2-fluorpyridin-3-yl)-1-fenyl-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on, eller et salt derav eller hydrater derav.

16. Forbindelse som angitt i krav 1, som er 3-(2-cyanopyridin-3-yl)-1-fenyl-5-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydropyridin-2-on,
30 eller et salt derav eller hydrater derav.

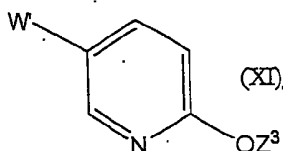
17. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse representert ved formel (I)'



(hvor i hver av A^{1a} , A^{2a} og A^{3a} representerer en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbocyklisk gruppe eller aromatisk heterocyklisk gruppe valgt fra de eventuelt substituerte relevante grupper som definert for A^1 , A^2 og A^3 i krav 1) eller et salt derav, karakterisert ved at en forbindelse representert ved formel (XII)

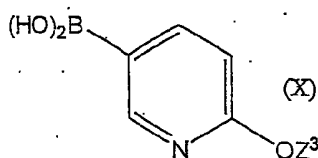


(hvor i W' og W'' er like eller forskjellige og representerer hver et halogenatom) eller et salt derav og en forbindelse representert ved formelen Z^3OM (hvor i Z^3 representerer en beskyttelsesgruppe for en alkoholisk hydroksygruppe og M representerer et alkalimetallatom), reageres for å oppnå en forbindelse representert ved formel (XI)



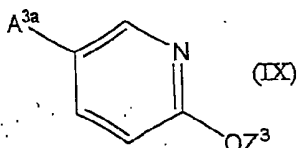
(hvor i W' og Z^3 har de samme betydninger som definert over) eller et salt derav,

som deretter reageres med trimetoksyboran i nærvær av en base for å oppnå en forbindelse representert ved formel (X)



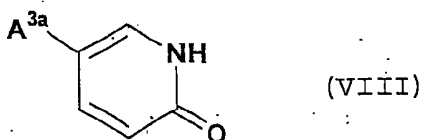
(hvor Z^3 har den samme betydning som definert over) eller et salt derav,

- 10 hvorpå forbindelsen med formel (X) eller et salt derav og forbindelsen representert ved formelen $A^{3a}-Z^1$ (hvor A^{3a} har de samme betydninger som definert over og Z^1 representerer et halogenatom) eller et salt derav underkastes en koblingsreaksjon i nærvær av en palladiumkatalysator for å oppnå en
- 15 forbindelse representert ved formel (IX)



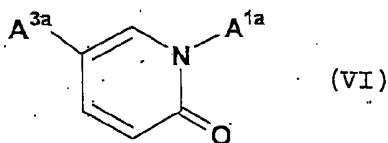
(hvor A^{3a} og Z^3 har de samme betydninger som definert over) eller et salt derav,

- 25 som deretter underkastes en avbeskyttelsesreaksjon for å oppnå en forbindelse representert ved formel (VIII)



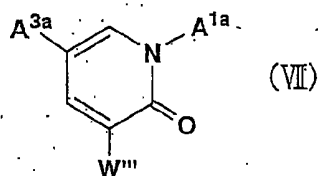
(hvor A^{3a} har de samme betydninger som definert over) eller et salt derav,

- 35 hvorpå forbindelsen med formel (VIII) eller et salt derav og et borsyrederivat representert ved formel $A^{1a}B(OH)_2$ (hvor A^{1a} har de samme betydninger som definert over) underkastes en koblingsreaksjon i nærvær av en kobberforbindelse for å oppnå en forbindelse representert ved formel (VI)



(hvor A^{3a} og A^{1a} har de samme betydninger som definert over) eller et salt derav,

som deretter underkastes en halogeneringsreaksjon for å oppnå en forbindelse med formel (VII)



(hvor A^{1a} og A^{3a} har de samme betydninger som definert over, og W''' representerer et halogenatom) eller et salt derav,

hvorpå forbindelsen med formel (VII) eller et salt derav og et organometallreagens eller en organoborsyreforbindelse underkastes en koblingsreaksjon i nærvær av en overgangsmetallkatalysator for å oppnå forbindelsen med formel (I).

18. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvor W''' er brom eller jod.

19. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvor halogeneringsreaksjonen for fremstilling av forbindelsen (VII) eller et salt derav er (1) en bromeringsreaksjon ved å anvende N-bromsuccinimid eller eddiksyre-brom eller (2) en joderingsreaksjon ved å anvende N-jodsuccinimid eller jod.

20. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvor halogeneringsreaksjonen for fremstilling av forbindelsen (VII) eller et salt derav gjennomføres ved å anvende N,N-dimetylformamid som et løsningsmiddel.

21. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvori A^{1a} og A^{3a} er like eller forskjellige og er valgt fra fenylgruppe, pyridylgruppe, pyridazinylgruppe, pyrimidinylgruppe, pyrazinylgruppe, tienylgruppe, tiazolylgruppe, furylgruppe, naftylgruppe, kinolylgruppe, indolylgruppe, benzimidazolylgruppe, benzotiazolylgruppe, benzoksazolylgruppe, imidazopyridylgruppe eller karbazolylgruppe, hvis grupper eventuelt er substituert som definert for A^1 og A^3 i krav 1.
22. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvori A^{1a} og A^{3a} er like eller forskjellige og er valgt fra fenylgruppe, pyridylgruppe, pyridazinylgruppe, pyrimidinylgruppe, pyrazinylgruppe, tienylgruppe, tiazolylgruppe, furylgruppe, naftylgruppe, kinolylgruppe, benzimidazolylgruppe, benzotiazolylgruppe, benzoksazolylgruppe, imidazopyridylgruppe eller karbazolylgruppe, hvilke grupper eventuelt er substituert som definert for A^1 og A^3 i krav 1.
23. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvori kobberforbindelsen som anvendes for en koblingsreaksjon ved anvendelse av forbindelsen (VIII) eller et salt derav er kobberacetat eller di- μ -hydrokso-bis[(N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin)kobber(II)]-klorid.
24. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvori koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelsen (VIII) eller et salt derav gjennomføres i nærvær av en base.
25. Fremgangsmåte som angitt i krav 24, hvori basen er trietylamin, pyridin eller tetrametyletylendiamin.
26. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvori koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelsen (VIII) eller et salt derav gjennomføres ved å anvende N,N-dimetylformamid som et løsningsmiddel.
27. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvori Z^3 er en C_1 - C_6 alkylgruppe eller en C_1 - C_6 aralkylgruppe.

28. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvori reaksjonen med avbeskyttelse av forbindelsen (IX) eller et salt derav gjennomføres i nærvær av en syre.

5 29. Fremgangsmåte som angitt i krav 28, hvori syren er salt-syre.

30. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvori katalysatoren i koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelsen (X) eller
10 et salt derav er palladiumacetat og trifenyfosfin.

31. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvori koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelsen (X) eller et salt derav gjennomføres i nærvær av en base.

15

32. Fremgangsmåte som angitt i krav 31, hvori basen er cesiumkarbonat, natriumkarbonat eller kaliumkarbonat.

33. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvori W' er brom.

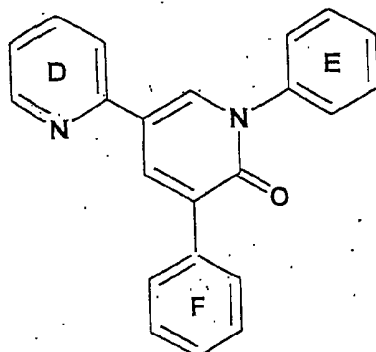
20

34. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvori basen som anvendes for reaksjon av forbindelsen (XI) eller et salt derav med trimetoksyboran er n-butyllitium.

25 35. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvori W' og W'' er brom.

36. Fremgangsmåte som angitt i krav 17, hvori forbindelsen representert ved formelen Z^3OM er natriummetoksyd eller
30 natriumetoksyd.

37. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I)'

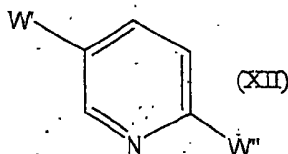


(I)

5

10

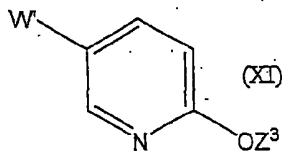
(hvor i ringen D representerer en pyridinring og ringene E og F representerer en benzenring, hvilke ringer eventuelt er substituert som definert i krav 1) eller et salt derav, karakterisert ved at en forbindelse representert ved formel (XII)



(XII)

20

(hvor i W' og W'' er like eller forskjellige og representerer hver et halogenatom) eller et salt derav og en forbindelse representert ved formelen Z^3OM (hvor i Z^3 representerer en beskyttelsesgruppe for en alkoholisk hydroksygruppe og M representerer et alkalimetallatom) reageres for å oppnå en forbindelse representert ved formel (XI)

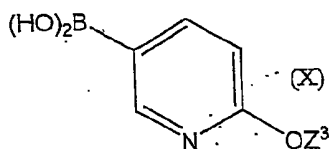


(XI)

30

(hvor i W' og Z^3 har de samme betydninger som definert over) eller et salt derav, som deretter reageres med trimetoksyboran i nærvær av en base for å oppnå en forbindelse representert ved formel (X)

35

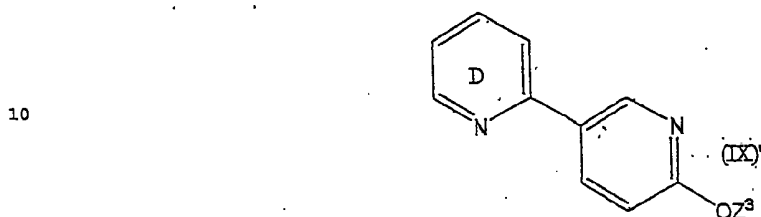


(X)

(hvori Z^3 har den samme betydning som definert over) eller et salt derav,

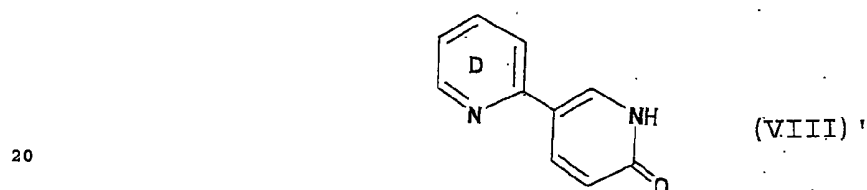
hvorpå forbindelsen med formel (X) eller et salt derav og et 2-halogenpyridin (som eventuelt er substituert som angitt

5 over for ringen D) eller et salt derav, underkastes en koblingsreaksjon i nærvær av en palladiumkatalysator for å oppnå en forbindelse med formel (IX)'



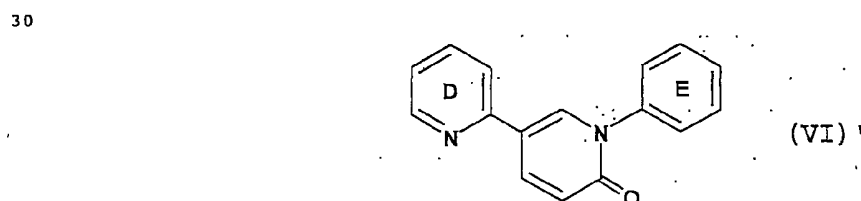
(hvori ringen D og Z^3 har de samme betydninger som definert over) eller et salt derav,

15 som deretter underkastes en beskyttelsesreaksjon for å oppnå en forbindelse representert ved formel (VIII)'



(hvori ringen D har den samme betydning som definert over) eller et salt derav,

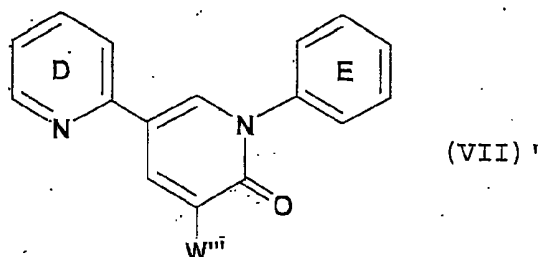
25 hvorpå forbindelsen med formel (VIII)' eller et salt derav og et borsyrederivat representert ved formelen $PhB(OH)_2$ (hvori Ph representerer fenyl som eventuelt er substituert som angitt over for ringen E) underkastes en koblingsreaksjon i nærvær av en kobberforbindelse for å oppnå en forbindelse representert ved formel (VI)'



35

(hvori ringene D og E har de samme betydninger som definert over) eller et salt derav,

som deretter underkastes en halogeneringsreaksjon for å oppnå en forbindelse representert ved formel (VII)'



(hvori ringen D, ringen E og W''' har de samme betydninger som definert over) eller et salt derav,

hvorpå forbindelsen med formel (VII)' eller et salt derav og

et organometallreagens eller en organoborsyreforbindelse
 10 underkastes en koblingsreaksjon i nærvær av en overgangs-
 metallkatalysator for å oppnå forbindelsen med formel (I)'.

38. Fremgangsmåte som angitt i krav 37, hvori W''' er brom
 15 eller jod.

39. Fremgangsmåte som angitt i krav 37, hvori halogenerings-
 reaksjonen for fremstilling av forbindelsen (VII)' eller et
 salt derav er (1) en bromeringsreaksjon ved anvendelse av N-
 20 bromsuccinimid eller eddiksyre-brom, eller (2) en joder-
 ingsreaksjon ved anvendelse av N-jodsuccinimid eller jod.

40. Fremgangsmåte som angitt i krav 37, hvori halogenerings-
 reaksjonen for fremstilling av forbindelsen (VII)' eller et
 25 salt derav gjennomføres ved å anvende N,N-dimetylformamid som
 et løsningsmiddel.

41. Fremgangsmåte som angitt i krav 37, hvori kobberforbind-
 elsen som anvendes for koblingsreaksjonen ved anvendelse av
 30 forbindelsen (VIII)' eller et salt derav er kobberacetat
 eller di- μ -hydrokso-bis[(N,N,N',N'-tetrametyletyldiamin)-
 kobber(II)]-klorid.

42. Fremgangsmåte som angitt i krav 37, hvori koblingsreak-
 35 sjonen ved anvendelse av forbindelsen (VIII)' eller et salt
 derav gjennomføres i nærvær av en base.

43. Fremgangsmåte som angitt i krav 42, hvori basen er
 trietylamin, pyridin eller tetrametyletyldiamin.

44. Fremgangsmåte som angitt i krav 37, hvori koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelsen (VIII)' eller et salt derav gjennomføres ved å anvende N,N-dimetylformamid som et løsningsmiddel.

5

45. Fremgangsmåte som angitt i krav 37, hvori Z^3 er en C_1-C_6 alkylgruppe eller en aralkylgruppe.

46. Fremgangsmåte som angitt i krav 37, hvori avbeskyttelsesreaksjonen av forbindelsen (IX)' eller et salt derav gjennomføres i nærvær av en syre.

10

47. Fremgangsmåte som angitt i krav 46, hvori syren er saltsyre.

15

48. Fremgangsmåte som angitt i krav 37, hvori katalysatoren i koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelsen (X) eller et salt derav er palladiumacetat og trifenyfosfin.

20

49. Fremgangsmåte som angitt i krav 37, hvori koblingsreaksjonen ved anvendelse av forbindelsen (X) eller et salt derav gjennomføres i nærvær av en base.

50. Fremgangsmåte som angitt i krav 49, hvori basen er cesiumkarbonat, natriumkarbonat eller kaliumkarbonat.

25

51. Fremgangsmåte som angitt i krav 37, hvori W' er brom.

52. Fremgangsmåte som angitt i krav 37, hvori basen som anvendes for reaksjonen av forbindelsen (XI) eller et salt derav med trimetoksyboran er n-butyllitium.

30

53. Fremgangsmåte som angitt i krav 37, hvori W' og W'' er brom.

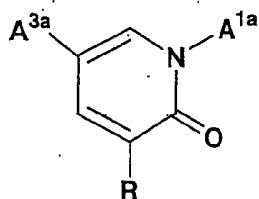
35

54. Fremgangsmåte som angitt i krav 37, hvori forbindelsen representert ved formelen Z^3OM er natriummetoksyd eller natriumetoksyd.

55. Fremgangsmåte som angitt i krav 37, hvori 2-halogenpyridin (som kan være substituert som angitt over) er et eventuelt substituert 2-brompyridin.

56. Forbindelse,

karakterisert ved at den er representert ved den etterfølgende formel, et salt derav eller hydrater derav:



(XIII)

15 hvor A^{1a} og A^{3a} er like eller forskjellige og representerer hver en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbocyklisk gruppe eller aromatisk heterocyklisk gruppe valgt fra de eventuelt substituerte relevante grupper som definert for A¹ og A³ i krav 1, og R indikerer et hydrogenatom eller et halo-
20 genatom.

57. Forbindelse som angitt i krav 56, et salt derav eller hydrater derav, hvori A^{1a} og A^{3a} er like eller forskjellige og er valgt fra en fenylgruppe, pyridylgruppe, pyridazinyl-
25 gruppe, pyrimidinylgruppe, pyrazinylgruppe, tienylgruppe, tiazolylgruppe, furylgruppe, naftylgruppe, kinolylgruppe, indolylgruppe, benzimidazolylgruppe, benzotiazolylgruppe, benzoksazolylgruppe, imidazopyridylgruppe eller karbazolylgruppe, hvilke grupper eventuelt er substituert som definert
30 for A¹ og A³ i krav 1.

58. Forbindelse som angitt i krav 56, et salt derav eller hydrater derav, hvori A^{1a} og A^{3a} er like eller forskjellige og er hver en fenylgruppe, pyridylgruppe, pyrimidinylgruppe,
35 tienylgruppe eller furylgruppe, hvilke grupper eventuelt er substituert som definert for A¹ og A³ i krav 1.

59. Forbindelse som angitt i krav 56, et salt derav eller hydrater derav, hvori R er et hydrogenatom eller brom.

60. Farmasøytisk preparat,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter forbind-
elsen som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 16, et
farmakologisk aksepterbart salt derav eller et hydrat derav
5 og en farmakologisk aksepterbart bærer.

61. Anvendelse av forbindelsen representert ved formel (III)
som angitt i krav 1, et salt derav eller hydrater derav for
fremstilling av et terapeutisk eller forebyggende middel for
10 sykdommer hvori AMPA reseptor eller kainatreseptor deltar.

62. Anvendelse som angitt i krav 61, hvori sykdommen er
Parkinsons sykdom, Parkinsons syndrom, epilepsi og multippel
sklerose.