

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01811052.5

[51] Int. Cl.

C07D 213/64 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 213/84 (2006.01)
C07D 213/89 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 3 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1245386C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 21/04 (2006.01)

权利要求书 14 页 说明书 211 页

A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.6.8 [21] 申请号 01811052.5

[30] 优先权

[32] 2000.6.12 [33] JP [31] 175966/00

[32] 2000.9.13 [33] GB [31] 0022483.2

[86] 国际申请 PCT/JP2001/004857 2001.6.8

[87] 国际公布 WO2001/096308 日 2001.12.20

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.12

[71] 专利权人 卫材株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 长户哲 上野贡嗣 川野弘毅
乘嶺吉彦 伊藤康一 花田敬久

上野正孝 纲野宏行 大乡真
鼈山伸二 浦和世志雄 中宏行
A·J·格鲁姆 L·里弗斯
T·史密斯

审查员 夏凤娟

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

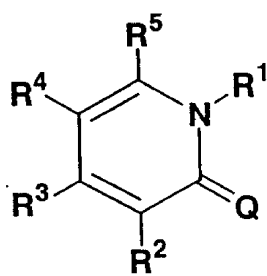
代理人 刘金辉 林柏楠

[54] 发明名称

1,2-二氢吡啶化合物及其制备方法和用途

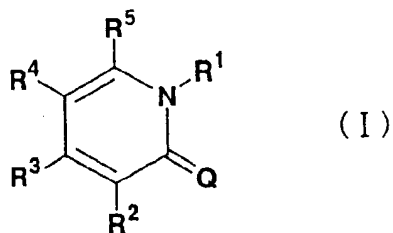
[57] 摘要

本发明提供新颖的化合物,其具有优异的 AM-PA 受体抑制作用和/或红藻氨酸受体抑制作用,具体为通式(I)代表的化合物、其盐或其水合物,其中 Q 表示 NH、O 或 S; R¹、R²、R³、R⁴和 R⁵各自独立地表示氢原子、卤原子、C₁₋₆烷基或由式 -X-A 代表的基团(其中 X 表示单键、可选被取代的 C₁₋₆亚烷基等; A 表示可选被取代的 C₆₋₁₄芳族环烷基或 5-14 元芳族杂环基等)。



(I)

1、一种由下式代表的化合物、其盐或其水合物，



式中，Q表示O；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 彼此相同或不同，各自表示氢原子、卤原子、 C_{1-6} 烷基或由式-X-A代表的基团，其中

X表示单键、可选被OH取代的 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚链烯基、 C_{2-6} 亚炔基、
-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-N(R^6)-、-N(R^7)-CO-、-CO-N(R^8)-、
-N(R^9)-CH₂-、-CH₂-N(R^{10})-、-CH₂-CO-、-CO-CH₂-、-N(R^{11})-S(O)_m-、
-S(O)_n-N(R^{12})-、-CH₂-S(O)_p-、-S(O)_q-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、
-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-或-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-，其中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、
 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 表示氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；
m、n、p和q独立地表示整数0、1或2；

A表示 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、
金刚烷基、二噁烯基、苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶
基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、𪔐唑基、
苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、咪唑并噁唑基、咪唑并吡啶
基或𪔐唑基，它们可以分别任选被一个或多个选自下列b组取代基的
基团取代：

b组取代基：(1)羟基，(2)卤原子，(3)腈基，(4)硝基，(5) C_{1-6} 烷基、
 C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基，它们可以可选地分别被一个或多个选自
羟基、腈基、卤原子、 C_{1-6} 烷基氨基、二-(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{2-6} 链
烯基氨基、二-(C_{2-6} 链烯基)氨基、 C_{2-6} 炔基氨基、二-(C_{2-6} 炔基)氨
基、N- C_{1-6} 烷基-N- C_{2-6} 链烯基氨基、N- C_{1-6} 烷基-N- C_{2-6} 炔基氨基、
N- C_{2-6} 链烯基-N- C_{2-6} 炔基氨基、芳烷氧基、叔丁基二甲基甲硅烷

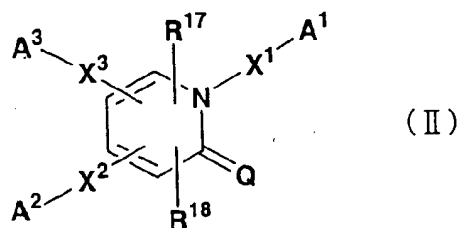
基氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷基羰氧基、 C_{2-6} 链烯基羰氧基、 C_{2-6} 炔基羰氧基、 $N-C_{1-6}$ 烷基氨基甲酰基、 $N-C_{2-6}$ 链烯基氨基甲酰基和 $N-C_{1-6}$ 炔基氨基甲酰基的基团取代, (6) C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯氧基或 C_{2-6} 炔氧基, 它们可以可选地分别被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基氨基、芳烷氧基和羟基的基团取代, (7) C_{1-6} 烷硫基、 C_{2-6} 链烯硫基或 C_{2-6} 炔硫基, 它们可以可选地分别被一个或多个选自羟基、腈基、卤原子、 C_{1-6} 烷基氨基、芳烷氧基、叔丁基二甲基甲硅烷基氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷基羰氧基和 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基的基团取代, (8)羰基, 被选自 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二- $(C_{1-6}$ 烷基)氨基、 C_{2-6} 链烯基氨基、二- $(C_{2-6}$ 链烯基)氨基、 C_{2-6} 炔基氨基、二- $(C_{2-6}$ 炔基)氨基、 $N-C_{1-6}$ 烷基- $N-C_{2-6}$ 链烯基氨基、 $N-C_{1-6}$ 烷基- $N-C_{2-6}$ 炔基氨基和 $N-C_{2-6}$ 链烯基- $N-C_{2-6}$ 炔基氨基的基团取代, (9)氨基, 它可以可选地被一个或两个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{2-6} 链烯基磺酰基、 C_{2-6} 炔基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{2-6} 链烯基羰基和 C_{2-6} 炔基羰基的基团取代, (10) C_{1-6} 烷基磺酰基, (11) C_{2-6} 链烯基磺酰基, (12) C_{2-6} 炔基磺酰基, (13) C_{1-6} 烷基亚磺酰基, (14) C_{2-6} 链烯基亚磺酰基, (15) C_{2-6} 炔基亚磺酰基, (16)甲酰基, (17) C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基, 它们可以可选地分别被一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和芳烷基的基团取代, (18)吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、金刚烷基和二噁烯基, 它们可以可选地被一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和芳烷基的基团取代, (19)苯基和萘基, 它们可以可选地被一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和芳烷基的基团取代, 和(20)吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、咪唑并噁唑基、咪唑并吡啶基和呋唑基, 它们可以可选地被一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、

C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基和芳烷基的基团取代，其中所述芳烷氧基选自苄氧基、苯乙氧基、苯丙氧基、萘甲氧基、萘乙氧基和萘丙氧基，且所述芳烷基选自苄基、苯乙基、萘甲基和萘乙基，

只要 R¹、R²、R³、R⁴和 R⁵中的 3 个基团总是彼此相同或不同且各自表示-X-A；其余 2 个基团总表示氢原子、卤原子或 C₁₋₆烷基，

其条件是在上述定义中，排除下列情况：(1)Q 是 O；R¹和 R⁵是氢原子；R²、R³和 R⁴是苯基，(2)Q 是 O；R¹和 R⁴是氢原子；R²、R³和 R⁵是苯基，(3)Q 是 O；R¹和 R²是氢原子；R³、R⁴和 R⁵是苯基，(4)Q 是 O；R¹为 4-甲氧基苄基；R²是 4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基甲基；R³和 R⁵是氢原子；R⁴是苯基；和(5)Q 是 O；R²是 4-甲基-1,3-噻唑-2-基；R³和 R⁵是氢原子；R⁴是苄氧基。

2、根据权利要求 1 的化合物、其盐或其水合物，其由下式代表：



其中

Q 表示 O；

X¹、X²和 X³彼此相同或不同，各自表示单键、可选被 OH 取代的 C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚链烯基、C₂₋₆亚炔基、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)-、-N(R⁷)-CO-、-CO-N(R⁸)-、-N(R⁹)-CH₂-、-CH₂-N(R¹⁰)-、-CH₂-CO-、-CO-CH₂-、-N(R¹¹)-S(O)_m-、-S(O)_n-N(R¹²)-、-CH₂-S(O)_p-、-S(O)_q-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-N(R¹³)-CO-N(R¹⁴)-或-N(R¹⁵)-CS-N(R¹⁶)-，其中 R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵和 R¹⁶表示氢原子、C₁₋₆烷基或 C₁₋₆烷氧基；m、n、p 和 q 相互独立且各自表示整数 0、1 或 2；

A¹、A²和 A³彼此相同或不同，各自表示可选被取代的 C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、金刚烷基、二噁烯基、苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁

唑基、苯并噻唑基、咪唑并噻唑基、咪唑并吡啶基或呋唑基，取代基为下列 b 组取代基中的基团：

b 组取代基：(1)羟基，(2)卤原子，(3)腈基，(4)硝基，(5) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基，它们可以可选地分别被一个或多个选自羟基、腈基、卤原子、 C_{1-6} 烷基氨基、二- $(C_{1-6}$ 烷基)氨基、 C_{2-6} 链烯基氨基、二- $(C_{2-6}$ 链烯基)氨基、 C_{2-6} 炔基氨基、二- $(C_{2-6}$ 炔基)氨基、N- C_{1-6} 烷基-N- C_{2-6} 链烯基氨基、N- C_{1-6} 烷基-N- C_{2-6} 炔基氨基、N- C_{2-6} 链烯基-N- C_{2-6} 炔基氨基、芳烷氧基、叔丁基二甲基甲硅烷基氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷基羰氧基、 C_{2-6} 链烯基羰氧基、 C_{2-6} 炔基羰氧基、N- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、N- C_{2-6} 链烯基氨基甲酰基和 N- C_{1-6} 炔基氨基甲酰基的基团取代，(6) C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯氧基或 C_{2-6} 炔氧基，它们可以可选地分别被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基氨基、芳烷氧基和羟基的基团取代，(7) C_{1-6} 烷硫基、 C_{2-6} 链烯硫基或 C_{2-6} 炔硫基，它们可以可选地分别被一个或多个选自羟基、腈基、卤原子、 C_{1-6} 烷基氨基、芳烷氧基、叔丁基二甲基甲硅烷基氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷基羰氧基和 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基的基团取代，(8)羰基，被选自 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二- $(C_{1-6}$ 烷基)氨基、 C_{2-6} 链烯基氨基、二- $(C_{2-6}$ 链烯基)氨基、 C_{2-6} 炔基氨基、二- $(C_{2-6}$ 炔基)氨基、N- C_{1-6} 烷基-N- C_{2-6} 链烯基氨基、N- C_{1-6} 烷基-N- C_{2-6} 炔基氨基和 N- C_{2-6} 链烯基-N- C_{2-6} 炔基氨基的基团取代，(9)氨基，它可以可选地被一个或两个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{2-6} 链烯基磺酰基、 C_{2-6} 炔基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{2-6} 链烯基羰基和 C_{2-6} 炔基羰基的基团取代，(10) C_{1-6} 烷基磺酰基，(11) C_{2-6} 链烯基磺酰基，(12) C_{2-6} 炔基磺酰基，(13) C_{1-6} 烷基亚磺酰基，(14) C_{2-6} 链烯基亚磺酰基，(15) C_{2-6} 炔基亚磺酰基，(16)甲酰基，(17) C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基，它们可以可选地分别被一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和芳烷基的基团取代，(18)吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、金刚烷基和二噁烯基，它们可以可选地被一个或多个选自羟基、卤原子、

腈基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和芳烷基的基团取代，(19) 苯基和萘基，它们可以可选地被一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和芳烷基的基团取代，和(20)吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、𪔐唑基、苯并咪唑基、苯并𪔐唑基、苯并噻唑基、咪唑并𪔐唑基、咪唑并吡啶基和𪔐唑基，它们可以可选地被一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和芳烷基的基团取代，其中所述芳烷氧基选自苄氧基、苄乙氧基、苄丙氧基、萘甲氧基、萘乙氧基和萘丙氧基，且所述芳烷基选自苄基、苄乙基、萘甲基和萘乙基；

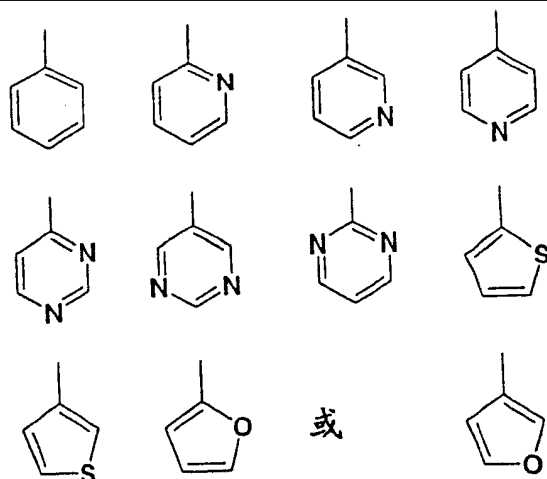
R^{17} 和 R^{18} 彼此相同或不同，各自表示氢原子、卤原子或 C_{1-6} 烷基。

3、根据权利要求 2 的化合物、其盐或其水合物，其中 A^1 、 A^2 和/或 A^3 彼此相同或不同，各自是可选被取代的 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、金刚烷基或二𪔐烯基。

4、根据权利要求 2 的化合物、其盐或其水合物，其中 A^1 、 A^2 和/或 A^3 彼此相同或不同，各自是可选被取代的苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、𪔐唑基、苯并咪唑基、苯并𪔐唑基、苯并噻唑基、咪唑并𪔐唑基、咪唑并吡啶基或𪔐唑基。

5、根据权利要求 2 的化合物、其盐或其水合物，其中 A^1 、 A^2 和 A^3 彼此相同或不同，各自代表苯基、吡咯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、异喹啉基、𪔐唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并𪔐唑基、咪唑并吡啶基、𪔐唑基、环戊基、环己基、环己烯基、二𪔐烯基、金刚烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基，它们可以可选地分别具有取代基。

6、根据权利要求 2 的化合物、其盐或其水合物，其中 A^1 、 A^2 和 A^3 彼此相同或不同，各自是由下式代表的基团：



它们可以被取代。

7、根据权利要求 2 的化合物、其盐或其水合物，其中 A^1 、 A^2 和 A^3 彼此相同或不同，各自可选地被羟基、卤原子、氨基或腈基取代。

8、根据权利要求 6 的化合物、其盐或其水合物，其中 A^1 、 A^2 和 A^3 的取代基彼此相同或不同，各自是羟基、卤原子、氨基、腈基或硝基。

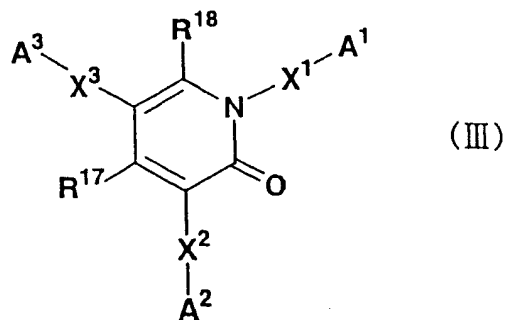
9、根据权利要求 2 的化合物、其盐或其水合物，其中 X^1 、 X^2 和 X^3 彼此相同或不同，各自代表单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{CO}-$ 。

10、根据权利要求 2 的化合物、其盐或其水合物，其中 X^1 、 X^2 和 X^3 是单键。

11、根据权利要求 2 的化合物、其盐或其水合物，其中 R^{17} 和 R^{18} 彼此相同或不同，各自代表氢原子、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、正丙基或异丙基。

12、根据权利要求 2 的化合物、其盐或其水合物，其中 R^{17} 和 R^{18} 代表氢原子。

13、根据权利要求 1 或 2 的化合物、其盐或其水合物，其由下式代表：



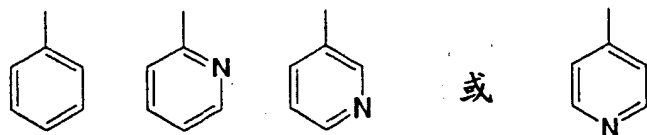
其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^{17} 和 R^{18} 具有与上述权利要求 2 的定义

相同的含义。

14、根据权利要求 13 的化合物、其盐或其水合物，其中 A^1 、 A^2 和 A^3 彼此相同或不同，各自代表可选被取代的苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、𠝹唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、咪唑并噁唑基、咪唑并吡啶基或𠝹唑基。

15、根据权利要求 13 的化合物、其盐或其水合物，其中 A^1 、 A^2 和 A^3 彼此相同或不同，各自代表可选被取代的苯基、吡咯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、异喹啉基、𠝹唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基、𠝹唑基、环戊基、环己基、环己烯基、二噁烯基、金刚烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

16、根据权利要求 13 的化合物、其盐或其水合物，其中 A^1 、 A^2 和 A^3 彼此相同或不同，各自代表由下式代表的基团：



它们可以被取代。

17、根据权利要求 13 的化合物、其盐或其水合物，其中 A^1 、 A^2 和/或 A^3 上取代基的键合位点分别是与基团 X^1 、 X^2 和 X^3 键合的碳原子的 α -位。

18、根据权利要求 13 的化合物、其盐或其水合物，其中 X^1 、 X^2 和 X^3 是单键。

19、根据权利要求 13 的化合物、其盐或其水合物，其中 R^{17} 和 R^{18} 是氢原子。

20、根据权利要求 1 的化合物、其盐或其水合物，它是任意一种选自如下的化合物：3-(2-氰基苯基)-5-(2-甲磺酰氨基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮；3-(2-氯-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮；3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮；3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-硝基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮；3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-

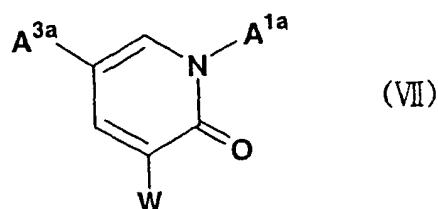
氨基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲磺酰氨基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氨基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲氨基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-[3-(5-甲氧基甲基-2-噁唑烷酮-3-基)苯基]-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧羰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氨基羰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-羟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-二甲氨基乙氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氰甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-乙酰氨基甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲磺酰氨基甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-乙酰氧基甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲硫基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲磺酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-甲酰基噁吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-二乙氨基甲基噁吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-羟甲基噁吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苄基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-苯基-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-1,5-二苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-甲氧基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(3,4-二甲氧基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(噁吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-氟苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(噁吩-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(3-糠基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-糠基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-

甲氧羰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(4-甲氧基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-三氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(噻吩-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-糠基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-三氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲氧基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(嘧啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-苄氧基甲基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-乙硫基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-

吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2,6-二甲基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲氨基乙氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲氨基丙氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-羟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(6-二乙氨基甲基-2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-羟基吡啶-6-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 1-(2-氨基苯并噻唑-6-基)-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(6-甲基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(5-甲基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(3-羟基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-苯基-5-(2-噻唑基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-甲氧基吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 1-(4-氨基苯基)-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 1-(3-氨基苯基)-3-(2-氟基苯基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氨基亚苄-4-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-[3-(二甲氨基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-[3-(哌啶子基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-[3-(吡咯烷基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-[3-(二异丙氨基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-[3-(4-哌啶子基丁氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-(4-硝基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 1-苯基-5-(2-吡啶基)-3-(2-噻唑基)-1,2-

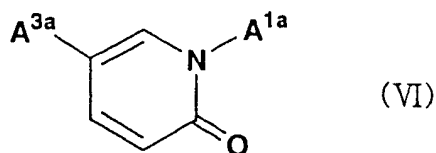
二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-1-(3-吡啶基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基吡啶-3-基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基吡啶-3-基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-1-(3-硝基苯基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-硝基苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-甲酰基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-萘基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(1-萘基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 5-(2-氨基吡啶-6-基)-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 5-(2-溴吡啶-6-基)-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吗啉代吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-1-(3-羟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-1-[3-(4-哌啶氧基)]苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 1-[3-(N-乙酰基哌啶-4-基氧基)苯基]-3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-1-{3-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基氧基]苯基}-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 1-[3-(N-甲基哌啶-4-基氧基)苯基]-3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-硝基亚苄-4-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-[2-(5-噁唑基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-[2-(5-噁唑基)噻吩-3-基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 和3-(2-乙氧羰基乙烯基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮。

21、一种制备由下式代表的化合物或其盐的方法:



其中每个 A^{1a} 和 A^{3a} 彼此相同或不同, 各自表示可选被取代的苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、咪

唑并噁唑基、咪唑并吡啶基或呋唑基；W 代表卤原子，
包括使由下式代表的化合物或其盐：



其中每个 A^{1a} 和 A^{3a} 具有与上文定义相同的含义，
进行卤化反应。

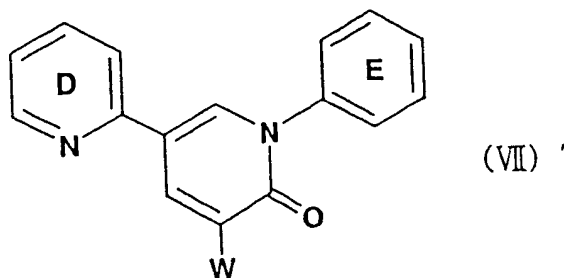
22、根据权利要求 21 的制备方法，其中 W 是溴或碘。

23、根据权利要求 21 的制备方法，其中制备化合物(VII)或其盐的卤化反应是(1)使用 N-溴琥珀酰亚胺或乙酸/溴的溴化反应或(2)使用 N-碘琥珀酰亚胺或碘的碘化反应。

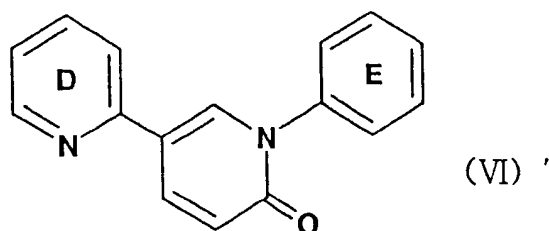
24、根据权利要求 21 的制备方法，其中制备化合物(VII)或其盐的卤化反应使用 N,N-二甲基甲酰胺作为溶剂而进行。

25、根据权利要求 21 的制备方法，其中 A^{1a} 和 A^{3a} 彼此相同或不同，各自代表可选被取代的苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基或呋唑基。

26、一种制备由下式代表的化合物或其盐的方法



其中环 D 表示可选被取代的吡啶环；环 E 代表可选被取代的苯环；W 具有与上文定义相同的含义，
包括使由下式代表的化合物或其盐



其中环 D 和环 E 具有与上文定义相同的含义，
进行卤化反应。

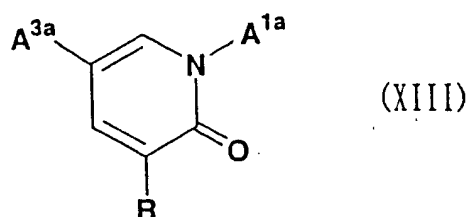
27、根据权利要求 26 的制备方法，其中 W 是溴或碘。

28、根据权利要求 26 的制备方法，其中制备化合物(VII)或其盐的卤化反应是(1)使用 N-溴琥珀酰亚胺或乙酸/溴的溴化反应，或(2)使用 N-碘琥珀酰亚胺或碘的碘化反应。

29、根据权利要求 26 的制备方法，其中制备化合物(VII)或其盐的卤化反应使用 N,N-二甲基甲酰胺作为溶剂。

30、根据权利要求 26 的制备方法，其中 A^{1a} 和 A^{3a} 彼此相同或不同，各自代表可选被取代的苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基或卟唑基。

31、一种由下式代表的化合物、其盐或其水合物：



其中 A^{1a} 和 A^{3a} 彼此相同或不同，各自表示可选被取代的苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并噻唑基、咪唑并吡啶基或卟唑基；R 表示氢原子或卤原子。

32、根据权利要求 31 的化合物、其盐或其水合物，其中 A^{1a} 和 A^{3a} 彼此相同或不同，各自代表可选被取代的苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基或卟唑基。

33、根据权利要求 31 的化合物、其盐或其水合物，其中 A^{1a} 和 A^{3a} 彼此相同或不同，各自代表可选被取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基或呋喃基。

34、根据权利要求 31 的化合物、其盐或其水合物，其中 R 是氢原子

或溴。

35、一种药物组合物，包含根据权利要求 1 的式(I)化合物、其盐或其水合物。

36、由式(I)代表的化合物、其盐或其水合物的用途，用于制备其中有 AMPA 受体或红藻氨酸受体参与的疾病的治疗或预防剂。

37、根据权利要求 36 的用途，其中所述疾病是急性神经变性疾病；脑血管障碍急性期；头损伤；脊髓损伤；由低氧或低血糖引起的神经病；慢性神经变性疾病；阿尔茨海默氏病；帕金森氏病；亨廷顿舞蹈病；肌萎缩性侧索硬化；脊髓小脑变性；癫痫；肝性脑病；外周神经病；帕金森氏综合征；痉挛状态；疼痛；神经痛；精神分裂症；焦虑；药物滥用；恶心；呕吐；排尿困难；由青光眼导致的视觉异常；由抗生素导致的听觉倒错；食物中毒；包括 HIV 脑脊髓炎的感染性脑脊髓炎；脑血管性老年性痴呆；由脑脊膜炎导致的痴呆或神经症；或脱髓鞘性疾病，例如脑炎、急性播散性脑脊髓炎、多发性硬化、急性多神经根神经炎、吉-巴综合征、慢性炎性脱髓鞘性多神经病、马-比病、中心性脑桥髓鞘脱失、视神经脊髓炎、德维克病、巴洛病、HIV 脊髓病、HTLV 脊髓病、进行性多灶性白质脑病和继发性脱髓鞘性疾病，例如 CNS 红斑狼疮、结节性多动脉炎、干燥综合征、结节病和离体脑结节性脉管炎。

1,2-二氢吡啶化合物及其制备方法和用途

发明领域

本发明涉及新颖的化合物、它的盐和它的水合物，还涉及它们的制备方法。更具体地，本发明涉及吡啶酮化合物、它的盐和它的水合物，它们可用作非 NMDA 受体、确切为 AMPA 受体的抑制剂。

背景技术

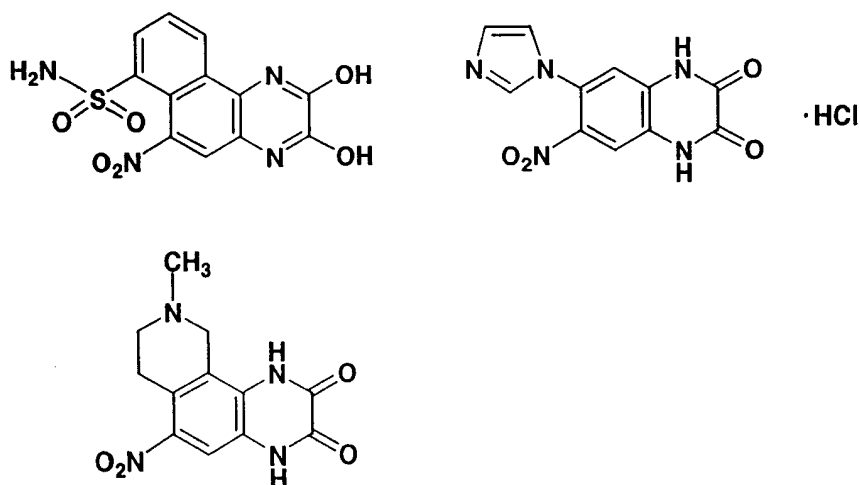
谷氨酸和天冬氨酸是重要的氨基酸，它们参与神经功能，例如认知、记忆、运动、呼吸、心血管调节和感觉，它们也被称为兴奋性神经递质。在它们的生理活性的表达中，与特异性受体的相互作用是重要的，一般已知有两种类型的受体—离子通道型和 G-蛋白偶联型。前者进一步分为 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)受体、红藻氨酸受体等。另一方面，作为兴奋性神经递质的氨基酸已知例如通过中枢神经的异常兴奋诱导神经毒性。已经注意到所述毒性的严重性在于伴有神经细胞的死亡，导致各种神经疾病。已知的主要神经疾病是脑缺血、头损伤、脊髓损伤、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、亨廷顿舞蹈病、AIDS 神经紊乱、癫痫、低氧状态后观察到的神经变性、精神障碍、运动紊乱、疼痛、痉挛状态、食物中毒引起的神经紊乱、各种神经变性疾病、各种精神病、慢性疼痛、偏头痛、癌性疼痛和由糖尿病性神经紊乱导致的疼痛。它们是严重的疾病，其中很多发病机理等尚不清楚，尚未发现对治疗有效的药物，但是据信它们与兴奋性神经递质的过量释放/蓄积、受体表达方式的改变等密切相关。例如，已经报道在中风、脑缺血、头损伤和脊髓损伤中，脑脊髓液和血浆中的谷氨酸浓度增加(Castillo, J., Dazalos, A.和 Noya, M., Lancet, 1997, 346: 79-83; 等)。有报道说神经病发生于谷氨酸、NMDA、AMPA、红藻氨酸等过量作用于神经细胞之时(Meldrum, B., Brain Res.

Reviews (脑研究评论), 18, 293, 1993)。有报道说在阿尔茨海默氏病中, β -淀粉样蛋白增强谷氨酸的神经毒性, 它还促进谷氨酸的释放 (Arias, C., Arrieta, I.和 Tapia, R., J. Neurosci. Res. (神经科学研究), 1995, 41: 561-566; 等)。在帕金森氏病的情况下, 有报道说 L-多巴氢氧化物激活 AMPA 受体 (Cha, J. J.等, Neurosci. Lett. (神经科学快报), 1991, 132: 55-58), 并增强神经毒性 (Olney, J. W.等, 1990, 108: 269-272; Rosenberg, P. A.等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (美国国家科学院院报), 1991, 88: 4865-4869)。另有报道说 L-多巴促进自由基的产生, 导致氧化性应激反应的上升 (Smith, T. S.等, Neuroreport (神经报道), 1994, 5: 1009-1011)。在亨廷顿舞蹈病的情况下, 据报道抑制谷氨酸释放的物质有效改善症状。在 ALS 的情况下, 有很多报道显示谷氨酸参与其病变。存在这样一些情况, AIDS 患者患有认知神经功能缺乏, 进而在这种神经疾病中, 也提示有谷氨酸的参与。例如, 据报道 HIV 病毒包膜中的糖蛋白 gp120 抑制星形胶质细胞摄取谷氨酸 (Dreyer, E. B., Eur. J. Neurosci. (欧洲神经科学杂志), 1995, 7: 2502-2507; Ushijima, H.等, Eur. J. Neurosci., 1995, 7: 1353-1359), 而抑制谷氨酸释放的物质抑制 gp120 的神经变性作用 (Sindou, P.等, J. Neurosci. (神经科学杂志), 1994, 126: 133-137; Muller, W. E. G.等, Eur. J. Pharmacol. Molec. Pharmacol. (欧洲药理学与分子药理学杂志), 1992, 226: 209-214; Lipton, S. A., Neurology (神经病学), 1992, 42: 1403-1405)。关于变应性脑脊髓炎, 有报道说在发生所述炎症的小鼠中, 分解从细胞外部结合的谷氨酸的酶缺乏 (Hardin-Pouzet, H., Glia., 1997, 20: 79-85)。橄榄体脑桥小脑萎缩是有时与帕金森氏病联合的疾病, 已经发现构成 AMPA 受体的亚单位 GluR2 的抗体 (Gahring, L. C., Neurology, 1997, 48: 494-500), 提示橄榄体脑桥小脑萎缩与 AMPA 受体之间存在关系。关于癫痫, 据报道在不能构建 AMPA 受体中的 GluR2 的小鼠中, AMPA 受体的 Ca^{2+} 渗透性增加, 由此它倾向于导致突发死亡 (Brusa, R., Science(科学), 1995, 270: 1677-1680)。除此以外, 据报道 NBQX(2,3-二羟基-6-硝基-7-氮磺酰苯并[f]喹啉; Sheardown 等, Science, 247, 571, 1990)和其他抑制

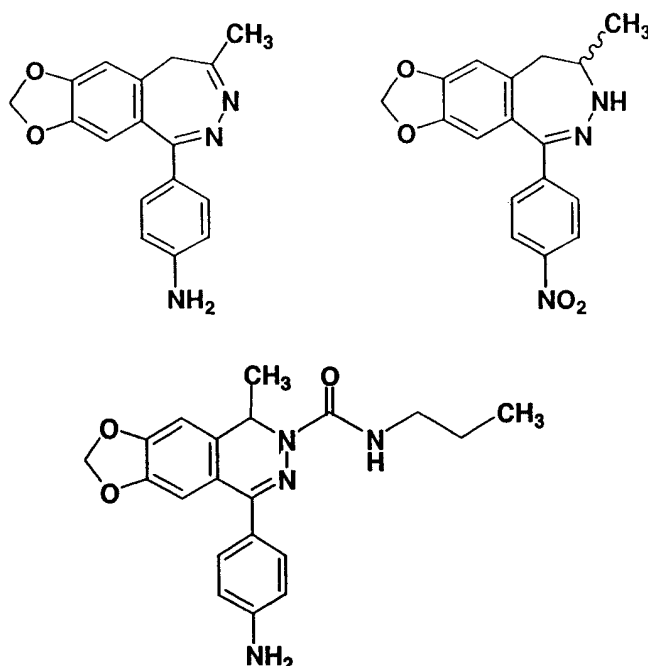
AMPA 受体的化合物具有抗焦虑和抗惊厥作用(J. Pharmacol. Exp. Ther. (药理学与实验治疗学杂志), 260, 742, 1992; Pharmacol. Biochem. Behavior (药理学与生物化学行为), 1998, 60: 119-124), 还有报道关于 AMPA 受体/红藻氨酸受体与泌尿紊乱、药物滥用、疼痛等的联系(J. Pharmacol. Exp. Ther., 280, 894-904, 1997; Neuroscience Letters (神经科学快报), 268: 127-130, 1999)。

可以预期对兴奋性神经递质受体显示拮抗作用的物质可用于治疗上述神经疾病。目前, 特别期待对非 NMDA 受体如 AMPA 受体和红藻氨酸受体具有拮抗作用的物质的有用性。例如, WO 00/01376 报道谷氨酸与 AMPA 和/或红藻氨酸受体复合体的相互作用的抑制剂可用于治疗脱髓鞘性障碍, 例如脑炎、急性播散性脑脊髓炎、急性脱髓鞘性多神经病(吉-巴综合征)、慢性炎性脱髓鞘性多神经病、多发性硬化、马-比病、中心性脑桥髓鞘脱失、视神经脊髓炎(Devic 综合征)、巴洛病、HIV 或 HTLV 脊髓病、进行性多灶性白质脑病、继发性脱髓鞘性障碍等。继发性脱髓鞘性障碍例如有 CNS 红斑狼疮、结节性多动脉炎、干燥综合征、结节病、离体脑结节性脉管炎等。关于对 AMPA 受体和红藻氨酸受体具有抑制作用的化合物, 例如有关于下列化合物的报道。

(1)由下式代表的竞争性 AMPA 受体抑制性化合物。

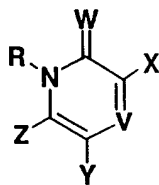


(2)由下式代表的非竞争性 AMPA 受体抑制性化合物。

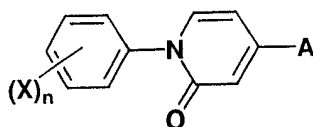


(3)除上述化合物以外,还报道了竞争性 AMPA 受体抑制性化合物,其具有喹喔啉二酮骨架,见 WO 94/25469、WO 96/10023、US 5356902 等,还报道了非竞争性 AMPA 受体抑制性化合物,见 WO 95/01357、WO 97/28135、WO 97/18163、WO 97/43276、WO 97/34878、WO 98/38173、EP 802195、DE 19643037 等。

另一方面,关于 1,2-二氢吡啶化合物,已有若干关于它们的报道,例如由下式代表的化合物



(式中, R 是氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基等; V 是 CH 或 N; W 是 O 或 S; X 是苯基,它是未取代的或者被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、氰基、硝基、卤素等的基团取代,或杂芳基,它被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、卤素等的基团取代; Y 是氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基等; Z 是卤素、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{2-6} 链烯硫基、芳基等)或其盐,作为 $GABA_A\alpha$ 亚单位的配体,见 WO 98/55480,和由下式代表的化合物



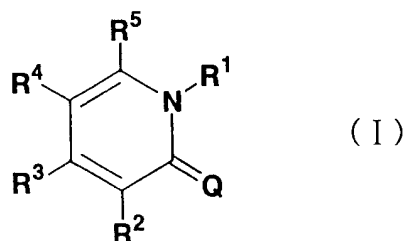
(式中, n 是 0、1、2、3、4 或 5; X 是氢原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或卤素; A 是氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、吗啉代基、吡啶子基或吡咯烷基), 可用于治疗癫痫, 见 WO 00/07988, 但是一点也不知道它们与 AMPA 受体和红藻氨酸受体的联系。

由此可见, 迫切需要抑制 AMPA 受体/红藻氨酸受体且可用作药物的化合物。不过, 尚未发现这样的化合物: 它们对 AMPA 受体和/或红藻氨酸受体表现出优异的抑制作用且非常适合用作药物有效发挥临床作用。因此, 本发明的目的是研究和发现这样一种化合物: 它抑制 AMPA 受体和/或红藻氨酸受体, 抑制兴奋性神经递质的神经毒性, 作为药物可用作各种神经疾病的治疗/预防/改善剂而实现优异的神经保护作用。

发明内容

在这样的情况下, 本发明人进行了广泛研究, 结果已经成功地合成了由式(I)代表的新颖化合物、其盐或其水合物, 还已经发现了制备该化合物或其盐的优异方法和可用于该方法的中间体。进而, 我们已经惊人地发现上述化合物(I)、它的盐或水合物对 AMP 受体显示出优异的拮抗作用, 基于此完成了本发明。

由下式代表的化合物、其盐或其水合物。



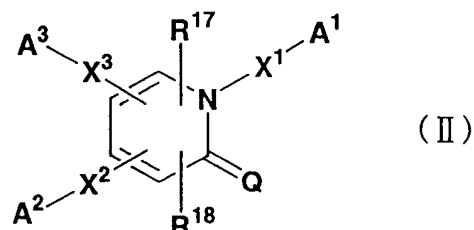
式中, Q 表示 NH 、 O 或 S ; R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 彼此相同或不同, 各自表示氢原子、卤原子、 C_{1-6} 烷基或由式 $-X-A$ 代表的基团(其中 X 表示单键、可选被取代的 C_{1-6} 亚烷基、可选被取代的 C_{2-6} 亚链

烯基、可选被取代的 C_{2-6} 亚炔基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-N(R^7)-CO-$ 、 $-CO-N(R^8)-$ 、 $-N(R^9)-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^{10})-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-N(R^{11})-S(O)_m-$ 、 $-S(O)_n-N(R^{12})-$ 、 $-CH_2-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_q-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ 或 $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ (其中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 表示氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基； m 、 n 、 p 和 q 独立地表示整数 0、1 或 2)； A 表示 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、5-14 元非芳族杂环基、 C_{6-14} 芳族环烷基或 5-14 元芳族杂环基，它们可以分别被取代，只要 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的 3 个基团总是彼此相同或不同且各自表示 $-X-A$ ；其余 2 个基团总表示氢原子、卤原子或 C_{1-6} 烷基)，其条件是在上述定义中，排除下列情况：(1) Q 是 O ； R^1 和 R^5 是氢原子； R^2 、 R^3 和 R^4 是苯基，(2) Q 是 O ； R^1 和 R^4 是氢原子； R^2 、 R^3 和 R^5 是苯基，和(3) Q 是 O ； R^1 和 R^2 是氢原子； R^3 、 R^4 和 R^5 是苯基。

也就是说，本发明涉及

(1)由上式(I)代表的化合物、其盐或其水合物；

(2)根据上述(1)的化合物、其盐或其水合物，它由下式代表：



其中 Q 表示 NH 、 O 或 S ； X^1 、 X^2 和 X^3 彼此相同或不同，各自表示单键、可选被取代的 C_{1-6} 亚烷基、可选被取代的 C_{2-6} 亚链烯基、可选被取代的 C_{2-6} 亚炔基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-N(R^7)-CO-$ 、 $-CO-N(R^8)-$ 、 $-N(R^9)-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^{10})-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-N(R^{11})-S(O)_m-$ 、 $-S(O)_n-N(R^{12})-$ 、 $-CH_2-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_q-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ 或 $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ (其中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 表示氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基； m 、 n 、 p 和 q 相互独立且各自表示整数 0、1 或 2)； A^1 、 A^2 和 A^3 彼此相同或不同，各自表示可选被取代的 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、5-14 元非芳族杂环基、 C_{6-14} 芳族环烷基或 5-14 元芳族杂环基； R^{17} 和 R^{18}

彼此相同或不同，各自表示氢原子、卤原子或 C_{1-6} 烷基；

(3)根据上述(2)的化合物、其盐或其水合物，其中 X^1 、 X^2 和 X^3 是(1)单键，(2) C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚链烯基或 C_{2-6} 亚炔基，它们可以可选地分别被一个或多个选自下列 a 组取代基的基团取代，(3)-O-，(4)-S-，(5)-CO-，(6)-SO-，(7)-SO₂-，(8)-N(R⁶)-，(9)-N(R⁷)-CO-，(10)-CO-N(R⁸)-，(11)-N(R⁹)-CH₂-，(12)-CH₂-N(R¹⁰)-，(13)-CH₂-CO-，(14)-CO-CH₂-，(15)-N(R¹¹)-S(O)_m-，(16)-S(O)_n-N(R¹²)-，(17)-CH₂-S(O)_p-，(18)-S(O)_q-CH₂-，(19)-CH₂-O-，(20)-O-CH₂-，(21)-N(R¹³)-CO-N(R¹⁴)-或(22)-N(R¹⁵)-CS-N(R¹⁶)- (其中 R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶、m、n、p 和 q 具有与权利要求 1 的定义相同的含义)；A¹、A² 和 A³ 是 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、5-14 元非芳族杂环基、 C_{6-14} 芳族环烷基或 5-14 元芳族杂环基，它们可以可选地被一个或多个选自下列 b 组取代基的基团取代(a 组取代基：羟基、卤原子和腈基；b 组取代基：(1)羟基，(2)卤原子，(3)腈基，(4)硝基，(5) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基，它们可以可选地分别被一个或多个选自羟基、腈基、卤原子、 C_{1-6} 烷基氨基、二-(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{2-6} 链烯基氨基、二-(C_{2-6} 链烯基)氨基、 C_{2-6} 炔基氨基、二-(C_{2-6} 炔基)氨基、N- C_{1-6} 烷基-N- C_{2-6} 链烯基氨基、N- C_{1-6} 烷基-N- C_{2-6} 炔基氨基、N- C_{2-6} 链烯基-N- C_{2-6} 炔基氨基、芳烷氧基、TBDMS 氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷基羧基、 C_{2-6} 链烯基羧基、 C_{2-6} 炔基羧基、N- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、N- C_{2-6} 链烯基氨基甲酰基和 N- C_{1-6} 炔基氨基甲酰基的基团取代，(6) C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯氧基或 C_{2-6} 炔氧基，它们可以可选地分别被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基氨基、芳烷氧基和羟基的基团取代，(7) C_{1-6} 烷硫基、 C_{2-6} 链烯硫基或 C_{2-6} 炔硫基，它们可以可选地分别被一个或多个选自羟基、腈基、卤原子、 C_{1-6} 烷基氨基、芳烷氧基、TBDMS 氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷基羧基和 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基的基团取代，(8)羰基，被选自 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二-(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{2-6} 链烯基氨基、二-(C_{2-6} 链烯基)氨基、 C_{2-6} 炔基氨基、二-(C_{2-6} 炔基)氨基、N- C_{1-6} 烷基-N- C_{2-6} 链烯基氨基、N- C_{1-6} 烷基-N- C_{2-6} 炔基氨基和 N- C_{2-6} 链烯基-N- C_{2-6} 炔基氨基的基团取代，(9)氨基，它

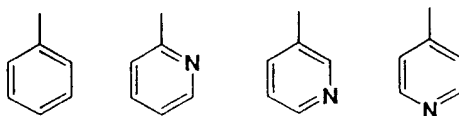
可以可选地被一个或两个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{2-6} 链烯基磺酰基、 C_{2-6} 炔基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{2-6} 链烯基羰基和 C_{2-6} 炔基羰基的基团取代, (10) C_{1-6} 烷基磺酰基, (11) C_{2-6} 链烯基磺酰基, (12) C_{2-6} 炔基磺酰基, (13) C_{1-6} 烷基亚磺酰基, (14) C_{2-6} 链烯基亚磺酰基, (15) C_{2-6} 炔基亚磺酰基, (16) 甲酰基, (17) C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基, 它们可以可选地分别被一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和芳烷基的基团取代, (18) 5-14 元非芳族杂环基, 它可以可选地被一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和芳烷基的基团取代, (19) C_{6-14} 芳族环烷基, 它可以可选地被一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和芳烷基的基团取代, 和 (20) 5-14 元芳族杂环基, 它可以可选地被一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和芳烷基的基团取代);

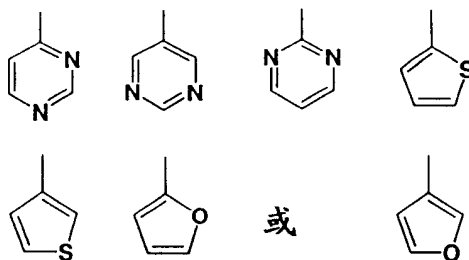
(4) 根据上述 (2) 的化合物、其盐或其水合物, 其中 A^1 、 A^2 和/或 A^3 彼此相同或不同, 各自是可选被取代的 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基或 5-14 元非芳族杂环;

(5) 根据上述 (2) 的化合物、其盐或其水合物, 其中 A^1 、 A^2 和/或 A^3 彼此相同或不同, 各自是可选被取代的 C_{6-14} 芳族环或 5-14 元芳族杂环;

(6) 根据上述 (2) 的化合物、其盐或其水合物, 其中 A^1 、 A^2 和 A^3 彼此相同或不同, 各自代表苯基、吡咯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基、卞唑基、环戊基、环己基、环己烯基、二噁烯基、金刚烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 它们可以可选地分别具有取代基;

(7) 根据上述 (2) 的化合物、其盐或其水合物, 其中 A^1 、 A^2 和 A^3 彼此相同或不同, 各自是由下式代表的基团:





它们可以被取代;

(8)根据上述(2)的化合物、其盐或其水合物, 其中 A^1 、 A^2 和 A^3 彼此相同或不同, 各自可选地被羟基、卤原子、氨基或腈基取代;

(9)根据上述(7)的化合物、其盐或其水合物, 其中 A^1 、 A^2 和 A^3 的取代基彼此相同或不同, 各自是羟基、卤原子、氨基、腈基或硝基;

(10)根据上述(1)或(2)的化合物、其盐或其水合物, 其中 Q 是氧;

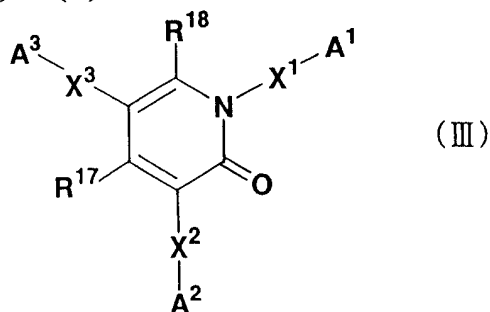
(11)根据上述(1)或(2)的化合物、其盐或其水合物, 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 彼此相同或不同, 各自代表单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{CO}-$;

(12)根据上述(2)的化合物、其盐或其水合物, 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 是单键;

(13)根据上述(2)的化合物、其盐或其水合物, 其中 R^{17} 和 R^{18} 彼此相同或不同, 各自代表氢原子、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、正丙基或异丙基;

(14)根据上述(2)的化合物、其盐或其水合物, 其中 R^{17} 和 R^{18} 代表氢原子;

(15)根据上述(1)或(2)的化合物、其盐或其水合物, 其由下式表示:

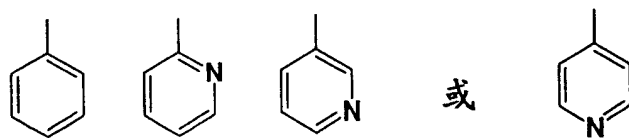


其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^{17} 和 R^{18} 具有与上述(2)的定义相同的含义;

(16)根据上述(15)的化合物、其盐或其水合物，其中 A^1 、 A^2 和 A^3 彼此相同或不同，各自代表可选被取代的 C_{6-14} 芳族烃环或 5-14 元芳族杂环；

(17)根据上述(15)的化合物、其盐或其水合物，其中 A^1 、 A^2 和 A^3 彼此相同或不同，各自代表可选被取代的苯基、吡咯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基、吡唑基、环戊基、环己基、环己烯基、二噁烯基、金刚烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基；

(18)根据上述(15)的化合物、其盐或其水合物，其中 A^1 、 A^2 和 A^3 彼此相同或不同，各自代表由下式代表的基团：



它们可以被取代；

(19)根据上述(15)的化合物、其盐或其水合物，其中 A^1 、 A^2 和/或 A^3 上取代基的键合位点分别是与基团 X^1 、 X^2 和 X^3 键合的碳原子的 α -位；

(20)根据上述(15)的化合物、其盐或其水合物，其中 X^1 、 X^2 和 X^3 是单键；

(21)根据上述(15)的化合物、其盐或其水合物，其中 R^{17} 和 R^{18} 是氢原子；

(22)根据上述(1)的化合物、其盐或其水合物，它是任意一种选自如下的化合物：

3-(2-氟基苯基)-5-(2-甲磺酰氨基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮；

3-(2-氯-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮；

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮；

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-硝基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮；

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氨基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮；

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲磺酰氨基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-

酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-[3-(5-甲氧基甲基-2-噁唑烷酮-3-基)苯基]-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧羰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基羰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-羟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-二甲氨基乙氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-乙酰氨基甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲磺酰氨基甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-乙酰氧基甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲硫基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲磺酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-甲酰基噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-二乙氨基甲基噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-羟甲基噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苄基-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-苯基-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-1,5-二苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-甲氧基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(3,4-二甲氧基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-氟苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(噻吩-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(3-糠基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-糠基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-甲氧基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(4-甲氧基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-三氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(噻吩-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-糠基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

- 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-三氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲氧基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(嘧啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-苄氧基甲基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-乙硫基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氯吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2,6-二甲基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲氨基乙氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲氨基丙氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-羟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 3-(2-氟基苯基)-5-(6-二乙氨基甲基-2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-

酮;

3-(2-氟基苯基)-1-苯基-5-(2-噻唑基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-羟基吡啶-6-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

1-(2-氨基苯并噻唑-6-基)-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(6-甲基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(5-甲基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(3-羟基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-1-苯基-5-(2-噻唑基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-甲氧基吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;

1-(4-氨基苯基)-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

1-(3-氨基苯基)-3-(2-氟基苯基)-5-(2-噻唑基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氨基亚苄-4-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-1-[3-(二甲氨基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-1-[3-(哌啶子基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-1-[3-(吡咯烷基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-1-[3-(二异丙氨基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟基苯基)-1-[3-(4-哌啶子基丁-1-氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

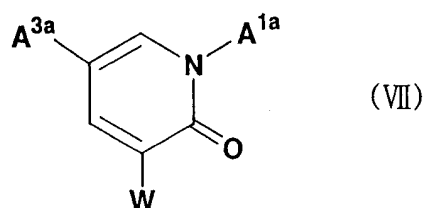
3-(2-氟基苯基)-1-(4-硝基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

1-苯基-5-(2-吡啶基)-3-(2-噻唑基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

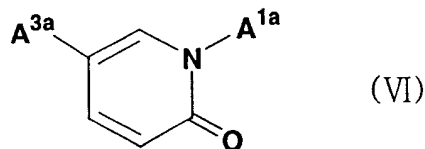
3-(2-氟基苯基)-1-(3-吡啶基)-5-(2-噻唑基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;

3-(2-氟吡啶-3-基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 3-(2-氟基苯基)-1-(3-硝基苯基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 3-(2-硝基苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 3-(2-甲酰基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-萘基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(1-萘基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 5-(2-氨基吡啶-6-基)-3-(2-氟基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 5-(2-溴吡啶-6-基)-3-(2-氟基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吗啉代吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 3-(2-氟基苯基)-1-(3-羟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 3-(2-氟基苯基)-1-[3-(4-哌啶氧基)]苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 1-[3-(N-乙酰基哌啶-4-基氧基)苯基]-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 3-(2-氟基苯基)-1-{3-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基氧基]苯基}-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 1-[3-(N-甲基哌啶-4-基氧基)苯基]-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 3-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-硝基亚苄-4-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 3-(2-氟基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 3-[2-(5-噁唑基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
 3-[2-(5-噁唑基)噻吩-3-基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 和
 3-(2-乙氧羰基乙烯基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮;

(23)一种制备由下式代表的化合物或其盐的方法:

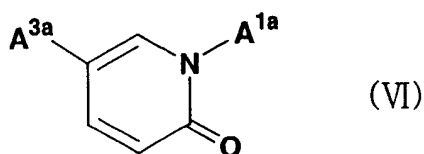


(其中每个 A^{1a} 和 A^{3a} 彼此相同或不同且各自表示可选被取代的 C_{6-14} 芳族环烷基或 5-14 元芳族杂环基; W 代表卤原子), 该方法包括使由下式代表的化合物或其盐:

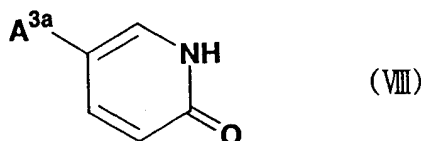


(其中每个 A^{1a} 和 A^{3a} 具有与上文定义相同的含义)进行卤化反应;

(24)一种制备由下式代表的化合物或其盐的方法:

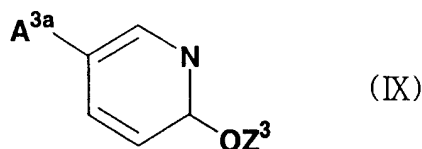


(其中 A^{1a} 和 A^{3a} 具有与上文定义相同的含义), 该方法包括在铜化合物存在下, 使由下式代表的化合物或其盐:



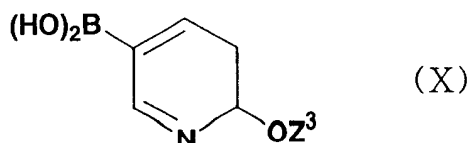
(其中 A^{3a} 具有与上文定义相同的含义)与由式 $A^{1a}B(OH)_2$ 代表的硼酸衍生物(其中 A^{1a} 代表可选被取代的 C_{6-14} 芳族环或 5-14 元芳族杂环)进行偶联反应;

(25)根据上述(24)的制备方法, 该方法包括使在铜化合物存在下将通过由下式代表的化合物



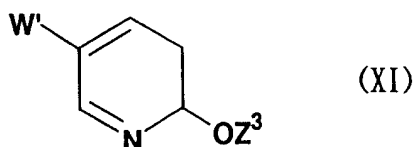
(其中 A^{3a} 具有与上文定义相同的含义; Z^3 表示醇羟基的保护基团)的去保护反应所制备的由上式(VIII)代表的化合物或其盐与由式 $A^{1a}B(OH)_2$ 代表的硼酸衍生物(其中 A^{1a} 具有与上文定义相同的含义)进行偶联反应;

(26)根据上述(24)的制备方法, 该方法包括将在钯催化剂存在下通过由下式代表的硼酸衍生物或其盐



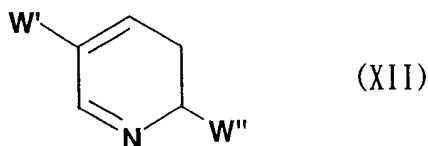
(其中 Z^3 具有与上文定义相同的含义)与由式 $A^{3a}-Z^1$ 代表的化合物或其盐(其中 A^{3a} 具有与上文定义相同的含义; Z^1 代表卤原子)的偶联反应所制备的由上式(IX)代表的化合物或其盐进行去保护反应,制备由上式(VIII)代表的化合物或其盐;然后在铜化合物存在下,使化合物(VIII)或其盐与由式 $A^{1a}B(OH)_2$ 代表的硼酸衍生物(其中 A^{1a} 具有与上文定义相同的含义)进行偶联反应;

(27)根据上述(24)的制备方法,该方法包括在碱存在下,使由下式代表的化合物或其盐:



(其中 Z^3 具有与上文定义相同的含义; W' 代表卤原子)与三甲氧基硼烷反应,制备由上式(X)代表的化合物或其盐;在钯催化剂存在下,使化合物(X)或其盐与由式 $A^{3a}-Z^1$ 代表的化合物或其盐(其中 A^{3a} 和 Z^1 具有与上文定义相同的含义)进行偶联反应,制备由上式(IX)代表的化合物或其盐;使化合物(IX)或其盐进行去保护反应,制备由上式(VIII)代表的化合物或其盐;然后在铜化合物存在下,使化合物(VIII)与由式 $A^{1a}B(OH)_2$ 代表的硼酸衍生物(其中 A^{1a} 具有与上文定义相同的含义)进行偶联反应;

(28)根据上述(24)的制备方法,该方法包括在碱存在下,使通过由下式代表的化合物或其盐



(其中 W' 和 W'' 彼此相同或不同,各自代表卤原子)与由式 Z^3OM 代表的化合物(其中 Z^3 具有与上文定义相同的含义; M 代表碱金属原子)的反应所制备的由上式(XI)代表的化合物或其盐与三甲氧基硼烷反

应, 制备由上式(X)代表的化合物或其盐; 在钨催化剂存在下, 使化合物(X)或其盐与由式 $A^{3a}-Z^1$ 代表的化合物或其盐(其中 A^{3a} 和 Z^1 具有与上文定义相同的含义)进行偶联反应, 制备由上式(IX)代表的化合物或其盐; 使化合物(IX)或其盐进行去保护反应, 制备由上式(VIII)代表的化合物或其盐; 然后在铜化合物存在下, 使化合物(VIII)与由式 $A^{1a}B(OH)_2$ 代表的硼酸衍生物(其中 A^{1a} 具有与上文定义相同的含义)进行偶联反应;

(29)根据上述(23)的制备方法, 该方法包括使由上式(VI)代表的并且根据任意上述(24)-(28)的制备方法制备的化合物或其盐进行卤化反应;

(30)根据上述(23)或(29)的制备方法, 其中 W 是溴或碘;

(31)根据上述(23)或(29)的制备方法, 其中制备化合物(VII)或其盐的卤化反应是(1)使用 N-溴琥珀酰亚胺或乙酸/溴的溴化反应或(2)使用 N-碘琥珀酰亚胺或碘的碘化反应;

(32)根据上述(23)或(29)的制备方法, 其中在制备化合物(VII)或其盐的卤化反应进行时使用 N,N-二甲基甲酰胺作为溶剂;

(33)根据上述(23)或(29)的制备方法, 其中 A^{1a} 和 A^{3a} 彼此相同或不同, 各自代表可选被取代的苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基或呋唑基;

(34)根据任意上述(24)-(28)的制备方法, 其中 A^{1a} 和 A^{3a} 彼此相同或不同, 各自代表可选被取代的苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基或呋唑基;

(35)根据任意上述(24)-(29)的制备方法, 其中使用化合物(VIII)或其盐的偶联反应所用的铜化合物是乙酸铜或二- μ -羟基-双[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)铜(II)]氯化物;

(36)根据任意上述(24)-(29)的制备方法, 其中使用化合物(VIII)或其盐的偶联反应在碱存在下进行;

(37)根据上述(36)的制备方法, 其中所述碱是三乙胺、吡啶或四甲

基乙二胺;

(38)根据任意上述(24)-(29)的制备方法,其中使用化合物(VIII)或其盐的偶联反应使用 N,N-二甲基甲酰胺作为溶剂;

(39)根据任意上述(25)-(29)的制备方法,其中 Z^3 是 C_{1-6} 烷基或芳烷基;

(40)根据上述(25)-(29)的制备方法,其中化合物(IX)或其盐的去保护反应在酸存在下进行;

(41)根据上述(40)的制备方法,其中所述酸是盐酸;

(42)根据上述(26)-(29)的制备方法,其中使用化合物(X)或其盐的偶联反应中的催化剂是乙酸钯和三苯膦;

(43)根据上述(26)-(29)的制备方法,其中使用化合物(X)或其盐的偶联反应在碱存在下进行;

(44)根据上述(43)的制备方法,其中所述碱是碳酸铯、碳酸钠或碳酸钾;

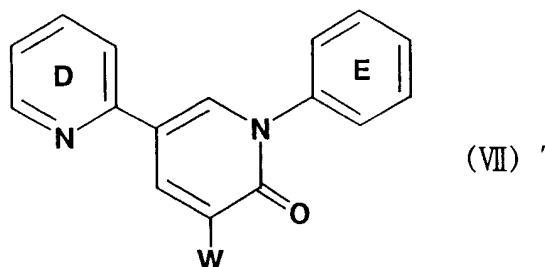
(45)根据任意上述(27)-(29)的制备方法,其中 W' 是溴;

(46)根据上述(27)-(29)的制备方法,其中化合物(XI)或其盐与三甲氧基硼烷反应所用的碱是正丁基锂;

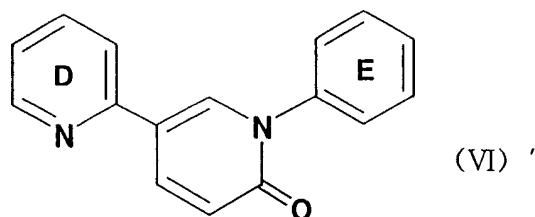
(47)根据上述(28)或(29)的制备方法,其中 W' 和 W'' 是溴;

(48)根据上述(28)或(29)的制备方法,其中由式 Z^3OM 代表的化合物是甲醇钠或乙醇钠;

(49)一种制备由下式代表的化合物或其盐的方法

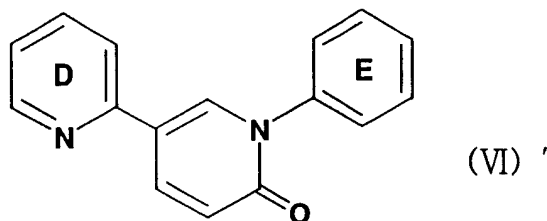


(其中环 D 表示可选被取代的吡啶环; 环 E 代表可选被取代的苯环; W 具有与上文定义相同的含义), 该方法包括使由下式代表的化合物或其盐

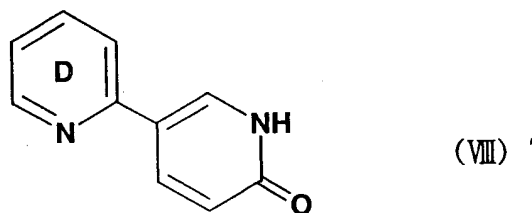


(其中环 D 和环 E 具有与上文定义相同的含义)进行卤化反应;

(50)一种制备由下式代表的化合物或其盐的方法

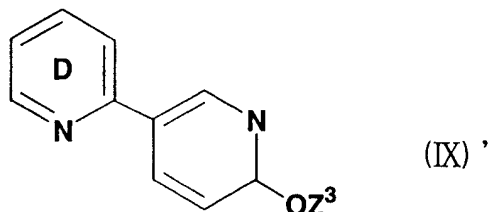


(其中环 D 和环 E 具有与上文定义相同的含义),该方法包括在铜化合物存在下,使由下式代表的化合物或其盐



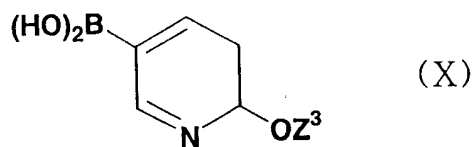
(其中环 D 具有与上文定义相同的含义)与由式 $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 代表的硼酸衍生物(其中 Ph 表示可选被取代的苯基)进行偶联反应;

(51)根据上述(50)的制备方法,其包括在铜化合物存在下,使通过由下式代表的化合物或其盐



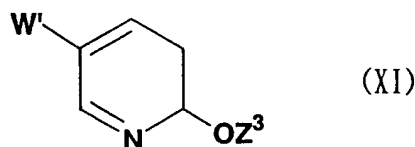
(其中环 B 和 Z^3 具有与上文定义相同的含义)的去保护反应所制备的由上式(VIII)'代表的化合物或其盐与由式 $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 代表的硼酸衍生物(其中 Ph 具有与上文定义相同的含义)进行偶联反应;

(52)根据上述(50)的制备方法,其包括将在钨催化剂存在下通过由下式代表的硼酸衍生物或其盐



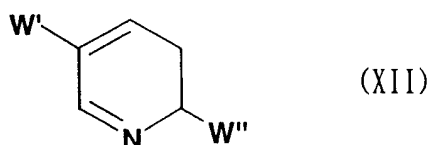
与可选被取代的 2-卤代吡啶或其盐的偶联反应所制备的由上式(IX)'代表的化合物或其盐进行去保护反应,制备由上式(VIII)'代表的化合物或其盐;然后在铜化合物存在下,使化合物(VIII)'或其盐与由式 $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 代表的硼酸衍生物(其中 Ph 具有与上文定义相同的含义)进行偶联反应;

(53)根据上述(50)的制备方法,其包括在碱存在下,使由下式代表的化合物或其盐



(其中 Z^3 具有与上文定义相同的含义; W' 代表卤原子)与三甲氧基硼烷反应,制备由上式(X)代表的化合物或其盐;在钯催化剂存在下,使化合物(X)或其盐与可选被取代的 2-卤代吡啶或其盐进行偶联反应,制备由上式(IX)'代表的化合物或其盐;使化合物(IX)'或其盐进行去保护反应,制备由上式(VIII)'代表的化合物或其盐;然后在铜化合物存在下,使化合物(VIII)'与由式 $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 代表的硼酸衍生物(其中 Ph 具有与上文定义相同的含义)进行偶联反应;

(54)根据上述(50)的制备方法,其包括在碱存在下,使通过由下式代表的化合物或其盐



(其中 W' 和 W'' 彼此相同或不同,各自代表卤原子)与由式 $Z^3\text{OM}$ 代表的化合物(其中 Z^3 和 M 具有与上文定义相同的含义)的反应所制备的由上式(XI)代表的化合物或其盐与三甲氧基硼烷反应,制备由上式(X)代表的化合物或其盐;在钯催化剂存在下,使化合物(X)或其盐与可选被取代的 2-卤代吡啶或其盐进行偶联反应,制备由上式(IX)'代表

的化合物或其盐；使化合物(IX)'或其盐进行去保护反应，制备由上式(VIII)'代表的化合物或其盐；然后在铜化合物存在下，使化合物(VIII)'与由式 $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 代表的硼酸衍生物(其中 Ph 具有与上文定义相同的含义)进行偶联反应；

(55)根据上述(25)的制备方法，其包括使根据任意上述(29)-(32)的制备方法所制备的由上式(VI)'代表的化合物或其盐进行卤化反应；

(56)根据上述(49)或(55)的制备方法，其中 W 是溴或碘；

(57)根据上述(49)或(55)的制备方法，其中用于制备化合物(VII)或其盐的卤化反应是(1)使用 N-溴琥珀酰亚胺或乙酸/溴的溴化反应，或(2)使用 N-碘琥珀酰亚胺或碘的碘化反应；

(58)根据上述(49)或(55)的制备方法，其中用于制备化合物(VII)或其盐的卤化反应使用 N,N-二甲基甲酰胺作为溶剂；

(59)根据上述(49)或(55)的制备方法，其中 A^{1a} 和 A^{3a} 彼此相同或不同，各自代表可选被取代的苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基或卟啉基；

(60)根据任意上述(50)-(54)的制备方法，其中 A^{1a} 和 A^{3a} 彼此相同或不同，各自代表可选被取代的苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基或卟啉基；

(61)根据任意上述(50)-(55)的制备方法，其中使用化合物(VIII)或其盐的偶联反应所用的铜化合物是乙酸铜或二- μ -羟基-双[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)铜(II)]氯化物；

(62)根据任意上述(50)-(55)的制备方法，其中使用化合物(VIII)或其盐的偶联反应在碱存在下进行；

(63)根据上述(62)的制备方法，其中所述碱是三乙胺、吡啶或四甲基乙二胺；

(64)根据任意上述(50)-(55)的制备方法，其中使用化合物(VIII)或其盐的偶联反应使用 N,N-二甲基甲酰胺作为溶剂；

(65)根据任意上述(51)-(55)的制备方法，其中 Z^3 是 C_{1-6} 烷基或芳

烷基;

(66)根据上述(51)-(55)的制备方法,其中化合物(IX)或其盐的去保护反应在酸存在下进行;

(67)根据上述(66)的制备方法,其中所述酸是盐酸;

(68)根据上述(52)-(55)的制备方法,其中使用化合物(X)或其盐的偶联反应中的催化剂是乙酸钯和三苯膦;

(69)根据上述(52)-(55)的制备方法,其中使用化合物(X)或其盐的偶联反应在碱存在下进行;

(70)根据上述(69)的制备方法,其中所述碱是碳酸铯、碳酸钠或碳酸钾;

(71)根据任意上述(53)-(55)的制备方法,其中 W'是溴;

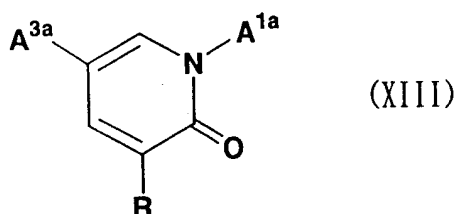
(72)根据上述(53)-(55)的制备方法,其中化合物(XI)或其盐与三甲氧基硼烷反应所用的碱是正丁基锂;

(73)根据上述(54)或(55)的制备方法,其中 W'和 W''是溴;

(74)根据上述(54)或(55)的制备方法,其中由式 Z³OM 代表的化合物是甲醇钠或乙醇钠;

(75)根据上述(52)-(55)的制备方法,其中可选被取代的 2-卤代吡啶是可选被取代的 2-溴吡啶;

(76)由下式代表的化合物或其盐:



其中 A^{1a}和 A^{3a}彼此相同或不同,各自表示可选被取代的 C₆₋₁₄芳族环烷基或 5-14 元芳族杂环基; R 表示氢原子或卤原子;

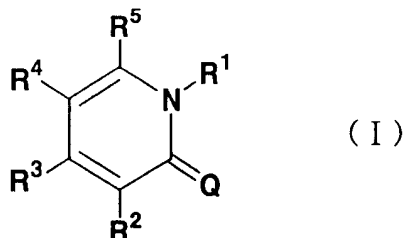
(77)根据上述(76)的化合物或其盐,其中 A^{1a}和 A^{3a}彼此相同或不同,各自代表可选被取代的苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基或卞唑基;

(78)根据上述(76)的化合物或其盐,其中 A^{1a}和 A^{3a}彼此相同或不

同,各自代表可选被取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基或呋喃基;

(79)根据上述(76)的化合物或其盐,其中R是氢原子或溴;

(80)一种药物组合物,包含下式代表的化合物、其盐或其水合物:



式中, Q 表示 NH、O 或 S; R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 彼此相同或不同,各自表示氢原子、卤原子、 C_{1-6} 烷基或由式 -X-A 代表的基团(其中 X 表示单键、可选被取代的 C_{1-6} 亚烷基、可选被取代的 C_{2-6} 亚链烯基、可选被取代的 C_{2-6} 亚炔基、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-N(R^6)-、-N(R^7)-CO-、-CO-N(R^8)-、-N(R^9)-CH₂-、-CH₂-N(R^{10})-、-CH₂-CO-、-CO-CH₂-、-N(R^{11})-S(O)_m-、-S(O)_n-N(R^{12})-、-CH₂-S(O)_p-、-S(O)_q-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-或-N(R^{15})-CS-N(R^{16})- (其中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 表示氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基; m、n、p 和 q 相互独立且各自表示整数 0、1 或 2); A 表示可选被取代的 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、5-14 元非芳族杂环基、 C_{6-14} 芳族环烷基或 5-14 元芳族杂环基), 其条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的 3 个基团总是彼此相同或不同,各自表示 -X-A 且其余 2 个基团总表示氢原子、卤原子或 C_{1-6} 烷基;

(81)根据上述(80)的药物组合物,其中它是 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噻唑丙酸(以下称之为“AMPA”)受体和/或红藻氨酸受体的抑制剂;

(82)根据上述(80)的药物组合物,其中它是 AMPA 受体抑制剂;

(83)根据上述(80)的药物组合物,其中它是红藻氨酸受体抑制剂;

(84)根据上述(80)的药物组合物,它是其中有 AMPA 受体或红藻氨酸受体参与的疾病的治疗或预防剂;

(85)根据上述(80)的药物组合物,它是其中有红藻氨酸受体参与的疾病的治疗或预防剂;

(86)根据上述(80)的药物组合物,它是急性神经变性疾病的治疗或

预防剂；

(87)根据上述(80)的药物组合物，它是脑血管障碍急性期、头损伤、脊髓损伤、由低氧或低血糖引起的神经病的治疗或预防剂；

(88)根据上述(80)的药物组合物，它是慢性神经变性疾病的治疗或预防剂；

(89)根据上述(80)的药物组合物，它是阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化或脊髓小脑变性的治疗或预防剂；

(90)根据上述(80)的药物组合物，它是用于治疗或预防癫痫、肝性脑病、外周神经病、帕金森氏综合征、痉挛状态、疼痛、神经痛、精神分裂症、焦虑、药物滥用、恶心、呕吐、排尿困难、由青光眼导致的视觉异常、由抗生素导致的听觉倒错或食物中毒的药物；

(91)根据上述(80)的药物组合物，它是用于治疗或预防感染性脑脊髓炎、脑血管性老年性痴呆或由脑脊膜炎导致的痴呆或神经症的药物；

(92)根据上述(91)的药物组合物，其中所述感染性脑脊髓炎是 HIV 脑脊髓炎；

(93)根据上述(80)的药物组合物，它是用于治疗或预防脱髓鞘性疾病的药物；

(94)根据上述(93)的药物组合物，其中所述脱髓鞘性疾病是脑炎、急性播散性脑脊髓炎、多发性硬化、急性多神经根神经炎、吉-巴综合征、慢性炎性脱髓鞘性多神经病、马-比病、中心性脑桥髓鞘脱失、视神经脊髓炎、德维克病、巴洛病、HIV 脊髓病、HTLV 脊髓病、进行性多灶性白质脑病或继发性脱髓鞘性疾病；

(95)根据上述(94)的药物组合物，其中所述继发性脱髓鞘性疾病是 CNS 红斑狼疮、结节性多动脉炎、干燥综合征、结节病或离体脑结节性脉管炎等。

本发明提供一种用于预防或治疗其中有 AMPA 受体或红藻氨酸受体参与的疾病的方法，该方法对患者给以药理学上有效剂量的由式 (I)代表的化合物、其盐或其水合物。

本发明提供由式(I)代表的化合物、其盐或其水合物在制备用于其中有 AMPA 受体或红藻氨酸受体参与的疾病的治疗或预防剂中的用途。

本发明中，“其中有 AMPA 受体或红藻氨酸受体参与的疾病”包括急性神经变性疾病；脑血管障碍急性期；头损伤；脊髓损伤；由低氧或低血糖引起的神经病；慢性神经变性疾病；阿尔茨海默氏病；帕金森氏病；亨廷顿舞蹈病；肌萎缩性侧索硬化；脊髓小脑变性；癫痫；肝性脑病；外周神经病；帕金森氏综合征；痉挛状态；疼痛；神经痛；精神分裂症；焦虑；药物滥用；恶心；呕吐；排尿困难；由青光眼导致的视觉异常；由抗生素导致的听觉倒错；食物中毒；感染性脑脊髓炎；脑血管性老年性痴呆；由脑脊膜炎导致的痴呆或神经症和脱髓鞘性疾病。

发明详述

下面将解释本申请说明书中提到的符号、术语等的含义，由此详细阐述本发明。

作为本发明中的“急性神经变性疾病”，例如可以提到脑血管障碍急性期(蛛网膜下出血、脑梗塞等)、头损伤、脊髓损伤和由低氧或低血糖引起的神经病等。作为“慢性神经变性疾病”，例如可以提到阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化、脊髓小脑变性等。作为“感染性脑脊髓炎”，例如可以提到 HIV 脑脊髓炎，作为“脱髓鞘性疾病”，例如可以提到脑炎、急性播散性脑脊髓炎、多发性硬化、急性多神经根神经炎、吉-巴综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多神经病、马-比病、中心性脑桥髓鞘脱失、视神经脊髓炎、德维克病、巴洛病、HIV 脊髓病、HTLV 脊髓病、进行性多灶性白质脑病、继发性脱髓鞘性疾病等。作为上述“继发性脱髓鞘性疾病”，例如可以提到 CNS 红斑狼疮、结节性多动脉炎、干燥综合征、结节病、离体脑结节性脉管炎等。

本发明所用的术语“和/或”意味着包括“和”和“或”这两种情况。

附带地,在本申请的说明书中,尽管为了方便起见,化合物的结构式可以表示某种异构体,不过本发明涵盖所有的异构体,例如由化合物结构产生的几何异构体、由不对称碳引起的旋光异构体、旋转异构体、立体异构体和互变异构体以及异构体的混合物,为了方便起见,本发明不限于给定结构式的说明,而可以是另一种异构体或混合物。因此,尽管分子中有可能存在不对称碳原子,并且相应地可以存在旋光活性物质和外消旋物质,不过本发明并不限于此,而是涵盖任意这些物质。进而,可以存在晶体的多晶型,但仍然是没有限制的,也涵盖任意单一晶型或混合物。本发明所涉及的化合物(I)或其盐可以是无水物或水合物,它们都包括在本发明专利权利要求的范围内。通过体内分解本发明所涉及的化合物(I)所生成的代谢产物和本发明所涉及的化合物(I)或其盐的前体药物也包括在本发明专利权利要求的范围内。

本发明所用的“卤原子”表示氟、氯、溴、碘等,优选的原子包括氟、氯和溴。

本发明所用的“C₁₋₆烷基”表示具有 1-6 个碳的烷基,其实例包括直链或支链烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-乙基丙基、正己基、1-甲基-2-乙基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1-丙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基等。

本发明所用的“C₂₋₆链烯基”表示具有 2-6 个碳的链烯基,优选基团的实例包括乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、3-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、1-己烯基、1,3-己二烯基、1,6-己二烯基等。

本发明所用的“C₂₋₆炔基”表示具有 2-6 个碳的炔基,优选基团的实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-

丁炔基、3-甲基-1-丙炔基、1-乙炔基-2-丙炔基、2-甲基-3-丙炔基、1-戊炔基、1-己炔基、1,3-己二炔基、1,6-己二炔基等。

本发明所用的“C₁₋₆ 烷氧基”表示具有 1-6 个碳的烷氧基，其实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、仲丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、仲戊氧基、正己氧基、异己氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、2-乙基丙氧基、1-甲基-2-乙基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁基氧基、2-乙基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、己氧基等。

本发明所用的“C₂₋₆ 链烯氧基”表示具有 2-6 个碳的链烯氧基，优选基团的实例包括乙烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、2-丙烯氧基、异丙烯氧基、2-甲基-1-丙烯氧基、3-甲基-1-丙烯氧基、2-甲基-2-丙烯氧基、3-甲基-2-丙烯氧基、1-丁烯氧基、2-丁烯氧基、3-丁烯氧基、1-戊烯氧基、1-己烯氧基、1,3-己二烯氧基、1,6-己二烯氧基等。

本发明所用的“C₃₋₈ 环烷基”表示由 3-8 个碳原子组成的环烷基，其实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

本发明所用的“C₃₋₈ 环烯基”表示由 3-8 个碳原子组成的 C₃₋₈ 环烯基，其实例包括环丙烯-1-基、环丙烯-3-基、环丁烯-1-基、环丁烯-3-基、1,3-环丁二烯-1-基、环戊烯-1-基、环戊烯-3-基、环戊烯-4-基、1,3-环戊二烯-1-基、1,3-环戊二烯-2-基、1,3-环戊二烯-5-基、环己烯-1-基、环己烯-3-基、环己烯-4-基、1,3-环己二烯-1-基、1,3-环己二烯-2-基、1,3-环己二烯-5-基、1,4-环己二烯-3-基、1,4-环己二烯-1-基、环庚烯-1-基、环庚烯-3-基、环庚烯-4-基、环庚烯-5-基、1,3-环庚二烯-2-基、1,3-环庚二烯-1-基、1,3-环庚二烯-5-基、1,3-环庚二烯-6-基、1,4-环庚二烯-3-基、1,4-环庚二烯-2-基、1,4-环庚二烯-1-基、1,4-环庚二烯-6-基、1,3,5-环庚三烯-3-基、1,3,5-环庚三烯-2-基、1,3,5-环庚三烯-1-基、1,3,5-环庚三烯-7-基、环辛烯-1-基、环辛烯-3-基、环辛烯-4-基、环辛烯-5-基、1,3-环辛二烯-2-基、1,3-环辛二烯-1-基、1,3-环辛二烯-5-

基、1,3-环辛二烯-6-基、1,4-环辛二烯-3-基、1,4-环辛二烯-2-基、1,4-环辛二烯-1-基、1,4-环辛二烯-6-基、1,4-环辛二烯-7-基、1,5-环辛二烯-3-基、1,5-环辛二烯-2-基、1,3,5-环辛三烯-3-基、1,3,5-环辛三烯-2-基、1,3,5-环辛三烯-1-基、1,3,5-环辛三烯-7-基、1,3,6-环辛三烯-2-基、1,3,6-环辛三烯-1-基、1,3,6-环辛三烯-5-基、1,3,6-环辛三烯-6-基等。

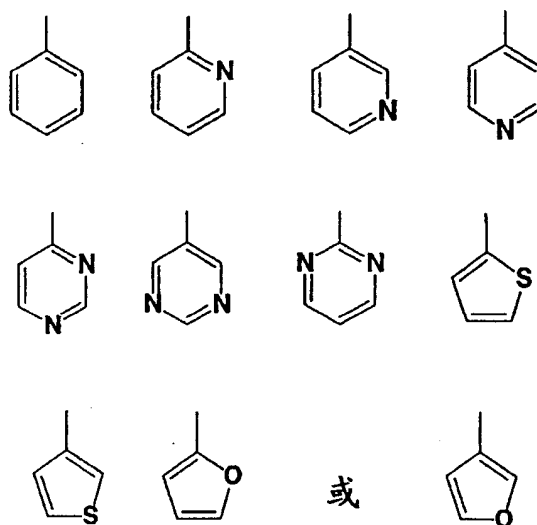
本发明所用的“5-14元非芳族杂环基”表示单环类型、二环类型或三环类型的5-14元非芳族杂环基，它含有一个或多个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。其具体实例例如包括吡咯烷基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、吡唑烷基、咪唑烷基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯啉基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、咪唑啉基、噁唑啉基等。进而，从吡啶酮环和非芳族稠合环衍生的基团(例如从邻苯二甲酰亚胺环、琥珀酰亚胺环等衍生的基团)也包括在非芳族杂环基内。

本发明所用的“C₆₋₁₄芳族环烷基”和“芳基”表示由6-14个碳原子组成的芳族环烷基，还包括单环基团以及二环基团、三环基团等的稠合基团。具体实例包括苯基、茚基、1-萘基、2-萘基、甘菊环基、庚搭烯基、联苯基、indathenyl、茈基、芴基、非那烯基(phenalenyl)、菲基、蒽基、环戊二烯并环辛烯基、苯并环辛烯基等。

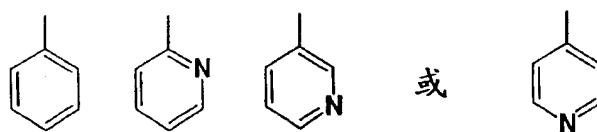
本发明所用的“5-14元芳族杂环基”和“杂芳基”表示单环类型、二环类型或三环类型的5-14元芳族杂环基，它含有一个或多个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。具体实例例如包括 1)含氮芳族杂环基，例如吡咯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基、四唑基、苯并三唑基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、引哚基、异引哚基、中氮茚基、异戊烯基、引唑基、喹啉基、异喹啉基、喹嗪基、酞嗪基、1,5-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、咪唑并三嗪基、吡嗪并哒嗪基、吡啶基、菲啶基、咔唑基、咔唑啉基、吡啶基、菲咯啉基、苯甲酰甲基(phenacinylyl)、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并吡啶基等；2)含硫芳族杂环基，例如噻吩基或苯并噻吩基；3)含氧芳族杂环基，例如呋喃基、吡喃基、环戊二烯并吡喃基、苯并呋喃基或异苯并呋喃基；和 4)含有2个或更多不同杂

原子的芳族杂环基, 例如噻唑基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、吩噻嗪基、异噁唑基、呋咱基、吩噁嗪基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、噁二唑基、吡唑并噁二唑基、咪唑并噻唑基、噻吩并呋喃基、呋喃并吡咯基或 pyridoxadinyI。

本发明式(I)中的 A、A¹、A² 和 A³ 所表示的基团独立地表示可选被取代的 C₃₋₈ 环烷基、可选被取代的 C₃₋₈ 环烯基、可选被取代的 5-14 元非芳族杂环基、可选被取代的 C₆₋₁₄ 芳族环烃基或可选被取代的 5-14 元芳族杂环基, 每种基团分别具有与上文定义相同的含义。A、A¹、A² 和 A³ 中优选的基团没有特殊限制, 但是更优选的基团包括苯基、吡咯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基、吡唑基、环戊基、环己基、环己烯基、二噁烯基、金刚烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基等, 它们可以分别被取代。更优选的基团包括由下式代表的基团:



等, 它们可以可选地分别具有取代基, 最优选的基团包括由下式代表的基团:



等, 它们可以可选地分别具有取代基。

式(I)中的 A、A¹、A² 和 A³ 所表示的基团的“取代基”中优选的基

团实例例如包括羟基、卤原子、腈基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{2-6} 链烯硫基、 C_{2-6} 炔硫基、氨基、取代的羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{2-6} 链烯基磺酰基、 C_{2-6} 炔基磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{2-6} 链烯基亚磺酰基、 C_{2-6} 炔基亚磺酰基、甲酰基、芳烷基、杂芳烷基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、5-14元非芳族杂环基、 C_{6-14} 芳族烃基、5-14元芳族杂环基等，它们可以分别被取代。

“卤原子”中优选的基团实例包括氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等，更优选的实例包括氟原子、氯原子和溴原子。

“可以可选地具有取代基的 C_{1-6} 烷基”中优选的基团实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、1-甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2-乙基丙基、1-甲基-2-乙基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,3-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基等。“可以可选地具有取代基的 C_{2-6} 链烯基”中优选的基团实例包括乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯-1-基、1-丁烯-2-基、1-丁烯-3-基、2-丁烯-1-基、2-丁烯-2-基等，它们可以分别被取代。“可以可选地分别具有取代基的 C_{2-6} 炔基”中优选的基团实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等，它们可以分别被取代。进而，“可以可选地具有取代基”中的“取代基”的优选实例包括一个或多个选自羟基、腈基、卤原子、 $N-C_{1-6}$ 烷基氨基、 N,N -二 C_{1-6} 烷基氨基、 $N-C_{2-6}$ 链烯基氨基、 N,N -二 C_{2-6} 链烯基氨基、 $N-C_{2-6}$ 炔基氨基、 N,N -二 C_{2-6} 炔基氨基、 C_{6-14} 芳族环烃基(例如苯基等)、5-14元芳族杂环基(例如噻吩基、呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基等)、芳烷氧基、杂芳氧基、TBDMS-氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{2-6} 链烯基磺酰氨基、 C_{2-6} 炔基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷基羰氧基、 C_{2-6} 链烯基羰氧基、 C_{2-6} 炔基羰氧基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、 C_{2-6} 链烯基氨基甲酰基、 C_{2-6} 炔基氨基甲酰基等的基团。

“可以可选地具有取代基的 C_{1-6} 烷氧基”中优选的实例包括甲氧

基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、仲丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、仲戊氧基、叔戊氧基、正己氧基、异己氧基、1,2-二甲基丙氧基、2-乙基丙氧基、1-甲基-2-乙基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,1-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、己氧基等。“可以可选地具有取代基的 C_{2-6} 链烯氧基”中优选的实例包括乙烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、异丙烯氧基、1-丁烯-1-基氧基、1-丁烯-2-基氧基、1-丁烯-3-基氧基、2-丁烯-1-基氧基、2-丁烯-2-基氧基等。“可以可选地具有取代基的 C_{2-6} 炔氧基”中优选的基团实例包括乙炔氧基、1-丙炔氧基、2-丙炔氧基、丁炔氧基、戊炔氧基、己炔氧基等。进而，“可以可选地具有取代基”中的“取代基”的优选实例包括一个或多个选自 C_{1-6} 烷基氨基、芳烷氧基、羟基等的基团。

“可以可选地具有取代基的 C_{1-6} 烷硫基”、“可以可选地具有取代基的 C_{2-6} 链烯硫基”和“可以可选地具有取代基的 C_{2-6} 炔硫基”中优选的实例分别包括 C_{1-6} 烷硫基(例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基、异戊硫基、新戊硫基、正己硫基等)、 C_{2-6} 链烯硫基(例如乙烯硫基、烯丙硫基、1-丙烯硫基、异丙烯硫基、1-丁烯-1-基硫基、1-丁烯-2-基硫基、1-丁烯-3-基硫基、2-丁烯-1-基硫基、2-丁烯-2-基硫基等)和 C_{2-6} 炔硫基(例如乙炔硫基、1-丙炔硫基、2-丙炔硫基、丁炔硫基、戊炔硫基、己炔硫基等)，它们可以可选地被一个或多个选自羟基、卤原子、腈基和硝基的基团取代。

“被取代的羰基”中优选的实例包括由式-CO-W 代表的基团(式中 W 的实例包括 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、N- C_{1-6} 烷基氨基、N,N-二(C_{1-6} 烷基)氨基、N- C_{2-6} 链烯基氨基、N,N-二(C_{2-6} 链烯基)氨基、N- C_{2-6} 炔基氨基、N,N-二(C_{2-6} 炔基)氨基、N- C_{1-6} 烷基-N- C_{2-6} 链烯基氨基、N- C_{1-6} 烷基-N- C_{2-6} 炔基氨基、N- C_{2-6} 链烯基-N- C_{2-6} 炔基氨基等)。

“可以可选地具有取代基的氨基”中“取代基”的实例包括 1 或

2 个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{2-6} 链烯基磺酰基、 C_{2-6} 炔基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{2-6} 链烯基羰基、 C_{2-6} 炔基羰基等的基团，它们可以分别被取代。 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{2-6} 链烯基磺酰基、 C_{2-6} 炔基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{2-6} 链烯基羰基和 C_{2-6} 炔基羰基的“取代基”中优选的实例包括羟基、卤原子、腈基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基等。“可以可选地具有取代基的氨基”中特别优选的实例尤其包括甲氨基、乙氨基、正丙氨基、异丙氨基、正丁氨基、异丁氨基、叔丁氨基、正戊氨基、异戊氨基、新戊氨基、正己氨基、1-甲基丙氨基、1,2-二甲基丙氨基、2-乙基丙氨基、1-甲基-2-乙基丙氨基、1-乙基-2-甲基丙氨基、1,1,2-三甲基丙氨基、1-甲基丁氨基、2-甲基丁氨基、1,1-二甲基丁氨基、2,2-二甲基丁氨基、2-乙基丁氨基、1,3-二甲基丁氨基、2-甲基戊氨基、3-甲基戊氨基、N,N-二甲氨基、N,N-二乙氨基、N,N-二(正丙基)氨基、N,N-二(异丙基)氨基、N,N-二(正丁基)氨基、N,N-二(异丁基)氨基、N,N-二(叔丁基)氨基、N,N-二(正戊基)氨基、N,N-二(异戊基)氨基、N,N-二(新戊基)氨基、N,N-二(正己基)氨基、N,N-二(1-甲基丙基)氨基、N,N-二(1,2-二甲基丙基)氨基、N-甲基-N-乙氨基、N-乙基-N-(正丙基)氨基、N-乙基-N-(异丙基)氨基、乙烯氨基、烯丙氨基、(1-丙烯基)氨基、异丙烯氨基、(1-丁烯-1-基)氨基、(1-丁烯-2-基)氨基、(1-丁烯-3-基)氨基、(2-丁烯-1-基)氨基、(2-丁烯-2-基)氨基、N,N-二乙烯氨基、N,N-二烯丙氨基、N,N-二(1-丙烯基)氨基、N,N-二(异丙烯基)氨基、N-乙烯基-N-烯丙氨基、乙炔氨基、1-丙炔氨基、2-丙炔氨基、丁炔氨基、戊炔氨基、己炔氨基、N,N-二乙炔氨基、N,N-二(1-丙炔基)氨基、N,N-二(2-丙炔基)氨基、N,N-二丁炔氨基、N,N-二戊炔氨基、N,N-二己炔氨基、羟基甲氨基、1-羟基乙氨基、2-羟基乙氨基、3-羟基正丙氨基、甲磺酰氨基、乙磺酰氨基、正丙磺酰氨基、异丙磺酰氨基、正丁磺酰氨基、叔丁磺酰氨基、乙烯磺酰氨基、烯丙磺酰氨基、异丙烯磺酰氨基、异戊烯磺酰氨基、乙炔磺酰氨基、甲基羰基氨基、乙基羰基氨基、正丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基、正丁基羰基氨基、叔丁基羰基氨基、乙烯基羰基氨基、烯丙基羰基氨基、异丙烯基羰基氨基、异戊烯基羰基

基氨基、乙炔基羰基氨基等。

“可以可选地具有取代基的 C_{1-6} 烷基磺酰基”、“可以可选地具有取代基的 C_{2-6} 链烯基磺酰基”、“可以可选地具有取代基的 C_{2-6} 炔基磺酰基”、“可以可选地具有取代基的 C_{1-6} 烷基亚磺酰基”、“可以可选地具有取代基的 C_{2-6} 链烯基亚磺酰基”和“可以可选地具有取代基的 C_{2-6} 炔基亚磺酰基”中优选的实例分别包括甲磺酰基、乙磺酰基、正丙磺酰基、异丙磺酰基、正丁磺酰基、叔丁磺酰基、乙烯磺酰基、烯丙磺酰基、异丙烯磺酰基、异戊烯磺酰基、乙炔磺酰基、甲亚磺酰基、乙亚磺酰基、正丙亚磺酰基、异丙亚磺酰基、正丁亚磺酰基、叔丁亚磺酰基、乙烯亚磺酰基、烯丙亚磺酰基、异丙烯亚磺酰基、异戊烯亚磺酰基、乙炔亚磺酰基等。

“芳烷基”和“杂芳烷基”中优选的实例包括苄基、苄乙基、萘甲基、萘乙基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、噻吩基甲基、噻吩基乙基等，“芳烷氧基”中优选的实例包括苄氧基、苄乙氧基、苄丙氧基、萘甲氧基、萘乙氧基、萘丙氧基等，“杂芳烷氧基”中优选的实例包括吡啶基甲氧基、吡嗪基甲氧基、嘧啶基甲氧基、吡咯基甲氧基、咪唑基甲氧基、吡唑基甲氧基、喹啉基甲氧基、异喹啉基甲氧基、糠氧基、噻吩基甲氧基、噻唑基甲氧基等。

“可以可选地具有取代基的 C_{3-8} 环烷基”和“可以可选地具有取代基的 C_{3-8} 环烯基”中优选的实例包括 C_{3-8} 环烷基(例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等)和 C_{3-8} 环烯基(例如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基等)，它们可以可选地分别被一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、仲丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、仲戊氧基、叔戊氧基、正己氧基等)、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷基、芳烷基(例如苄基、苄乙基、萘甲基、萘乙基等)等的基团取代。

在“可选被取代的 5-14 元非芳族杂环基”、“可选被取代的 C_{6-14} 芳族环烃基”和“可选被取代的 5-14 元芳族杂环基”中的“5-14 元

非芳族杂环基”、“C₆₋₁₄芳族环烷基”和“5-14元芳族杂环基”的优选实例没有特殊限制,但是分别地,更优选的“5-14元非芳族杂环基”包括吡咯烷基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、咪唑啉基、吡唑基、咪唑烷基、吗啉基、邻苯二甲酰亚氨酰基、琥珀酰亚氨酰基等;更优选的“C₆₋₁₄芳族环烷基”包括苯基、茚基、萘基、甘菊环基、庚搭烯基、联苯基等;更优选的“5-14元芳族杂环基”包括吡咯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋唑基、二噁烯基等。进而,“可以可选地具有取代基”中“取代基”的优选实例包括一个或多个选自羟基、卤原子(例如氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)、腈基、C₁₋₆烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基等)、C₁₋₆烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、仲丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、仲戊氧基、叔戊氧基、正己氧基等)、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基(例如甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基等)、芳烷基(例如苄基、苯乙基、萘甲基、萘乙基等)等的基团。进而,可以可选地具有取代基的氨基、环氨基和烷氧基氨基也是优选的取代基。

式(I)中的 Q 表示 NH、O 或 S, 优选为 O。

本发明中由 X、X¹、X²和 X³表示的基团表示相同或不同的单键、可选被取代的 C₁₋₆亚烷基、可选被取代的 C₂₋₆亚链烯基、可选被取代的 C₂₋₆亚炔基、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)-、-N(R⁷)-CO-、-CO-N(R⁸)-、-N(R⁹)-CH₂-、-CH₂-N(R¹⁰)-、-CH₂-CO-、-CO-CH₂-、-N(R¹¹)-S(O)_m-、-S(O)_n-N(R¹²)-、-CH₂-S(O)_p-、-S(O)_q-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-N(R¹³)-CO-N(R¹⁴)-或-N(R¹⁵)-CS-N(R¹⁶)- (其中 R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵和 R¹⁶表示氢原子、C₁₋₆烷基或 C₁₋₆烷氧基; m、n、p 和 q 独立地表示整数 0、1 或 2)。

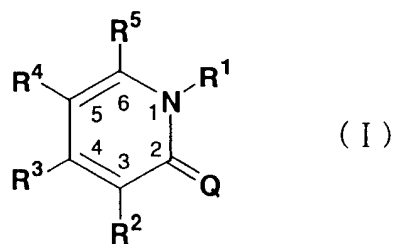
上述“C₁₋₆亚烷基”中特别优选的实例是具有 1-3 个碳的亚烷基, 实例包括-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CH(CH₃)-、-(CH₂)₃-、-CH(CH₃)-CH₂-、

-CH₂-CH(CH₃)-等。上述“C₂₋₆亚链烯基”中特别优选的实例是具有 2 或 3 个碳的亚链烯基，实例包括 -CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-、-CH=C(CH₃)-等。上述“C₂₋₆亚炔基”中特别优选的实例是具有 2 或 3 个碳的亚炔基，实例包括 -C≡C-、-C≡C-CH₂-、-CH₂-C≡C-等。“可以可选地具有取代基的 C₁₋₆亚烷基”、“可以可选地具有取代基的 C₂₋₆亚链烯基”或“可以可选地具有取代基的 C₂₋₆亚炔基”中由 X、X¹、X² 和 X³ 表示的取代基中优选的实例包括卤原子(例如氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)、羟基、腈基、硝基等。

由 R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 代表的优选的 C₁₋₆烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基等，优选的 C₁₋₆烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基等。

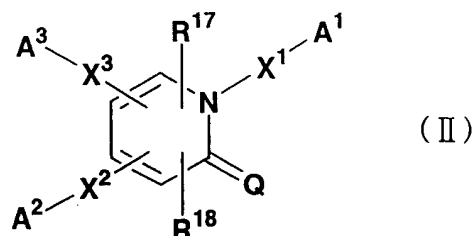
上式(I)的中 X、X¹、X² 和 X³ 中的优选基团包括单键、-CH₂-、-CH(OH)-、-CH(CN)-、-CH₂-CH₂-、-CH(OH)-CH₂-、-CH(CN)-CH₂-、-CH₂-CH(OH)-、-CH₂-CH(CN)-、-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、-CH=CH-CH(OH)-、-CH=CH-CH(CN)-、-CH(OH)-CH=CH-、-CH(CN)-CH=CH-、-C≡C-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CO-、-NH-CO-NH-、-NH-CS-NH-等；更优选的基团包括单键、-CH₂-、-CH(OH)-、-CH(CN)-、-CH₂-CH₂-、-CH(OH)-CH₂-、-CH(CN)-CH₂-、-CH₂-CH(OH)-、-CH₂-CH(CN)-、-CH=CH-、-C≡C-、-CO-等；进一步优选的基团是 -CH₂-、-CH(OH)-、-CO-；单键是最优选的。

由下式代表的本发明化合物、其盐或其水合物

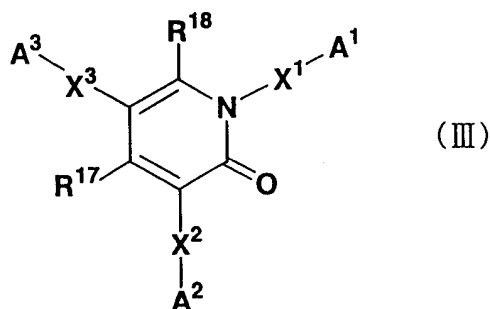


(其中 Q、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 具有与上文定义相同的含义)的优选方式没有特殊限制。其中，优选方式包括这样的化合物、其盐或其水合物，其中 R¹(也就是吡啶酮环的 1-位)是由式-X-A 代表的基团(X 和

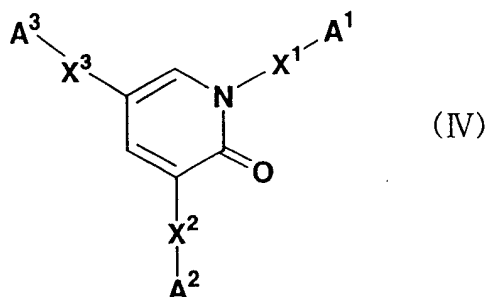
A 具有与上文定义相同的含义), 其余 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中有两个是由式-X-A 代表的基团(X 和 A 具有与上文定义相同的含义), 其他两个是氢原子、卤原子或 C_{1-6} 烷基; 也就是由下式代表的化合物、其盐或其水合物



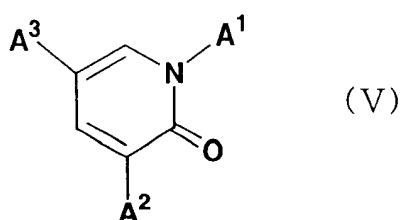
(其中 Q、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^{17} 和 R^{18} 具有与上文定义相同的含义)。更优选的方式包括这样的化合物、其盐或其水合物, 其中上式(II)中的 Q 是氧; 也就是由下式代表的吡啶酮化合物、其盐或其水合物



(其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^{17} 和 R^{18} 具有与上文定义相同的含义)。进一步优选的方式包括这样的化合物、其盐或其水合物, 其中上式(III)中的 R^{17} 和 R^{18} 是氢原子; 也就是由下式代表的 1,3,5-取代的吡啶酮化合物、其盐或其水合物



(其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 和 A^3 具有与上文定义相同的含义)。最优选的方式包括这样的化合物、其盐或其水合物, 其中上式(IV)中的 X^1 、 X^2 和 X^3 是单键; 也就是由下式代表的 1,3,5-取代的吡啶酮化合物、其盐或其水合物

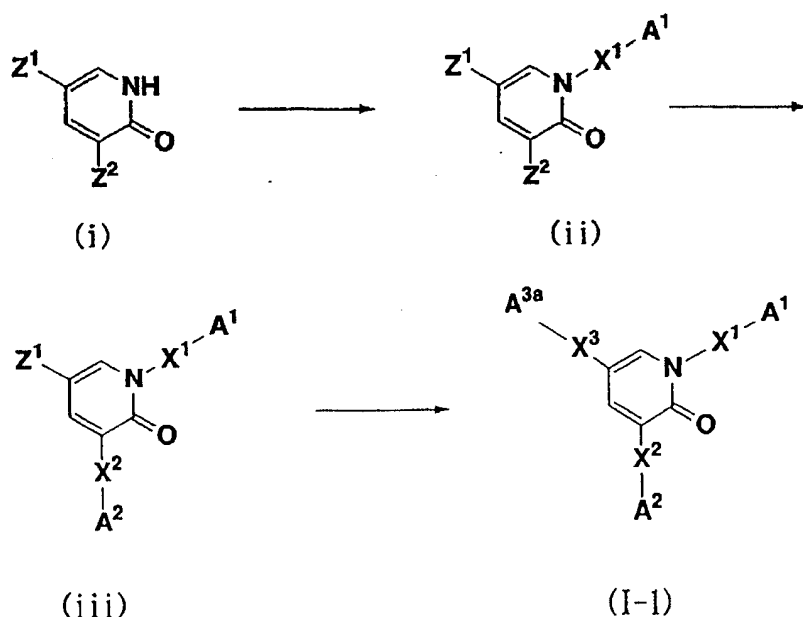


(其中 A^1 、 A^2 和 A^3 具有与上文定义相同的含义)。 A^1 、 A^2 和 A^3 中优选的基团同上述例证。

对本申请说明书中的“盐”没有特别限制，只要它与本发明化合物生成盐并且是药理学上可接受的即可。优选与卤化氢的盐(例如氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐或氢碘酸盐)、与无机酸的盐(例如硫酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、磷酸盐、碳酸盐或碳酸氢盐)、与有机羧酸的盐(例如乙酸盐、三氟乙酸盐、草酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、富马酸盐或柠檬酸盐)、与有机磺酸的盐(例如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐或樟脑磺酸盐)、与氨基酸的盐(例如天冬氨酸盐或谷氨酸盐)、与季胺的盐、与碱金属的盐(例如钠盐和钾盐)和与碱土金属的盐(例如镁盐或钙盐)。“药理学上可接受的盐”的更优选的实例是盐酸盐、草酸盐等。

下面将阐述根据本发明的由上式(I)代表的化合物的代表性制备方法。

制备方法 1

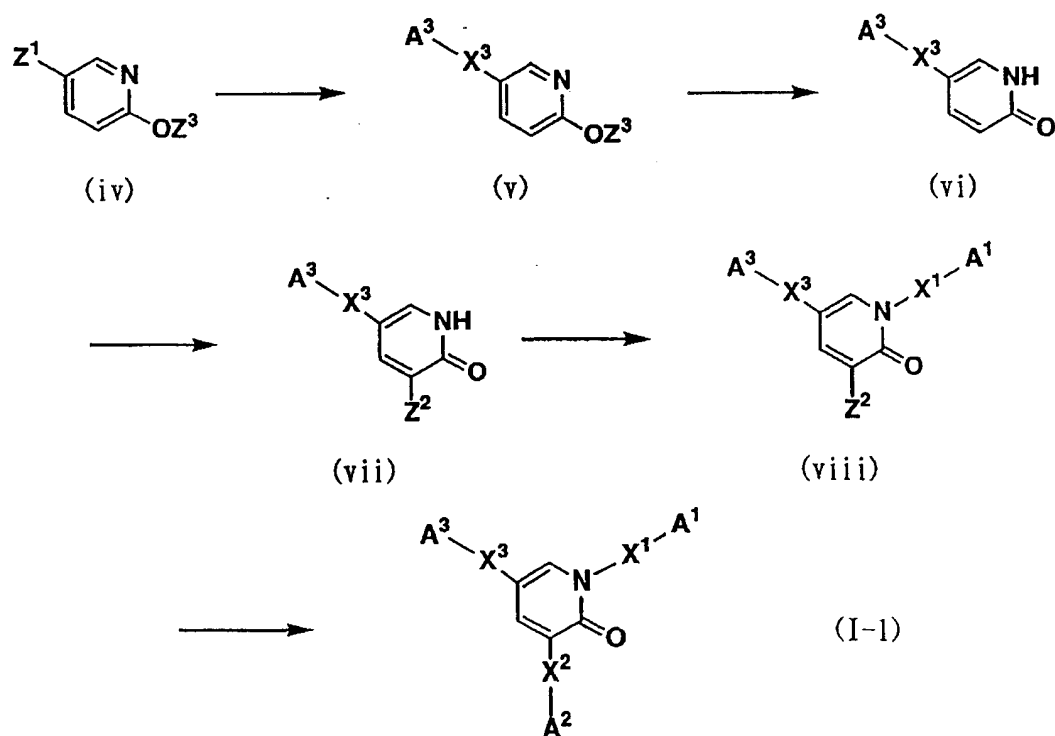


其中 A^1 、 A^2 和 A^3 可以彼此相同或不同，各自表示可选被取代的

C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、5-14 元非芳族杂环基、C₆₋₁₄ 芳族环烃基或 5-14 元芳族杂环基；Z¹ 和 Z² 彼此相同或不同，各自代表卤原子；X¹、X² 和 X³ 具有与上文定义相同的含义。本制备方法中，最优选的 A¹、A² 和 A³ 是可选被取代的 C₆₋₁₄ 芳族环烃基或 5-14 元芳族杂环基。上述制备方法 1 是制备本发明所涉及的化合物(I-1)的方法，在具有取代基 Z¹ 和 Z² 的吡啶酮化合物中引入 A¹、A² 和 A³。也就是说，本发明所涉及的化合物(I-1)可以通过这样的方法制备，使用铜化合物使具有取代基 Z¹ 和 Z² 的吡啶酮化合物(i)与芳基硼酸衍生物进行偶联反应，得到化合物(ii)，然后通过使用过渡金属催化剂进行与有机金属试剂或有机硼化合物的偶联反应，优选使用钯催化剂进行与芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物的偶联反应，在化合物(ii)中引入 A² 和 A³。用于制备化合物(ii)的反应的优选芳基硼酸衍生物因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制，只要不妨碍反应即可，但是可以使用含有相当于作为芳基引入的 A¹ 的基团的芳基硼酸衍生物，例如优选为可以可选被取代的苯基硼酸衍生物、可以可选被取代的杂环硼酸衍生物等。本反应在碱存在下进行也可以获得优选的结果，在这种情况下，所用碱因起始原料、所用溶剂等而异。当在本反应的偶联反应中使用碱时，对它没有特殊限制，优选为三乙胺、吡啶、四甲基乙二胺等。所用铜化合物的优选实例包括乙酸铜、二-μ-羟基-双[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)铜(II)]氯化物等。在溶剂存在下进行从化合物(i)制备(ii)的反应可以获得更优选的结果。所用溶剂通常因起始原料、试剂等而异且没有特殊限制，只要它对反应来说是惰性的并且溶解一定量的原料即可。优选地，可以建议使用二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯等。此外，本发明优选在氧气氛下或空气流中进行，由此可以获得良好的结果(减少反应时间和提高产率等)。用于通过在化合物(ii)中引入 A² 和 A³ 制备化合物(I-1)的反应的芳基锡化合物、芳基锌化合物或芳基硼酸衍生物因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制，只要不妨碍反应即可，但是可以优选使用可以可选被取代的苯基锡化合物、可以可选被取代的杂环锡化合物、可以可选被取代的苯基锌化合物、可以可选被取代的杂环锌化合物、可以可选被取代的苯基

硼酸衍生物、可以可选被取代的杂环硼酸衍生物、含有相当于作为芳基引入的 A^2 或 A^3 的基团的芳基锡化合物、芳基锌化合物或芳基硼酸衍生物。本反应在碱存在下进行也可以获得优选的结果,在这种情况下,所用碱因起始原料、所用溶剂等而异。此外,对它没有特殊限制,只要不妨碍反应即可,优选为碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾等。对所用钯催化剂通常没有特殊限制,优选已知的钯催化剂,例如四(三苯膦)钯等。从操作性能和搅拌性能来看,通过在化合物(ii)中引入 A^2 和 A^3 制备化合物(I-1)的反应优选在溶剂存在下进行,对所用溶剂通常没有特殊限制,但是优选二甲基甲酰胺、甲苯、二甲苯、苯等。对反应温度没有特殊限制,通常为室温,或者在加热回流下,优选 $50-160^\circ\text{C}$ 。除此以外,本发明所涉及的化合物(I-1)还可以通过这样的方法制备,在引入 A^1 和 A^{2a} 后将吡啶酮化合物(iii)加入有机硼化合物或有机金属试剂、优选为硼酸衍生物、锡化合物或锌化合物中,使用过渡金属催化剂,优选钯催化剂进行衍生物与卤代芳基衍生物的偶联反应。

制备方法 2



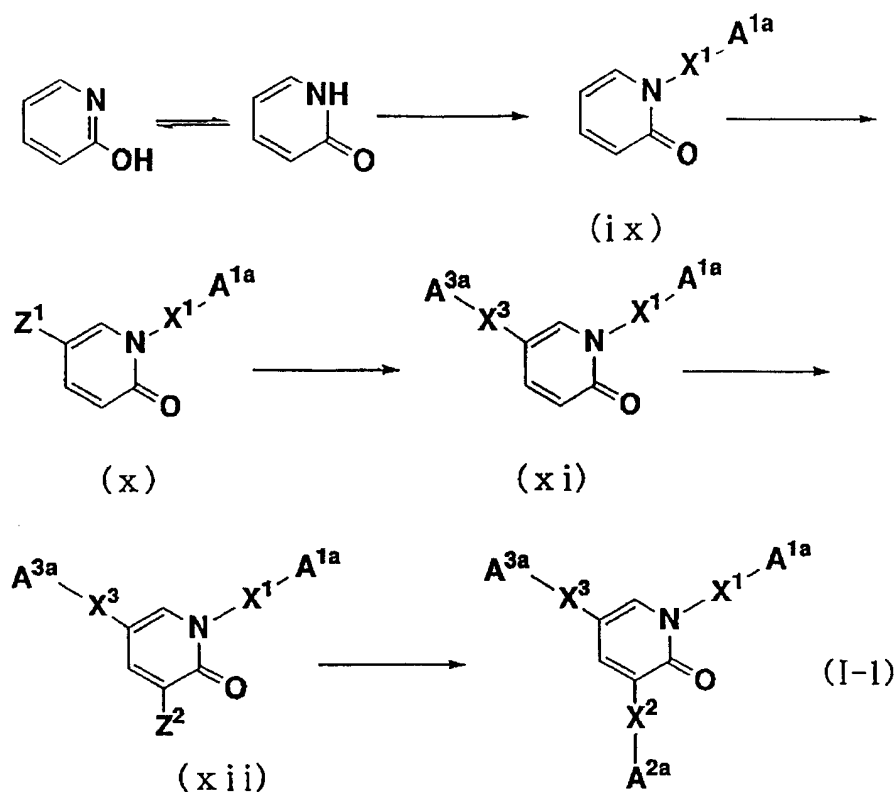
其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 Z^1 和 Z^2 表示与上文定义相同的含义; Z^3 表示醇羟基的保护基团(例如 C_{1-6} 烷基、苄基等)。在本制备方法中,最优选的 A^1 、 A^2 和 A^3 是可选被取代的 C_{6-14} 芳族环烷基或

5-14 元芳族杂环基。本发明化合物(I-1)还可以通过向具有取代基 Z^1 和 $-OZ^3$ 的吡啶化合物(iv)引入 A^1 、 A^2 和 A^3 加以制备。通过向化合物(iv)引入 A^3 制备化合物(v)的反应可以这样进行, 使用过渡金属催化剂, 进行与有机金属试剂或有机硼化合物的偶联反应, 优选在碱存在下使用钯催化剂进行化合物(iv)与芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物的偶联反应。用于本反应的芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制, 只要不妨碍反应即可, 但是可以优选使用可以可选被取代的苯基锡衍生物、可以可选被取代的杂环锡衍生物、可以可选被取代的苯基锌衍生物、可以可选被取代的杂环锌衍生物、苯基硼酸衍生物、可以可选被取代的杂环硼酸衍生物、含有相当于作为芳基引入的 A^3 的基团的芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物。所用碱因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制, 只要不妨碍反应即可, 优选为碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾等。对所用钯催化剂通常没有特殊限制, 优选已知的钯配合物, 例如四(三苯膦)钯等。此外, 从操作性能和搅拌性能来看, 本反应优选在溶剂存在下进行。所用溶剂因起始原料、所用溶剂等而异, 对在一定程度上溶解原料的溶剂没有特殊限制, 只要不妨碍反应即可, 但是优选二甲基甲酰胺、甲苯、二甲苯、苯等。对反应温度没有特殊限制, 通常为室温, 或者在加热回流下, 优选 50-160°C。通过去保护 Z^3 制备吡啶酮化合物(vi)的反应可以通过一些已知的方法进行, 例如提到在 T. W. Greene & P. G. M. Wuts “有机合成中的保护基团, 第 2 版(1991)”中所述常规方法作为代表性方法。通过向化合物(vi)引入取代基 Z^2 制备吡啶酮化合物(vii)的反应通常可以通过已知的卤化方法进行。卤化剂因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制, 只要不妨碍反应即可, 但是优选使用溴化剂(如乙酸/溴、N-溴琥珀酰亚胺等)和碘化剂(如碘、N-碘琥珀酰亚胺等)等。化合物(viii)可以这样制备, 使用铜化合物进行化合物(vii)与芳基硼酸衍生物的偶联反应, 引入 A^1 。对所用芳基硼酸衍生物通常没有特殊限制, 可以使用可以可选被取代的芳基硼酸衍生物、可以可选被取代的杂环硼酸衍生物和含有相当于作为芳基引入的 A^1 的基团的芳基硼酸衍生物。

本反应在碱存在下进行也可以获得优选的结果,在这种情况下,所用碱因起始原料、所用溶剂等而异。此外,对所用碱没有特殊限制,优选为三乙胺、吡啶、四甲基乙二胺等。所用铜化合物的优选实例包括乙酸铜、二- μ -羟基-双[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)铜(II)]氯化物等。此外,本反应优选在溶剂存在下进行。所用溶剂通常因起始原料、试剂等而异且没有特殊限制,只要它对所述反应呈惰性并且溶解一定量的原料即可,但是优选为二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯等。此外,本反应优选在氧气氛下或空气流中进行,由此可以获得良好的结果(减少反应时间和提高产率等)。制备本发明所涉及的化合物(I-1)的最后一步可以这样进行,使用过渡金属催化剂,进行化合物(viii)与有机金属试剂或有机硼化合物的偶联反应,优选使用钯催化剂,进行与芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物的偶联反应,向化合物(viii)引入 A^2 。所用的芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物通常没有特殊限制,可以优选使用可以可选被取代的苯基锡衍生物、可以可选被取代的杂环锡衍生物、可以可选被取代的苯基锌衍生物、可以可选被取代的杂环锌衍生物、苯基硼酸衍生物、可以可选被取代的杂环硼酸衍生物、含有相当于作为芳基引入的 A^2 的基团的芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物。在制备方法2中提到的从(viii)制备(I-1)的连续反应还可以在碱存在下获得优选的结果,在这种情况下,所用碱因起始原料、所用溶剂等而异。此外,对它没有特殊限制,只要不妨碍反应即可,优选为碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾等。所用钯催化剂通常没有特殊限制,优选已知的钯配合物,例如四(三苯膦)钯等。此外,本反应在溶剂存在下进行也可以获得更优选的结果,对所用溶剂通常没有特殊限制,所用溶剂因起始原料、试剂等而异且对不妨碍反应并且在一定程度上溶解原料的溶剂没有特殊限制,但是优选为二甲基甲酰胺、甲苯、二甲苯、苯等。对反应温度没有特殊限制,通常为室温,或者在加热回流下,优选 50-160°C。除此以外,本发明所涉及的化合物(I-1)还可以通过这样的方法制备,在吡啶酮化合物(viii)引入 A^{1a} 后,将其加入有机硼化合物或有机金属试剂、优选为硼酸衍生物、锡化合物或锌化合物中,使用过渡金属催化剂,

优选为钯催化剂进行衍生物与卤代芳基衍生物的偶联反应。

制备方法 3

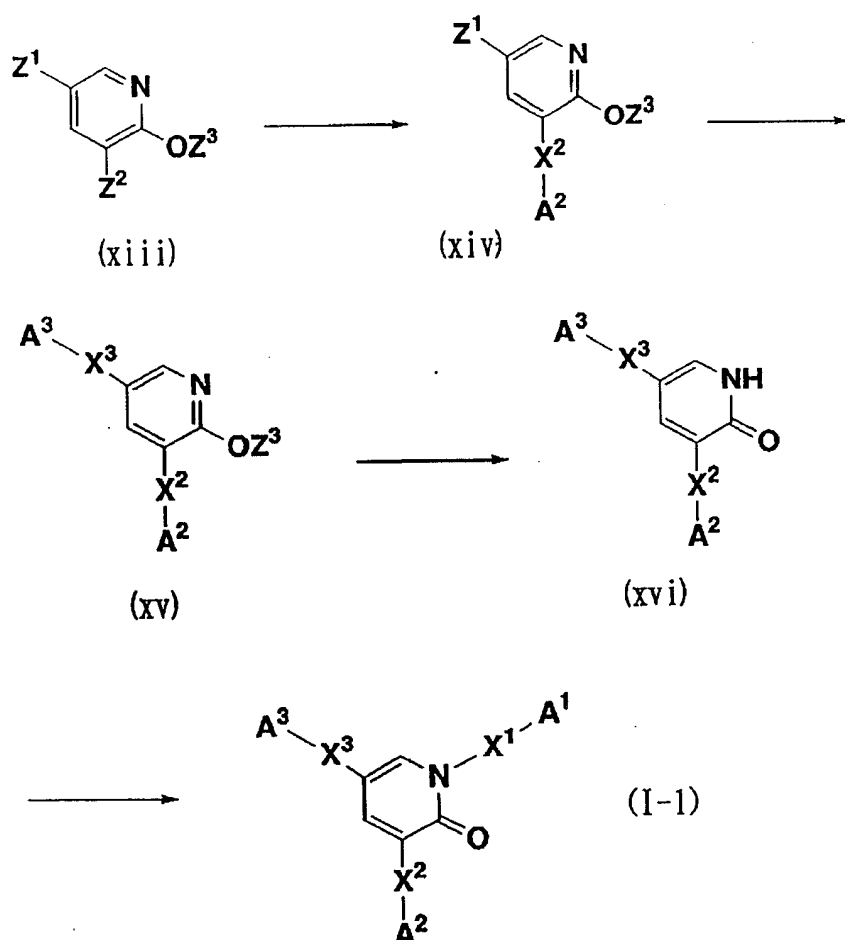


其中 X¹、X²、X³、A¹、A²、A³、Z¹和 Z²具有与上文定义相同的含义，本制备方法中 A¹、A²和 A³的每个最优选的基团是可以可选地分别具有取代基的 C₆₋₁₄芳族环烷基或 5-14元芳族杂环基。本发明化合物(I-1)还可以通过向 2-羟基吡啶引入 A¹、A²和 A³加以制备。制备化合物(ix)的反应可以这样进行，使用铜化合物进行芳基硼酸衍生物的偶联反应、与卤代芳基衍生物的 Ullmann 反应或对卤代芳基衍生物的取代反应，向 2-羟基吡啶引入 A¹。用于偶联反应的芳基硼酸衍生物通常因起始原料、试剂等而异且没有特殊限制，只要不妨碍反应即可。可以优选使用含有相当于作为芳基引入的 A¹的基团的芳基硼酸衍生物，例如可以可选被取代的苯基硼酸衍生物、可以可选被取代的杂环硼酸衍生物等。本反应在碱存在下进行也可以获得优选的结果，在这种情况下，所用碱因起始原料、所用溶剂等而异。此外，对所用碱没有特殊限制，只要不妨碍反应即可，但是优选为三乙胺、吡啶、四甲基乙二胺等。所用铜化合物的优选实例包括乙酸铜、二-μ-

羟基-双[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)铜(II)]氯化物等。此外,本反应优选在溶剂存在下进行。所用溶剂通常因起始原料、试剂等而异,对不妨碍反应并且在一定程度上溶解原料的溶剂没有特殊限制,但是优选为二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯等。此外,本反应优选在氧气氛下或空气流中进行,由此可以获得良好的结果(减少反应时间和提高产率等)。所述 Ullmann 反应是这样进行的,在 60°C 至加热回流下,优选 100-200°C,在碱如碳酸钾、碳酸钠或乙酸钠存在下,使用铜或铜化合物如碘化铜、氯化铜、溴化铜等,这通常没有特殊限制。所用溶剂因起始原料、试剂等而异,对不妨碍反应并且在一定程度上溶解原料的溶剂没有特殊限制,但是优选为二甲基甲酰胺、甲苯、二甲苯、四氢萘、二氯苯、硝基苯等。与卤代芳基衍生物的取代反应没有特殊限制,但是这样进行,在冰冷却至加热回流下,优选在室温至 60°C 下,在溶剂如四氢呋喃或二甲基甲酰胺等中,使用碱如碳酸钾、氢氧化钠、氯化钾、丁醇钠或丁醇钾等。通过向化合物(ix)引入取代基 Z^1 制备化合物(x)的反应通常可以通过已知的卤化方法进行。所用卤化剂因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制,只要不妨碍反应即可,但是优选使用溴化剂(如乙酸/溴、N-溴琥珀酰亚胺等),碘化剂(如碘、N-碘琥珀酰亚胺等)等。通过向化合物(x)引入 A^3 制备化合物(xi)的反应通常可以这样进行,使用过渡金属催化剂进行化合物(x)与有机金属试剂或有机硼化合物的偶联反应,优选在碱存在下使用钯催化剂进行与芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物的偶联反应。用于本反应的芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物通常没有特殊限制,但是可以优选使用含有相当于作为芳基引入的 A^3 的基团的芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物,例如可以可选被取代的苯基锡衍生物、可以可选被取代的杂环锡衍生物、可以可选被取代的苯基锌衍生物、可以可选被取代的杂环锌衍生物、苯基硼酸衍生物、可以可选被取代的杂环硼酸衍生物。所用碱因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制,只要不妨碍反应即可,但是优选为碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾等。对所用钯催化剂通常没有特殊限制,优选已知的钯催化剂,例如四(三苯膦)钯等。此外,从操作性能和搅拌性能

来看,本反应优选在溶剂存在下进行。所用溶剂因起始原料、所用溶剂等而异,对不妨碍反应并且在一定程度上溶解原料的溶剂没有特殊限制,但是优选为二甲基甲酰胺、甲苯、二甲苯、苯等。对反应温度没有特殊限制,通常为室温,或者在加热回流下,优选 50-160°C。通过向化合物(xi)引入取代基 Z^2 制备化合物(xii)的反应通常可以通过已知的卤化方法进行。所用卤化剂因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制,只要不妨碍反应即可,但是优选使用溴化剂(如乙酸/溴、N-溴琥珀酰亚胺等),碘化剂(如碘、N-碘琥珀酰亚胺等)。制备本发明所涉及的化合物(I-1)的最后一步可以这样进行,使用过渡金属催化剂进行化合物(xii)与有机金属试剂或有机硼化合物的偶联反应,优选使用钯催化剂进行与芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物的偶联反应,向化合物(xii)引入 A^2 。所用芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制,只要不妨碍反应即可。可以使用含有相当于作为芳基引入的 A^{2a} 的基团的芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物,例如可以可选被取代的苯基锡衍生物、可以可选被取代的杂环锡衍生物、可以可选被取代的苯基锌衍生物、可以可选被取代的杂环锌衍生物、苯基硼酸衍生物、可以可选被取代的杂环硼酸衍生物。在这种情况下,所用碱因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制,只要不妨碍反应即可,优选为碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾等。所用钯催化剂因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制,只要不妨碍反应即可,但可提到已知的钯催化剂,例如四(三苯膦)钯等。此外,本反应在溶剂存在下进行可以获得更优选的结果,对所用溶剂通常没有特殊限制,但是优选为二甲基甲酰胺、甲苯、二甲苯、苯等。反应温度没有特殊限制,通常为室温,或者在加热回流下,优选 50-160°C。除此以外,本发明所涉及的化合物(I-1)还可以通过这样的方法制备,向有机硼化合物或有机金属试剂、优选为硼酸衍生物、锡化合物或锌化合物加(入化合物(xii)),使用过渡金属催化剂,优选为钯催化剂进行衍生物与卤代芳基衍生物的偶联反应。

制备方法 4

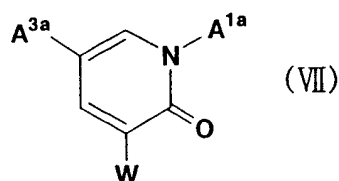


其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 具有与上文定义相同的含义，本制备方法中 A^1 、 A^2 和 A^3 的每个最优选的基团是可以可选地分别具有取代基的 C_{6-14} 芳族环烃基或 5-14 元芳族杂环基。本发明所涉及的化合物(I-1)还可以通过向具有取代基 Z^1 、 Z^2 和 $-OZ^3$ 的化合物(xiii)引入 A^1 、 A^2 和 A^3 加以制备。通过向化合物(xiii)引入 A^2 制备化合物(xiv)的反应可以这样进行，使用过渡金属催化剂进行化合物(xiii)与有机金属试剂或有机硼化合物的偶联反应，优选在碱存在下使用钯催化剂进行与芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物的偶联反应。用于本反应的芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物通常因起始原料、试剂等而异且没有特殊限制，只要不妨碍反应即可。可以使用含有相当于作为芳基引入的 A^2 的基团的芳基锡衍生物、芳基锌衍生物或芳基硼酸衍生物，例如可以可选被取代的苯基锡衍生物、可以可选被取代的杂环锡衍生物、可以可选被取代的苯基锌衍生物、可以可选被取代的杂环锌衍生物、苯基硼酸衍生物、可以可

选被取代的杂环硼酸衍生物。所用碱因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制，只要不妨碍反应即可，例如碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾等。所用钯催化剂因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制，只要不妨碍反应即可，但是提到已知的钯催化剂，例如四(三苯膦)钯等。此外，从操作性能和搅拌性能来看，本反应优选在溶剂存在下进行。所用溶剂因起始原料、所用溶剂等而异，对不妨碍反应并且在一定程度上溶解原料的溶剂没有特殊限制，但是优选为二甲基甲酰胺、甲苯、二甲苯、苯等。对反应温度没有特殊限制，通常为室温，或者在加热回流下，优选 50-160°C。通过向化合物(xiv)中引入取代基 A^3 制备化合物(xv)的反应通常可以这样进行，使用过渡金属催化剂进行化合物(xiv)与有机金属试剂或有机硼化合物的偶联反应，优选在碱存在下使用钯催化剂进行与芳基锡化合物、芳基锌化合物或芳基硼酸衍生物的偶联反应。用于本反应的芳基锡化合物、芳基锌化合物或芳基硼酸衍生物通常因起始原料、试剂等而异且没有特殊限制，只要不妨碍反应即可。可以优选使用含有相当于作为芳基引入的 A^3 的基团的芳基锡化合物、芳基锌化合物或芳基硼酸衍生物，例如可以可选被取代的苯基锡衍生物、可以可选被取代的杂环锡衍生物、可以可选被取代的苯基锌衍生物、可以可选被取代的杂环锌衍生物、苯基硼酸衍生物、可以可选被取代的杂环硼酸衍生物。所用碱因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制，只要不妨碍反应即可，但是优选为碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾等。对所用钯催化剂没有特殊限制，但是优选已知的钯催化剂，例如四(三苯膦)钯等。此外，从操作性能和搅拌性能来看，本反应优选在溶剂存在下进行。所用溶剂因起始原料、所用溶剂等而异，对不妨碍反应并且在一定程度上溶解原料的溶剂没有特殊限制，但是优选为二甲基甲酰胺、甲苯、二甲苯、苯等。对反应温度没有特殊限制，通常为室温，或者在加热回流下，优选 50-160°C。通过去保护 Z^3 制备吡啶酮化合物(xvi)的反应可以通过一些已知的方法进行，例如提到在 T. W. Greene & P. G. M. Wuts “有机合成中的保护基团，第 2 版(1991)”中所述常规方法作为代表性方法。制备本发明所涉及的化合物(I-1)的最后一步可以这样进行，使用铜化合物进行化合物(xvi)与

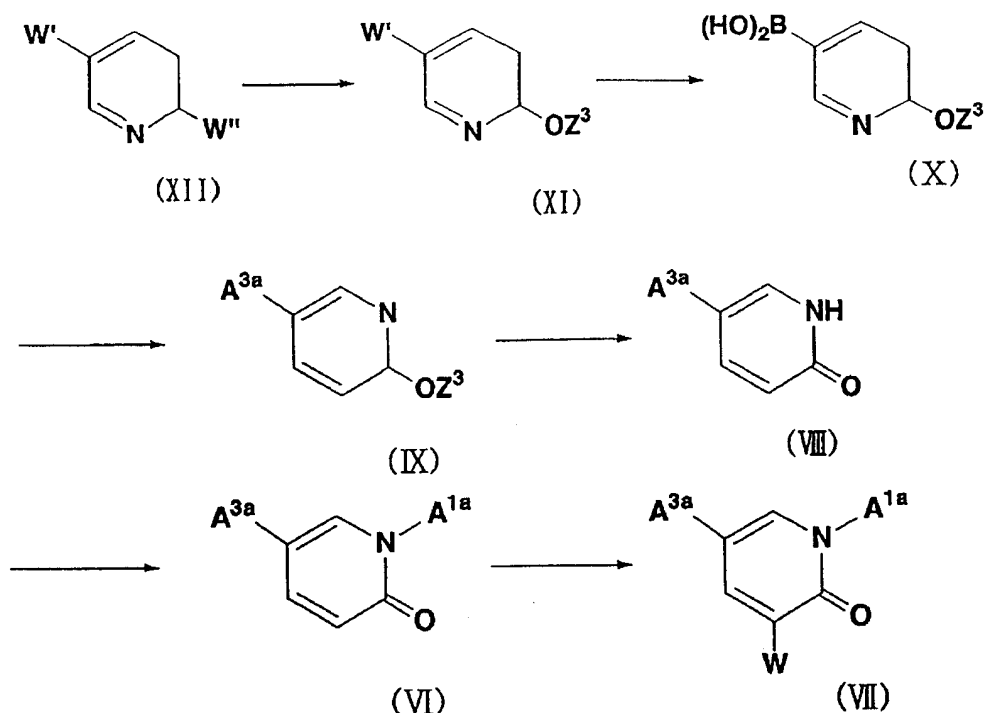
芳基硼酸衍生物的偶联反应、与卤代芳基衍生物的 Ullmann 反应或对卤代芳基衍生物的取代反应,引入 A^1 。所用芳基硼酸衍生物因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制,只要不妨碍反应即可。可以使用含有相当于作为芳基引入的 A^1 的基团的芳基硼酸衍生物,例如可以可选被取代的苯基硼酸衍生物、可以可选被取代的杂环硼酸衍生物等。本反应在碱存在下进行也可以获得优选的结果,在这种情况下,所用碱因起始原料、所用溶剂等而异。此外,对碱没有特殊限制,只要不妨碍反应即可,但是优选为三乙胺、吡啶、四甲基乙二胺等。所用铜化合物的优选实例包括乙酸铜、二- μ -羟基-双[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)铜(II)]氯化物等。此外,本反应优选在溶剂存在下进行。所用溶剂通常因起始原料、试剂等而异,对不妨碍反应并且在一定程度上溶解原料的溶剂没有特殊限制,但是优选为二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯等。此外,本反应优选在氧气氛下或空气流中进行,由此可以获得良好的结果(减少反应时间和提高产率等)。所述 Ullmann 反应是这样进行的,在 60°C 至加热回流下,优选 $100\text{--}200^\circ\text{C}$,在碱如碳酸钾、碳酸钠或乙酸钠存在下,使用铜或铜化合物如碘化铜、氯化铜、溴化铜等,这通常没有特殊限制。所用溶剂因起始原料、试剂等而异,对不妨碍反应并且在一定程度上溶解原料的溶剂没有特殊限制,但是优选为二甲基甲酰胺、甲苯、二甲苯、四氢萘、二氯苯、硝基苯等。与卤代芳基衍生物的取代反应没有特殊限制,但是这样进行,在冰冷却至加热回流下,优选在室温至 60°C 下,在溶剂如四氢呋喃或二甲基甲酰胺等中使用碱如碳酸钾、氯化钠、氯化钾、丁醇钠或丁醇钾等。

在上述制备方法中,由下式代表的制备中间体



(其中 A^{1a} 、 A^{3a} 和 W 具有与上文定义相同的含义)也可以通过下列方法(制备方法 5)制备。

制备方法 5



上式中的 W、W'和 W''表示相同或不同的卤原子，最优选的原子是溴原子。

化合物(XII)可以容易地按照已知方法或相应方法制备，进而可以容易以市购物质获得。从化合物(XII)制备化合物(XI)的步骤是使化合物(XII)与由式 Z^3OM 代表的碱(M表示碱金属原子)反应的步骤。所述碱因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制，只要不妨碍反应即可，但是优选为醇化钠，特别优选甲醇钠、乙醇钠等。在这种情况下，优选的是在对应于所用醇化物的醇中进行反应，例如优选的是在使用甲醇钠的情况下在甲醇中进行，在使用乙醇钠的情况下在乙醇中进行等。

从化合物(XI)制备化合物(X)的步骤是在碱存在下使化合物(XI)与三甲氧基硼烷反应的步骤。所用碱因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制，只要不妨碍反应即可，但是优选为正丁基锂等。对所用溶剂因起始原料、所用溶剂等而异，不妨碍反应并且在一定程度上溶解原料的溶剂没有特殊限制，但是优选醚如四氢呋喃等。当使用正丁基锂作为碱时，反应可以按照常规方法被酸如盐酸等终止。

从化合物(X)制备化合物(IX)的步骤是在碱和钯催化剂存在下进行化合物(X)与相当于所引入的取代基 A^{3a} 的卤代芳基或卤代杂芳基

的偶联反应制备化合物(IX)的步骤。对所用钯催化剂没有特殊限制,但是可以提到乙酸钯/三苯膦催化剂等作为优选实例。所用碱因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制,只要不妨碍反应即可,但是优选为碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾等。此外,从操作性能和搅拌性能来看,本步骤优选在溶剂存在下进行。所用溶剂因起始原料、所用溶剂等而异,对不妨碍反应并且在一定程度上溶解原料的溶剂没有特殊限制,但是优选为 1,2-二甲氧基乙烷、二甲基甲酰胺、甲苯、二甲苯、苯等。对反应温度没有特殊限制,通常为室温,或者在加热回流下,优选 50-160°C。

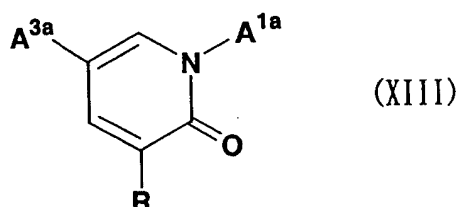
从化合物(IX)制备化合物(VIII)的步骤是进行化合物(IX)的 Z^3 的去保护反应的步骤。本步骤可以通过一些已知的方法进行,例如提到在酸(优选盐酸等)存在下加热回流化合物(IX)的方法。另外,例如提到在 T. W. Greene & P. G. M. Wuts “有机合成中的保护基团,第 2 版(1991)”中所述常规方法作为代表性方法。

从化合物(VIII)制备化合物(VI)的步骤是使用铜化合物进行化合物(VIII)与由式 $A^{1a}B(OH)_2$ 代表的芳基硼酸衍生物的偶联反应引入 A^{1a} 的步骤。对所用芳基硼酸衍生物通常没有特殊限制。可以使用含有相当于作为芳基引入的 A^{1a} 的基团的芳基硼酸衍生物,例如可以可选被取代的苯基硼酸衍生物、可以可选被取代的杂环硼酸衍生物等。本反应在碱存在下进行也可以获得优选的结果,在这种情况下,所用碱因起始原料、所用溶剂等而异。此外,对所用碱没有特殊限制,只要不妨碍反应即可,但优选为三乙胺、吡啶、四甲基乙二胺等。所用铜化合物的优选实例包括乙酸铜、二- μ -羟基-双[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)铜(II)]氯化物等。此外,本反应优选在溶剂存在下进行。所用溶剂通常因起始原料、试剂等而异,对不妨碍反应并且在一定程度上溶解原料的溶剂没有特殊限制,但优选为 N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯等。此外,本反应优选在氧气氛下或气流中进行,由此可以获得良好的结果(减少反应时间和提高产率等)。

从化合物(VI)制备化合物(VII)的步骤是进行化合物(VI)的卤化反应的步骤。卤化反应通常可以通过已知的卤化方法进行。所用卤化剂

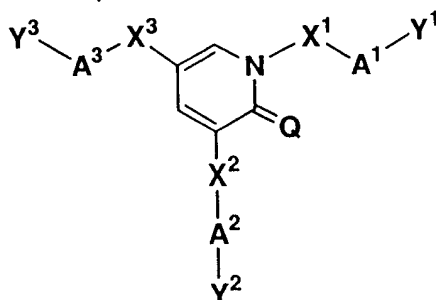
因起始原料、所用溶剂等而异且没有特殊限制,只要不妨碍反应即可,但是优选为溴化剂(如乙酸/溴、N-溴琥珀酰亚胺等),碘化剂(如碘、N-碘琥珀酰亚胺等)等。

按照上述制备方法 5,可以高产率地制备制备中间体(VI)和(VII)。此外,当按照该制备方法制备本发明所涉及的化合物的制备中间体时,可以容易地防止铜化合物对最终产物的污染,可以提供满足安全性(毒性等)要求的本发明化合物。因此,从产率和安全性来看,这些制备方法在实验上和工业上都是极其优异的制备方法。由下式代表的新颖化合物或其盐



(其中 A^{1a} 和 A^{3a} 彼此相同或不同,各自表示 C_{6-14} 芳族环烷基或 5-14 元芳族杂环基,它们可以可选地分别具有取代基;R 表示氢原子或卤原子)可用作制备本发明化合物(I)或其盐的制备中间体。式(XIII)中, A^{1a} 和 A^{3a} 中优选的实例可彼此相同或不同,各自包括苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基、卞唑基等,它们可以可选地分别具有取代基。更优选的实例可以彼此相同或不同,各自包括苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基等,它们可以可选地分别具有取代基。此外,R 中优选的实例尤其为氢原子或溴原子。

由下式代表的化合物中:



(其中 Q、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 和 A^3 具有与上文定义相同的含义;

Y^1 、 Y^2 和 Y^3 表示相同或不同的取代基； A^1 、 A^2 和 A^3 中每个最优选的基团是 C_{6-14} 芳族环烷基或 5-14 元芳族杂环基，它们可以可选地分别具有取代基) A^1 、 A^2 和 A^3 上的取代基可以通过各种反应转化。例如，代表性方法如下。也就是说，在下列情况下，已知各种从硝基转变为其他官能团的方法：(1)当 Y^1 、 Y^2 和/或 Y^3 是硝基时，尽管对方法和所得物质没有特别限制，不过可以例举通过还原反应转变为胺衍生物的方法。尽管对还原条件没有特别限制，不过优选的条件是在酸性条件下使用铁、锌或锡的方法，使用钨、铑、钌、铂或其配合物作为催化剂的氢化方法。当使用所述还原反应制备的胺衍生物时，有可能容易进一步转变为酰胺化合物、氨基甲酸酯化合物、磺酰胺化合物、卤素化合物、取代的胺化合物等。(2)当 Y^1 、 Y^2 和/或 Y^3 是烷氧基时，从烷氧基转变为其他官能团的实例是借助去保护作用转变为醇衍生物的方法。通过所述方法制备的醇衍生物可以通过与羧酸衍生物的脱水缩合作用或与酰氯的反应而容易转变为酯化合物，或者可以通过 Mitsunobu 反应或与卤素化合物的缩合反应而容易转变为醚化合物。(3)当 Y^1 、 Y^2 和/或 Y^3 是醛基时，已知各种从醛基转变为其他官能团的反应，尽管对其方法和转变所得物质没有特别限制，不过实例是通过氧化反应转变为羧酸衍生物的方法。通过所述方法制备的羧酸衍生物可容易进一步转变为酯化合物、酮化合物等。另外，从所述羧酸衍生物开始，有可能容易通过还原反应制备醇衍生物、通过还原性胺化反应制备胺衍生物、通过与有机金属试剂的加成反应制备仲醇化合物和通过 Wittig 反应制备各种烷基衍生物。(4)当 Y^1 、 Y^2 和/或 Y^3 是卤原子时，从作为取代基的卤原子转变为其他官能团的实例是通过取代反应转变为腈衍生物的方法。除此以外，例如经由有机锂化合物、有机镁化合物、有机锡化合物或有机硼酸衍生物等还有可能容易转变为各种化合物。

上述方法是本发明化合物(I)的制备方法。上述方法中的起始化合物可以生成盐或水合物，对这样的盐和水合物没有特别限制，只要它们不抑制反应即可。当以游离物质形式得到本发明化合物(I)时，它可以通过常规方法转变为盐的状态。此外，将为本发明所涉及的化合物

(I)而得到的各种异构体(例如几何异构体、基于不对称碳的对映异构体、旋转异构体、立体异构体、互变异构体等)利用通常的分离工艺如重结晶、非对映异构体盐法、酶解法、各种色谱法(例如薄层色谱、柱色谱、气相色谱等)加以纯化,并分离。

由上式(I)代表的本发明化合物、其盐或其水合物可以通过常规方法制成药物制剂如片剂、稀释粉剂、微颗粒剂、颗粒剂、包衣片、胶囊剂、糖浆剂、锭剂、吸入制剂、栓剂、注射剂、软膏剂、眼用软膏剂、滴眼剂、鼻用制剂、滴耳剂、泥敷剂或洗剂。在药物制剂的制备中,有可能使用常用的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味剂以及如果必要的话,稳定剂、乳化剂、吸收促进剂、表面活性剂、pH调节剂、抗菌剂、抗氧化剂等,在与普遍用作药物制剂原料的成分混合后,通过普通方法制成药物制剂。其组分的实例是 1)动物与植物油,例如大豆油、牛脂或合成甘油酯; 2)烃,例如液体石蜡、角鲨烷或固体石蜡; 3)酯油,例如肉豆蔻酸辛基十二烷基酯或肉豆蔻酸异丙酯; 4)高级醇,例如十六/十八烷醇或山萘醇; 5)有机硅树脂; 6)硅油; 7)表面活性剂,例如聚氧乙烯脂肪酸酯、脱水山梨醇脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油或聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物; 8)水溶性高分子物质,例如羟乙基纤维素、聚丙烯酸、羧乙烯基聚合物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮或甲基纤维素; 9)低级醇,例如乙醇或异丙醇; 10)多元醇,例如甘油、丙二醇、一缩二丙二醇或山梨醇; 11)糖,例如葡萄糖或蔗糖; 12)无机粉末,例如硅酸酐、硅酸铝镁或硅酸铝; 13)纯水等。分别使用可用的实例, (1)填充剂是乳糖、玉米淀粉、纯糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、结晶性纤维素、二氧化硅等; (2)粘合剂是聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶、虫胶、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙二醇-聚氧乙烯嵌段共聚物、葡甲胺、柠檬酸钙、糊精、果胶等; (3)崩解剂是淀粉、琼脂、明胶粉、结晶性纤维素、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、糊精、果胶、羧甲基纤维素钙等; (4)润滑剂是硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、硅石、氢化植物油等; (5)着色剂是允许向药物中

加入的那些；(6)矫味剂是可可粉、薄荷醇、芳香粉、薄荷油、冰片和肉桂粉；(7)抗氧化剂是允许向药物中加入的那些，例如抗坏血酸、 α -生育酚等。

(1)在口服制剂的制备中，将本发明化合物或药理学上可接受的盐与填充剂混合，如果必要的话，进一步与粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味剂等混合，通过普通方法将混合物制成稀释粉剂、微颗粒剂、颗粒剂、片剂、包衣片、胶囊剂等。(2)在片剂和包衣片的情况下，毫无疑问这样的片剂和颗粒剂是糖衣的、明胶包衣的或根据需要适当包衣的。(3)在液体制剂如糖浆剂、注射剂和滴眼剂制备的情况下，加入 pH 调节剂、增溶剂、等渗剂等，如果必要的话，再加入溶解助剂、稳定剂、缓冲剂、悬浮剂、抗氧化剂等，然后通过普通方法制成药物制剂。可以制成冷冻干燥产品，注射部位可以是静脉、皮下组织和肌肉。悬浮剂中优选的实例包括甲基纤维素、聚山梨酸酯 80、羟乙基纤维素、阿拉伯胶、黄蓍胶粉、羧甲基纤维素钠、聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯等；溶解助剂中优选的实例包括聚氧乙烯硬脂化蓖麻油、聚山梨酸酯 80、烟酰胺、聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯等；稳定剂中优选的实例包括亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、乙醚等；防腐剂中优选的实例包括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、山梨酸、苯酚、甲酚、氯甲酚等。此外，(4)在外用的情况下，对制备药物制剂的方法没有特别限制，但是使用普通的方法制备。因此，关于所用的基质材料，可以使用各种常用于药物、拟药物、化妆品等的材料。所用基质材料的具体实例是动物/植物油、矿物油、酯油、蜡、高级醇、脂肪酸、硅油、表面活性剂、磷脂、醇、多元醇、水溶性高分子物质、粘土矿物质和纯水，如果必要的话，有可能加入 pH 调节剂、抗氧化剂、螯合剂、抗菌剂、抗真菌剂、着色剂、香料等。如果必要的话，进一步有可能混合其他组分，例如具有分化诱导作用的组分、血流促进剂、杀菌剂、抗炎剂、细胞活化剂、维生素、氨基酸、润湿剂和角蛋白增溶剂。

本发明的药物试剂的剂量因症状的程度、年龄、性别、体重、剂型、盐的类型、对药物的敏感性、疾病的具体类型等而异，在成人的

情况下,在口服给药的情况下,每日剂量通常约 30 μ g-10g,优选 100 μ g-5g,或更优选 100 μ g-100mg,在注射给药的情况下,通常约 30 μ g-1g,优选 100 μ g-500mg,或更优选 100 μ g-30mg。每日给药一次或分若干次给药。

按照本发明,有可能提供新颖的化合物(I),其对 AMPA 受体和/或红藻氨酸受体显示出优异的抑制作用,并可用作药物试剂。此外,可以提供可用于制备该化合物或其盐的制备方法和制备中间体。按照该方法,可以高产率地得到本发明所涉及的化合物,可以得到安全性高的化合物。本发明的化合物(I)抑制兴奋性神经递质的神经毒性,作为药物试剂能够达到优异的神经保护作用。因此,本发明的化合物可用作各种神经疾病的治疗、预防与改善剂,例如可用作急性神经变性疾病(例如脑血管障碍急性期、蛛网膜下出血、头损伤、脊髓损伤、由低氧或低血糖导致的神经病等)、慢性神经变性疾病(例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化或脊髓小脑变性)、癫痫、肝性脑病、外周神经病、帕金森氏综合征、痉挛状态、疼痛、神经痛、精神分裂症、焦虑、药物滥用、恶心、呕吐、排尿困难、由青光眼导致的视觉异常、由抗生素导致的听觉倒错、食物中毒、感染性脑脊髓炎(例如 HIV 脑脊髓炎)、脑血管性痴呆或由脑脊膜炎导致的痴呆或神经症的治疗与预防剂。此外,本发明的化合物可用作治疗或预防脱髓鞘性障碍(例如脑炎、急性播散性脑脊髓炎、多发性硬化、急性多神经根神经炎、吉-巴综合征、慢性炎性脱髓鞘性多神经病、马-比病、中心性脑桥髓鞘脱失、视神经脊髓炎、德维克病、巴洛病、HIV 脊髓病、HTLV 脊髓病、进行性多灶性白质脑病或继发性脱髓鞘性障碍(例如 CNS 红斑狼疮、结节性多动脉炎、干燥综合征、结节病和离体脑结节性脉管炎))的药物。

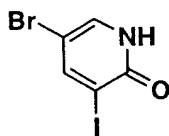
实施例

下列参考例、实施例和试验例是示例性的,不应认为限制本发明。本领域熟练技术人员可以对参考例、实施例和试验例以及本发明权利要求书进行各种改变以充分利用本发明。这些改变应当包括在本发明

的权利要求范围内。

参考例 1

5-溴-3-碘-1,2-二氢吡啶-2-酮

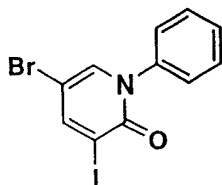


将 2-氨基-5-溴吡啶(CAS No. 1072-97-5) (300g)溶于由 1000ml 乙酸与 200ml 水组成的混合溶剂中, 在搅拌下向其中逐渐滴加 30ml 浓硫酸。然后, 向其中加入 79.1g 高碘酸水合物和 176g 碘, 然后在 80°C 下搅拌 4 小时。向反应混合物加入高碘酸水合物(40g)和碘(22g), 然后进一步在 80°C 下搅拌 2 小时。冷却至室温后, 将反应混合物倒在冰(3000ml)上, 用 5N 氢氧化钠水溶液中和至 pH 7.0。过滤收集所得晶体, 溶于乙酸乙酯/二乙醚混合溶剂, 连续用硫代硫酸钠水溶液、水、1N 氢氧化钠水溶液和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。然后, 蒸发溶剂, 得到 392g 2-氨基-5-溴-3-碘吡啶(产率 76%)。在冰冷却下, 将 2-氨基-5-溴-3-碘吡啶(100g)逐渐加入到 300ml 浓硫酸中。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时后, 再次用冰冷却。向其中逐渐加入 35g 亚硝酸钠, 然后在室温下搅拌 3 昼夜。将反应溶液倒在冰(3000ml)上, 用氢氧化钠中和至 pH 4.0。过滤收集所得晶体, 用水洗涤, 在 60°C 下用热空气干燥 1 昼夜, 得到 102g (定量)标题化合物。

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

参考例 2

5-溴-1-苯基-3-碘-1,2-二氢吡啶-2-酮



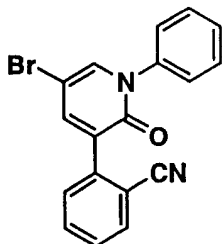
将参考例 1 所得 5-溴-3-碘-1,2-二氢吡啶-2-酮(10.0g)、10.0g 苯基硼酸和 8.1g 乙酸铜悬浮在 500ml 二氯甲烷中。向其中加入 15ml 三乙胺, 然后在室温下搅拌 5 昼夜。向反应溶液加入 200ml 水和 50ml 氨水, 然后剧烈搅拌。然后通过硅藻土滤出不溶物, 滤液用二氯甲烷萃

取，萃取液经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物从乙酸乙酯/己烷中重结晶，得到 6.54g (产率 52%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.34-7.38 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 8.10 (d, 1H).

参考例 3

5-溴-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

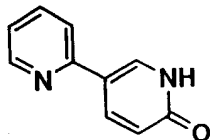


将参考例 2 所得 5-溴-1-苯基-3-碘-1,2-二氢吡啶-2-酮(11.69g)、8.0g 2-(2-氰基苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂己环(dioxaborinate)和 16.0g 碳酸铯悬浮在 150ml 二甲基甲酰胺中。向其中加入 3.0g 四(三苯膦)钯，然后在 80°C 和氮气氛下搅拌 2 小时。将反应溶液倒入水中，混合物用乙酸乙酯萃取，萃取液连续用水和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。然后，蒸发溶剂，残余物经过硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，然后从乙酸乙酯/己烷中重结晶，得到 5.67g (产率 52%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.42-7.54 (m, 6H), 7.61-7.65 (m, 4H), 7.66 (d, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H).

参考例 4

5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮



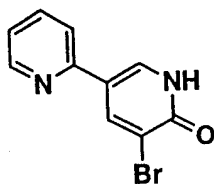
将 2,5-二溴吡啶(CAS No. 624-28-2) (400g)加入到 3500ml 28%甲醇钠的甲醇溶液中，将混合物在 60°C 下搅拌 3 小时，冷却，将反应溶液倒入 3 升水中，混合物用 9000ml 二乙醚萃取，萃取液用饱和盐水溶液洗涤三次，经无水硫酸镁干燥，在真空中蒸发溶剂。将残余物溶于 2 升二甲基甲酰胺中，加入 900g 三-N-丁基-(2-吡啶基)锡(CAS No. 59020-10-9)和 20g 四(三苯膦)钯，将混合物在 120°C 和氮气氛下搅拌

3 小时。使反应溶液冷却，倒入 3 升水中，混合物用 10 升二乙醚萃取，萃取液连续用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤，在真空中蒸发溶剂。向残余物中加入 48% 溴化氢水溶液(800ml)，将混合物在 110°C 下搅拌 3 小时。冷却后，将反应溶液用 3 升二乙醚洗涤，倒入 2 升冰中，用 5N 氢氧化钠溶液调节到 pH 11.0，再次用 3 升二乙醚洗涤。将水层调节到 pH 7.0，用二氯甲烷萃取。在真空中蒸发溶剂，得到粗晶体，用由二乙醚与己烷组成的混合溶剂洗涤，得到 201.5g (产率 69%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

参考例 5

3-溴-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

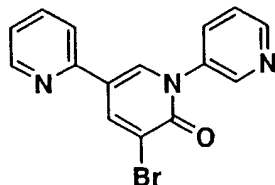


将参考例 4 所得 5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(201.5g)溶于 1300ml 二甲基甲酰胺，向其中加入 208.3g N-溴琥珀酰亚胺，将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物倒入 4 升冰水中，过滤沉淀，在 50°C 下用热空气干燥 2 昼夜，得到 230g (产率 79%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

参考例 6

3-溴-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮



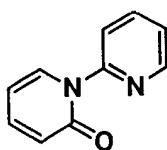
将二氯甲烷(300ml)加入到 18.75g 参考例 5 所得 3-溴-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮和 18.36g 3-吡啶硼酸中，然后加入 3.47g 二-μ-羟基-双[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)铜(II)]氯化物，将混合物在氧气氛

下搅拌 4 昼夜。反应溶液经过 NH 硅胶短柱纯化(用乙酸乙酯洗脱), 在真空中蒸发溶剂, 所得粗晶体用二乙醚洗涤, 得到 24.26g (产率 99%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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)。

参考例 7

1-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

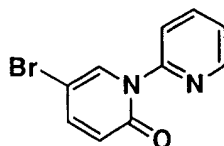


向含有 4.00g 2(1H)-吡啶酮与 8.00g 2-溴吡啶的 25ml 二甲基甲酰胺溶液加入 3.80g 碳酸钾和 0.51g 碘化亚铜, 然后在 120°C 下搅拌 2 小时。混合物恢复至室温后, 向其中加入水。混合物用乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯层用水和盐水洗涤, 然后经硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1:1), 得到 1.58g 标题化合物, 为淡黄色蜡。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.31 (dt, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.57 (dd, 1H)。

参考例 8

1-(2-吡啶基)-5-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮

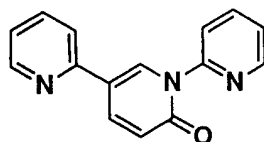


在冰冷却下, 向含有 1.50g 1-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮的 15ml 二甲基甲酰胺溶液加入 1.60g N-溴琥珀酰亚胺。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 然后经硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1:3), 得到 1.13g 标题化合物, 为淡褐色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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),
8.57 (dd, 1H).

参考例 9

1-(2-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

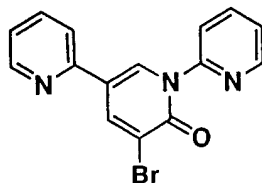


向含有 0.10g 1-(2-吡啶基)-5-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮与 0.30g 2-三丁基甲锡烷基吡啶的 2.5ml 二甲基甲酰胺溶液加入 0.05g 二氯双三苯膦钯，然后在 130°C 下搅拌 2 小时。使混合物恢复至室温，然后用水稀释，用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤，然后经硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯)，得到 0.076g 标题化合物，为淡黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

参考例 10

1-(2-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-3-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮



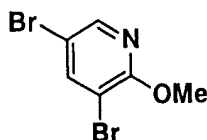
在搅拌和冰冷却下，向含有 0.07g 1-(2-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮的 2ml 二甲基甲酰胺溶液加入 0.07g N-溴琥珀酰亚胺。将混合物在室温下搅拌 2 小时后，用水稀释，用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤，然后经硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=3:1)，得到 0.05g 标题化合物，为淡褐色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 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).

参考例 11

3,5-二溴-2-甲氧基吡啶



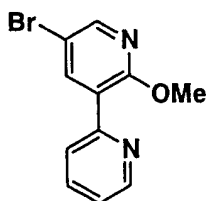
在冰冷却下，向 80ml 28% 甲醇钠溶液中加入 30.0g 2,3,5-三溴吡啶，然后在 50°C 下搅拌 2 小时。将反应溶液用水稀释，用二乙醚萃取。将有机层用盐水洗涤，然后经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1:20)，得到 18.5g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.99 (s, 3H), 7.93 (d, 1H),

8.14 (d, 1H).

参考例 12

3-(2-吡啶基)-5-溴-2-甲氧基吡啶



向含有 6.3g 3,5-二溴-2-甲氧基吡啶与 8.1g 2-三丁基甲锡烷基吡啶的 100ml 二甲基甲酰胺溶液中加入 1.0g 四(三苯膦)钯，然后在 120°C 和氮气氛下搅拌 2 小时。使混合物恢复至室温后，蒸发溶剂，残余物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤，然后经硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1:3)，得到 2.8g 标题化合物，为淡黄色粉末。

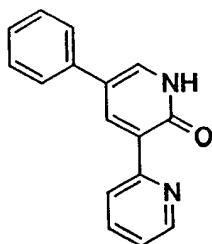
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.02 (s, 3H), 7.31 (dd, 1H),

7.80 (dt, 1H), 8.02 (ddd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.71-

8.74 (m, 1H).

参考例 13

3-(2-吡啶基)-5-苯基-2-(1H)-吡啶酮



将 1.0g 3-(2-吡啶基)-5-溴-2-甲氧基吡啶、0.9g 苯基硼酸、0.3g 二氯双三苯膦钯与 2ml 三乙胺在 30ml 二甲苯中的混合物在 120°C 和氮气气氛下搅拌 1.5 小时。使混合物恢复至室温，用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤，经硫酸镁干燥。蒸发溶剂，向残余物加入 47% 氢溴酸，在 70°C 下加热 1 小时。将反应溶液用冰冷却，用水稀释，用碳酸钾中和。过滤收集所得沉淀，用水和乙醚洗涤，然后风干，得到 0.5g 标题化合物，为淡黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); 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).

参考例 14

1-苯基-3-硝基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮



(14a) 3-硝基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 5g 2-羟基-3-硝基吡啶、7.14g 苯基硼酸、2.6g 乙酸铜(II)、9.9ml 三乙胺和 5.8ml 吡啶加入 100ml 四氢呋喃中，然后搅拌过夜。将反应混合物倒入氨水中，用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤，干燥，浓缩。将残余物悬浮在乙醚中，过滤收集，得到 4.71g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-溴-3-硝基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

向含有 1g 3-硝基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的 10ml 二甲基甲酰胺溶液中加入 988mg N-溴琥珀酰亚胺，然后在室温下搅拌过夜。此外，在 50°C 下搅拌 3 小时。将反应混合物倒入冰水中，过滤收集所得沉

淀, 得到 1.27g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (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-硝基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

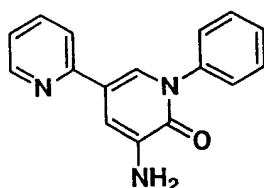
将 1.27g 5-溴-3-硝基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮、2.38g 2-三正丁基甲锡烷基吡啶和 248mg 四(三苯膦)钯加入到 20ml 二甲苯中, 然后在 120°C 和氮气氛下搅拌过夜。反应混合物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷系统), 得到 638mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (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)。

参考例 15

3-氨基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮



将 100mg 10%钯-碳加入到含有 546mg 3-硝基-1-苯基-5-(吡啶-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮的 20ml 乙醇溶液中, 然后在氢气氛下搅拌过夜。将反应混合物通过硅胶过滤, 浓缩, 得到 411mg 标题化合物。

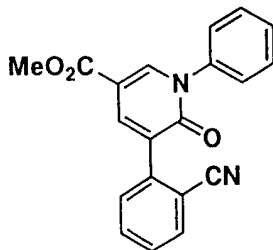
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.36-4.42 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H),

7.28 (d, 1H), 7.44-7.54 (m, 6H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (dt, 1H),

8.57-8.60 (m, 1H)。

参考例 16

3-(2-氰基苯基)-5-(甲氧羰基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮



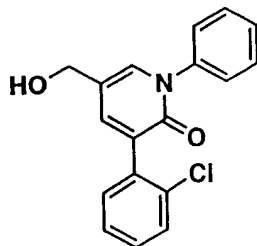
将 6g 通过已知方法从 6-羟基烟酸合成的 5-溴-6-羟基烟酸甲酯和 6.3g 苯基硼酸溶于 200ml 四氢呋喃。向混合物加入 939mg 乙酸铜和

1ml 吡啶, 然后在室温下搅拌 3 夜。向反应溶液加入氨水, 溶液用氯仿萃取。将有机层用盐水洗涤, 然后经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 所得固体残余物用二乙醚洗涤, 得到 7.35g 3-溴-5-(甲氧羰基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮, 为白色晶体。将 5g 产物溶于 100ml 二甲基甲酰胺中, 然后加入 4.6g 2-(2-氟苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂己环、7.9g 碳酸铯和 375mg 四(三苯膦)钯, 在 140°C 和氮气氛下搅拌 1 小时。冷却至室温后, 将反应混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液然后连续用水和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。然后蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统), 得到 3.23g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

参考例 17

3-(2-氯苯基)-5-羟甲基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮



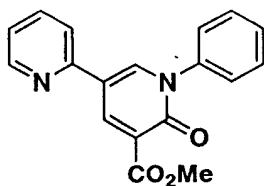
将 36mg 通过参考例 3 方法从 3-溴-5-甲氧羰基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮和 2-氯硼酸合成的 3-(2-氯苯基)-5-甲氧羰基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 20ml 甲苯。冷却至 -78°C 后, 向其中滴加 0.1ml 氢化二异丙基铝(1.5M 四氢呋喃溶液)。在从 -78°C 加热至室温的同时, 将混合物搅拌过夜。然后, 向其中加入 1N 盐酸, 然后搅拌。将混合物用碳酸氢钠水溶液中和, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液然后连续用水和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。然后蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统), 得到 12mg 标题化合物。

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

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

参考例 18

3-甲氧羰基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

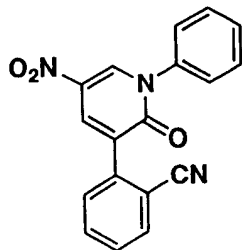


将 4.5g 通过已知方法从 2-羟基烟酸合成的 5-溴-2-羟基烟酸甲酯和 4.7g 苯基硼酸溶于 200ml 四氢呋喃。向混合物加入 705mg 乙酸铜和 1ml 吡啶，然后在室温和空气流下搅拌 3 夜。向反应溶液加入氨水，溶液用氯仿萃取。将有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，所得固体残余物用二乙醚洗涤，得到 3.59g 5-溴-3-甲氧羰基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮，为白色晶体。将 3.2g 产物溶于 100ml 二甲基甲酰胺中，向其中加入 7.7g 三-N-丁基-(2-吡啶基)锡(CAS No. 59020-10-9)和 240mg 四(三苯膦)钯，然后在 110°C 和氮气氛下搅拌 3 小时。冷却至室温后，将反应溶液倒入水中，用乙酸乙酯萃取。萃取液然后连续用水和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，然后通过 NH 硅胶和硅胶过滤。然后蒸发滤液，所得沉淀用乙醚和己烷洗涤，干燥，得到 1.59g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

参考例 19

3-(2-氰基苯基)-5-硝基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮



(19a) 5-硝基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

按照参考例(14-1)所用方法，从 5g 2-羟基-5-硝基吡啶得到 5.93g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-溴-5-硝基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

按照参考例(14-2)所用方法,从 5.93g 5-硝基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮得到 4.72g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (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) .

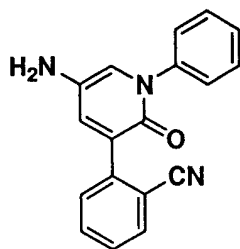
(19c) 5-硝基-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

按照参考例 3 所用方法,从 3g 3-溴-5-硝基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮得到 758mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (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) .

参考例 20

5-氨基-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮



按照参考例 15 所用方法,从 708mg 5-硝基-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮得到 414mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (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) .

实施例 1

3-(2-氰基苯基)-5-(2-硝基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 5-溴-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮(100mg)、60mg 2-硝基苯基硼酸和 130mg 碳酸铯悬浮在 10ml 二甲基甲酰胺中,然后加入 20mg 四(三苯膦)钯,将混合物在 120°C 和氮气氛围下搅拌 4 小时。冷却后,将反应溶液倒入水中,混合物用乙酸乙酯萃取,萃取液经无水硫酸镁干燥,在真空中蒸发溶剂,残余物经过硅胶柱色谱纯化(己烷-乙酸乙酯系统),得到 35mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 7.40-7.80 (m, 14H), 7.97 (dd, 1H) .

实施例 2

5-(2-氨基苯基)-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 3-(2-氟基苯基)-5-(2-硝基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮(32mg)溶于 15ml 乙酸乙酯中, 加入 5mg 10%钨-碳(含水物质), 将混合物在室温和氢气氛下搅拌 15 分钟。滤出催化剂, 在真空中蒸发溶剂, 得到 20mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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, 1H).

实施例 3

3-(2-氟基苯基)-5-(2-甲磺酰氨基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 5-(2-氨基苯基)-3-(2-氟基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮(16mg)溶于 10ml 二甲基甲酰胺, 然后加入 0.05ml 三乙胺和 3 滴甲磺酰氯, 将混合物在室温下搅拌 1 小时。向反应溶液加入乙酸乙酯, 混合物用水和饱和盐水溶液洗涤, 在真空中蒸发溶剂, 残余物经过硅胶柱色谱纯化(己烷-乙酸乙酯系统), 得到 5mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 4

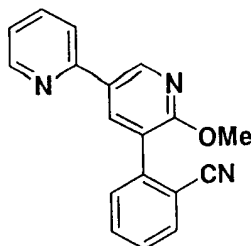
3-(2-氯-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将与参考例 6 中所述相同方法合成的 3-碘-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮(200mg)、130mg 2-氯-3-吡啶基硼酸和 250mg 碳酸铯悬浮在 10ml 二甲基甲酰胺中, 加入 40mg 四(三苯膦)钨, 将混合物在 100°C 和氮气氛下搅拌 3 小时。冷却后, 将反应溶液倒入水中, 混合物用乙酸乙酯萃取, 萃取液经无水硫酸镁干燥, 在真空中蒸发溶剂, 残余物经过硅胶柱色谱纯化(己烷-乙酸乙酯系统), 得到 143mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 5

3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-2-甲氧基吡啶



将四(三苯膦)钯(0.15g)加入到 0.50g 5-(2-吡啶基)-3-溴-2-甲氧基吡啶、0.42g 2-(2-氰基苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂己环、0.82g 碳酸铯与 20ml 二甲基甲酰胺的混合溶液中, 将混合物在 140°C 和氮气氛围下搅拌 5 小时。冷却至室温后, 向其中加入乙酸乙酯, 将混合物用水和饱和盐水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥。在真空中浓缩溶剂, 残余物经过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:己烷=1:3), 得到 0.36g 标题化合物, 为淡黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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).

实施例 6

3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-2(1H)-吡啶酮

将氯代三甲基硅烷(0.1ml)加入到 0.20g 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-2-甲氧基吡啶与 0.12g 碘化钠的 10ml 乙腈悬浮液中, 将混合物在室温下搅拌 3 小时。向混合物加入饱和碳酸氢钠溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层用水和饱和盐水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥。在真空中浓缩溶剂, 残余物经过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:己烷=1:1), 得到 0.11g 标题化合物, 为淡黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 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).

实施例 7

3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 0.11g 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-2(1H)-吡啶酮、0.12g 苯基硼

酸、0.1g 乙酸铜与 0.3ml 三乙胺的 10ml 二氯甲烷悬浮液在室温下搅拌过夜。向其中加入 5ml 浓氨水、10ml 水和 40ml 乙酸乙酯，分离有机层，用水和饱和盐水溶液洗涤，经硫酸镁干燥。在真空中浓缩溶剂，残余物经过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:己烷=1:2)，得到 0.06g 标题化合物，为淡黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz); δ (ppm) 7.29-7.33 (1H, m), 7.48-7.63 (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).

实施例 8

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-硝基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

按照与实施例 7 相同的方式得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 9

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氨基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将铁粉(180mg)和 342mg 氯化铵加入到 317mg 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-硝基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮在 10ml 2-丙醇与 5ml 水的混合物中的溶液中，然后回流 4 小时。浓缩反应混合物，在乙酸乙酯-水中分配，将有机层用水洗涤，干燥，浓缩，残余物经过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷系统)，得到 235mg 标题化合物，为淡黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 8.56-8.61 (m, 1H)

实施例 10

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲磺酰氨基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将三乙胺(0.2ml)加入到 31mg 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氨基

基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮的 2ml 四氢呋喃溶液中，在冰冷却下向其中滴加 0.1ml 甲磺酰氯，将混合物搅拌 10 分钟。向其中加入 2ml 2N 氢氧化钠，将混合物在室温下搅拌 5 分钟，在乙酸乙酯-水中分配，将有机层用水洗涤，干燥，浓缩，残余物经过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯-己烷系统)，得到 38mg 标题化合物，为淡黄色无定形物质。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 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), 8.27 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H).

实施例 11

3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氨基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将低聚甲醛(41mg)和 119mg 三乙酰氧基硼氢化钠加入到 50mg 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氨基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮的 3ml 乙酸溶液中，然后在室温下搅拌一夜。向其中加入碳酸氢钠水溶液，混合物用乙酸乙酯萃取，将有机层用水洗涤，干燥，浓缩，残余物经过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷系统)，得到 11mg 标题化合物，为淡黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 12

3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲氨基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将低聚甲醛(41mg)和 119mg 三乙酰氧基硼氢化钠加入到 50mg 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氨基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮的 3ml 乙酸溶液中，然后在室温下 6 小时。向其中进一步加入 41mg 低聚甲醛和 119mg 三乙酰氧基硼氢化钠，将混合物搅拌一夜，向其中加入碳酸氢钠水溶液，混合物用乙酸乙酯萃取，将有机层用水洗涤，干燥，浓缩，残余物经过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷系统)，得到 38mg 标题化合物，为淡黄色无定形物质。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.99 (s, 6H), 6.77-6.80 (m, 3H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.71-7.83 (m, 3H), 8.32 (s, 2H), 8.58-8.60 (m, 1H).

实施例 13

3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-[3-(5-甲氧基甲基-2-噁唑烷酮-3-基)苯基]-1,2-二氢吡啶-2-酮

将缩水甘油甲醚(0.01ml)和 22mg 高碘酸镁加入到 38mg 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮的 6ml 乙腈溶液中,然后在室温下搅拌。2 小时后,向其中进一步加入 0.01ml 缩水甘油甲醚和 22mg 高碘酸镁,将混合物在室温下搅拌 1 小时,然后在 50°C 下再搅拌 1 小时。使反应混合物在乙酸乙酯-水中分配,将有机层用水洗涤,干燥,浓缩,将残余物溶于 6ml 四氢呋喃,向其中加入 32mg 羰基二咪唑,将混合物加热回流 2 小时。使其在乙酸乙酯-水之间分配,将有机层用水洗涤,干燥,浓缩,残余物经过制备型薄层色谱纯化(乙酸乙酯/己烷系统),得到 21mg 标题化合物,为淡黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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, 5H), 8.30 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.58-8.61 (m, 1H).

实施例 14

3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧羰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

按照与实施例 7 相同的方式得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 15

3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧羰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧羰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(10mg)加入到 6ml 40%甲胺的甲醇溶液中,然后在室温下搅拌一夜。在真空中浓缩反应溶液,得到 10mg 标题化合物,为淡黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 16

3-(2-氟基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

(途径 1)

将 3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮 (281mg) 溶于 20ml 二甲基甲酰胺中, 加入 170mg 氟化铜, 将混合物在 130°C 下搅拌 10 小时。将反应溶液冷却至室温, 加入氨水和乙酸乙酯, 分离有机层, 用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 滤出干燥剂, 在真空中浓缩滤液, 残余物经过硅胶柱色谱纯化(己烷-乙酸乙酯系统), 得到 120mg 标题化合物, 为无色无定形物质。

(途径 2)

将通过与参考例 6 所述相同的方法合成的 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮 (2.9g) 溶于 200ml 二甲苯中, 加入 5ml 双(三丁基锡)和 400mg 四(三苯膦)钯, 将混合物在 140°C 下搅拌 2 小时。向其中加入 3-溴-2-氟基吡啶 (3.2g) 和 100mg 四(三苯膦)钯, 将混合物在 140°C 下搅拌 2 小时。将四(三苯膦)钯 (1.0g) 和 800mg 碘化铜分成四份, 每 1 小时加入 1 份, 然后向其中加入 2g 3-溴-2-氟基吡啶, 将混合物在 140°C 下搅拌一夜。将反应溶液冷却至室温, 向其中加入水和乙酸乙酯, 分离有机层, 用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 滤出干燥剂, 在真空中浓缩滤液, 残余物经过硅胶柱色谱纯化(己烷-乙酸乙酯系统), 得到 1.8g 标题化合物, 为无色无定形物质。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 351 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 17

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

按照与实施例 4 相同的方式得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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), 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).

实施例 18

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-羟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮 (440mg) 溶于 5ml 48% 氢溴酸中, 加热回流 1 小时。使反应溶液冷却至室温后, 用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。滤出干燥剂, 在真空中浓缩滤液, 经过硅胶柱色谱纯化(己烷-乙酸乙酯系统), 得到 292mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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 (d, 1H), 8.57-8.62 (m, 1H).

实施例 19

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-二甲氨基乙氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-羟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮 (82mg) 和 57mg N,N-二甲氨基乙基氯溶于 2ml 二甲基甲酰胺, 在 60°C 下向其中加入 55mg 碳酸钾, 将混合物搅拌一夜。将反应溶液用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥。滤出干燥剂, 在真空中浓缩滤液, 经过 NH 硅胶柱色谱纯化(己烷-乙酸乙酯系统), 得到 27mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 20

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

按照与实施例 7 相同的方式得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 21

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(585mg)溶于 20ml 甲醇, 在冰冷冷却下加入 260mg 硼氢化钠, 将混合物在室温下搅拌一夜。将反应溶液用乙酸乙酯稀释, 用饱和盐水溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥。滤出干燥剂, 在真空中浓缩滤液, 经过 NH 硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯)。所得粗晶体从乙酸乙酯-二乙醚中重结晶, 得到 320mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 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).

实施例 22

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(53mg)溶于 2ml 四氢呋喃中, 然后在冰冷冷却下向其中加入 60ml 三乙胺和 20ml 甲磺酰氯, 将混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应溶液用碳酸氢钠水溶液稀释, 用乙酸乙酯萃取, 萃取液经无水硫酸镁干燥。滤出干燥剂, 在真空中浓缩滤液, 将所得残余物溶于 1ml 二甲基亚砜, 加入 3mg 氟化钠, 将混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应溶液用乙酸乙酯稀释, 用碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥。滤出干燥剂, 在真空中浓缩滤液, 所得粗晶体从乙酸乙酯-二乙醚-己烷中重结晶, 得到 12mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

按照与上述实施例 22 相同的方式制备下列化合物。

实施例 23

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-乙酰氨基甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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 (ddd, 1H), 7.72-7.81 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H).

实施例 24

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲磺酰氨基甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 25

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-乙酰氧基甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

向 56mg 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮加入 1ml 乙酸酐和 1ml 吡啶, 将混合物在室温下搅拌一夜。在真空中浓缩反应溶液, 经过 NH 硅胶色谱纯化(己烷-乙酸乙酯系统), 得到 30mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 26

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲硫基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

按照与实施例 7 相同的方式得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.53 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.36-8.79 (m, 10H), 8.28-8.32 (m, 2H), 8.59-8.61 (m, 1H).

实施例 27

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲磺酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 70%间-氯过苯甲酸(500mg)在 2 小时内逐渐加入到 50mg 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲磺基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮的 4ml 二氯甲烷溶液中,然后在冰冷却下搅拌。向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液,使混合物分配在乙酸乙酯-水中,将有机层用水洗涤,干燥,浓缩,残余物经过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷系统),得到 5mg 标题化合物,为黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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) .

实施例 28

3-(2-氟基苯基)-5-(2-甲酰基噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

按照实施例 1 制备标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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) .

实施例 29

3-(2-氟基苯基)-5-(2-二乙氨基甲基噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 20mg 3-(2-氟基苯基)-5-(2-甲酰基噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮、0.1ml 2M 二乙胺的四氢呋喃溶液与 0.1ml 乙酸的 2ml 四氢呋喃溶液在室温下搅拌 15 分钟,加入 20mg 三乙酰氧基硼氢化钠,将混合物搅拌 3 小时。向其中加入 2N 氢氧化钠水溶液,混合物用乙酸乙酯萃取,将有机层用水和饱和盐水溶液洗涤,经硫酸镁干燥。在真空中浓缩溶剂,残余物经过 NH 硅胶柱色谱纯化,得到 15mg 标题化合物,为白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (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) .

实施例 30**3-(2-氰基苯基)-5-(2-羟甲基噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

将三乙酰氧基硼氢化钠(10mg)加入到 10mg 3-(2-氰基苯基)-5-(2-甲酰基噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的 2ml 四氢呋喃溶液中, 将混合物搅拌 1 小时。向其中加入 10%碳酸钠水溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机层用水和饱和盐水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥。在真空中浓缩溶剂, 残余物经过 NH 硅胶柱色谱纯化, 得到 8mg 标题化合物, 为白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.86 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 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^+)

实施例 31**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苄基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

将 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-2(1H)-吡啶酮(46mg)、36mg 苯甲醇和 88mg 三苯膦溶于 2ml 四氢呋喃中, 在冰冷却下加入 147mg 40% 偶氮二羧酸二乙酯的甲苯溶液, 将混合物在室温下搅拌 1 小时。在真空中浓缩反应溶液, 经过硅胶色谱纯化(己烷-乙酸乙酯系统), 得到 12mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 32**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

将 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(5.39g)溶于 200ml 二甲基甲酰胺中, 然后向其中加入 6.42g 碳酸铯、3.69g 2-(2'-氰基苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂己环(dioxaborane)和 949mg 四(三苯膦)钯, 将混合物在 120°C 下搅拌 1 小时。将反应溶液冷却至室温, 向其中加入水和乙酸乙酯, 分离有机层, 用水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 滤出干燥剂, 在真空中浓缩滤液, 残余物经过硅胶柱色谱纯化(己烷-

乙酸乙酯系统), 得到 4.8g 标题化合物, 为无色无定形物质。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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 (m, 1H).

ESI-Mass; 351 [M^+ + H]

通过与实施例 1 所述相同的方法合成下列化合物。

实施例 33

3-(2-吡啶基)-5-(2-氟基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ (ppm) 7.35-7.40 (1H, m), 7.49-7.64 (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).

实施例 34

3-(2-氟基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.38 (dd, 1H), 7.45-7.58 (m, 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).

实施例 35

3-(2-氟基苯基)-5-(4-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 36

3-(2-氟基苯基)-5-(2-氟基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 374 [M^+ +H]

实施例 37

3,5-二苯基-1-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 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).

实施例 38

3-苯基-5-(2-氟基苯基)-1-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6); 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).

实施例 39

3-(2-氟基苯基)-5-苯基-1-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6); 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).

实施例 40

3-(2-氟基苯基)-5-(2-氟基苯基)-1-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6); 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).

实施例 41

3-(2-氟基苯基)-1,5-二苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

ESI-Mass; 349 [M^+ + H]

实施例 42

3-(2-氟基苯基)-5-(2-甲氧基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 43

3-(2-氟基苯基)-5-(3,4-二甲氧基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 44

3-(2-氟基苯基)-5-(噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 45

3-(2-氟基苯基)-5-(2-氟苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 46

3-(2-氟基苯基)-5-(噻吩-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 47

3-(2-氟基苯基)-5-苯基-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 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).

实施例 48

3-(2-氰基苯基)-5-(3-糠基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 49

3-(2-氰基苯基)-5-(2-糠基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 50

3-(2-氰基苯基)-5-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 51

3-(2-氰基苯基)-5-(3-甲氧基吡啶-5-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 52

3-(2-氰基苯基)-5-(2-甲氧基苯基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 53

3-(2-氰基苯基)-5-[2-甲氧基-5-(2-氰基苯基)]-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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, 4H), 8.03 (d, 1H), 8.32-8.38 (m, 1H), 8.71-8.76 (m,

1H), 8.93 (brs, 1H).

实施例 54

3-(2-氟基苯基)-5-(6-甲基-2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

通过与实施例 4 所述相同的方法或者按照实施例 4 所述的方法合成下列化合物。

实施例 55

3-(2-甲氧基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 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).

实施例 56

3-(2-甲氧基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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).

实施例 57

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz); 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).

实施例 58

3-(2-甲氧基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 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).

实施例 59

3-(2-甲氧基羰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 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).

实施例 60

3-(2-甲苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz); δ (ppm) 2.24 (3H, s), 7.22-7.34 (4H, m), 7.47-7.60 (5H, 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).

实施例 61

3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 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 (1H, d), 8.58-8.61 (1H, m).

实施例 62

3-(2-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz); δ (ppm) 7.29-7.40 (2H, m), 7.50-7.63 (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).

实施例 63

3-(3-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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).

实施例 64

3-(4-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm) 7.22-7.26 (m, 1H), 7.47-7.60 (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).

实施例 65

3-(3-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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), 7.85 (m, 1H), 8.23-8.26 (m, 2H), 8.60-8.63 (m, 1H).

ESI-Mass; 359 [M^+ + H]

实施例 66

3-(4-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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), 8.21-8.25 (m, 2H), 8.62 (ddd, 1H).

ESI-Mass; 359 [M^+ + H]

实施例 67

3-(3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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-Mass; 326 [M^+ + H]

实施例 68

3-(2-氨基羧基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm) 5.46 (brs, 1H), 7.19 (ddd, 1H), 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).

实施例 69

3-(3-甲氧基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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 (ddd, 1H).

ESI-Mass; 355 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 70

3-(4-甲氧基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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), 8.59-8.60 (m, 1H).

ESI-Mass; 355 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 71

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 72

3-(3-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 73

3-(4-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 74

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 75

3-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 385 [M^+ + H]

实施例 76

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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-Mass; 344 [M^+ + H]

实施例 77

3-(4-甲氧基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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-Mass; 356 [M^+ + H]

实施例 78

3-(6-氟基-2-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 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).

实施例 79

3-(6-氟基-2-吡啶基)-5-苯基-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 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 (dd, 2H), 8.07-8.11 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.68-8.71 (dd, 1H), 8.82-8.84 (dd, 1H), 8.93-8.86 (dd, 1H).

实施例 80

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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).

实施例 81

3-(2-甲氧基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 82

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz); 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).

实施例 83

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(嘧啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 84

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲硫基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

ESI-Mass; 390 [M⁺ + H]

实施例 85

3-(2-吡啶酮-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

¹H-NMR (CDCl₃, 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-Mass; 342 [M⁺ + H]

实施例 86

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲氧基-3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

¹H-NMR (CDCl₃, 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).

实施例 87

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-苯基-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

¹H-NMR (DMSO-d₆, 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 (d, 2H), 8.06-8.10 (m, 1H), 8.16-8.28 (m, 4H), 8.66-8.70 (dd, 1H), 8.80-8.82 (d, 1H).

实施例 88

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

¹H-NMR (CDCl₃, 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).

实施例 89

3-(2-二甲氨基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

¹H-NMR (CDCl₃, 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).

ESI-Mass; 369 [M⁺ + H]

通过与实施例 7 所述相同的方法合成下列化合物。

实施例 90

3,5-二苯基-1-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 91

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 92

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 93

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 94

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 95

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 96

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 97**3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 98**3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 99**3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 100**3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 101**3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 102**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氯苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 103**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 104**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-三氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 105**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(噻吩-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 106**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-糠基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 107**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 108**3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-三氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 109**3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲氧基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 381 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 110**3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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), 8.68-8.72 (m, 1H), 8.77 (d, 1H).

实施例 111**3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(嘧啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 112**3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-[2-(吡咯烷-1-基)吡啶-5-基]-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 420 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 113**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-[2-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-5-基]-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.57 (t, 4H), 3.63 (t, 4H), 3.57 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.25-7.38 (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).

实施例 114**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-苄氧基乙氧基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 7.74-7.82 (m, 4H), 8.27 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H).

ESI-Mass; 501 [M^+ + H]

实施例 115**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-苄氧基甲基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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), 8.29 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.72 (d, 1H).

ESI-Mass; 471 [M^+ + H]

实施例 116**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-乙硫基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 117**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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, 2H).

ESI-Mass; 351 [M^+ + H]

实施例 118**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

实施例 119**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-羟基乙氧基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.04 (brs, 1H), 3.97-4.03 (m, 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-Mass; 411 [M^+ + H]

实施例 120**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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).

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

实施例 121**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-5-基]-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.37 (s, 3H), 2.54 (t, 4H), 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-Mass; 449 [M^+ + H]

实施例 122

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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), 8.29 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H).

实施例 123

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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-Mass; 369 [M^+ + H]

实施例 124

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-乙基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); 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), 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-Mass; 379 [M^+ + H]

实施例 125

3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 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).

实施例 126

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz); δ (ppm) 3.80 (3H, s), 7.12 (1H, t), 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).

通过与实施例 32 所述相同的方法合成下列化合物。

实施例 127**3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.23 (ddd, 1H), 7.36-7.50 (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-Mass; 326 [M^+ + H]

实施例 128**3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 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-Mass; 360 [M^+ + H]

实施例 129**3-(2-甲氧基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 8.58-8.60 (m, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H).

ESI-Mass; 356 [M^+ + H]

实施例 130**3-(2-甲酰基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 131

3-(2,4-二氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 394 [M^+ + H]

实施例 132

3-(2-三氟甲基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 394 [M^+ + H]

实施例 133

3-(噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 332 [M^+ + H]

实施例 134

3-(1-叔丁氧羰基吡咯-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 415 [M⁺ + H]

实施例 135

3-(2,6-二甲基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

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-Mass; 354 [M⁺ + H]

实施例 136

3-(3-乙酰氨基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

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), 7.86 (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-Mass; 383 [M⁺ + H]

实施例 137

3-(2-氰基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

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-Mass; 357 [M⁺ + H]

实施例 138

3-(2-氰基-6-甲氧基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

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 (ddd, 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 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H).

实施例 139

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 8.70-8.73 (m, 1H), 8.79 (d, 1H).

通过与实施例 15 所述相同的方法合成下列化合物。

实施例 140**3-(2-氨基羰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 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 (1H, d), 8.36 (1H, d), 8.56-8.59 (1H, m).

通过与实施例 18 所述相同的方法合成下列化合物。

实施例 141**3-(2-羟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 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 (1H, dt), 7.99 (1H, d), 8.41 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.57-8.60 (1H, m), 9.43 (1H, s).

实施例 142**3-(2-羟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 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).

实施例 143**3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

通过与实施例 19 所述相同的方法合成下列化合物。

实施例 144**3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲氨基乙氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 145**3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-二甲氨基丙氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 146**3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲氨基丙氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

通过与实施例 21 所述相同的方法合成下列化合物。

实施例 147**3-(2-羟甲基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$; 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).

实施例 148

3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-羟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 149**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-羟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

通过与实施例 22 所述相同的方法合成下列化合物。

实施例 150**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氰甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 151**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氰甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

通过与实施例 27 所述相同的方法合成下列化合物。

实施例 152**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-乙磺酰基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 443 [M^+ + H]

实施例 153**3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲磺酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 422 [M^+ + H]

通过与实施例 29 所述相同的方法合成下列化合物。

实施例 154**3-(2-二甲氨基甲基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮二盐酸盐**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 155**3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-二甲氨基甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 156**3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-二甲氨基甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 157

3-(2-氰基苯基)-5-(6-二乙氨基甲基-2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.49 (6H, t), 3.10-3.33 (4H, m), 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).

通过与实施例 31 所述相同的方法合成下列化合物。

实施例 158

3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯乙基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.18 (t, 2H), 4.33 (t, 2H), 7.19 (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).

实施例 159

3-(2-氰基苯基)-1-(2-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 0.05g 1-(2-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-3-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮、0.04g 2-(2-氰基苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂己环、0.02g 四(三苯膦)钯与 0.1g 碳酸铯在二甲基甲酰胺中的混合物在 120°C 和氮气氛围下搅拌 2 小时。将混合物用水稀释，用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、再用饱和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。在真空下浓缩溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=3:1)，得到 0.04g 白色粉末状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 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).

实施例 160

1-(2-氰基苯基)-3-(2-吡啶基)-5-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

向含有 0.26g 3-(2-吡啶基)-5-苯基-2(1H)-吡啶酮的 5ml 二甲基甲酰胺溶液加入 0.04g 氢化钠。15 分钟后，向溶液进一步加入 0.15g 2-氰苄腈和 0.10g 碘化亚铜，在 100°C 下剧烈搅拌 2 小时。将溶液冷却至室温，用水稀释，用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、再用饱和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。在真空下蒸馏除去溶剂。残余物经过硅胶色

谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1:2), 得到 0.03g 浅黄色粉末状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); 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) .

实施例 161

1-苯基-3-(1-苯基乙炔-2-基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 100mg 3-溴-1-苯基-5-(吡啶-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮、55mg 苯乙炔、1mg 碘化铜(I)和 4mg 二氯双(三苯膦)钯加入到 1.5ml 三乙胺与 1ml 二甲基甲酰胺的混合溶剂中, 在 50°C 和氮气氛下搅拌一夜。使反应混合物在乙酸乙酯和水中分层。将有机层用水洗涤, 干燥, 浓缩, 残余物经过硅胶色谱纯化(基于乙酸乙酯/己烷的溶剂), 得到 7mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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) .

实施例 162

5-(5-乙酰氧基吡啶-2-基)-3-(2-氟基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

(162a) 3-(2-氟基苯基)-1-苯基-5-(三正丁基甲锡烷基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 5.50g 5-溴-3-(2-氟基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮、45.5g 双三丁基锡和 907mg 四(三苯膦)钯加入到 60ml 二甲苯中, 将混合物在 120°C 和氮气氛下搅拌 40 分钟。反应混合物经过硅胶色谱纯化(基于乙酸乙酯/己烷的溶剂), 得到 3.42g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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) .

(162b) 5-(5-乙酰氧基吡啶-2-基)-3-(2-氟基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 3.42g 3-(2-氟基苯基)-1-苯基-5-(三正丁基甲锡烷基)-1,2-二氢吡

啉-2-酮、1.57g 5-乙酰氧基-2-氯吡啉和 352mg 四(三苯膦)钯加入到 40ml 二甲苯中, 将混合物在 120°C 和氮气氛下搅拌 8.5 小时。反应混合物经过硅胶色谱纯化(基于乙酸乙酯/己烷的溶剂), 得到 953mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 163

3-(2-氰基苯基)-5-(5-羟基吡啉-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啉-2-酮

将 953mg 5-(5-乙酰氧基吡啉-2-基)-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啉-2-酮和 192mg 碳酸钾加入到 50ml 甲醇中, 将混合物在室温下搅拌 30 分钟。向混合物进一步加入 50ml 甲醇, 在 40°C 下搅拌 15 分钟。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用硅胶过滤。在真空下浓缩滤液, 用基于乙醚/甲醇的溶剂洗涤, 得到 786mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 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).

实施例 164

3-(2-氰基苯基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啉-2-酮

将 63mg 按照《四面体》(Tetrahedron)50(1), 275, (1994)制备的 2-三丁基锡嘧啶、50mg 5-溴-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啉-2-酮和 5mg 四(三苯膦)钯加入到 2ml 二甲苯中, 将混合物在 120°C 和氮气氛下搅拌一夜。反应混合物经过硅胶色谱纯化(基于乙酸乙酯/己烷的溶剂), 得到 10mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 165

3-(2-羟基吡啉-6-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啉-2-酮

将 20mg 3-(2-甲氧基吡啉-6-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啉

-2-酮加入到 3ml 5N 盐酸中。将混合物加热回流 3 小时，向其中加入 0.5ml 浓盐酸，进一步搅拌 1 小时。在真空下浓缩反应混合物，用乙醚洗涤，定量得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); 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).

实施例 166

1-(2-氨基苯并噻唑-6-基)-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 150mg 1-(3-氨基苯基)-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮和 63mg 硫氰酸铵加入到 2ml 乙酸中。将混合物在室温下搅拌 1 小时，向其中加入 0.022ml 溴，进一步搅拌 1 小时。使反应混合物分配在乙酸乙酯和水层中，用 20%碳酸钾水溶液中和。将有机层用水洗涤，干燥，浓缩，残余物经过硅胶色谱纯化(基于乙酸乙酯/己烷的溶剂)，得到 58mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 167

1,3-二苯基-4-甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

按照参考例 4、5 和 6 和实施例 32 的方法，从 2,5-二溴-4-甲基吡啶得到标题化合物，产率 27%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 168

1-苯基-3-[N-(N'-苯基亚脒基)]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 50mg 3-溴-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮和 25mg 异氰酸苯基酯溶于 1ml 四氢呋喃，将溶液在室温下搅拌 2 小时，在 60°C 下搅拌 2 小时。使反应溶液冷却至室温，向其中加入二乙醚。过滤分离所得晶体，得到 30mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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 s, 1H), 9.00 (d, 1H).

实施例 169

3-苯甲酰氨基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 30mg 3-氨基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 1ml 二氯甲烷和 1ml 吡啶, 在冰冷却下向其中加入 19mg 苯甲酰氯, 将混合物在室温下搅拌一夜。浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 经过 NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯)。浓缩溶剂, 所得粗晶体用乙酸乙酯/己烷洗涤, 得到 35mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 170

3-苄氨基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 40mg 3-氨基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮和 10mg 氢氧化钠加入到 1ml 甲苯中, 在 70°C 下向其中滴加 30mg 苄基氯。将混合物搅拌 30 分钟, 加热回流 1 小时。使反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 经过 NH 硅胶色谱纯化(基于乙酸乙酯/己烷的溶剂), 得到 13mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 171

3-(2-氰基苯基)-1-环戊基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

通过常规方法将 2.00g 3-溴-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮原料用 5.94g 溴环戊烷和 5.50g 碳酸钾 N-烷基化, 得到 506mg 3-溴-1-环戊

基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮，将其中 150mg 按照实施例 32 方法处理，得到 120mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.73-2.02 (m, 6H), 2.23-2.35 (m, 2H), 5.37 (quintet, 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).

实施例 172

1-{3-[1-(苄氧羰基)哌啶-4-基氧基]苯基}-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

按照实施例 18 方法从 1.02g 按照参考例 6 方法合成的 3-溴-1-(3-甲氧基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮得到 0.99g 3-溴-1-(3-羟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮。将其溶于 30ml 四氢呋喃和 10ml N,N-二甲基甲酰胺，向其中加入 1.52g 三苯膦和 1.36g N-苄氧羰基-4-哌啶醇，在冰冷却下进一步滴加 2.52g 40% 偶氮二羧酸二乙酯的甲苯溶液，将混合物在室温下搅拌一夜。在真空下浓缩反应溶液，经过硅胶色谱纯化(基于乙酸乙酯/己烷的溶剂)，得到 0.98g 1-{3-[N-(苄氧羰基)哌啶-4-基氧基]苯基}-3-溴-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮，按照实施例 32 方法从其得到 0.85g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 173

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基 1-氧化物)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 1.00g 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 30ml 氯仿，向其中加入 0.99g 60% 间氯过苯甲酸，将混合物在室温下搅拌 2 小时。向混合物加入另外 1.00g 60% 间-氯过苯甲酸，将混合物搅拌 3 小时。向反应溶液加入 50ml 1N 氢氧化钠水溶液，用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，在真空下蒸

馏除去溶剂。残余物从乙酸乙酯/二乙醚中重结晶,得到 0.46g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 174

3-苯氨基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 53mg 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮和 23mg 苯胺溶于 10ml 甲苯,向其中加入 2mg 乙酸钼、7mg 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁和 23mg 叔丁醇钠,将混合物在 110°C 下搅拌一夜。将反应溶液冷却至室温,用硅胶过滤,用乙醚洗涤,在真空下蒸馏滤液,除去溶剂。残余物经过硅胶色谱纯化(NH 二氧化硅)(基于己烷/乙酸乙酯的溶剂),得到 47mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.06 (tt, 1H), 7.15-7.19 (m, 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-Mass; 340 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 175

3-苯氧基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 100mg 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮和 58mg 苯酚溶于 10ml 二甲基甲酰胺,向其中加入 84mg 碳酸钾和 6mg 碘化铜,将混合物在 150°C 下搅拌 5 小时。将反应溶液冷却至室温,向其中加入氨水,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,在真空下蒸馏除去溶剂。残余物经过硅胶色谱纯化(基于己烷/乙酸乙酯的溶剂),得到 66mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 8.03-8.04 (m, 1H), 8.54-8.57 (m, 1H).

ESI-Mass; 341 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 176

3-(1-金刚烷氨基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 27mg 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮和 130mg 1-金刚烷胺溶于 10ml 二甲基甲酰胺。向混合物加入 20mg 氢化钠，然后在 130°C 和氮气氛下搅拌。反应溶液冷却至室温后，向其中加入饱和氯化铵水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 3mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 398 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 177

3-[4-(2-氟基苯基)哌嗪-1-基]-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 29mg 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 200mg 1-(2-氟基苯基)哌嗪，然后在 130°C 下加热 72 小时。反应溶液冷却至室温后，向其中加入水，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 8mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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 (m, 2H).

ESI-Mass; 434 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 178

3-(1-金刚烷基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 40mg 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 10ml 四氢呋喃。向混合物加入 5mg [1,1-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钨(II)和 1.2mg 碘化铜(I)。将混合物在室温和氮气氛下搅拌过夜，同时向其中滴加 0.4ml 溴化 1-金刚烷基锌(0.5M 四氢呋喃溶液)。在氮气氛下搅拌过夜后，向其中加入氨水，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 12mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 383 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 179

3-(1,1-二氯己基-1-羟甲基)-5-(2-吡啶基)-1-苄基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 13mg 3-甲氧羰基-5-(2-吡啶基)-1-苄基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 20ml 四氢呋喃, 然后在氮气氛、冰冷却和搅拌下滴加 0.05ml 氯化环己基镁(2.0M 二乙醚溶液)。将混合物搅拌 3 小时, 同时加热至室温, 向其中加入饱和氯化铵水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统), 得到 8mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 0.89-1.84(m, 20H), 2.72-2.90(m, 2H), 7.12-7.06(m, 1H), 7.25-7.49(m, 8H), 7.59-7.68(m, 1H), 8.50-8.54(m, 1H).

ESI-Mass; 443 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 180

3-(2-氟基苄基)-5-(2-吡啶基)-1-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 718mg 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 40ml 乙腈。向其中加入 383mg 苄基溴, 然后在 70°C 下搅拌过夜。进一步向其中加入 383mg 苄基溴, 然后在 70°C 下搅拌 2 夜。冷却至室温后, 蒸发混合物。将残余物溶于 30ml 甲醇, 然后在搅拌下冷却至 0°C。向其中加入 265mg 硼氢化钠, 然后在从 0°C 加热至室温下搅拌过夜。向其中加入水, 蒸发溶剂, 残余物然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统), 得到 550mg 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮。将 270mg 产物溶于 20ml 二甲基甲酰胺中。向其中加入 179mg 2-(2-氟基苄基)-1,3,2-二氧杂硼杂己环、313mg 碳酸铯和 15mg 四(三苯膦)钼, 然后在 120°C 下

搅拌 1 小时。冷却至室温后，向其中加入水，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，经硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 174mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.40(m, 2H), 2.70(t, 2H), 3.43(d, 2H), 3.68(s, 2H), 6.05(t, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.24(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).

实施例 181

3-(2-氰基苯基)-5-苯氨基羰基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 41mg 通过水解 3-(2-氰基苯基)-5-(甲氧羰基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的酯基所得羧酸酯溶于 5ml 二氯甲烷。在冰冷却下，向其中滴加 25mg 草酰氯的二氯甲烷溶液，向其中加入催化量的二甲基甲酰胺，然后在室温和氮气氛下搅拌 1 小时。蒸发反应溶液，将残余物溶于二氯甲烷。在冰冷却下将溶液滴加到 13mg 苯胺与 0.03ml 三乙胺的二氯甲烷溶液中。加热至室温后，将其在氮气氛下搅拌 3 小时。在冰冷却下，将混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，然后经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 11mg 标题化合物，为白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 182

3-(2-氰基苯基)-5-(1-苯基苯并咪唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 24mg 通过水解 3-(2-氰基苯基)-5-(甲氧羰基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的酯基所得羧酸酯溶于 20ml 二氯甲烷。在冰冷却下，向其中滴加 16mg 草酰氯的二氯甲烷溶液，向其中加入催化量的二甲基甲酰胺，然后在室温和氮气氛下搅拌 1 小时。蒸发反应溶液，将残余物溶于二氯甲烷。在冰冷却下将溶液滴加到 21mg N-苯基-1,2-苯二胺的二氯甲烷溶液中。将混合物加热至室温，然后在氮气氛下搅拌过夜。蒸

发二氯甲烷，加入 10ml 乙酸，将混合物在 100°C 下搅拌 5 小时。冷却至室温后，蒸发乙酸。在冰冷却下，将残余物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 18mg 标题化合物，为白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

ESI-Mass; 465 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 183

3-(2-氯苯基)-5-(2-苯并噻唑基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 19mg 通过水解 3-(2-氯苯基)-5-(甲氧羰基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮(按照参考例 3 方法从 3-溴-5-(甲氧羰基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮和 2-氯苯基硼酸合成)的酯基所得羧酸酯溶于 20ml 二氯甲烷。在冰冷却下，向其中滴加 11mg 草酰氯的二氯甲烷溶液，向其中加入催化量的二甲基甲酰胺，然后在室温和氮气氛下搅拌 1 小时。蒸发反应溶液，将残余物溶于二氯甲烷。在冰冷却下将溶液滴加到 22mg 2-氨基苯硫酚的二氯甲烷溶液中。加热至室温后，蒸发二氯甲烷。向残余物加入 1ml 多磷酸，然后在 180°C 下搅拌过夜。冷却至室温后，在冰冷却下将反应混合物用 1N 氢氧化钠水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液中和，用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 4mg 标题化合物，为白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (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), 8.00(d, 1H), 8.14(d, 1H), 8.42(d, 1H).

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

实施例 184

3-(2-氯苯基)-5-(2-苯并噻唑基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 19mg 通过水解 3-(2-氯苯基)-5-(甲氧羰基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮(按照参考例 3 方法从 3-溴-5-(甲氧羰基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮和 2-氯苯基硼酸合成)的酯基所得羧酸酯溶于 20ml 二氯甲烷。在冰冷却下,向其中滴加 11mg 草酰氯的二氯甲烷溶液,向其中加入催化量的二甲基甲酰胺,然后在室温和氮气氛下搅拌 1 小时。蒸发反应溶液,将残余物溶于二氯甲烷。在冰冷却下将溶液滴加到 19mg 2-氨基苯酚的二氯甲烷溶液中。加热至室温后,蒸发二氯甲烷。向残余物加入 1ml 多磷酸,然后在 180°C 下搅拌过夜。冷却至室温后,在冰冷却下将反应混合物用 1N 氢氧化钠水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液中中和。混合物用乙酸乙酯萃取,所得有机层用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂,残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统),得到 3mg 标题化合物,为白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

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

实施例 185

3-(2-氯苯基)-5-苯氧基甲基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 24mg 3-(2-氯苯基)-5-羟甲基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 10ml 四氢呋喃。向其中加入 9.4mg 苯酚、33mg 三苯膦聚合物(3mmol/g 树脂)和 17mg 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺),然后在 60°C 下搅拌过夜。进一步加入 50mg 三苯膦聚合物(3mmol/g 树脂)和 30mg 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺),然后在 60°C 下搅拌过夜。冷却至室温后,向其中加入乙酸乙酯,通过硅藻土过滤除去三苯膦聚合物。滤液用水和 1N 氢氧化钠水溶液洗涤。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂,残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统),得到 12mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 388 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 186

3-(2-氰基苯基)-5-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 99mg 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 10ml 乙腈。向其中加入 2ml 苯磺酸甲酯，然后在 100°C 下搅拌 2 夜。冷却至室温后，蒸发溶剂。将残余物溶于 10ml 甲醇，然后在搅拌下冷却至 0°C。加入 5 次硼氢化钠，间隔 5 小时，每次 1g，然后在 0°C 下进一步搅拌过夜。然后蒸发溶剂，向残余物加入饱和氯化铵水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 107mg 3-溴-5-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮。将产物溶于 10ml 二甲基甲酰胺。向其中加入 81mg 2-(2-氰基苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂己环、142mg 碳酸铯和 7mg 四(三苯膦)钯，然后在 140°C 下搅拌 2 小时。冷却至室温后，向其中加入水，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 41mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 187

3-(2-吡啶基乙烯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 23mg 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 20ml 乙腈。向混合物加入 0.2mg 乙酸钯、4.3mg 三邻甲苯膦和 0.04ml 三乙胺，然后在 110°C 和氮气氛下搅拌过夜。向混合物加入 9.2mg 2-乙烯基吡啶，然后在 110°C 和氮气氛下搅拌 5 小时。冷却至室温后，将反应混合物倒入水中，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 2mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

ESI-Mass; 352 [M^+H]

实施例 188

3-(4-氯苯硫基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 25mg 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 20ml 二甲基甲酰胺。向混合物加入 3mg 氢氧化钠和 2mg 碘化铜，然后在 150°C 和氮气氛下搅拌过夜。冷却至室温后，将反应混合物倒入水中。向其中加入氨水，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 8mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

ESI-Mass; 391 [M^+H]

实施例 189

3-(2-氯苯基)-5-环己基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 30mg 按照参考例 3 方法从 5-溴-1-苯基-3-碘-1,2-二氢吡啶-2-酮和 2-氯苯基硼酸合成的 5-溴-3-(2-氯苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 20ml 四氢呋喃，然后加入 1mg [1,3-双(二苯膦基)丙烷]氯化镍(II)。在氮气氛下搅拌，向其中滴加 0.1ml 氯化环己基镁(2.0M 乙醚溶液)。在室温和氮气氛下搅拌过夜后，将混合物加热回流 1 小时。冷却至室温后，向其中加入饱和氯化铵水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(氯仿/甲醇系统)，得到 6mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.15-1.47 (m, 5H), 1.53-1.93 (m, 5H), 2.35 (m, 1H), 6.99-7.34 (m, 3H), 7.36-7.60 (m, 8H).

ESI-Mass; 364 [M⁺+H]

实施例 190

3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 25mg 按照常规方法去保护 3-甲氧羰基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的酯基所得羧酸酯溶于 20ml 二氯甲烷。在冰冷却下，向其中滴加 16mg 草酰氯的二氯甲烷溶液和催化量的二甲基甲酰胺，然后在室温和氮气氛下搅拌 1 小时。蒸发反应溶液，向残余物加入二氯甲烷。在冰冷却下将溶液滴加到 17mg 邻苯二胺的二氯甲烷溶液中。加热至室温后，将混合物在氮气氛下搅拌过夜。蒸发二氯甲烷，然后加入甲醇，加热回流 5 小时。冷却至室温后，将反应混合物倒入冰冷却的饱和碳酸氢钠水溶液中，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 1.3mg 标题化合物，为白色晶体。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.10-7.94 (m, 13H), 8.57 (d, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.43 (d, 1H).

ESI-Mass; 365 [M⁺+H]

实施例 191

3-(2-吡啶酮-1-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 40mg 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮和 23mg 2-羟基吡啶溶于 10ml 二甲基甲酰胺。向其中加入 34mg 碳酸钾和 3mg 碘化铜，然后在 140°C 下搅拌过夜。冷却反应混合物至室温后，向其中加入氨水，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，经硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(NH 二氧化硅)(氯仿/甲醇系统)，得到 10mg 标题化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); 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).

实施例 192

3-环己基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 34mg 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 10ml 四

氢吡喃，然后加入 1mg [1,3-双(二苯膦基)丙烷]氯化镍(II)。在氮气氛下搅拌，向其中滴加 0.1ml 氯化环己基镁(2.0M 乙醚溶液)。将混合物在室温和氮气氛下搅拌 1 小时，然后加热回流 72 小时。冷却至室温后，向其中加入水，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(氯仿/甲醇系统)，得到 5mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 193

3-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 53mg 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于含有 20%水的 10ml 乙醇。向其中加入 19mg 盐酸羟胺和 17mg 乙酸钠，然后加热回流 24 小时。进一步向其中加入 19mg 盐酸羟胺和 17mg 乙酸钠，然后加热回流 36 小时。冷却至室温后，蒸发混合物，所得晶体用水洗涤，干燥，过滤收集 50mg 偕胺肟化合物。将 20mg 产物溶于 4ml 甲苯。向其中加入 16mg 乙酸酐，然后加热回流 96 小时。冷却至室温后，在冰冷却下将混合物用碳酸钾中和。用乙酸乙酯萃取后，萃取液连续用水和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 4mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 410 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

通过类似于或者按照实施例 1 的方法合成下列化合物。

实施例 194

3-(2-氟基苯基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 4.01(s, 3H), 7.46-7.56(m, 8H),
7.62-7.68(m, 3H), 7.78-7.81(m, 2H).

实施例 195

3-(2-氰基苯基)-5-(6-甲基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; 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).

实施例 196

3-(2-氰基苯基)-5-(5-甲基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; 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).

实施例 197

3-(2-氰基苯基)-5-(4-甲基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; 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),
8.41-8.42(m, 1H).

实施例 198

3-(2-氰基苯基)-5-(3-羟基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; 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).

实施例 199

3-(2-氰基苯基)-1-苯基-5-(2-吡嗪基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; 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).

实施例 200

3-(2-氰基苯基)-5-(2-甲氧基吡啶-5-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.69(s, 3H), 6.67(d, 1H),
7.18(d, 1H), 7.44-7.66(m, 8H), 7.78-7.81(m, 2H), 8.27(d, 1H),

8.34 (d, 1H) .

实施例 201

3-(2-氟基苯基)-1-苯基-5-(2-噻唑基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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) .

实施例 202

3-(2-氟基苯基)-1-苯基-5-(4-噻啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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),
9.16(d, 1H) .

实施例 203

3-(2-氟基苯基)-1-苯基-5-(5-噻啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.47-7.58(m, 6H), 7.66(dt, 1H),
7.75(d, 1H), 7.78-7.81(m, 2H), 7.92(d, 1H), 8.92(s, 2H),
9.22(s, 1H) .

实施例 204

3-(2-氟基苯基)-1-苯基-5-(3-哒嗪基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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) .

实施例 205

3-(2-氟基苯基)-1-苯基-5-(4-哒嗪基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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) .

实施例 206

3-(2-氟基苯基)-5-(2-甲氧基吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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) .

实施例 207**3-(2-氰基苯基)-1-苯基-5-(噻唑-4-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 208**3-(2-氰基苯基)-5-(3-氧代-1-环己烯-1-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 209**3-(2-氰基苯基)-5-(5,6-二氢-1,4-二噁烯-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

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

实施例 210**3-(2-氰基苯基)-5-(1-萘基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 400 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 211**3-(2-氰基苯基)-5-(2-萘基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 400 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 212**3-(2-氰基苯基)-5-(8-喹啉基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.43-7.50(m, 3H), 7.60-7.69(m, 2H), 7.77(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-Mass; 401 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 213

3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 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-Mass; 351 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 214

5-[(1-苯磺酰基)吡啶-2-基]-3-(2-氰基苯基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 529 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

通过类似于或者按照实施例 2 的方法合成下列化合物。

实施例 215

1-(4-氨基苯基)-3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.86(brs, 1H), 6.76(td, 2H), 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).

实施例 216

5-(3-氨基吡啶-2-基)-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 8.15 (dd, 1H).

实施例 217

5-(5-氨基吡啶-2-基)-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 218

1-(3-氨基苯基)-3-(2-氰基苯基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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, 3H), 8.75 (d, 1H).

实施例 219

3-(2-氨基苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 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).

实施例 220

3-(3-氨基苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.70 (br s, 2H), 6.68-6.72 (m, 1H), 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).

实施例 221

3-(4-氨基苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.77 (br s, 2H), 6.70-6.76 (m, 2H), 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).

实施例 222

3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氨基亚苄-4-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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),
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-Mas: 379 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

通过类似于或者按照实施例 3 的方法合成下列化合物。

实施例 223**3-苯磺酰氨基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22(ddd, 1H), 7.31-7.33(m, 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).

实施例 224**3-(2-氰基苯基)-5-苯磺酰氨基-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 225**3-(2-氰基苯基)-5-[(3-甲磺酰氨基)吡啶-2-基]-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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),
8.20(d, 1H), 8.77(dd, 1H).

实施例 226**3-[2-(甲磺酰氨基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 227**3-[4-(甲磺酰氨基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 228

3-[3-(甲磺酰氨基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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), 8.26(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

通过类似于或者按照实施例 11 的方法合成下列化合物。

实施例 229

5-[(6-乙酰氨基)吡啶-2-基]-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.22(s, 3H), 7.33(ddd, 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).

实施例 230

3-[2-(乙酰氨基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 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).

实施例 231

3-[2-(二乙酰氨基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 232

3-[3-(乙酰氨基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 233

3-[4-(乙酰氨基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

通过类似于或者按照实施例 12 的方法合成下列化合物。

实施例 234

3-(4-二甲氨基苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 7.76-7.81 (m, 2H), 8.14-8.17 (m, 2H), 8.58-8.61 (m, 1H).

通过类似于或者按照实施例 15 的方法合成下列化合物。

实施例 235

5-[(6-氨基羰基)吡啶-2-基]-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.46-7.60 (m, 6H), 7.64 (dt, 1H), 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).

通过类似于或者按照实施例 16, 途径 1 的方法合成下列化合物。

实施例 236

3-(2-氰基苯基)-5-(2-氰基吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.46-7.57 (m, 6H), 7.60 (dd, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.79-7.83 (m, 3H), 7.89 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.41 (d, 1H).

实施例 237

3-(3-羟基苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 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).

实施例 238**3-(4-羟基苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; 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) .

通过与实施例 19 相同的方法合成下列化合物。

实施例 239**3-(2-氰基苯基)-1-[3-(二甲氨基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; 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) .

实施例 240**3-(2-氰基苯基)-1-[3-(哌啶子基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; 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) .

实施例 241**3-(2-氰基苯基)-1-[3-(吡咯烷基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.76-1.86 (m, 4H) , 2.57-
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) .

实施例 242**3-(2-氰基苯基)-1-[3-(二异丙氨基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢**

吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.03(d,12H), 2.83(t,2H), 3.04(heptet,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), 7.59-7.66(m,2H), 7.72-7.82(m,3H), 8.29-8.32(m,2H), 8.58-8.61(m,1H).

实施例 243**3-(2-氟基苯基)-1-[3-(二甲氨基丙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 244**3-(2-氟基苯基)-1-[3-(哌啶子基丙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.37-1.50(m,2H), 1.53-1.64(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).

实施例 245**3-(2-氟基苯基)-1-[3-(吗啉代乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 246

3-(2-氟基苯基)-1-[3-(二乙氧基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 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).

实施例 247

3-[3-(二甲氨基乙氧基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 248

3-[4-(二甲氨基乙氧基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.35(s, 6H), 2.76(t, 2H), 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).

实施例 249

3-(2-氟基苯基)-1-[3-(4-哌啶子基丁-1-氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 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).

通过类似于或者按照实施例 29 的方法合成下列化合物。

实施例 250

3-(2-氟基苯基)-1-[3-(吡咯烷基甲基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 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).

实施例 251

1-{3-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]苯基}-3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

通过类似于或者按照实施例 32 的方法合成下列化合物。

实施例 252

3-(2-氰基苯基)-1-(4-硝基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.24-7.30(m, 1H), 7.47-7.52(m, 1H), 7.61-7.82(m, 7H), 8.31(dd, 1H), 8.42(d, 1H), 8.60-8.63(m, 1H).

实施例 253

1-苯基-3-(2-吡嗪基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.21-7.25(m, 1H), 7.49-7.59(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).

实施例 254

1-苯基-3-(2-噻啶基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.20(ddd, 1H), 7.25(t, 1H), 7.44-7.54(m, 4H), 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).

实施例 255

1-苯基-5-(2-吡啶基)-3-(2-噻唑基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22-7.26(m, 1H), 7.48-7.57(m, 6H), 7.78-7.80(m, 1H), 8.00(dd, 1H), 8.52(dd, 1H),

8.59-8.61 (m, 1H), 9.29 (d, 1H).

实施例 256

1-苯基-3-(4-嘧啶基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 257

1-苯基-3-(5-嘧啶基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 258

1-苯基-3-(3-哒嗪基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22-7.25 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 6H), 8.55 (d, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.78 (dd, 1H), 9.14 (dd, 1H), 9.34 (d, 1H).

实施例 259

1-苯基-3-(4-哒嗪基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 260

3-(2-甲氧基吡啶-6-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.07 (s, 3H), 6.73 (dd, 1H), 7.46-7.56 (m, 5H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.78 (ddd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.66 (ddd, 1H), 9.21 (d, 1H).

实施例 261

3-(2-氰基苯基)-1-(3-吡啶基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 262

3-(2-氟吡啶-3-基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 263

3-(2-氟吡啶-3-基)-1-(3-吡啶基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 264

3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.17 (t, 1H), 7.47-7.56 (m, 6H),
8.14 (dd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.85 (d, 1H).

实施例 265

3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-(3-吡啶基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 266

3-(2-氟基苯基)-1-(3-硝基苯基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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),
8.73-8.77 (m, 4H).

实施例 267

1-苯基-5-(2-吡啶基)-3-(噻唑-4-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.24-7.28 (m, 1H), 7.48-7.58 (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).

实施例 268**3-(3-氧代-1-环己烯-1-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 269**3-(5,6-二氢-1,4-二噁烯-2-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.18-4.20 (m, 2H), 4.30-4.32 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H), 7.41-7.54 (m, 5H), 7.63 (td, 1H), 7.73 (dt, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.58 (ddd, 1H).

实施例 270**3-(2-硝基苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22 (ddd, 1H), 7.40-7.61 (m, 8H), 7.68 (ddd, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.22-8.25 (m, 2H), 8.60-8.63 (m, 1H).

实施例 271**3-(4-联苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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), 7.90-7.95 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.60-8.64 (m, 1H).

实施例 272**3-(2-乙酰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 273**3-(3-硝基苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 274**1-苯基-3-(4-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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, 1H), 8.66(dd, 2H).

实施例 275**3-(4-硝基苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 276**1-[3-(苄氧基)苯基]-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 277**1-(3-乙酰基苯基)-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 278**3-[4-(叔丁氨基磺酰基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 279**3-(1-萘基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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).

ESI-Mass; 376 [M⁺+H]

实施例 280

3-(1-萘基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); 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-Mass; 375 [M⁺+H]

实施例 281

3-(8-喹啉基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); 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-Mass; 377 [M⁺+H]

实施例 282

3-(8-喹啉基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

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-Mass; 376 [M⁺+H]

实施例 283

3-(2-萘基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

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-Mass; 376 [M⁺+H]

实施例 284**3-(2-萘基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 285**3-(2-吡咯烷基吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 396 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 286**3-(2-甲酰基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 359 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 287**3-(2-氯吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 360 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 288**3-(2-氟吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 289**3-(2-乙硫基吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 386 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

实施例 290**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-萘基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 400 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

实施例 291**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(1-萘基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 400 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

实施例 292**3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(8-喹啉基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 293**3-[(1-苯磺酰基)吡啶-2-基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 294

3-(2-氰基吡啶-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 352 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 295

3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(吡咯-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

通过类似于或者按照实施例 162 的方法合成下列化合物。

实施例 296

3-(2-氰基苯基)-5-(3-硝基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 297

3-(2-氰基苯基)-5-[2-(2,6-二甲基吡咯-1-基)吡啶-6-基]-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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),
7.78-7.80 (m, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.40 (d, 1H).

实施例 298

5-(2-氰基吡啶-6-基)-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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, 1H), 8.24(d, 1H), 8.26(d, 1H).

实施例 299

3-(2-氟基苯基)-5-(5-硝基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 300

5-(2-溴吡啶-6-基)-3-(2-氟基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 301

3-(2-氟基苯基)-1-苯基-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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, 1H), 7.97(ddd, 1H), 8.33(d, 1H), 8.44(d, 1H), 8.83-8.84(m, 1H).

实施例 302

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吗啉代吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.55(t, 2H), 3.83(t, 2H), 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).

实施例 303

3-(2-氟基苯基)-5-(2-甲氧羰基吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

通过类似于或者按照实施例 164 的方法合成下列化合物。

实施例 304

5-[4-(叔丁氨基磺酰基)苯基]-3-(2-氟基苯基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡

啉-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

通过类似于或者按照实施例 167 的方法合成下列化合物。

实施例 305**3-(2-氰基苯基)-4-甲基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啉-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

通过类似于或者按照实施例 168 的方法合成下列化合物。

实施例 306**1-苯基-3-[N-(N'-苯硫基亚脲基)]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啉-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 307**3-(2-氰基苯基)-1-苯基-5-[N-(N'-苯基亚脲基)]-1,2-二氢吡啉-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 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).

实施例 308**3-{4-[N-(N'-丁基亚脲基)苯基]}-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啉-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 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).

通过类似于或者按照实施例 169 的方法合成下列化合物。

实施例 309**3-(2-氰基苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶羰基)氨基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.42-7.54 (m, 7H), 7.63 (ddd, 1H), 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).

实施例 310**1-苯基-3-[2-(1-吡咯烷基)乙酰氨基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 311**1-苯基-3-{3-[1-(4-苯基哌嗪基)]丙酰氨基}-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.66 (t, 2H), 2.69-2.76 (m, 4H), 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).

实施例 312**3-(3-吡咯烷基丙酰基)氨基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 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).

通过类似于或者按照实施例 170 的方法合成下列化合物。

实施例 313**5-苄氨基-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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) .

实施例 314

3-二苄氨基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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) .

实施例 315

3-(2-氟基苯基)-1-(3-羟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 52mg 1-[3-(苄氧基)苯基]-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮和 20mg 5%钨-碳加入到 3ml 甲醇中, 然后在室温和氢气氛下搅拌过夜。滤出所得不溶物后, 蒸发滤液。残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷系统), 得到 26mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (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),
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) .

通过类似于或者按照实施例 170 的方法合成下列化合物。

实施例 316

1-苄氧基甲基-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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) .

实施例 317

3-(2-氟基苯基)-1-环戊基甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.32-1.42 (m, 2H), 1.55-
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) .

实施例 318

1-[1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基]甲基-3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 3.90-4.25 (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).

实施例 319

1-[1-(苄氧羰基)哌啶-4-基]甲基-3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 7.28-7.38 (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).

通过类似于或者按照实施例 174 的方法合成下列化合物。

实施例 320

3-(吡咯-1-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.33 (t, 2H), 7.22 (ddd, 1H), 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-Mass; 314 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

实施例 321

3-(2-氰基苯氨基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.06 (ddd, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.41-7.65 (m, 9H), 7.71 (td, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.60 (ddd, 1H).

ESI-Mass; 365 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

实施例 322

3-(2-吡啶氨基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 341 [M^+H]

实施例 323

3-(1-异喹啉氨基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.15-7.24(m, 3H), 7.46-7.59(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-Mass; 391 [M^+H]

实施例 324

3-(1-吲唑基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 365 [M^+H]

实施例 325

3-(9-呋唑基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.22-7.29(m, 4H), 7.35-7.63(m, 9H), 7.52-7.57(m, 1H), 8.12(dd, 2H), 8.43(dd, 1H), 8.46(dd, 1H), 8.61(ddd, 1H).

实施例 326

3-(吲哚-1-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 364 [M^+H]

实施例 327

3-(2-甲基-5-苯基吡咯-1-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 25mg 3-氨基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 10ml

甲苯。向混合物加入 20mg 1-苯基-1,4-戊二酮和 0.2mg 对-甲苯磺酸酯(水合物), 然后加热回流 1 小时。冷却至室温后, 将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统), 得到 12mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (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, 1H), 8.31(d, 1H), 8.53(ddd, 1H).

通过类似于或者按照实施例 327 的方法合成下列化合物。

实施例 328

3-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.16(s, 6H), 5.92(s, 2H), 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).

实施例 329

3-(2-氰基苯基)-1-(吡啶-4-基)甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

利用常规方式, 使用 10%钨-碳催化氢化 590mg 1-[1-(苄氧羰基)吡啶-4-基]甲基-3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮, 得到标题化合物(382mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

通过类似于或者按照实施例 329 的方法合成下列化合物。

实施例 330

3-(2-氰基苯基)-1-[3-(4-吡啶氧基)]苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 331

1-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)甲基-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 30mg 3-(2-氟基苯基)-1-(哌啶-4-基)甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 2ml 氯仿。在冰冷却下，向其中加入 0.04ml 三乙胺和 19mg 苯甲酰氯，然后在室温下搅拌 2 小时。反应溶液用氯仿稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥，然后蒸发，残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷)，得到 25mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

通过类似于或者按照实施例 331 的方法合成下列化合物。

实施例 332

1-(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 333

1-[3-(N-乙酰基哌啶-4-基氧基)苯基]-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-

二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 334

1-[3-(N-苯甲酰基哌啶-4-基氧基)苯基]-3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.72-7.80 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.58-8.62 (m, 1H).

实施例 335

1-[1-(苯磺酰基)哌啶-4-基]甲基-3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 30mg 3-(2-氰基苯基)-1-(哌啶-4-基)甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 2ml 氯仿。在冰冷却下，向其中加入 0.04ml 三乙胺和 23mg 苯磺酰氯，然后在室温下搅拌 2 小时。反应溶液用氯仿稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥，然后蒸发，残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷)，得到 30mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 3.80-3.88 (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).

通过类似于或者按照实施例 335 的方法合成下列化合物。

实施例 336

3-(2-氟基苯基)-1-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 7.73-7.82 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.59-8.64 (m, 1H).

实施例 337

1-{3-[1-(苯磺酰基)哌啶-4-基氧基]苯基}-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.90-2.10 (m, 4H), 3.10-3.23 (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).

实施例 338

3-(2-氟基苯基)-1-{3-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基氧基]苯基}-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 7.08-7.13 (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).

实施例 339

3-(2-氟基苯基)-1-(1-苄基哌啶-4-基)甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 80mg 3-(2-氟基苯基)-1-(哌啶-4-基)甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 2ml 氯仿。向混合物加入 73mg 苯甲醛、97mg 三乙酰氧基硼氢化钠和 41mg 乙酸，然后在室温下搅拌 4 小时。反应溶液用氯仿稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥。

然后蒸发混合物，残余物经过 NH 硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 80mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.44 (ddd, 2H), 1.68-1.76 (m, 2H), 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).

通过类似于或者按照实施例 339 的方法合成下列化合物。

实施例 340

3-(2-氰基苯基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 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).

实施例 341

1-[3-(N-甲基哌啶-4-基氧基)苯基]-3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 7.19-7.24 (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).

实施例 342

1-[3-(N-苄基哌啶-4-基氧基)苯基]-3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 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, 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).

实施例 343

3-(4-氯磺酰苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 80mg 3-[4-(叔丁氨基磺酰基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 3ml 三氟乙酸, 然后加热回流 1 小时。使其冷却至室温, 反应混合物然后用乙酸乙酯/四氢呋喃稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 然后蒸发。所得粗晶体用乙酸乙酯洗涤, 得到 60mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); 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),
8.48 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H).

通过类似于或者按照实施例 181 的方法合成下列化合物。

实施例 344

3-环己氨基羧基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.12-2.10 (m, 10H), 3.97-
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-Mass; 374 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 345

3-(2-氟基苯基)-5-(1-金刚烷氨基羧基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 7.74-7.78 (m, 2H),
7.88 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

实施例 346

3-(1-金刚烷氨基羧基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.50-1.72 (m, 12H), 1.99-2.15 (m, 3H),
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).

实施例 347

3-{1-[4-(2-氯苯基)哌嗪基]羰基}-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.12-3.31 (m, 4H), 3.59-3.79 (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-Mass; 462 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 348

3-[(2-苯胍基)羰基]-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 9.16 (d, 1H), 11.23 (d, 1H).

ESI-Mass; 383 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 349

3-苯氧基羰基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 350

(350A) 3-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯亚磺酰基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

(350B) 3-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯磺酰基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 38mg 3-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯硫基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 10ml 二氯甲烷。在冰冷却下，向其中加入 15.4mg 间-氯过苯甲酸，然后在相同温度下搅拌 1 小时。进一步向其中加入 10mg 间-氯过苯甲酸，然后在冰冷却下搅拌 2 小时。混合物然后用 30ml 乙酸乙酯稀释，用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤。有机层用盐水洗涤，然后经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 9mg 3-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯亚磺酰基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮和 6mg 3-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯磺酰基)-1-(3-吡啶

基)-1,2-二氢吡啶-2-酮, 为标题化合物。

(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-Mass; 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-Mass; 457 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

通过类似于或者按照实施例 182 的方法合成下列化合物。

实施例 351

3-(2-氰基苯基)-5-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 403 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

实施例 352

3-(2-氰基苯基)-5-(4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 403 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

实施例 353

3-(2-氰基苯基)-5-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 457 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 354

3-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 433 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 355

3-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 399 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 356

3-[1-(吡啶-4-基)苯并咪唑-2-基]-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 442 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 357

3-[1-(1-苄基哌啶-4-基)苯并咪唑-2-基]-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 538 [M⁺+H]

实施例 358

3-(2-氰基苯基)-5-(5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-i,j]喹啉-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

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),
7.65 (td, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H),
8.22 (d, 1H).

ESI-Mass; 429 [M⁺+H]

实施例 359

3-(5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-i,j]喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

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), 8.57 (ddd, 1H),
8.70 (d, 1H).

ESI-Mass; 405 [M⁺+H]

实施例 360

3-(1-苯基苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

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-Mass; 441 [M⁺+H]

实施例 361

3-(2-氰基苯基)-5-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 6.92 (td, 1H), 6.97-7.07 (m, 4H),
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-Mass; 432 [M⁺+H]

实施例 362

3-(2-氰基苯基)-5-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 7.04-7.09 (m, 1H), 7.28-7.31 (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-Mass; 390 [M⁺+H]

实施例 363

3-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

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, 1H),
8.56 (d, 1H), 8.59 (ddd, 1H), 9.40 (d, 1H), 11.95-12.07 (m, 1H).

ESI-Mass; 379 [M⁺+H]

实施例 364

3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

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).

ESI-Mass; 379 [M⁺+H]

实施例 365

3-(2-氰基苯基)-5-[1-(1-苄基哌啶-4-基)苯并咪唑-2-基]-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

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-Mass; 562 [M⁺+H]

实施例 366**3-(2-氟苯基)-5-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 419 [M^+H]

实施例 367**3-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.19-7.28(m, 1H), 7.48-7.63(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-Mass; 366 [M^+H]

实施例 368**3-(2-氟苯基)-5-[1-(吡啶-4-基)苯并咪唑-2-基]-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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), 7.84(dt, 1H),
8.91(dd, 2H).

ESI-Mass; 466 [M^+H]

通过类似于或者按照实施例 183 的方法合成下列化合物。

实施例 369**3-(2-氟苯基)-5-(5-三氟甲基苯并噻唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 483 [M^+H]

实施例 370**3-(5-三氟甲基苯并噻唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 450 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

实施例 371

3-(2-苯并噻唑基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 382 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

实施例 372

5-(2-苯并噻唑基)-3-[2-(2-苯并噻唑基)苯基]-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 514 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

通过类似于或者按照实施例 184 的方法合成下列化合物。

实施例 373

5-(2-苯并噻唑基)-3-[2-(2-苯并噻唑基)苯基]-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 482 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

实施例 374

3-(2-苯并噻唑基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (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).

ESI-Mass; 366 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

实施例 375

3-(2-氯苯基)-5-(5-氯苯并噻唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 433 [M^+H]

实施例 376

3-(5-氯苯并噁唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 340 [M^+H]

通过类似于或者按照实施例 315 的方法合成下列化合物。

实施例 377

3-[1-(哌啶-4-基)苯并咪唑-2-基]-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 448 [M^+H]

实施例 378

(378A) 3-(2-氟基苯基)-5-[1-(哌啶-4-基)苯并咪唑-2-基]-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

(378B) 3-(2-氟基苯基)-5-[1-(1-甲基哌啶-4-基)苯并咪唑-2-基]-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

(378A)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 7.67-7.83 (m, 4H), 8.05 (d, 1H).

ESI-Mass; 472 [M^+H]

(378B)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.90-2.00 (m, 2H), 2.35-2.40 (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-Mass; 486 [M⁺+H]

实施例 379

(379A) 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(哌啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

(379B) 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(N-苄基哌啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

(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), 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-Mass; 357 [M⁺+H]

(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), 7.52-7.5 (m, 2H), 7.61-7.77 (m, 5H), 8.15 (d, 1H), 8.65 (ddd, 1H).

ESI-Mass; 447 [M⁺+H]

实施例 380

3-(2-氰基苯基)-5-(N-甲基哌啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.24-1.39 (m, 2H), 1.73-1.85 (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-Mass; 370 [M⁺+H]

通过类似于实施例 7 的方法合成下列化合物。

实施例 381

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-硝基亚苄-4-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.69 (s, 3H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.48 (td, 1H), 7.56-7.51 (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).

实施例 382

(382A) 3-(4-氯苯亚磺酰基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

(382B) 3-(4-氯苯磺酰基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 6mg 3-(4-氯苯磺基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 3ml 二氯甲烷。在冰冷却下，向其中加入 3mg 间-氯过苯甲酸，然后在相同温度下搅拌 30 分钟。在室温下搅拌 5 小时后，混合物用 10ml 乙酸乙酯稀释，用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤。有机层用盐水洗涤，然后经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 1.2mg 3-(4-氯苯亚磺酰基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮和 1.5mg 3-(4-氯苯磺酰基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮，为标题化合物。

(382A)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); 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-Mass; 407 [M⁺+H]

(382B)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); 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-Mass; 423 [M⁺+H]

通过类似于或者按照实施例 382 的方法合成下列化合物。

实施例 383

(383A) 3-(2-乙亚磺酰基吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

(383B) 3-(2-乙磺酰基吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

(383A)

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 402 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

(383B)

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 418 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 384

3-(2-乙基吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 13mg 3-(2-氯吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 20ml 二甲基甲酰胺，然后加入 10mg 碳酸钾和 2mg 四(三苯膦)钯。在室温和氮气氛围下搅拌后，向其中滴加三乙基硼烷(1.0M 四氢呋喃溶液)，然后在 100°C 和氮气氛围下加热搅拌 1 小时。反应混合物冷却至室温后，向其中加入水，用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，然后经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 4mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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), 8.61 (m, 1H),
8.84 (d, 1H).

实施例 385

3-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯硫基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

通过类似于实施例 188 的方法合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 386

3-(2-氟基苯基)-5-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

通过类似于实施例 190 的方法合成上述化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 389 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 387

3-(2-金刚烷基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

通过类似于实施例 178 的方法合成上述化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 388

3-(2-氟基苯基)-5-(4-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 3mg 3-(2-氟基苯基)-5-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 3ml 丙酮。向混合物加入 2ml 甲基碘，然后在室温下搅拌过夜。蒸发混合物，残余物用 1ml 水稀释。向混合物加入 20mg 氢氧化钠，然后在室温下搅拌 4 小时。反应溶液用乙酸乙酯萃取，有机层用水和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，过滤。蒸发滤液，残余物经过硅胶色谱纯化(NH 二氧化硅)(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 2mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (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-Mass; 404 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 389

3-(2-氟基苯基)-1-苯基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 31mg 通过水解 3-(2-氟基苯基)-5-(甲氧羰基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮所得羧酸溶于 20ml 二氯甲烷, 然后在冰冷却下滴加 20mg 草酰氯的二氯甲烷溶液。向其中加入催化量的二甲基甲酰胺, 然后在室温和氮气氛下搅拌 1 小时。蒸发反应溶液, 将残余物溶于二氯甲烷。在冰冷却下将混合物滴加到 16mg 苄胺脒与 0.05ml 三乙胺的甲苯溶液中。加热至室温后, 在氮气氛下搅拌过夜。加热至 100°C 达 1 小时。冷却至室温, 然后用水洗涤。有机层用盐水洗涤, 然后经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 将 28mg 残余物溶于 10ml 甲苯, 然后加热回流 5 小时。冷却至室温后, 蒸发溶剂, 得到 24mg 标题化合物, 为白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 390

3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

通过类似于实施例 389 的方法合成上述化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.25-7.29 (m, 2H), 7.46-7.59 (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).

实施例 391

3-(2-氟基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 22mg 3-(2-甲酰基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 20ml 乙醇。向混合物加入 6.4mg 盐酸羟胺和 10.1mg 乙酸钠, 然后在 80°C 下加热 3 小时。冷却反应混合物至室温后, 倒入饱

和碳酸氢钠水溶液中，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，然后经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，所得残余物(25mg)是一种脲化合物，将其溶于 10ml 二甲基甲酰胺，然后加入 0.02ml 三乙胺。在冰冷却下，向其中加入 43mg 1,1'-羰基二咪唑，然后在 60°C 下搅拌 1 小时。然后冷却至室温，向其中加入水，混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，然后经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯系统)，得到 15mg 标题化合物，为白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 356 [M^+H]

实施例 392

3-[2-(5-噁唑基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 13mg 3-(2-甲酰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶于 10ml 甲醇。向混合物加入 11mg 甲苯磺酰甲基胍和 8mg 碳酸钾，然后加热回流过夜。反应溶液冷却至室温后，加入水，混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤，然后经无水硫酸镁干燥。通过 NH 硅胶和硅胶过滤，蒸发滤液。所得沉淀用乙醚洗涤，干燥，得到 9mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 393

3-[2-(5-噁唑基)噻吩-3-基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

通过类似于实施例 392 的方法合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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).

实施例 394

3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶羰基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

(394a) α -(2-甲氧基吡啶-5-基)-2-吡啶甲醇

将含有 3.00g 2-甲氧基-5-溴吡啶的 50ml 四氢呋喃溶液冷却至 -78°C, 然后滴加 10ml 正丁基锂(1.6M 己烷溶液)。滴加完成后, 立即向其中加入 1.70g 甲基吡啶甲醛, 然后在 -78°C 下搅拌 1 小时, 使混合物缓慢恢复至室温。向混合物加入饱和氯化铵水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水和盐水洗涤, 然后经硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 所得残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯), 得到 1.53g 标题化合物, 为淡黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (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 (dd, 1H), 7.55-7.59 (dd, 1H), 7.74-7.80 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.62 (d, 1H)。

(394b) 5-(2-吡啶羧基)-2-甲氧基吡啶

向 0.83g α -(2-甲氧基吡啶-5-基)-2-吡啶甲醇的 20ml 丙酮溶液加入 1.70g 活性二氧化锰, 然后在室温下剧烈搅拌 30 分钟。滤出所得沉淀, 用丙酮洗涤。然后浓缩滤液, 得到 0.80g 标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.04 (s, 3H), 6.84 (dd, 1H), 7.48-7.54 (ddd, 1H), 7.89-7.95 (ddd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.36-8.40 (dd, 1H), 8.70-8.74 (m, 1H), 9.09 (d, 1H)。

(394c) 5-(2-吡啶羧基)-1,2-二氢吡啶-2(1H)-酮

将 0.79g 5-(2-吡啶羧基)-2-甲氧基吡啶溶于 5.0ml 48% 氢溴酸, 将混合物在 70°C 下搅拌 30 分钟。将其用冰冷却, 用水稀释, 用碳酸钾中和。过滤收集所得沉淀, 用水和己烷洗涤, 干燥, 得到 0.51g 标题化合物, 为白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ (ppm) 6.45 (d, 1H), 7.65-7.70 (ddd, 1H), 7.95-8.00 (dd, 1H), 8.05-8.20 (m, 2H), 8.68-8.75 (m, 2H), 12.17 (brs, 1H)。

(394d) 5-(2-吡啶羧基)-3-溴-1,2-二氢吡啶-2(1H)-酮

在室温下, 向 0.23g 5-(2-吡啶羧基)-1,2-二氢吡啶-2(1H)-酮的 2.0ml 二甲基甲酰胺溶液加入 0.21g N-溴琥珀酰亚胺, 然后搅拌 1 小时。混合物用水稀释, 过滤收集所得沉淀, 用水洗涤, 干燥, 得到 0.26g 标题化合物, 为淡黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ (ppm) 7.67-7.71(ddd, 1H), 7.99-8.03(ddd, 1H), 8.04-8.08(dd, 1H), 8.47(d, 1H), 8.73-8.75(m, 1H), 8.79(brs, 1H), 12.72(brs, 1H).

(394e) 5-(2-吡啶羧基)-1-苯基-3-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 0.24g 5-(2-吡啶羧基)-3-溴-1,2-二氢吡啶-2(1H)-酮、0.23g 苯基硼酸、0.30g 乙酸铜与 1ml 三乙胺的 10ml 四氢呋喃悬浮液在室温下搅拌过夜。向混合物加入浓氨水(3ml)、水(30ml)和乙酸乙酯(100ml), 分离有机层。用水和盐水洗涤, 然后经硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷), 得到 0.21g 标题化合物, 为白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ (ppm) 7.50-7.60(m, 5H), 7.64-7.68(ddd, 1H), 8.02-8.09(m, 1H), 8.57(d, 1H), 8.66-8.70(m, 1H), 9.00(d, 1H).

(394f) 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶羧基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

向 200mg 5-(2-吡啶羧基)-1-苯基-3-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮、130mg 2-(2-氟基苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂己环、400mg 碳酸铯与 6ml 二甲基甲酰胺的混合液体中加入 60mg 四(三苯膦)钯, 然后在 130°C 和氮气氛下搅拌 5 小时。冷却至室温后, 向其中加入乙酸乙酯。萃取液用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷), 得到 45mg 标题化合物, 为淡黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.40-7.58(m, 8H), 7.62-7.68(m, 1H), 7.75-7.78(d, 1H), 7.89-7.94(m, 1H), 8.11-8.15(d, 1H), 8.47(d, 1H), 8.65-8.68(m, 1H), 9.16(d, 1H).

实施例 395

5-(2-吡啶羧基)-1-苯基-3-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 10mg 5-(2-吡啶羧基)-1-苯基-3-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮、10mg 苯基硼酸、40mg 碳酸铯、6mg 四(三苯膦)钯与 1ml 二甲基甲酰胺的混合液体在 130°C 和氮气氛下搅拌 2 小时。冷却至室温后, 向其中加入乙酸乙酯。萃取液用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷), 得到 6mg 标题化合物, 为淡

黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.32-7.58 (m, 8H), 7.75-7.79 (m, 2H),
7.88-7.94 (ddd, 1H), 8.09-8.13 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.63-
8.66 (m, 1H), 9.01 (d, 1H).

实施例 396

3-(2-氰基苯基)-5-(α -羟基-2-甲基吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

在冰冷却下, 向 25mg 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶羧基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的 5ml 甲醇溶液加入 2mg 硼氢化钠。30 分钟后, 混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 然后用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯), 得到 15mg 标题化合物, 为淡黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

实施例 397

3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶-2-基乙烯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

将 100mg 3-(2-氰基苯基)-1-苯基-5-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮、100mg 2-乙烯基吡啶、6mg 乙酸钨、17mg 三(邻甲苯基)膦与 3ml 三乙胺的混合液体在 130°C 和氮气氛下搅拌 2 小时。冷却至室温后, 向其中加入乙酸乙酯。萃取液用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷), 得到 16mg 标题化合物, 为白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 6.95-7.00 (d, 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).

实施例 398

3-[(2-乙氧羰基)乙烯基噻吩-3-基]-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

在氢气氛和冰冷却下, 向 7.5mg 二乙膦酰乙酸乙酯的四氢呋喃溶液加入 1.3mg 氢化钠, 然后滴加 10mg 3-(2-甲酰基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的四氢呋喃溶液。将混合物在室温和

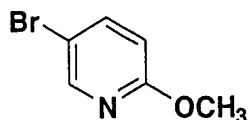
氮气氛围下搅拌 1 小时后，向其中加入水。然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，然后经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯)，得到 4mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); 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-Mass; 429 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

实施例 399

5-溴-2-甲氧基吡啶



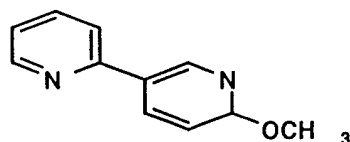
将 5-二溴吡啶(200g)和 28% 甲醇钠溶液(1535g)加热回流 30 分钟，然后冷却至室温。使混合物在水(1.6L)与叔丁基甲基醚(1.6L)之间分配。所得有机层用盐水(1L)洗涤 3 次，然后经无水 MgSO_4 干燥过夜。在 65°C 下蒸发干燥后的有机层，得到 160g (96%)标题化合物，为褐色的油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.91 (3H, s), 6.66 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 8.20 (1H, d).

MS: MH^+ 188, 190

实施例 400

6-甲氧基-3-吡啶基硼酸



在搅拌和氮气氛围下，将 5-溴-2-甲氧基吡啶(152g)溶于无水四氢呋喃(1520ml)，然后冷却至 -75.1°C 的整体温度。在冷却和搅拌下，向其中滴加 380ml 2.46mol/L 丁基锂溶液，然后滴加 192ml 三甲氧基硼烷。滴加完成后 30 分钟除去冷却浴，将混合物在室温下搅拌过夜。第二

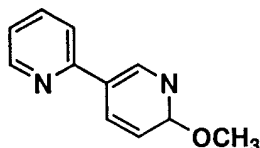
天, 向其中加入 1.5L 2mol/L 盐酸水溶液, 然后搅拌 1.5 小时。然后, 将其用 460ml 5mol/L 氢氧化钠水溶液中和。然后用 1L 乙酸乙酯萃取, 所得水层再次用 1L 乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用 1L 10% 盐水洗涤两次, 经无水硫酸镁干燥, 然后蒸发, 得到 105g (88%) 标题化合物, 为微黄白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 3.83 (3H, s), 6.74 (1H, d), 7.98 (1H, dd),

8.10 (2H, s), 8.50 (1H, s).

实施例 401

2-甲氧基-5-(吡啶-2-基)吡啶



将 6-甲氧基-3-吡啶基硼酸(105g)、2-溴吡啶(90g)、乙酸钯(3.21g)、三苯膦(15g)、碳酸钾(237g)、1,2-二甲氧基乙烷(900ml)和水(900ml)在搅拌下加热回流 5 小时 40 分钟。冷却反应溶液后, 向其中加入乙酸乙酯(1L)进行萃取。有机层用 1L 10% 氯化铵水溶液、1L 10% 氨水和 1L 10% 盐水洗涤, 然后蒸发, 得到 126g (87%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 4.00 (3H, s), 6.85 (1H, d), 7.21-7.26 (1H, m),

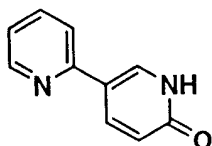
7.67 (1H, d), 7.75 (1H, dt), 8.25 (1H, dd), 8.66-8.70 (1H, m),

8.74 (1H, d).

MS: MH^+ 187

实施例 402

5-(吡啶-2-基)-2(1H)-吡啶酮



将 2-甲氧基-5-(吡啶-2-基)吡啶(550g)与 4mol/L 盐酸水溶液(2.4L)的混合物加热回流 3 小时。冷却反应溶液后, 用叔丁基甲基醚(2.2L)洗涤。在冰水冷却下向水层加入 8mol/L 氢氧化钠水溶液(1.1L), 混合物然后用叔丁基甲基醚(2.2L)洗涤两次。然后用浓盐酸(310ml)和

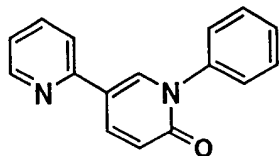
8mol/L 氢氧化钠水溶液(100ml)调节至 pH 8, 然后在 1-丁醇(4.5L)与盐水(1.8L)之间分配。水层再次用 1-丁醇(4.5L)萃取, 合并有机层, 在 45-50°C 下蒸发。向所得残余物加入叔丁基甲基醚(2.2L), 得到晶体。在减压下过滤收集所得晶体, 在 60°C 下风干。然后向其中加入水(1.6L), 在加热下溶解。混合物然后用水冷却, 重结晶。在减压下过滤收集所得晶体, 在 60°C 下风干, 得到 188g (66%)标题化合物, 为灰白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 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

实施例 403

1-苯基-5-(吡啶-2-基)-2(1H)-吡啶酮

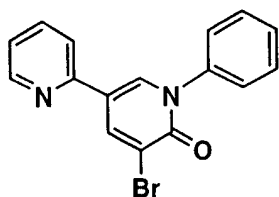


将 5-(吡啶-2-基)-2(1H)-吡啶酮(185g)、 PhB(OH)_2 (261g)、 Cu(OAc)_2 (19.4g)、吡啶(173ml)和 DMF (1480ml)在室温下搅拌, 同时向其中以 2.0L/分钟吹入空气, 引发反应。由于在反应开始后 7 小时仍有 26% 反应物是未反应的, 停止吹入气流, 使反应暂停。第二天, 向溶液吹入空气重新开始反应, 反应物在 5.5 小时内被消耗至最初重量的 0.57%。将反应溶液倒入冰冷的 10%氨水(7.5L)中, 得到 MA045。在减压下过滤收集所得沉淀, 用水(3L)洗涤。将所得晶体悬浮在 10%氨水(3.6L)中, 在室温下搅拌 1 小时。然后在减压下过滤收集晶体, 用水(2L)洗涤。将所得晶体风干过夜, 得到 187g (68%)标题化合物, 为褐色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (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

实施例 404

3-溴-1-苯基-5-(吡啶-2-基)-2(1H)-吡啶酮

将 1-苯基-5-(吡啶-2-基)-2(1H)-吡啶酮(186g)、N-溴琥珀酰亚胺(141.7g)和 N,N-二甲基甲酰胺(900ml)在室温下搅拌。2.5 小时后,向其中加入 6.45g NBS。确认反应物耗尽后,在冰冷却下将反应溶液倒入水(4.5L)中,然后在冷室(大约 4°C)内搅拌过夜。在减压下过滤收集所得晶体,然后在加热下溶于异丙醇(IPA, 3.25L)和 H₂O (650ml)。确认溶解完全后,使溶液逐渐冷却,然后用冰冷却。然后,将混合物在冷室内搅拌过夜。在减压下过滤收集所得晶体,在 60°C 下风干,得到 191g (81%)标题化合物。

¹H-NMR (CDCl₃, 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

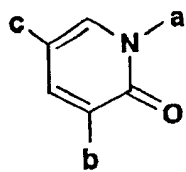
上述实施例中,特别优选的化合物包括 3-(2-氰基苯基)-5-(2-甲磺酰氨基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氯-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-硝基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氨基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲磺酰氨基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-[3-(5-甲氧基甲基-2-噁唑烷酮-3-基)苯基]-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧羰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氨基羰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-羟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-二甲氨基乙氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲酰基

苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-乙酰氨基甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲磺酰氨基甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-乙酰氧基甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲硫基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲磺酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-甲酰基噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-二乙氧基甲基噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-羟甲基噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苄基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-苯基-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1,5-二苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-甲氧基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(3,4-二甲氧基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-氟苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(噻吩-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(3-糠基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-糠基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-甲氧羰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(4-甲氧基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-

甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲酰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-三氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(噻吩-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-糠基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-三氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲氧基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(嘧啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-苄氧基甲基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-乙硫基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2,6-二甲基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羟基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲氨基乙氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲氨基丙氧基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-羟甲基

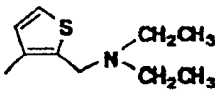
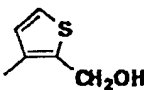
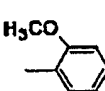
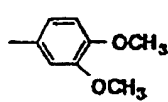
苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(6-二乙氨基甲基-2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-羟基吡啶-6-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 1-(2-氨基苯并噻唑-6-基)-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-5-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(6-甲基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(5-甲基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(3-羟基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(3-羟基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-苯基-5-(2-噻唑基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-甲氧基吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 1-(4-氨基苯基)-3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 1-(3-氨基苯基)-3-(2-氟基苯基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氨基亚苄-4-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-[3-(二甲氨基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-[3-(哌啶子基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-[3-(吡咯烷基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-[3-(二异丙氨基乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-[3-(4-哌啶子基丁-1-氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-(4-硝基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 1-苯基-5-(2-吡啶基)-3-(2-噻唑基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-(3-吡啶基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟吡啶-3-基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-1-(3-硝基苯基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-硝基苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-甲酰基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-萘基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-

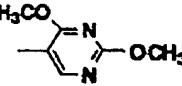
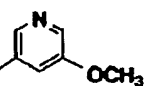
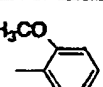
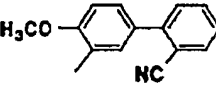
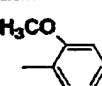
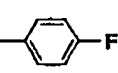
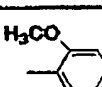
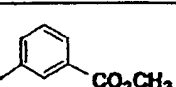
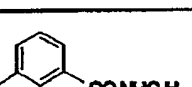
氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(1-萘基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 5-(2-氨基吡啶-6-基)-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 5-(2-溴吡啶-6-基)-3-(2-氰基苯基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吗啉代吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-1-(3-羟基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-1-[3-(4-哌啶氧基)]苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 1-[3-(N-乙酰基哌啶-4-基氧基)苯基]-3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-1-{3-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基氧基]苯基}-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 1-[3-(N-甲基哌啶-4-基氧基)苯基]-3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-硝基亚苄-4-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-(2-氰基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-[2-(5-噁唑基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 3-[2-(5-噁唑基)噻吩-3-基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮; 和 3-(2-乙氧羰基乙烯基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮。

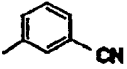
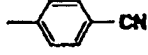
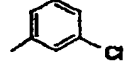
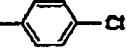
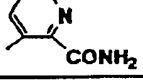
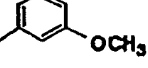
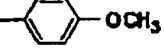
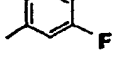
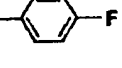
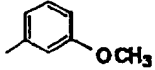


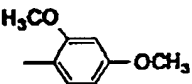
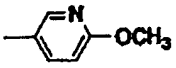
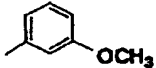
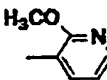
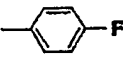
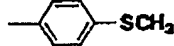
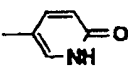
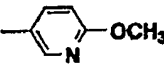
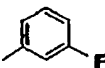
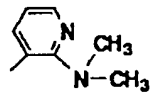
实施例	a	b	c
1			
2			
3			
4			
6	H		
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			

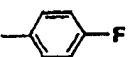
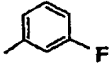
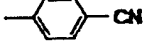
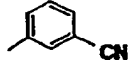
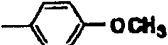
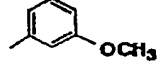
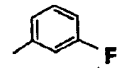
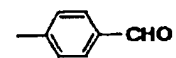
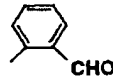
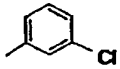
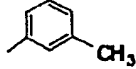
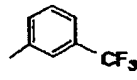
实施例	a	b	c
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			

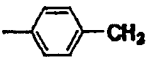
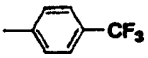
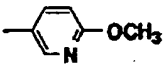
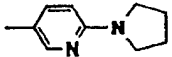
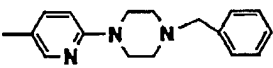
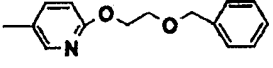
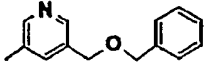
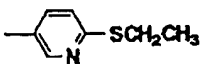
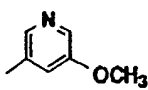
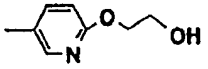
实施例	a	b	c
29			
30			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			

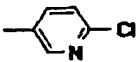
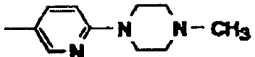
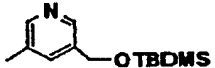
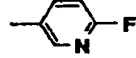
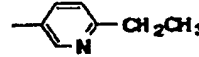
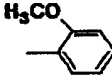
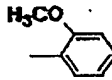
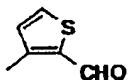
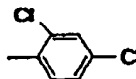
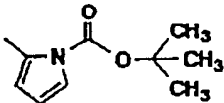
实施例	a	b	c
4 5			
4 6			
4 7			
4 8			
4 9			
5 0			
5 1			
5 2			
5 3			
5 4			
5 5			
5 6			
5 7			
5 8			
5 9			

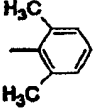
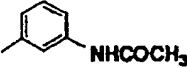
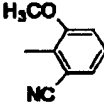
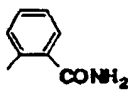
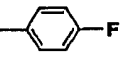
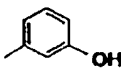
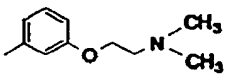
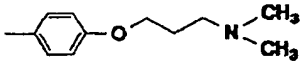
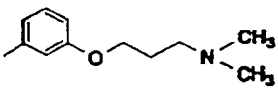
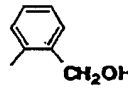
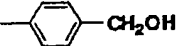
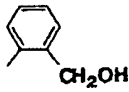
实施例	a	b	c
6 0			
6 1			
6 2			
6 3			
6 4			
6 5			
6 6			
6 7			
6 8			
6 9			
7 0			
7 1			
7 2			
7 3			
7 4			

实施例	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			

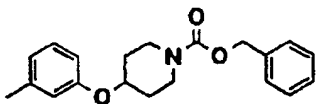
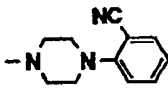
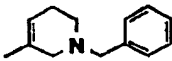
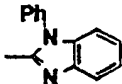
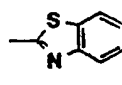
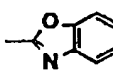
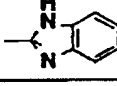
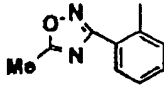
实施例	a	b	c
9 0			
9 1			
9 2			
9 3			
9 4			
9 5			
9 6			
9 7			
9 8			
9 9			
1 0 0			
1 0 1			
1 0 2			
1 0 3			
1 0 4			

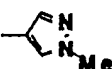
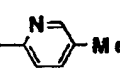
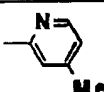
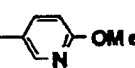
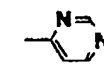
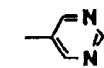
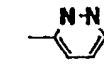
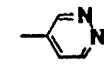
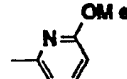
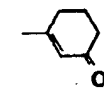
实施例	a	b	c
105			
106			
107			
108			
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			

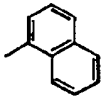
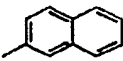
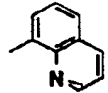
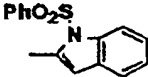
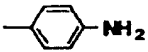
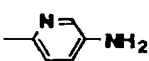
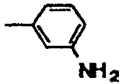
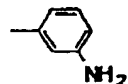
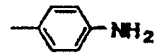
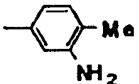
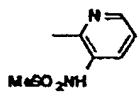
实施例	a	b	c
1 2 0			
1 2 1			
1 2 2			
1 2 3			
1 2 4			
1 2 5			
1 2 6			
1 2 7			
1 2 8			
1 2 9			
1 3 0			
1 3 1			
1 3 2			
1 3 3			
1 3 4			

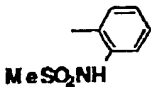
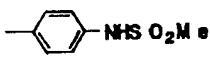
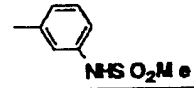
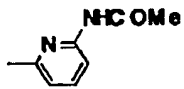
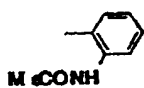
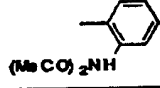
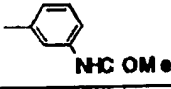
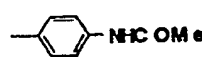
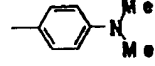
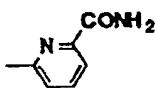
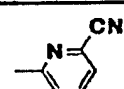
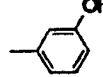
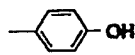
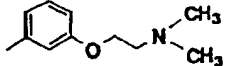
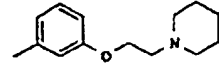
实施例	a	b	c
1 3 5			
1 3 6			
1 3 7			
1 3 8			
1 3 9			
1 4 0			
1 4 1			
1 4 2			
1 4 3			
1 4 4			
1 4 5			
1 4 6			
1 4 7			
1 4 8			
1 4 9			

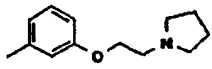
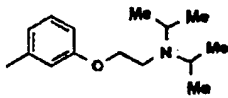
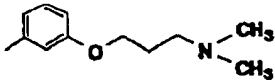
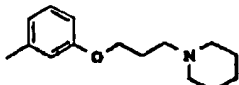
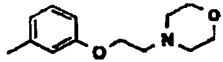
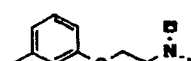
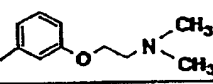
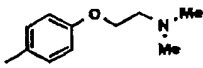
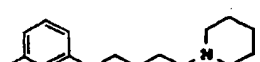
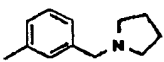
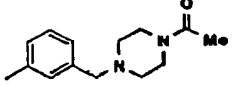
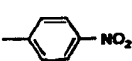
实施例	a	b	c
150			
151			
152			
153			
154			
155			
156			
157			
159			
160			
162			
163			
164			
165			
166			

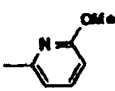
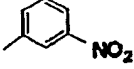
实施例	a	b	c
171			
172			
173			
177			
178			
180			
182			
183			
184			
186			
189			
190			
191			
192			
193			

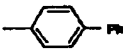
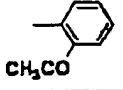
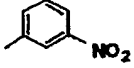
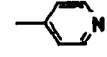
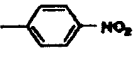
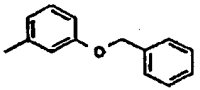
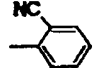
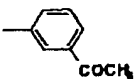
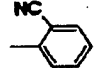
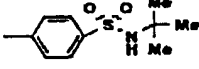
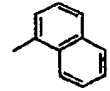
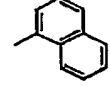
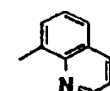
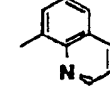
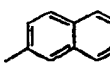
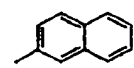
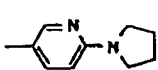
实施例	a	b	c
194			
195			
196			
197			
198			
199			
200			
201			
202			
203			
204			
205			
206			
207			
208			

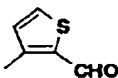
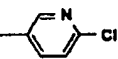
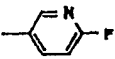
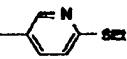
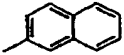
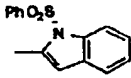
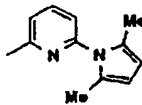
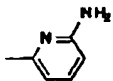
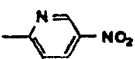
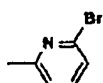
实施例	a	b	c
209			
210			
211			
212			
213			
214			
215			
216			
217			
218			
219			
220			
221			
222			
225			

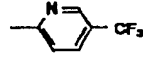
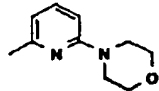
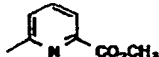
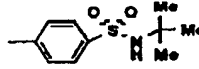
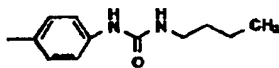
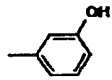
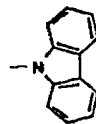
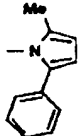
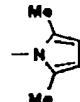
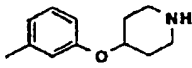
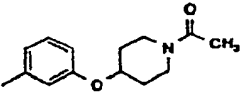
实施例	a	b	c
2 2 6			
2 2 7			
2 2 8			
2 2 9			
2 3 0			
2 3 1			
2 3 2			
2 3 3			
2 3 4			
2 3 5			
2 3 6			
2 3 7			
2 3 8			
2 3 9			
2 4 0			

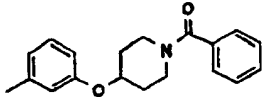
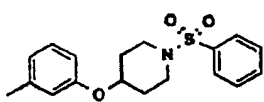
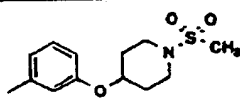
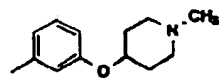
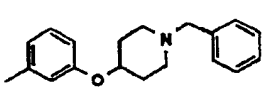
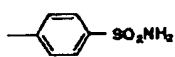
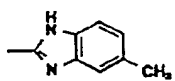
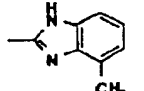
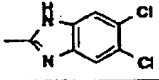
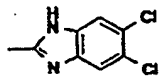
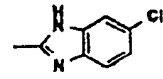
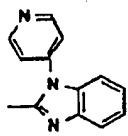
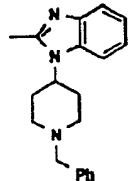
实施例	a	b	c
2 4 1			
2 4 2			
2 4 3			
2 4 4			
2 4 5			
2 4 6			
2 4 7			
2 4 8			
2 4 9			
2 5 0			
2 5 1			
2 5 2			
2 5 3			
2 5 4			
2 5 5			

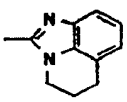
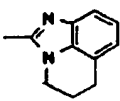
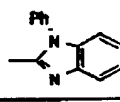
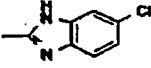
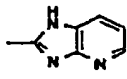
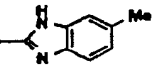
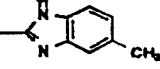
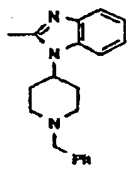
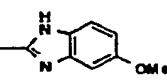
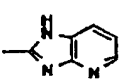
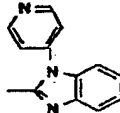
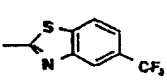
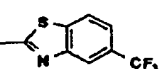
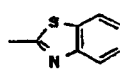
实施例	a	b	c
256			
257			
258			
259			
260			
261			
262			
263			
264			
265			
266			
267			
268			
269			
270			

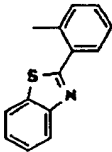
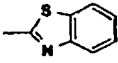
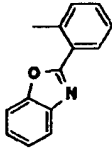
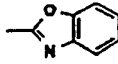
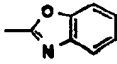
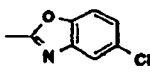
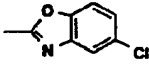
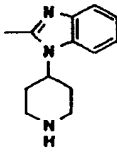
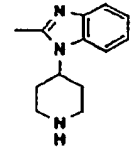
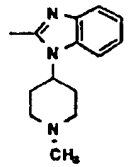
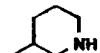
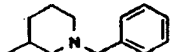
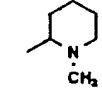
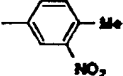
实施例	a	b	c
271			
272			
273			
274			
275			
276			
277			
278			
279			
280			
281			
282			
283			
284			
285			

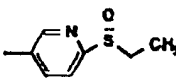
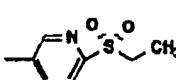
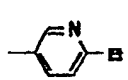
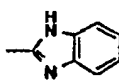
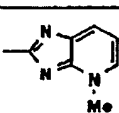
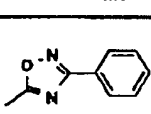
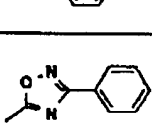
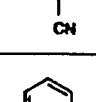
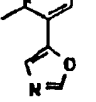
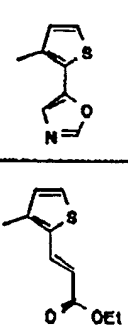
实施例	a	b	c
286			
287			
288			
289			
290			
291			
292			
293			
294			
295			
296			
297			
298			
299			
300			

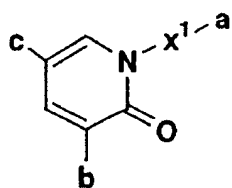
实施例	a	b	c
3 0 1			
3 0 2			
3 0 3			
3 0 4			
3 0 8			
3 1 5			
3 2 0			
3 2 4			
3 2 5			
3 2 6			
3 2 7			
3 2 8			
3 3 0			
3 3 3			

实施例	a	b	c
334			
337			
338			
341			
342			
343			
351			
352			
353			
354			
355			
356			
357			

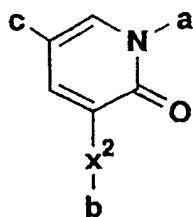
实施例	a	b	c
3 5 8			
3 5 9			
3 6 0			
3 6 1			
3 6 2			
3 6 3			
3 6 4			
3 6 5			
3 6 6			
3 6 7			
3 6 8			
3 6 9			
3 7 0			
3 7 1			

实施例	a	b	c
372			
373			
374			
375			
376			
377			
378-A)			
378-B)			
379-A)			
379-B)			
380			
381			

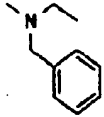
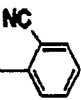
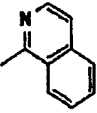
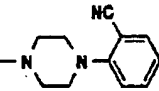
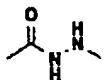
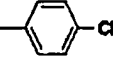
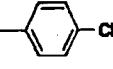
实施例	a	b	c
3 8 3 -A)			
3 8 3 -B)			
3 8 4			
3 8 6			
3 8 7			
3 8 8			
3 8 9			
3 9 0			
3 9 1			
3 9 2			
3 9 3			
3 9 8			

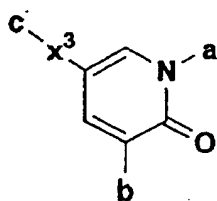


实施例	a	b	c	x ¹
3 1				-CH ₂ -
1 5 8				-CH ₂ CH ₂ -
3 1 6				
3 1 7				-CH ₂ -
3 1 8				-CH ₂ -
3 1 9				-CH ₂ -
3 2 9				-CH ₂ -
3 3 1				-CH ₂ -
3 3 2				-CH ₂ -
3 3 5				-CH ₂ -
3 3 6				-CH ₂ -
3 3 9				-CH ₂ -
3 4 0				-CH ₂ -

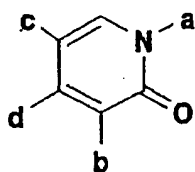


实施例	a	b	c	x ²
161				-C≡C-
168				
169				
170				
174				
175				
176				
179				
187				
188				-S-
223				
306				
310				
311				
312				

实施例	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				



实施例	a	b	c	x3
181				
185				
224				
307				
309				
313				
345				
350-A				
350-B				
385				
394				
395				
396				
397				



实施例	a	b	c	d
167				CH ₃ -
305				CH ₃ -

试验例 1

利用大鼠胚胎大脑皮质神经细胞的原代培养系统研究本发明化合物对 AMPA 诱导钙流入神经细胞的抑制作用。

培养条件

从妊娠 18 天得到大鼠脑切出大脑皮质,用胰蛋白酶和 DNA 酶处理,使细胞分散。用含有 10% 血清的 MEM 淹没细胞,接种在培养瓶内,使星形胶质细胞增殖。用胰蛋白酶使星形胶质细胞再分散,接种在 96 孔平板中。培育一周后,确认星形胶质细胞遍及底部,然后在其上面接种用上述方法分散的大脑皮质神经细胞。培育 24 小时后,改变培养基,培育进行一周,之后,将培养基变为含有 1 μ M MK-801 的培养基。使用培育不短于 8-10 天的神经细胞。

对 AMPA 诱导的钙流入神经细胞的抑制作用

利用 Fura2-AM 测量钙流入细胞, Fura2-AM 是一种钙敏感性荧光染料。将其在含有 Fura2-AM 的培养基中处理 1 小时,掺入细胞,置换为含有 1 μ M MK-801 的 Tyrode 溶液,利用 2 μ M AMPA 进行刺激。根据 340/380nm 激发波长下的荧光强度变化测量流入细胞的钙量的变化。利用导致向不含化合物的 Tyrode 溶液加入的 AMPA 的反应作为对照评价供试化合物的作用。结果如表 1-3 所示。

使用 GYKI 52446 (Le Peillet 等, Brain Res.(脑研究), 571, 115, 1992) 作为对照化合物。GYKI 52446 的 IC₅₀ 是 9.02 μ M。

试验例 2

由 AMPA 诱导的抗惊厥作用

将供试化合物悬浮在 0.5% 甲基纤维素溶液或芝麻油中,对 ddy 种

雄性小鼠口服给药(25mg/kg)。口服给药 30 分钟或 1 小时后,向侧脑室连续注射 AMPA (2nmol/5 μ l/min/小鼠),诱发惊厥。通过时间延长作用判断效果,直至因连续注射 AMPA 而发生惊厥。

结果

本发明的由上式(I)代表的化合物显示出优异的抗惊厥作用。例如,实施例 4、7、9、12、16、32、41、47、57、61、76、78、91、126、128、137、139、164、199、261、262、264、270 和 298 的化合物显示出显著的抗惊厥作用。

试验例 3

中脑动脉闭塞模型

下列试验确认本发明所涉及的化合物在脑血管意外急性期治疗中的有用性。也就是说,插入 4-0 规格的尼龙缝合线阻断雄性 Sprague Dawley 大鼠中脑动脉的脑血流,线的边缘用火烧破,距离内颈动脉分支 17mm,从外颈动脉穿过内颈动脉,制备脑梗塞模型(Zea Longa 等, Stroke(中风) 20: 84-91, 1989)。脑梗塞的大小通过制备厚 2mm 的脑交叉切片,测量未被 TTC 染色部分的面积来评价。比较溶剂处理组与供试物质处理组之间的梗塞病灶大小,评价供试物质在这种模型中的作用。

其结果是,本发明所涉及的化合物作为脑血管意外急性期的治疗剂具有优异的作用。

试验例 4

抗脱氧麻黄碱(Antimethamphetamine)作用

向接受过供试化合物给药的大鼠或小鼠腹膜内注射(S)-(+)-N, α -二甲基乙氧苯胺(以下称为“脱氧麻黄碱”),利用主动运动测量仪器(SCANET SV-10; TOYO Sangyo Co., Ltd.制造)测量主动运动量。利用由脱氧麻黄碱所致主动运动的肌力过度作用控制作为指标,评价作为精神分裂症治疗剂的活性(K. E. Vanover, Psychopharmacology (精神药理学) 136: 123-131, 1998)。对照溶剂给药组通过对主动运动亢进的控制作用确认供试物质的作用。

其结果是,本发明所涉及的化合物具有优异的抗脱氧麻黄碱作用。

试验例 5

丘间(intercaruncle)脱离激发肌僵硬模型

通过电冷冻大鼠上丘与下丘之间制备其中激发前后肢强直的动物模型。基于控制在该模型中的后肢来回运动时产生的肌肉放电增加的作用评价肌松弛作用。通过供试物质给药前后肌肉放电量的变化确认供试物质的作用。

本发明所涉及的化合物具有优异的肌松弛作用。

试验例 6

明暗试验

将小鼠置于由隧道连接的明亮和黑暗两盒组成的黑暗盒子内,记录关于小鼠进入盒子 5 分钟后的行为的下列各项:

- 1、停留在明亮与黑暗盒子内的时间。
- 2、小鼠在明亮与黑暗盒子之间来回的次数。
- 3、小鼠到达明亮盒子入口的次数。

与溶剂给药组相比,根据停留在明亮盒子内的时间的延长、小鼠在明亮与黑暗盒子之间来回的次数的增加和小鼠到达明亮盒子入口的次数的增加,检测供试化合物的抗焦虑作用(Hascoet M., Bourin M., Pharm. Biochem. Behav. (药理学、生化学与行为) 60: 645-653, 1998)。

根据本试验,确认本发明所涉及的化合物具有优异的抗焦虑作用。

试验例 7

6-羟基多巴胺感应性黑质纹状体破坏模型

每天向大鼠腹部给以 10mg/kg L-二羟基苯丙氨酸(L-DOPA)(每日两次),大鼠的一侧黑质神经细胞已经被向黑质注射 6-羟基多巴胺(6-OHDA)所破坏,因此激发向脑病对侧的旋转运动增加(C. Marin 等, Synapse (突触) 36(4): 267-274, 2000)。溶剂或供试化合物对大鼠给药后,研究对所激发的旋转运动的影响。供试化合物延缓原始旋转运动在 L-DOPA 给药后显示最大值的时间,增加显示最大旋转数一半或以上的旋转的时间。

试验例 8

乙酸扭曲法

向大鼠腹部注射 0.6% 乙酸盐水激发痛苦症状, 在此症状下, 大鼠身体下半身扭曲, 腹部凹陷, 后肢伸长。供试化合物和溶剂给药后, 向大鼠腹部注射乙酸盐水, 在观察时间(乙酸给药后 5-15 分钟)内比较给药后发生的这些异常动作的次数, 评价止痛作用(Basic Pharmacology Experiment (基本药理实验), Kazuhiko Kubota, p. 45-47, Nankoh-do)。

其结果是, 可以确认本发明所涉及的化合物显著控制异常动作的次数, 具有优异的止痛作用。

试验例 9

顺铂诱导呕吐模型

在雪貂(ferret)内埋入静脉输注导管, 术后使大鼠恢复。然后注射 10mg/kg 顺-二胺二氯化铂(顺铂)激发呕吐反应(A. Fink-Jensen 等, Neuroscience Letters (神经科学快报) 137: 173-177, 1992)。向预先用供试化合物或溶剂处理过的雪貂注射顺铂(10mg/kg), 然后将雪貂置于观察笼内, 测量在 240 分钟观察期内发生腹部节律收缩(定义为呕吐)的时间(潜伏时间)和次数。

其结果是, 本发明所涉及的化合物显著减少潜伏时间和呕吐次数。

试验例 10

实验性自体免疫性脑脊髓炎模型

将从 Charles River, Kent UK 得到的雌性 Lewis 大鼠(205 ± 10 g)成对圈养在环境控制条件(6:00a.m.—6:00p.m.明/暗周期; 22-24°C; 45-55%湿度)下, 允许自由接近食物和水。实验组由 9-12 只动物组成。用 20-50 μ l 接种物在每只大鼠的后足使大鼠致免疫, 所述接种物含有 50 μ g 豚鼠髓磷脂碱性蛋白(MBP; 最终浓度 2mg/ml), 乳化在含有结核分枝杆菌 H37Ra(最终浓度 5.5mg/ml; Difco Laboratories, UK)的 Freund 完整助剂(CFA; Sigma, UK)。将动物称重, 每天监测, 如下为临床疾病打分: (0)没有临床征兆; (1)尾部弛缓, 体重下降; (2)后肢张力减退, 体重进一步下降; (3)后肢完全瘫痪; (4)截瘫; (5)死亡。另外, 为下列动物指定中间分数: 尾部远端张力下降(0.5), 单后肢瘫痪(2.5), 或后肢完全瘫痪并前肢虚弱(3.5)。在化合物给药期间(致免疫后 10-16 天; dpi), 在载体或化合物注射后 15 小时为动物打分, 以避免治疗对疾病分数的任何

急性作用。利用手持式 Polytron 匀化器将化合物溶解/悬浮在 0.5% 甲基纤维素中 (PT1200; 2min)。向大鼠 p.o. 给以甲基纤维素载体 (2.5ml/kg) 或化合物 (5, 10 和 20mg/kg)。

结果：本发明化合物改善实验性自体免疫性脑脊髓炎。例如，实施例 7、32、76、139、164、261、262 和 264 的化合物提供优于载体给药组的作用。

表 1

实施例	IC ₅₀ (μM)	实施例	IC ₅₀ (μM)	实施例	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

表 2

实施例	IC ₅₀ (μM)	实施例	IC ₅₀ (μM)	实施例	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

表 3

实施例	IC ₅₀ (μM)	实施例	IC ₅₀ (μM)	实施例	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		