200815402

發明專利分割說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96134645

※ 申請日期：90.6.17

原申請案號：90114146

※IPC 分類：C07D 401/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

1,2-二氫吡啶化合物，其製造方法及其用途

1, 2-ジヒドロピリジン化合物、その製造法およびその用途

二、申 請 人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商衛材股份有限公司

EISAI CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

內藤　晴夫

HARUO NAITO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本東京都文京區小石川四丁目6番10號

國　籍：(中文/英文)

日本　JAPAN

三、發明人：(共 15 人)

姓　名：(中文/英文)

1.長戶　哲
SATOSHI NAGATO

2.上野　貢嗣
KOHSHI UENO

3.川野　弘毅
KOKI KAWANO

4.乘嶺　吉彥
YOSHIHIKO NORIMINE

5.伊藤　康一
KOICHI ITO

6.花田　敬久
TAKAHISA HANADA

7.上野　正孝
MASATAKA UENO

8.網野　宏行
HIROYUKI AMINO

9.大鄉　真
MAKOTO OGO

10.田山　伸二
SHINJI HATAKEYAMA

11.浦和　世志雄
YOSHIO URAWA

12.中　宏行
HIROYUKI NAKA

13.安東尼　約翰　古倫
ANTHONY JOHN GROOM

14.林恩　李維斯
LEANNE RIVERS

15.泰瑞斯　史密斯
TERENCE SMITH

國　籍：(中文/英文)

1. 日本　JAPAN
2. 日本　JAPAN
3. 日本　JAPAN
4. 日本　JAPAN
5. 日本　JAPAN
6. 日本　JAPAN
7. 日本　JAPAN
8. 日本　JAPAN
9. 日本　JAPAN
10. 日本　JAPAN
11. 日本　JAPAN
12. 日本　JAPAN
13. 英國　U.K.
14. 英國　U.K.
15. 英國　U.K.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本；2000年6月12日；特願2000-175966
2. 英國；2000年9月13日；0022483.2

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權。

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關新穎化合物、其鹽、彼等之水合物及彼等之製造方法，更詳細言之，有關用為非NMDA受體尤其AMPA受體抑制劑之吡啶酮化合物、其鹽及彼等之水合物。

【先前技術】

麩胺酸及天冬胺酸為與識別、記憶、運動、呼吸、心血管之調節、感覺等之神經機能有關之重要胺基酸，亦稱為興奮性神經傳遞物質。於其生理活性之表現，與特異性受體之相互作用為重要的，一般已知有離子通道型與G蛋白質結合型之2類型受體。前者再分類為N-甲基-D-天冬胺酸(NMDA)受體α-胺基-3-羥基-5-甲基-4-異噁唑丙二酸(AMPA)受體、海人酸受體等。一方面，為興奮性神經傳遞物質之胺基酸，已知亦異常地使中樞神經興奮，誘發神經毒性。此毒性被認為如伴隨神經細胞死亡之程度，深刻地引起各種神經疾患。作為主要之神經疾患，已知腦缺血、頭部外傷、腦脊髓損傷、阿茲海默病、巴金森病、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、亨亭頓舞蹈病、AIDS性神經障礙、顛癇、低氧狀態後所觀察之神經變性、精神障礙、運動機能障礙、疼痛、痙攣、藉由食物中之毒素之神經障礙、各種神經變性疾患、各種精神性疾患、慢性疼痛、偏頭痛、癌性疼痛、來自糖尿病性神經障礙之疼痛。這些發病之機制等未明之點有許多，為尚未找出有效治療之醫藥

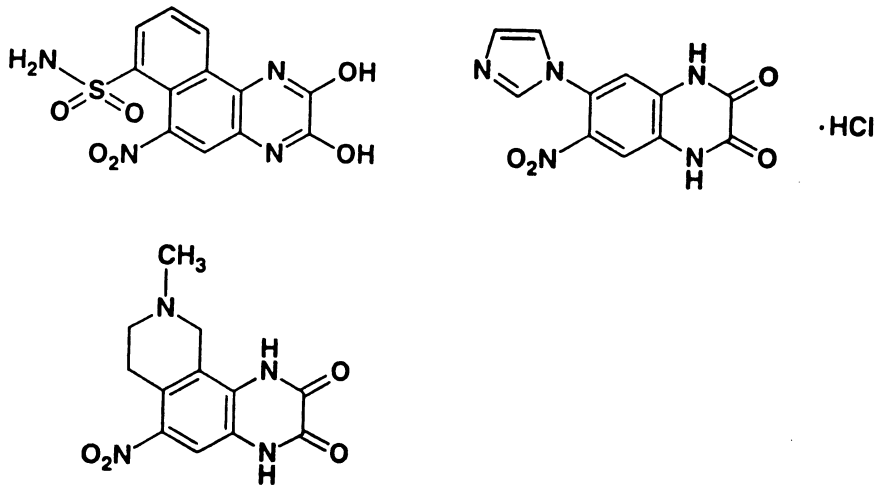
之嚴重疾病，被認為與興奮性神經傳遞物質之過剩放出/蓄積、受體表現樣式之變化等之關係很深。例如於中風、及腦缺血、頭部外傷、脊髓損傷、有腦脊髓液中與血漿中之麩胺酸濃度上升之報告(Castillo, J., Dazalos, A.及Noya, M., Lancet 1997, 346：79-83等)。亦有使麩胺酸、NMDA、AMPA、海人酸等過剩地作用於神經細胞，則引起神經障礙之報告(Meldrum, B., Brain Res. Reviews, 18, 293, 1993)。於阿茲海默病，有使β-澱粉狀蛋白質提高麩胺酸之神經毒性與使麩胺酸之放出亢進之報告(Arias, C., Arrieta, I.及Tapia, R., J. Neurosci Res., 1995, 41：561-566等)之報告。於巴金森病，有L-多巴之氫氧化物將AMPA受體活化(Cha, J.J., et al., Neurosci, Lett. 1991, 132：55-58)提高神經毒性之報告(Olney., J.W., et al., 1990, 108：269-272, Rosenberg, P.A., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88：4865-4869)。又有促進L-多巴產生招致壓力上升之報告(Smith, T.S. et al., Neuroreport 1994, 5：1009-1011)。於亨亭頓舞蹈病，有抑制麩胺酸放出之物質，有效地改善症狀之報告。於ALS，有許多顯示麩胺酸與其病理之關係之報告。AIDS患者有與識別神經機能缺損症有關之情形，於此神經疾患亦提示與麩胺酸之關係。例如於HIV病毒之被膜之糖蛋白質gp120，抑制由星狀膠細胞摻入麩胺酸(Dreyer, E. B., Eur. J. Neurosci, 1995, 7：2502-2507, Uhsijima, H., et al., Eur. J. Neurosci. 1995, 7：1353-1359)，抑制麩胺酸放出之物質，有抑制藉由gp120之神經

變性之報告(Sindou, P., et al., J. Neurosci. 1994, 126：133-137, Muller, W.E.G. et al., Eur. J. Pharmacol. Molec. Pharmacol. 1992, 226：209-214, Lipton, S.A., Neurology 1992, 42：1403-1405)。有關過敏性腦脊髓炎，於發生該炎症之小鼠，有缺損分解自細胞外併入之麩胺酸之酵素之報告(Hardin-Pouzet, H., Glia. 1997, 20：79-85)。奧利弗橋小腦變性症為有時合併巴金森病之疾患，發現構成AMPA受體之亞單位GluR2之抗體(Gahring, L.C., Neurology. 1997, 48：494-500)，提示奧利弗橋小腦變性症與AMPA受體之關連。作為有關顛癇之報告，於AMPA受體中無法構成GluR2之小鼠，AMPA受體之Ca^{2+}透過性增大，有易於引起發作至於死亡之報告(Brusa, R., Science 1995, 270：1677-1680)。其他，以NBQX(2,3-二羥基-6-硝基-7-磺醯胺基苯并[f]喹喔啉、Sheardown et al., Science, 247, 571, 1990)為始之AMPA受體抑制化合物，具有抗不安及抗痙攣作用之報告及(J. Pharmacol. Exp. Ther, 260, 742, 1992、Pharmacol. Biochem. Behavior, 1998, 60：119-124)、排尿障礙、藥物亂用及疼痛等與AMPA受體/海人酸受體有關連之報告(J. Pharmcol. Exp. Ther, 280, 894-904, 1997、Neuroscience Letters, 268：127-130, 1999)。

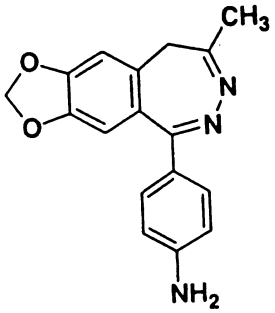
於前述神經疾患之治療，可期待對興奮性神經傳遞物質受體顯示拮抗作用之物質為有用。現在，尤其期待對以AMPA受體及海人類受體為始之非NMDA受體具拮抗作用之物質之有用性。例如，於WO 00/01376報告，抑制與麩

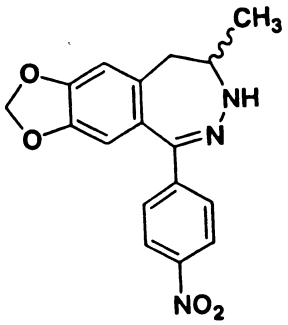
胺酸及AMPA受體及/或海人酸受體之相互作用之物質，對各種脫髓性疾患(例如腦炎、急性散在性腦脊髓炎、多發性硬化症、急性多發性根神經炎(紀南-芭雷(ギランーバレー)症候群等)、慢性炎症性脫髓性多發神經障礙、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髓崩壞症、視神經脊髓炎(デビツク病)、巴婁(バロ)病、HIV性脊髓病、HTLV性脊髓病進行性多巢性白質腦症、二次性脫髓性疾患等；作為二次性脫髓性疾患，例如CNS、紅斑性狼瘡、結節性多發動脈炎、葛鞠(シエーグレン)症候群、肉樣瘤病(サルコイドーシス)、乖離性腦血管炎等)之治療有用。作為對AMPA受體、海人酸受體具抑制作用之化合物，有例如對以下化合物之報告。

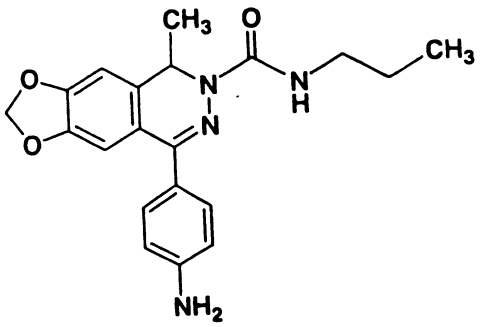
(1)以下式表示之競爭性AMPA受體抑制化合物，



(2)以下式表示之非競爭性AMPA受體抑制化合物，

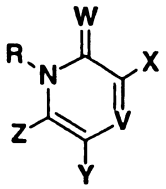






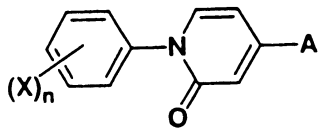
(3)其他，於WO 94/25469、WO 96/10023及US 5356902號公報等，有有關具有喹噁啉二酮骨架之競爭性AMPA受體抑制化合物之報告，又，於WO 95/01357、WO 97/28135、WO 97/28163、WO 97/43276、WO 97/34878、WO 98/38173、EP 802195及DE 19643037號公報等，有有關非競爭性AMPA受體抑制化合物。

一方面，作為1,2-二氫吡啶化合物，於WO 98/55480號公報，為$GABA_A\alpha$亞單位之配位體之以下式



[式中，R表H原子、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基等；V表CH或N；W表O或S；X表無取代或以選自

C_{1-6}烷基、CF_3、氰基、硝基、鹵素等之1個以上之基取代之苯基或無取代或以選自C_{1-6}烷基、CF_3、鹵素等之1個以上之基取代之雜芳基；Y表H原子、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基等；Z表鹵素、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷硫基、C_{2-6}烯硫基、芳基等。]表示之化合物或其鹽，及於WO 00/07988號公報有用於顛癇治療之以下式

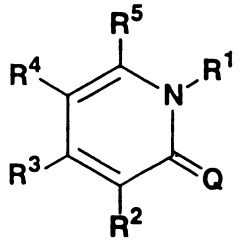


[式中，n表0、1、2、3、4或5；X表H原子、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或鹵素；A表胺基、C_1-C_4烷胺基、C_1-C_4二烷胺基、N-嗎啉基、N-哌啶基或N-吡咯啶基。]表示之化合物等，向來有幾個報告，但與AMPA受體、海人酸受體之關連則完全不知。

如上述，可用為醫藥之AMPA受體/海人酸受體抑制化合物之提供為所迫切期望。然而，尚未發現顯示優越之AMPA受體及/或海人酸受體抑制作用且作為醫藥於臨床上有用性高之有效作用之化合物。亦即，本發明之目的為探索找出可抑制興奮性神經傳遞物質之神經毒性，且作為醫藥亦發揮優越之神經保護作用。有用的作為各種神經疾患之治療、預防、改善劑之AMPA受體及/或海人酸受體抑制化合物。

【發明內容】

本發明者等，鑑於上述情形，努力地反覆研究之結果，成功地合成以式(I)表示之親穎化合物或其鹽或彼等之水合物：

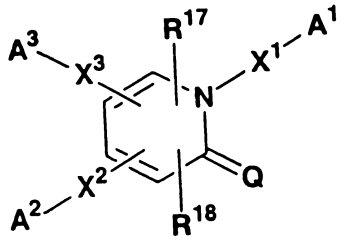


(I)

[式中Q表NH、O或S；R^1、R^2、R^3、R^4及R^5為相同或不同，表H原子、鹵素原子、C_{1-6}烷基或以式-X-A[式中X為單鏈、視情況取代之C_{1-6}伸烷基、視情況取代之C_{2-6}伸烯基、視情況取代之C_{2-6}伸炔基、-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})-[式中、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}及R^{16}表H原子、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基；m、n、p及q彼別獨立地表整數0、1或2]；A分別表視情況取代之C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烯基、5至14員非芳香族雜環基、C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基]表示之基[但，R^1、R^2、R^3、R^4及R^5中3個基常表相同或不同之-X-A，其餘2個基常表H原子、鹵原子或C_{1-6}烷基]；但於上述定義，(1)Q為O，R^1及R^5為H原子且R^2、R^3及R^4為苯基之情形，(2)Q為O，R^1及R^4為H原子

且R^2、R^3及R^5為苯基之情形，及(3)Q為O，R^1及R^2為H原子且R^3、R^4及R^5為苯基之情形除外。]，同時成功地發現製造該化合物或其鹽之優越方法，及於該製造法之有用之製造中間體，更且出乎意料地發現前述化合物(I)或其鹽或彼等之水合物，顯示優越之AMPA受體拮抗作用，完成本發明。

亦即，本發明係有關(1)以前式(I)表示之化合物或其鹽或彼等之水合物，(2)於前述(1)以式(II)表示之化合物或其鹽或彼等之水合物：



(II)

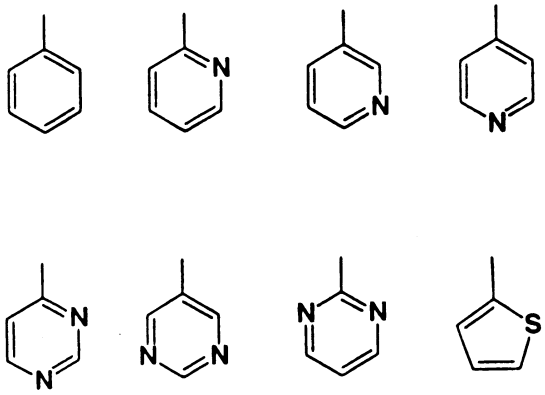
[式中，Q表NH、O或S；X^1、X^2及X^3相同或不同表單鍵、視情況取代之C_{1-6}伸烷基、視情況取代之C_{2-6}伸烯基、視情況取代之C_{2-6}伸炔基、-O-、-S-、-CO-、-SO-、$-SO_2-$、$-N(R^6)-$、$-N(R^7)-CO-$、$-CO-N(R^8)-$、$-N(R^9)-CH_2-$、$-CH_2-N(R^{10})-$、$-CH_2-CO-$、$-CO-CH_2-$、$-N(R^{11})-S(O)_m-$、$-S(O)_n-N(R^{12})-$、$-CH_2-S(O)_p-$、$-S(O)_q-CH_2-$、$-CH_2-O-$、$-O-CH_2-$、$-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$、或$-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$[式中、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}及R^{16}表H原子、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基；m、n、p及q分別獨立地表整數0、1或2]；A^1、A^2及A^3為相同或不同，分別表視情況

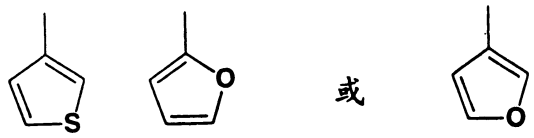
取代之C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烯基、5至14員非芳香族雜環基、C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基；R^{17}及R^{18}為相同或不同，表H原子、鹵原子或C_{1-6}烷基。]，(3)於前述(2)X^1、X^2、及X^3為(1)單鍵，(2)視情況以選自下述取代基群a之1個以上之基取代之C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸炔基，(3)-O-、(4)-S-、(5)-CO-、(6)-SO-、(7)-SO_2-、(8)-N(R^6)-、(9)-N(R^7)-CO-、(10)-CO-N(R^8)-、(11)-N(R^9)-CH_2-、(12)-CH_2-N(R^{10})-、(13)-CH_2-CO-、(14)-CO-CH_2-、(15)-N(R^{11})-S(O)$_m$-、(16)-S(O)$_n$-N(R^{12})-、(17)-CH_2-S(O)$_p$-、(18)-S(O)$_q$-CH_2-、(19)-CH_2-O-、(20)-O-CH_2-、(21)-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-或(22)-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-[式中、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、m、n、p及q分別表與前述1所述定義相同之意義]，A^1、A^2及A^3為視情況以選自下述取代基群b之1個以上之基取代之C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烯基、5至14員非芳香族雜環基、C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基之化合物或其鹽或彼等之水合物(<取代基群a>由羥基、鹵原子及硝基所成之群；<取代基群b>(1)羥基、(2)鹵原子、(3)腈基、(4)硝基、(5)視情況以選自羥基、腈基、鹵原子、C_{1-6}烷胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基、C_{2-6}烯胺基、二(C_{2-6}烯基)胺基、C_{2-6}炔胺基、二(C_{2-6}炔基)胺基、N-C_{1-6}烷基-N-C_{2-6}烯胺基、N-C_{1-6}烷基-N-C_{2-6}炔胺基、N-C_{2-6}烯基-N-C_{2-6}炔胺基、芳烷氧胺基、TBDMS氧基、C_{1-6}烷磺醯胺基、C_{1-6}烷羰氧基、C_{2-6}烯羰氧基、C_{2-6}炔羰氧基、N-C_{1-6}烷胺甲醯基、N-C_{2-6}

烯胺甲醯基及N-C_{1-6}炔胺甲醯基之群之1個以上之基分別取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基、(6)視情況以選自C_{1-6}烷胺基、芳烷氧基及羥基之群之1個以上之基分別取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基或C_{2-6}烷氧基、(7)視情況以選自羥基、腈基、鹵原子、C_{1-6}烷胺基、芳烷氧基、TBDMS氧基、C_{1-6}烷磺醯胺基、C_{1-6}烷羰氧基及C_{1-6}烷胺甲醯基之群之1個以上之基分別取代之C_{1-6}烷硫基、C_{2-6}烯硫基或C_{2-6}炔硫基、(8)以選自C_{1-6}烷氧基、胺基、C_{1-6}烷胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基、C_{2-6}烯胺基、二(C_{2-6}烯基)胺基、C_{2-6}炔胺基、二(C_{2-6}炔基)胺基、N-C_{1-6}烷基-N-C_{2-6}烯胺基、N-C_{1-6}烷基-N-C_{2-6}炔胺基及N-C_{2-6}烯基-N-C_{2-6}炔胺基之群之基取代之羰基、(9)視情況以選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷磺醯基、C_{2-6}烯磺醯基、C_{2-6}炔磺醯基、C_{1-6}烷羰基、C_{2-6}烯羰基及C_{2-6}炔羰基之群之1或2個基取代之胺基、(10)C_{1-6}烷磺醯基、(11)C_{2-6}烯磺醯基、(12)C_{2-6}炔磺醯基、(13)C_{1-6}烷亞磺醯基、(14)C_{2-6}-烯亞磺醯基、(15)C_{2-6}炔亞磺醯基、(16)甲醯基、(17)視情況分別以選自羥基、鹵原子、腈基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基及芳烷基之1個以上之基取代之C_{3-8}環烷基或C_{3-8}環烯基、(18)視情況以選自羥基、鹵原子、腈基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基及芳烷基之1個以上之基取代之5至14員非芳香族雜環基、(19)視情況選自羥基、鹵原子、腈基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基及芳烷基之1個以上之基取代之C_{6-14}芳香族烴環基，及(20)

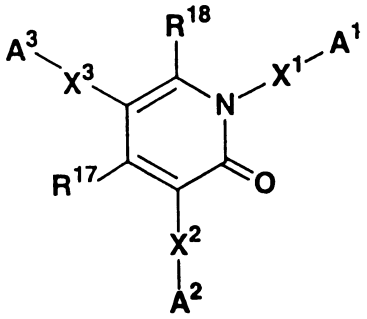
視情況以選自羥基、鹵原子、腈基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基及芳烷基之1個以上之基取代之5至14員芳香族雜環基所成之群)，

(4)於前述(2)中，A^1、A^2及/或A^3相同或不同，為分別視情況取代之C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烯基或5至14員非芳香族雜環基之化合物或其鹽或彼等之水合物，(5)於前述(2)中A^1、A^2及/或A^3相同或不同，為分別視情況取代之C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基之化合物或其鹽或彼等之水合物，(6)於前述(2)中，A^1、A^2及A^3相同或不同為分別視情況取代之苯基、吡咯基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑吡啶基、咔唑基、環戊基、環己基、環庚烯基、二噁二烯基、金剛烷基、吡咯啶基、哌啶基、哌吡基或嗎啉基之化合物或其鹽或彼等之水合物，(7)於前述(2)中，A^1、A^2及A^3相同或不同，分別視情況取代之以下式表示之基之化合物或彼等之水合物





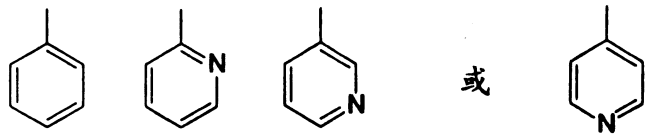
(8)於前述(2)中，A^1、A^2及A^3相同或不同，為視情況分別以羥基、鹵原子、胺基、腈基或硝基取代之化合物或其鹽或彼等之水合物，(9)於前述(7)中，A^1、A^2及A^3之取代基相同或不同，為羥基、鹵原子、胺基、腈基、或硝基之化合物或其鹽或彼等之水合物，(10)於前述(1)或(2)，Q為O之化合物或其鹽或彼等之水合物，(11)於前述(2)，X^1、X^2及X^3相同或不同，為單鍵、$-CH_2-$、-CH(OH)-、$-CH_2CH_2-$、-CH=CH-、-C≡C-、-O-或-CO-之化合物或其鹽或彼等之水合物，(12)於前述(2)，X^1、X^2及X^3為單鍵之化合物或其鹽或彼等之水合物，(13)於前述(2)，R^{17}及R^{18}相同或不同，為H原子、F原子、Cl原子、Br原子、I原子、甲基、乙基、正丙基或異丙基之化合物或其鹽或彼等之水合物，(14)於前述(2)，R^{17}及R^{18}為H原子之化合物或其鹽或彼等之水合物，(15)於前述(1)或(2)，以下式表示之化合物或其鹽或彼等之水合物，



(Ⅲ)

[式中，X^1、X^2、X^3、A^1、A^2、A^3、R^{17}及R^{18}分別表與前述第2項記載之定義同意義]。(16)於前述(15)，A^1、A^2

及A^3相同或不同，分別為視情況取代之C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基之化合物或其鹽或彼等之水合物，(17)於前述(15)，A^1、A^2及A^3相同或不同，分別為視情況取代之苯基、吡咯基、吡啶基、嗒呯基、嘧啶基、吡呯基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基、咔唑基、環戊基、環己基、環己烯基、二噁二烯基、金剛烷基、吡咯啶基、哌啶基、哌呯基或嗎啉基之化合物或其鹽或彼等之水合物，(18)於前述(15)，A^1、A^2及A^3相同或不同，分別為視情況取代之以下式表示之基之化合物或其鹽或彼等之水合物



(19)於前述(15)，A^1、A^2及/或A^3之取代基之結合部位分別為於與X^1、X^2及X^3結合之A^1、A^2及A^3上之C原子之α位之化合物或其鹽或彼等之水合物，(20)於前述(15)，X^1、X^2及X^3為單鍵之化合物或其鹽或彼等之水合物，(21)於前述(15)R^{17}及R^{18}為H原子之化合物或其鹽或彼等之水合物，(22)於前述(1)化合物為選自下列任一之化合物或其鹽或彼等之水合物：3-(2-氰苯基)-5-(2-甲磺醯胺苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-

1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-硝苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲磺醯胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-[3-(5-甲氧甲基-2-噁唑啶酮-3-基)苯基]-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧羰苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲胺羰苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-羥苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-二甲胺乙氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲醯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羥甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氰甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-乙醯胺甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲磺醯胺甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-乙醯氧甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲硫苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲磺醯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-甲醯苯硫-3-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-二乙

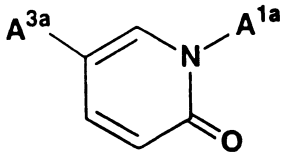
胺甲苯硫-3-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-羥甲苯硫-3-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苄基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-苯基-1-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1,5-二苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-甲氧苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(3,4-二甲氧苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(苯硫-3-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-氟苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(苯硫-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(3-呋喃甲基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-呋喃甲基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-甲氧羰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(4-甲氧基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯

基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲醯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲醯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲苯醯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-三氟甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(苯硫-3-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-呋喃甲基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲苯醯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-三氟甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲氧基吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(嘧啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-苄氧甲基吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-乙硫吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氯吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟吡啶-5-

基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2,6-二甲苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羥苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲胺乙氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲胺丙氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-羥甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氰甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氰甲苯基)--1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(6-二乙胺甲基-2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-羥基吡啶-6-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、1-(2-胺基苯并噻唑-6-基)-3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-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)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(6-甲基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(5-甲基

吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(3-羥基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-苯基-5-(2-噻唑基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-甲氧吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、1-(4-胺苯基)-3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、1-(3-胺苯基)-3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-胺甲苯-4-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-[3-(二甲胺乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-[3-(N-吡啶乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-[3-(N-吡咯啶乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-[3-(二異丙胺乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)1-[3-(4-N-哌啶基丁基-1-氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-(4-硝苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、1-苯基-5-(2-吡啶基)-3-(2-噻唑基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-(3-吡啶基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氟吡啶-3-基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰吡啶-3-基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-(3-硝基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-硝苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-甲醯基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-萘基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(1-萘基)-1,2-

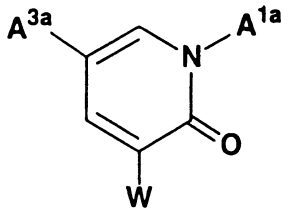
二氫吡啶-2-酮、5-(2-胺吡啶-6-基)-3-(2-氰苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、5-(2-溴吡啶-6-基)-3-(2-氰苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-嗎啉吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-(3-羥苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-[3-(4-哌啶氧基)]苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、1-[3-(N-乙醯基哌啶-4-基氧基)苯基]-3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-{3-[1-(甲磺醯基)哌啶-4-基-氧基]苯基}-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、1-[3-(N-甲基哌啶-4-基氧基)苯基]-3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-硝甲苯-4-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-[2-(5-噁唑基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-[2-(5-噁唑基)噻吩-3-基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、及3-[(2-乙氧羰基)乙烯噻吩-3-基]-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮，(23)以式(VI)表示之化合物或其鹽予以鹵化反應為特徵



(VI)

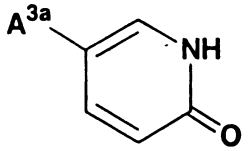
[式中，A^{1a}及A^{3a}分別表相同或不同之分別視情況取代之

C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基。]為特徵之以式(VII)表示之化合物或其鹽之製造法，(24)以於銅



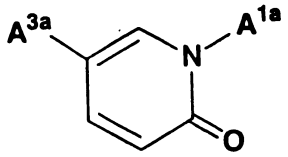
(VII)

化合物存在下將以式(VIII)表示之化合物或其鹽



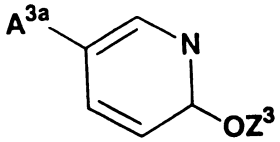
(VIII)

[式中，A^{3a}分別表與前述定義相同之意義。]與以式$A^{1a}B(OH)_2$[式中，A^{1a}分別表視情況取代之C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基。]表示之硼酸衍生物偶聯為特徵之以式(VI)表示之化合物或其鹽之製造方法



(VI)

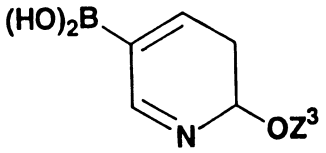
(25)將以式(IX)表示之化合物或其鹽



(IX)

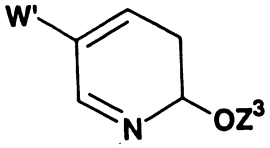
藉由脫保護反應製造之前述以通式(VIII)表示之化合物

或其鹽，與以式$A^{1a}B(OH)_2$[式中，A^{1a}表與前述定義相同之意義。]表示之硼酸衍生物，於銅化合物存在下偶聯為特徵之前述(24)記載之製造法，(26)前述(24)記載之製造法，其特徵為將藉由式(X)



(X)

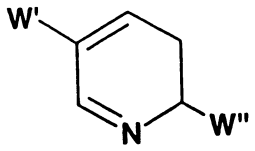
[式中，Z^3表與前述定義相同之意義。]表示之硼酸衍生物或其鹽，與以式A^{3a}-Z^1[式中，A^{3a}表與前述定義相同之意義；Z^1表鹵原子。]所表示之化合物或其鹽於Pd觸媒存在下偶聯反應製造之以前述通式(IX)表示之化合物或其鹽，藉由脫保護反應製造以前述通式(VIII)表示之化合物或其鹽，其次，將該化合物(VIII)或其鹽，與以式$A^{1a}B(OH)_2$[式中，A^{1a}表與前述定義相同之意義。]表示之硼酸衍生物於銅化合物存在下偶聯，(27)前述(24)記載之製造法，其特徵為將式(XI)表示之化合物或其鹽



(XI)

[式中，Z^3表與前述定義相同之意義；W'表鹵原子。]與三甲氧基硼烷藉由於鹼存在反應，製造以前述通式(X)表示之化合物或其鹽，接著，將該化合物(X)或其鹽與以式A^{3a}-Z^1[式中，A^{3a}及Z^1表與前述定義相同之意義。]表示之

化合物或其鹽，於Pd觸媒存在下偶聯，製造以前述通式(IX)表示之化合物或其鹽，另外，將該化合物(IX)或其鹽脫保護，製造以前述通式(VIII)表示之化合物或其鹽，最後，將該化合物(VIII)與以式$A^{1a}B(OH)_2$[式中，A^{1a}表與前述定義相同之意義。]表示之硼酸衍生物於銅化合物存在下偶聯，(28)前述(24)記載之製造法，其特徵為將以式(XII)表示之化合物或其鹽

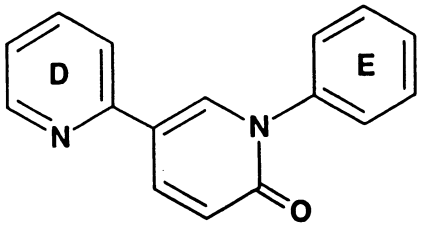


(XII)

[式中，W'及W"相同或不同，表鹵原子。]與以式Z^3OM[式中，Z^3表與前述定義相同之意義；M表鹼金屬原子。]表示之化合物反應製造之以前述通式(XI)表示之化合物或其鹽，與三甲氧基硼烷於鹼存在下反應，製造以前述通式(X)表示之化合物或其鹽，其次，將該化合物(X)或其鹽，與以式A^{3a}-Z^1[式中，A^{3a}及Z^1表與前述定義相同之意義。]表示之化合物或其鹽，於Pd觸媒存在下偶聯，製造以前述通式(IX)表示之化合物或其鹽，另外，將該化合物(IX)或其鹽脫保護，製造以前述通式(VIII)表示之化合物或其鹽，最後，將該化合物(VIII)與以式$A^{1a}B(OH)_2$[式中，A^{1a}表與前述定義相同之意義。]表示之硼酸衍生物，於銅化合物存在下偶聯，(29)前述(24)記載之製造法，其特徵為將依前述(24)至(28)中任一項記載之製造法製造之

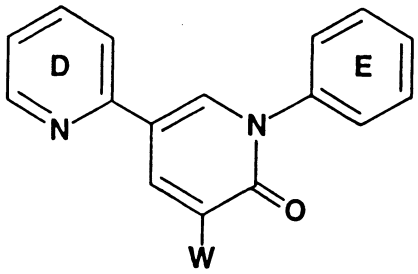
前述(23)通式(VI)所表示之化合物或其鹽予以鹵化反應，(30)前述(23)或(29)記載之製造法，其中W為Br原子或I原子，(31)前述(23)或(29)記載之製造法，其中供製造化合物(VII)或其鹽之鹵化反應為(1)使用N-溴琥珀醯亞胺或乙酸溴之溴化反應，或(2)使用N-碘琥珀醯亞胺或碘之碘化反應，(32)前述(23)或(29)記載之製造法，其特徵為將供製造化合物(VII)或其鹽之鹵化反應以N,N-二甲基甲醯胺為溶媒而進行，(33)(23)或(29)記載之製造法，其中A^{1a}及A^{3a}分別為相同或不同之視情況取代之苯基、吡啶基、嗒呯基、嘧啶基、吡呯基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑吡啶基或咔唑基，(34)前述(24)至(28)任一項中記載之製造法，其中A^{1a}及A^{3a}分別為相同或不同之視情況具取代基之苯基、吡啶基、嗒呯基、嘧啶基、吡呯基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑吡啶基或咔唑基，(35)前述(24)至(29)任一項中記載之製造法，使用化合物(VIII)或其鹽之偶聯反應中所用之銅化合物為二-μ-羥基雙[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)銅(II)]化氯，(36)前述(24)至(29)任一項中記載之製造法，其特徵為使用化合物(VIII)或其鹽之偶聯反應係於鹼之存在下進行，(37)前述(36)記載之製造法，其中鹼為三乙胺、吡啶或四甲基乙二胺，(38)前述(24)至(29)任一項中記載之製造法，其特徵為以N,N-二甲基甲醯胺為溶媒，進行使用化合物(VIII)或

其鹽之偶聯反應，(39)前述(25)至(29)任一項中記載之製造法，其中Z^3為C_{1-6}烷基或芳烷基，(40)前述(25)至(29)任一項中記載之製造法，其特徵為於酸之存在下進行化合物(IX)或其鹽之脫保護反應，(41)前述(40)記載之製造法，其中酸為鹽酸，(42)前述(26)至(29)記載之製造法，其特徵為，於使用化合物(X)或其鹽之偶聯反應之觸媒為乙酸鈀及三苯膦，(43)前述(26)至(29)記載之製造法，其特徵為於鹼存在下進行，使用化合物(X)或其鹽之偶聯反應，(44)前述(43)記載之製造法，其中鹼為碳酸銫、碳酸鈉或碳酸鉀，(45)前述(27)至(29)任一項中記載之製造法，其中W'為溴原子，(46)前述(27)至(29)記載之製造法，其中於化合物(XI)或其鹽與三甲氧基硼烷之反應所用之鹼為正丁基鋰，(47)前述(28)或(29)記載之製造法，其中W'及W"為溴原子，(48)前述(28)或(29)記載之製造法，其中以式Z^3OM表示之化合物為甲醇鈉或乙醇鈉，(49)以式(VII)表示之化合物或其鹽之製造法



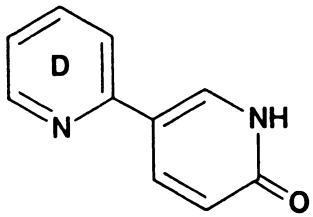
(VI)'

[式中D環、E環及W分別同前述定義。]，其特徵為將式(VI)表示之化合物或其鹽，予以鹵化反應



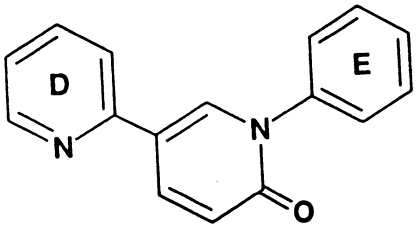
(VII)

[式中，D環表視情況取代之吡啶環；E環表視情況取代之苯環。]，(50)以式(VI)表示之化合物或其鹽之製造法



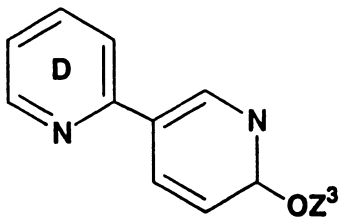
(VIII)

其特徵為將以式(VIII)表示之化合物或其鹽



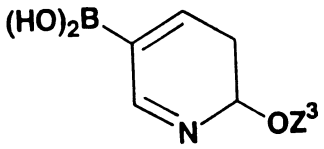
(VI)

與以式$PhB(OH)_2$[式中，Ph表視情況取代之苯基。]表示之硼酸衍生物，於銅化合物存在下偶聯，(51)前述(50)記載之製造法，其特徵為將式(IX)所表示之化合物或其鹽



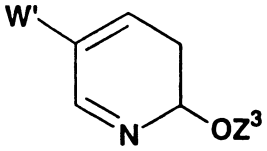
(IX)

[式中B環及Z^3同前述定義。]脫保護所製造之以前述通式(VIII)'表示之化合物或其鹽，與式$PhB(OH)_2$[式中，Ph同前述定義。]所表示之硼酸衍生物於銅化合物存在下偶聯，(52)前述(50)之製造法，其特徵為將式(X)表示之硼酸衍生物或其鹽



(X)

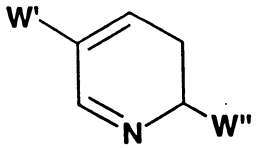
[式中，Z^3同前述定義。]，與視情況取代之2-鹵基吡啶或其鹽，於Pd觸媒存在下偶聯所製造之前述通式(IX)所表示之化合物或其鹽脫保護，製造前述通式(VIII)'所表示之化合物或其鹽，其次，將該化合物(VIII)'或其鹽與式$PhB(OH)_2$[式中，Ph同前述定義。]所表示之硼酸衍生物，於銅化合物存在下偶聯，(53)前述(50)之製造法，其特徵為將式(XI)表示之化合物或其鹽



(XI)

[式中，Z^3同前述定義；W'表鹵原子。]，與三甲氧基硼烷於鹼存在下反應，製造以前述通式(X)表示之化合物或其鹽，其次，將該化合物(X)或其鹽，與視情況取代之2-鹵基吡啶或其鹽於Pd觸媒存在下偶聯，製造以前述通式(IX)'表示之化合物或其鹽，另外，將該化合物(IX)'或其鹽

脫保護，製造以前述通式(VIII)表示之化合物或其鹽，最後，將該化合物(VIII)'與式$PhB(OH)_2$[式中，Ph同前述定義。]表示之硼酸衍生物於銅化合物存在下偶聯，(54)前述(50)之製造法，其特徵為由式(XII)所表示之化合物或其鹽

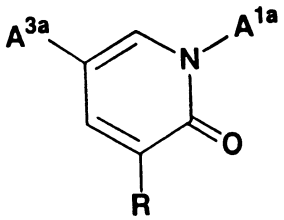


(XII)

[式中，W'及W"表相同或不同之鹵原子。]與式Z^3OM[式中，Z^3及M同前述定義。]表示之化合物反應製造之以前述通式(XI)所表示之化合物或其鹽，與三甲氧基硼烷於鹼存在下反應，製造前述通式(X)所表示之化合物或其鹽，其次，將該化合物(X)或其鹽與視情況取代之2-鹵基吡啶或其鹽，於Pd觸媒存在下偶聯，製造前述通式(IX)'所表示之化合物或其鹽，另外，將該化合物(IX)'或其鹽脫保護，製造前述通式(VIII)'所表示之化合物或其鹽，最後，將該化合物(VIII)'與式$PhB(OH)_2$[式中，Ph同前述定義。]所表示之硼酸衍生物，於銅化合物存在下偶聯，(55)前述(25)之製造法，其特徵為將由前述(29)至(32)任一項中之製造法製造之前述通式(VI)'所表示之化合物或其鹽鹵化，(56)前述(49)或(55)之製造法，其特徵為W為Br原子或I原子，(57)前述(49)或(55)之製造法，其中，供製造化合物(VII)或其鹽之鹵化反應為(1)使用N-溴琥珀醯亞胺或乙酸-Br之溴化反應，或(2)使用N-碘琥珀醯亞胺或碘之碘化反應，

(58)前述(49)或(55)之製造法，其特徵為以N,N-二甲基甲醯胺為溶媒，進行製造化合物(VII)或其鹽所用之鹵化反應，(59)前述(49)或(55)之製造法，其中A^{1a}及A^{3a}分別為相同或不同之視情況取代之苯基、吡啶基、嗒呯基、嘧啶基、吡呯基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基或咔唑基，(60)前述(50)至(54)任一項中之製造法，其中A^{1a}及A^{3a}分別為相同或不同之視情況取代之苯基、吡啶基、嗒呯基、嘧啶基、吡呯基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基或咔唑基，(61)前述(50)至(55)任一項中之製造法，其中於使用化合物(VIII)或其鹽之偶聯反應中所用之銅化合物為乙酸銅或二-μ-羥基雙[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)銅(II)]化氯，(62)前述(50)至(55)任一項中之製造法，其特徵為使用化合物(VIII)或其鹽之偶聯反應係於鹼存在下進行，(63)前述(62)之製造法，其中之鹼為三乙胺、吡啶或四甲基乙二胺，(64)前述(50)至(55)任一項中之製造法，其特徵為以N,N-二甲基甲醯胺為溶媒進行使用化合物(VIII)或其鹽之偶聯反應，(65)前述(51)至(55)任一項中之製造法，其中Z^3為C_{1-6}烷基或芳烷基，(66)前述(51)至(55)任一項中之製造法，其特徵為於酸之存在下進行化合物(IX)或其鹽之脫保護，(67)前述(52)至(55)任一項中之製造法，其特徵為於使用化合物(X)或其鹽之偶聯反應之觸媒為乙酸鈀及三苯

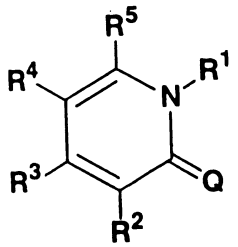
膦，(69)前述(52)至(55)任一項中之製造法，其特徵為於鹼存在下進行使用化合物(X)或其鹽之偶聯反應，(70)前述(69)之製造法，其中之鹼為碳酸銫、Na_2CO_3或K_2CO_3，(71)前述(53)至(55)任一項中之製造法，其中W'為Br原子，(72)前述(53)至(55)之製造法，其中於化合物(XI)或其鹽與三甲氧基硼烷之反應所用之鹼為正丁基鋰，(73)前述(54)或(55)之製造法，其中W'及W"為Br原子，(74)前述(54)或(55)之製造法，其中以式Z^3OM表示之化合物為甲醇鈉或乙醇鈉，(75)前述(52)至(55)任一項中之製造法，其中視情況取代之2-鹵基吡啶為視情況取代之2-溴吡啶，(76)以式(XIII)表示之化合物或其鹽



(XIII)

[式中，A^{1a}及A^{3a}分別相同或不同表視情況取代之C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基；R表H原子或鹵原子。]，(77)前述(76)之化合物或其鹽，其中A^{1a}及A^{3a}分別相同或不同，為視情況取代之苯基、吡啶基、嗒呯基、嘧啶基、吡呯基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑吡啶基或咔唑基，(78)前述(76)之化合物或其鹽，其中A^{1a}及A^{3a}分別相同或不同，為視情況取代之苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基或呋喃基，(79)前述(76)之

化合物或其鹽，其中R為H原子或Br原子，(80)一種醫藥組合物，其含有以式(I)表示之化合物或其鹽或彼等之水合物



(I)

[式中，Q表NH、O或S；R^1、R^2、R^3、R^4及R^5相同或不同，表H原子、鹵原子、C_{1-6}烷基或式-X-A[式中X為單鍵、視情況取代之C_{1-6}伸烷基、視情況取代之C_{2-6}伸烯基、視情況取代之C_{2-6}伸炔基、-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$-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$[式中、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}及R^{16}表H原子、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基；m、n、p及q分別獨立表整數0、1或2]；A分別表視情況取代之C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烯基、5至14員非芳香族雜環基、C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基]表示之基；但，R^1、R^2、R^3、R^4及R^5中之3個基通常為相同或不同表-X-A，其餘之2個基通常表H原子、鹵原子或C_{1-6}烷基。]，(81)前述(80)之醫藥組合物，其為α-胺基-3-羥基-5-甲基-4-異噁唑丙酸(以下稱為「AMPA」)受體及/或海人酸受體之抑制劑，前述(80)之醫

藥組合物AMPA受體抑制劑，(83)前述(80)之醫藥組合物，其為海人酸受體抑制劑，(84)前述(80)之醫藥組合物，其為有關AMPA受體或海人酸受體之疾患治療劑或預防劑，(85)前述(80)之醫藥組合物，其為有關海人酸受體之疾患治療劑或預防劑，(86)前述(80)之醫藥組合物，其為急性神經變性疾患之治療劑或預防劑，(87)前述(80)之醫藥組合物，其為藉由腦血管障礙急性期、頭部外傷、脊髓損傷、低氧之神經障礙或藉由低血糖之神經障礙之治療劑或預防劑，(88)前述(80)之醫藥組合物，其為慢性神經變性疾患之治療劑或預防劑，(89)前述(80)之醫藥組合物，其為阿茲海默病、巴金森病、亨亭頓舞蹈病、肌萎縮性側索硬化症或脊髓小腦變性病之治療劑或預防劑，(90)前述(80)之醫藥組合物，其為藉由癲癇、肝性腦症、末稍神經障礙、巴金森症候群、痙性麻痺、疼痛、神經痛、精神分裂病、不安、藥物依賴症、噁心、嘔吐、排尿障礙、綠內障之視力障礙、藉由抗生素之聽覺障礙或食物中毒之治療劑或預防劑，(91)前述(80)之醫藥組合物，其為藉由感染性腦脊髓、腦血管性癡呆、髓膜炎之癡呆或神經症狀之治療劑或預防劑，(92)前述(81)之醫藥組合物，其中感染性腦脊髓炎為HIV性腦脊髓炎，(93)前述(80)之醫藥組合物，其為脫髓性疾患之治療劑或預防劑，(94)前述(93)之醫藥組合物，其中脫髓性疾患為腦炎、急性散在性腦脊髓炎、多發性硬化症、急性多發性根神經炎、紀南-芭雷症候群、慢性炎症性脫髓性多發性神經障礙、Marchifava-

Bignami病、中心性橋延髓崩壞症、視神經脊髓炎(デビツク病)、巴婁病、HIV性脊髓病、進行性多巢性白質腦症或二次性脫髓性疾患，(95)前述(94)之醫藥組合物，其中二次性脫髓性疾患為CNSエリテマトーデス、結節性多發動脈炎、歇韓(シエーグレン)症候群、肉樣瘤病(サルコイドーシス)、乖離性腦血管炎等。

【實施方式】

以下，說明於本說明書記載之具符號、用語等之意義，詳細說明本發明。

於本說明書，「急性神經變性疾患」可舉例如由於腦血管障礙急性期(例如蜘蛛膜下出血、腦梗塞等)、頭部外傷、脊髓損傷、低氧之神經障礙等，「慢性神經變性疾患」可舉例如阿茲海默病、巴金森病、亨亭頓舞蹈病、肌萎縮性側索硬化症、脊髓小腦變性症等，「感染性腦脊髓炎」可舉例如HIV性腦脊髓炎，「脫髓性疾患」可舉例如腦炎、急性散在性腦脊髓炎、多發性硬化症、急性多發性根神經炎、紀南-芭雷症候群、慢性炎症性脫髓性多發神經障礙、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髓崩壞症、視神經脊髓炎(デビツク病)、巴洛病(バロ)、HIV性脊髓病、HTLV性脊髓病、進行性多巢性白質腦症、二次性脫髓性疾患等，作為前述「二次性脫髓性疾患」，可舉例如CNS、紅斑性狼瘡、結節性多發動脈炎、歇韓(シエーグレン)症候群、肉樣瘤病(サルコイドーシス)、乖離性腦血管炎等。

於本說明書所用之「及/或」語句，用於包含兩者「及」之情形與「或」之情形。

於本說明書，化合物之構造式，方便上表一定之異構物，但包含本發明化合物之構造上產生之所有幾何異構物、基於不對稱C之光學異構物、旋轉異構物、立體異構物、互變異構物等之異構物及異構物混合物，不限於方便上所記載之式，任一者之異構物或混合物皆可。因而，本發明化合物，分子內具不對稱C原子，可存在光學活性物及外消旋物，於本發明並無限定，包含任一者。又，亦存在結晶多形，同樣地無限定，任一者之結晶形可單一或可為結晶形混合物。本發明有關之化合物(I)或其鹽，可為無水物，亦可為水合物，任一者皆包含於本說明書之申請專利範圍內。本發明有關之化合物(I)於生體內分解產生之代謝物及本發明有關之化合物(I)或其鹽之前體藥物亦包含於本發明之申請專利範圍內。

本說明書使用之「鹵原子」可舉例如F原子、Cl原子、Br原子、I原子等之原子，較好為F原子、Cl原子、Br原子。

本說明書使用之「C_{1-6}烷基」表1至6個C之烷基，可舉例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、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-甲基戊基等之直鏈或分支烷基。

本說明書所用之「C_{2-6}烯基」表2至6個C之烯基，較佳之基可舉例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、2-甲基-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。

本說明書所用之「C_{2-6}炔基」表2至6個C之炔基，較佳之基可舉例如乙炔基、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。

本說明書所用之「C_{1-6}烷氧基」表1至6個C之烷氧基，可舉例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、第二丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第二戊氧基、正己氧基、異己氧基、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、1,1,2-三甲基丙氧基、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。

本說明書所用之「C_{2-6}烯氧基」表2至6個C之烯氧基，較佳之基可舉例如乙烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、2-丙烯氧基、異丙烯氧基、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。

本說明書所用之「C_{3-8}環烷基」表3至8個C原子之構成之環烷基，可舉例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。

本說明書所用之「C_{3-8}環烯基」表3至8個C原子所構成之C_{3-8}環烯基，可舉例如環丙烯-1-基、環丙烯-3-基、環丁烯-1-基、環丁烯-3-基、1,3-環丁二烯-1-基、環戊烯-1-基、環戊烯-3-基、環戊烯-4-基、1,3-環戊二烯-1-基、1,3-環戊二烯-2-基、1,3-環戊二烯-5-基、環己烯-1-基、環己烯-3-基、環己烯-4-基、1,3-環己二烯-1-基、1,3-環己二烯-2-基、1,3-環己二烯-5-基、1,4-環己二烯-3-基、1,4-環己二烯-1-基、環庚烯-1-基、環庚烯-3-基、環庚烯-4-基、環庚烯-5-基、1,3-環庚烯-2-基、1,3-環庚烯-1-基、1,3-環庚二烯-5-基、1,3-環庚二烯-6-基、1,4-環庚二烯-3-基、1,4-環庚二烯-2-基、1,4-環庚二烯-1-基、1,4-環庚二烯-6-基、1,3,5-環庚三烯-3-基、1,3,5-環庚三烯-2-基、1,3,5-環庚三烯-1-基、1,3,5-環庚三烯-7-基、環辛烯-1-基、環辛烯-3-基、環辛烯-4-基、環辛烯-5-基、1,3-環辛二烯-2-

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

本說明書所用之「5至14員非芳香族雜環基」係指含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之單環、二環或三環之5至14員非芳香族雜環。舉該基之具體之例如吡咯啶基、吡咯基、哌啶基、哌啡基、咪唑基、吡唑啶基、咪唑啶基、嗎啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡咯啉基、二氫呋喃基、二氫吡喃基、咪唑啉基、噁唑啉基等。又，該非芳香族雜環基亦包含自吡啶酮環衍生之基及非芳族之縮合環(例如自酞醯亞胺環、琥珀醯亞胺環等衍生之基)。

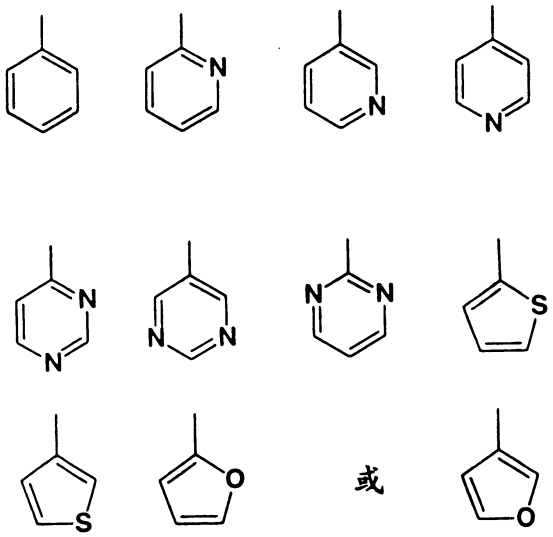
本說明書所用之「C_{6-14}芳香族烴環基」及「烯丙基」係指以6至14個C原子所構成之芳香族烴環基，亦包含單環基及二環基、三環基等之縮合環。舉該基之具體例有苯基、茚基、1-萘基、2-萘基、蒽基、菲基、聯苯基、茚茚基、苊萘基、芴基、蒽基、啡啉基、蒽茚基、環戊環辛烯基、苯并環辛烯基等。

本說明書之「5至14員芳香族雜環基」及「雜芳基」指含1個以上選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之單

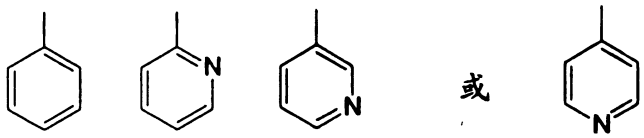
環、二環或三環之5至14員芳香族雜環基。舉該基之具體例1)如含N芳香族雜環有吡咯基、吡啶基、嗒呯基、嘧啶基、吡呯基、三唑基、四唑基、苯并三唑基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、吲哚基、異吲哚基、吲呯基、雙苯丙基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、喹呯基、酞呯基、嗪啶基、喹喏啉基、喹唑基、啐啉基、喋啶基、咪唑三呯基、吡呯并嗒呯基、吖啶基、啡啶基、咔唑基、咔唑啉基、呸啶基、啡啉基、苄醯甲基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡唑并吡啶基等；2)含S芳香族雜環基有噻吩基、苯并噻吩基，等；3)含O芳香族雜環基有呋喃基、吡喃基、環戊吡喃基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基等；4)含2個以上雜原子之芳香族雜環基有噻唑基、異噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、啡噻呯基、異噁唑基、呋呫基、啡噁呯基、噁唑基、異噁唑基、苯并噁唑基、噁二唑基、吡唑并噁唑基、咪唑并噻唑基、噻吩并呋喃基、呋喃并吡喃基、吡啶并噁呯基等。

本說明書中，於前述式(I)以A、A^1、A^2及A^3表示之基分別表獨立之視情況取代之C_{3-8}環烷基、視情況取代之C_{3-8}環烯基、視情況取代之5至14員非芳香族雜環基、視情況取代之C_{6-14}芳香族烴環基或視情況取代之5至14員芳香族雜環基，各基分別同前述定義於A、A^1、A^2及A^3之較佳之基無特別限定，舉更佳之基則分別為視情況取代之苯基、吡咯基、吡啶基、嗒呯基、嘧啶基、吡呯基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪

唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基、咔唑基、環戊基、環己基、環己烯基、二噁二烯基、金剛烷基、吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、嗎啉基等，更適宜之基為分別視情況取代之以下式表示之基



最適宜之基為分別視情況取代之以下式表示之基



作為於前述式(I)中以A、A^1、A^2及A^3所表示之基之「取代基」之合宜之基，可舉例如羥基、鹵原子、腈基、硝基等之基，及分別視情況取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基、C_{2-6}炔氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{2-6}烯硫基、C_{2-6}炔氧基、胺基、經取代羰基、C_{1-6}烷磺醯基、C_{2-6}烯磺醯基、C_{2-6}炔磺醯基、C_{1-6}烷亞磺醯基、C_{2-6}烯亞磺醯基、C_{2-6}炔亞磺醯基、甲醯基、芳烷基、雜芳烷

基、芳烷氧基、雜芳烷氧基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烯基、5至14員非芳香族雜環基、C_{6-14}芳香族烴基、5至14員芳香族雜環基等。

作為前述「鹵原子」之合宜之例可舉F原子、Cl原子、Br原子、I原子等，更佳之例可舉F原子、Cl原子、Br原子。

前述「視情況取代之C_{1-6}烷基」之合宜之基可舉例如分別視情況取代之甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、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，前述「視情況取代之C_{2-6}烯基」之合宜之基可舉例如，分別視情況取代之乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、異丙烯基、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，前述「視情況取代之C_{2-6}炔基」之合宜之基，可舉例如分別視情況取代之乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。又，於「視情況取代」之該「取代基」之合宜之例可舉選自羥基、腈基、鹵原子、N-C_{1-6}烷胺基、N,N-二C_{1-6}烷胺基、N-C_{2-6}烯胺基、N,N-二C_{2-6}烯胺基、N-C_{2-6}炔胺基、N,N-二C_{2-6}炔胺基、C_{6-14}芳香族烴環基(如苯基等)、5至14員芳香族雜環基(如噻吩基、呋喃基、吡啶基、嗒哄基、嘧啶基、吡哄基

等)、芳烷氧基、雜芳氧基、TBDMS氧基、C_{1-6}烷磺醯胺基、C_{2-6}烯磺醯胺基、C_{2-6}炔磺醯胺基、C_{1-6}酯基、C_{2-6}烯酯基、C_{2-6}炔酯基、C_{1-6}烷胺甲醯基、C_{2-6}烯胺甲醯基、C_{2-6}炔胺甲醯基之1個以上之基。

前述「視情況取代之C_{1-6}烷氧基」之合宜之例，可舉分別視情況取代之甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、第二丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第二戊氧基、第三戊氧基、正己氧基、異己氧基、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、1,1,2-三甲基丙氧基、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，前述「視情況取代之C_{2-6}烯氧基」之合宜之例可舉乙烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、異丙烯氧基、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，前述「視情況取代之C_{2-6}炔氧基」之合宜之例，可舉的是乙炔氧基、1-丙炔氧基、2-丙炔氧基、丁炔氧基、戊炔氧基、己炔氧基等。又，「但有取代基」之該「取代基」的合宜例，係選自C_{1-6}烷胺基、芳烷氧基、羥基等之1個以上之基。

前述「視情況取代之C_{1-6}烷硫基」、「視情況取代之C_{2-6}烯硫基」及「視情況取代之C_{2-6}炔硫基」分別之合宜之例，可舉以選自羥基、鹵原子、腈基及硝基之1個以上之

基分別視情況取代之C_{1-6}烷硫基(例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、異丁硫基、第三丁硫基、正戊硫基、異戊硫基、新戊硫基、正己硫基等)、C_{2-6}烯硫基(例如乙烯硫基、烯丙硫基、1-丙烯硫基、異丙烯硫基、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)、及C_{2-6}炔硫基(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)。

前述「視情況取代之羰基」之合宜之例可舉以式-CO-W[作為式中之W之例，可舉C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、胺基、N-C_{1-6}烷胺基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺基、N-C_{2-6}烯胺基、N,N-二(C_{2-6}烯基)胺基、N-C_{2-6}炔胺基、N,N-二(C_{2-6}炔基)胺基、N-C_{1-6}烷基-N-C_{2-6}烯胺基、N-C_{1-6}烷基-N-C_{2-6}炔胺基、N-C_{2-6}烯基-N-C_{2-6}炔胺基等。]表示之基。

作為前述「視情況取代之胺基」之該「取代基」之例，可選自分別視情況取代之之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷磺醯基、C_{2-6}烯磺醯基、C_{2-6}炔磺醯基、C_{1-6}烷羰基、C_{2-6}烯羰基、C_{2-6}炔羰基等之1或2個基，作為該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷磺醯基、C_{2-6}烯磺醯基、C_{2-6}炔磺醯基、C_{1-6}烷羰基、C_{2-6}烯羰基及C_{2-6}烷羰基之「取代基」之合宜之例，可舉例如羥基、鹵原子、腈基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基等。於前述「視情況取代之胺基」，具體地舉特佳之例，可舉甲胺基、乙胺基、正丙胺

基、異丙胺基、正丁胺基、異丁胺基、第三丁胺基、正戊胺基、異戊胺基、新戊胺基、正己胺基、1-甲基丙胺基、1,2-二甲基丙胺基、2-乙基丙胺基、1-甲基-2-乙基丙胺基、1-乙基-2-甲基丙胺基、1,1,2-三甲基丙胺基、1-甲基丁胺基、2-甲基丁胺基、1,1-二甲基丁胺基、2,2-二甲基丁胺基、2-乙基丁胺基、1,3-二甲基丁胺基、2-甲基戊胺基、3-甲基戊胺基、N,N-二甲基胺基、N,N-二乙基胺基、N,N-二(正丙基)胺基、N,N-二(異丙基)胺基、N,N-二(正丁基)胺基、N,N-二(異丁基)胺基、N,N-二(第三丁基)胺基、N,N-二(正戊基)胺基、N,N-二(異戊基)胺基、N,N-二(新戊基)胺基、N,N-二(正己基)胺基、N,N-二(1-甲基丙基)胺基、N,N-二(1,2-二甲基丙基)胺基、N-甲基-N-乙胺基、N-乙基-N-(正丙基)胺基、N-甲基-N-(異丙基)胺基、乙烯胺基、烯丙胺基、(1-丙烯基)胺基、異丙烯胺基、(1-丁烯-1-基)胺基、(1-丁烯-2-基)胺基、(1-丁烯-3-基)胺基、(2-丁烯-1-基)胺基、(2-丁烯-2-基)胺基、N,N-二乙烯胺基、N,N-二烯丙胺基、N,N-二(1-丙烯基)胺基、N,N-異丙烯胺基、N-乙烯基-烯胺基、乙炔胺基、1-丙炔胺基、2-丙炔胺基、丁炔胺基、戊炔胺基、己炔胺基、N,N-二乙炔胺基、N,N-(1-丙炔基)胺基、N,N-(2-丙炔基)胺基、N,N-二丁炔胺基、N,N-二戊炔胺基、N,N-二己炔胺基、羥甲基胺基、1-羥乙胺基、2-羥乙胺基、3-羥基正丙基、甲磺醯胺基、乙磺醯胺基、正丙磺醯胺基、異丙磺醯胺基、正丁磺醯胺基、第三丁磺醯胺基、乙烯磺醯胺基、烯丙磺醯胺基、異

丙烯磺醯胺基、異戊烯磺醯胺基、乙炔磺醯胺基、甲羰胺基、乙羰胺基、正丙羰胺基、異丙羰胺基、正丁羰胺基、第三丁羰胺基、乙烯羰胺基、乙烯羰胺基、烯丙羰胺基、異丙烯羰胺基、異戊烯羰胺基、乙炔羰胺基等。

於前述「視情況取代之C_{1-6}烷磺醯基」、「視情況取代之C_{2-6}烯磺醯基」、「視情況取代之C_{2-6}炔磺醯基」、「視情況取代之C_{1-6}烷亞磺醯基」、「視情況取代之C_{2-6}烯亞磺醯基」及「視情況取代之C_{2-6}炔亞磺醯基」，分別舉合宜例子有甲基磺醯基、乙基磺醯基、正丙基磺醯基、異丙基磺醯基、正丁基磺醯基、第三丁基磺醯基、乙烯基磺醯基、烯丙基磺醯基、異丙烯基磺醯基、異戊烯基磺醯基、乙炔基磺醯基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、正丙基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基、正丁基亞磺醯基、第三丁基亞磺醯基、乙烯基亞磺醯基、烯丙基亞磺醯基、異丙烯基亞磺醯基、異丙烯基亞磺醯基、乙炔基亞磺醯基等。

於前述「芳烷基」及「雜芳烷基」舉合宜之例有苄基、苯乙基、萘甲基、萘乙基、吡啶甲基、吡啶乙基、噻吩甲基、噻吩乙基等，前述「芳烷氧基」之合宜之例有苄氧基、苯乙氧基、苯丙氧基、萘甲氧基、萘乙氧基、萘丙氧基等，前述「雜芳烷氧基」之合宜之例有吡啶甲氧基、吡呯甲氧基、嘧啶甲氧基、吡咯甲氧基、咪唑甲氧基、吡唑甲氧基、喹啉甲氧基、異喹啉甲氧基、呋喃甲氧基、噻吩甲氧基、噻唑甲氧基等。

前述「視情況取代之C_{3-8}環烷基」及「視情況取代之C_{3-}

$_8$環烯基」舉較佳例有以選自羥基、鹵原子、腈基、C_{1-6}烷基(如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基等)、C_{1-6}烷氧基(如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、第二丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第二戊氧基、第三戊氧基、正己氧基等)、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基芳氧基(如苄基、苯乙基、萘甲基、萘乙基等)等1個以上之基分別視情況取代之C_{3-8}環烷基(如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等)及C_{3-8}環烯基(如環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基等)。

於前述「視情況取代之5至14員非芳香族雜環基」、「視情況取代之C_{6-14}芳香族烴環基」及「視情況取代之5至14員芳香族雜環基」之「5至14員非芳香族雜環基」、「C_{6-14}芳香族烴環基」及「5至14員芳香族雜環基」之較佳之例無特別限制，分別地更佳之「5至14員非芳香族雜環基」可舉吡咯啶基、吡咯啉基、哌啶基、哌啡基、咪唑啉基、吡唑基、咪唑啶基、嗎啉基、酞醯亞胺基、琥珀醯亞胺基等，更佳之「C_{6-14}芳香族烴環基」可舉苯基、茚基、萘基、蒽基、芴?基、聯苯基等，更佳之「5至14員芳香族雜環基」可舉吡咯基、吡啶基、嗒啡基、嘧啶基、吡啡基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基、咔唑基、二噁二烯基，等。

又，於「視情況取代」之該「取代基」之較佳之例可舉選自羥基、鹵原子(如F原子、Cl原子、Br原子、I原子等)，腈基、C_{1-6}烷基(如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基等)、C_{1-6}烷氧基(甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、第二丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第二戊氧基、第三戊氧基、正己氧基等)、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基(如甲氧甲基)、甲氧乙基、乙氧甲基、乙氧乙基等)、芳烷基(如苄基、苯乙基、萘甲基、萘乙基等)等之1個以上之基。又，視情況取代之胺基、環胺基、烷氧胺基亦可作為較佳之前述取代基。

於前述式(I)，Q表NH、O或S，較好為O。

於本說明書，以X、X^1、X^2及X^3表示之基表相同或不同之單鍵、視情況取代之C_{1-6}伸烷基、視情況取代之C_{2-6}伸烯基、視情況取代之C_{2-6}伸炔基、-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})-[式中、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}及R^{16}表H原子、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基；m、n、p及q分別獨立地表整數0、1或2。]。

於前述「C_{1-6}伸烷基」特佳之基為1至3C之伸烷基，可

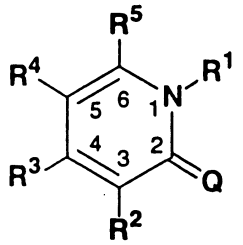
舉例如 $-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-(CH_2)_3-$、$-CH(CH_3)-CH_2$、$-CH_2-CH(CH_3)-$等。於前述「C_{2-6}伸烯基」之特佳之基為2或3C之伸烯基，可舉例如$-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-$、$-C(CH_3)=CH-$、$-CH=C(CH_3)-$等。前述「C_{2-6}伸炔基」之特佳之基為2或3個C之伸炔基，可舉如$-C\equiv C-$、$-C\equiv C-CH_2-$、$-CH_2-C\equiv C-$等。又X、X^1、X^2及X^3表示之「視情況取代之C_{1-6}伸烷基」、「視情況取代之C_{2-6}伸烯基」或「視情況取代之C_{2-6}伸炔基」之該取代基之較佳之例可舉鹵原子(如F原子、Cl原子、Br原子等)、羥基、腈基、硝基等。

於前述R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}及R^{16}所表示之基之較佳「C_{1-6}烷基」可舉甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基等，較佳之「C_{1-6}烷氧基」可舉甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基等。

於前述式(I)作為X、X^1、X^2及X^3之較佳之基可舉單鍵、$-CH_2-$、$-CH(OH)-$、$-CH(CN)-$、$-CH_2-CH_2-$、$-CH(OH)-CH_2-$、$-CH(CN)-CH_2-$、$-CH_2-CH(OH)-$、$-CH_2-CH(CN)-$、$-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-$、$-CH=CH-CH(OH)-$、$-CH=CH-CH(CN)-$、$-CH(OH)-CH=CH-$、$-CH(CN)-CH=CH-$、$-C\equiv C-$、$-O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-$、$-NH-CO-NH-$、$-NH-CS-NH-$、等，更佳之基可舉單鍵、$-CH_2-$、$-CH(OH)-$、$-CH(CN)-$、$-CH_2-CH_2-$、$-CH(OH)-CH_2-$、$-CH(CN)-CH_2-$、$-CH_2-CH(OH)-$、$-CH_2-CH(CN)-$、$-CH=CH-$、$-C\equiv C-$、$-CO-$

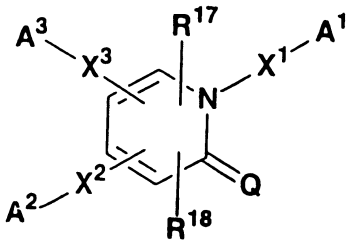
等，更佳為單鍵、$-CH_2-$、-CH(OH)-、-CO-，最佳為單鍵。

有關本發明之以式(I)表示之化合物或其鹽或彼等之水合物之較佳態樣並無限制，舉其中較佳之態樣則



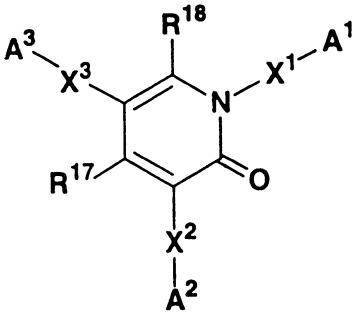
(I)

[式中，Q、R^1、R^2、R^3、R^4及R^5分別具有與上述相同之意義]，R^1(即吡啶酮之1位)為以式-X-A[X及A同前述定義]表示之基，其餘R^2、R^3、R^4及R^5中之2個為以式-X-A[X及A同前述定義]表示之基，且其他之2個為H原子、鹵原子或C_{1-6}烷基之化合物或其鹽或彼等之水合物，亦即，為以式(II)表示之化合物或其鹽或彼等之水合物，



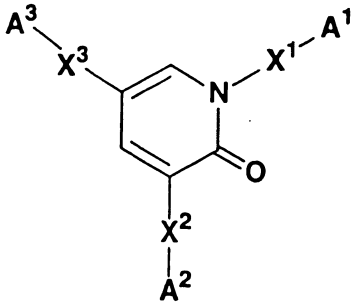
(II)

[式中，Q、X^1、X^2、X^3、A^1、A^2、A^3、R^{17}及R^{18}分別具有同於上述相同之意義]，舉更佳之態樣，則於前述式(II)，Q為O原子之化合物或其鹽或彼等之水合物，亦即以式III表示之吡啶酮化合物或其鹽或彼等之水合物，

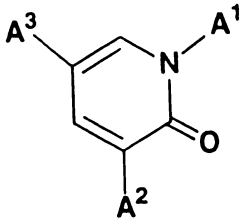


(Ⅲ)

舉更佳之態樣，則於前述式(III)，R^{17}及R^{18}為H原子之化合物，亦即以式(IV)[式中X^1、X^2、X^3、A^1、A^2及A^3分別同前述定義]表示之1,3,5-取代之吡啶酮化合物或其鹽或彼等之水合物，



(Ⅳ)



(V)

舉最佳之態樣，則於前述式(IV)，X^1、X^2及X^3為單鍵之化合物，即以式(V)[式中A^1、A^2及A^3分別同前述定義]表示之1,3,5-取代之吡啶酮化合物或其鹽或彼等之水合物，

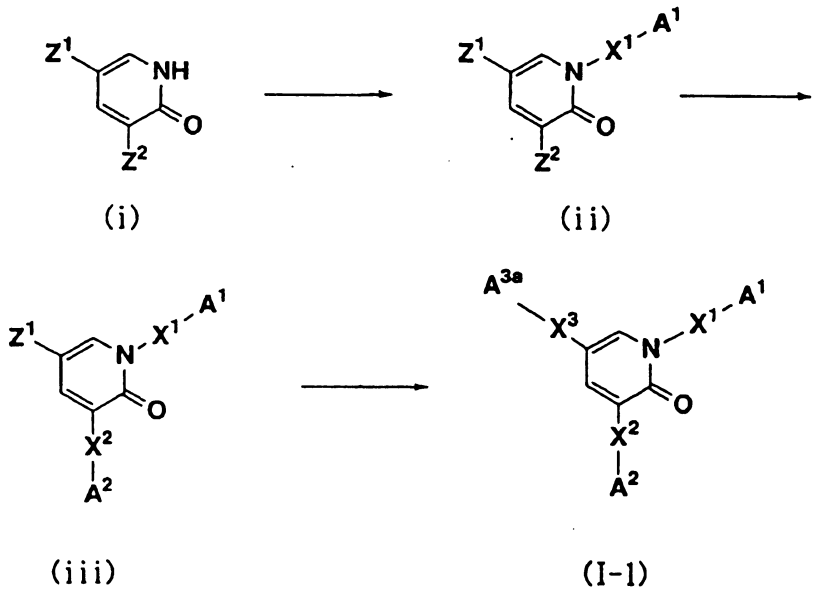
於A^1、A^2及A^3之較佳之基如前述例示。

於本說明書之「鹽」，只要與有關本發明之化合物形成

鹽，且為藥理上可接受則無特別限制，較佳可舉氫鹵酸鹽(如氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽等)、無機酸鹽(如硫酸鹽、硝酸鹽、過氯酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽等)有機羧酸鹽(如乙酸鹽、三氟乙酸鹽、草酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽等)、有機磺酸鹽(如甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽等)、胺基酸鹽(如天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽等)、四級胺鹽、鹼金屬鹽(如鈉鹽、鉀鹽等)、鹼土類金屬鹽(Mg鹽、Ca鹽等)，作為該「藥理學上可接受之鹽」更佳地為鹽酸鹽、草酸鹽等。

以下表示有關本發明之以前述式(I)表示之化合物之代表性製造法。

製造方法1



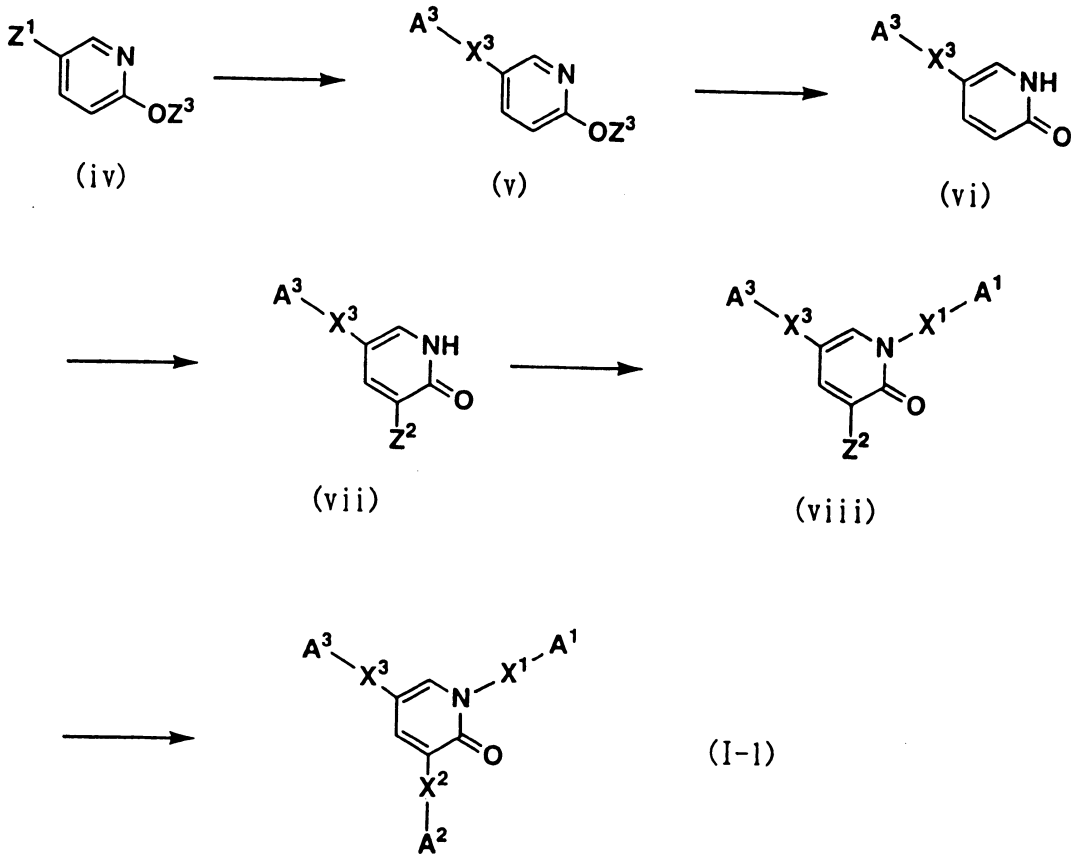
式中，A^1、A^2及A^3為相同或不同，分別視情況取代之

C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烯基、5至14員非芳香族雜環基、C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基、Z^1及Z^2表相同或不同之鹵原子，X^1、X^2及X^3分別表同前述之定義，於本製造法，A^1、A^2及A^3之最佳之基為分別視情況取代之C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基。上述製造方法1為將A^1、A^2及A^3導入具取代基Z^1及Z^2之吡啶酮衍生物，製造有關本發明化合物(I-1)之方法。即有關本發明之化合物(I-1)，將具取代基Z^1及Z^2之吡啶酮化合物(i)與芳基硼酸衍生物提供使用銅化合物之偶聯反應使成化合物(ii)後，使與使用過渡金屬觸媒之有機金屬試藥或有機硼化合物偶聯反應，較佳地使用Pd觸媒與芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物偶聯反應，可藉由於化合物(ii)中導入A^2及A^3而製造。於製造化合物(ii)之反應，使用之較佳之芳基硼酸衍生物，依起始原料、使用之溶媒等而異，又，只要無阻礙反應並無特別限定，較佳地可使用視情況取代之苯基硼酸衍生物、視情況取代之雜環硼酸衍生物等，具有對應於導入之A^1之基作為芳基之芳基硼酸衍生物。本反應於鹼存在下亦可得好結果，此時使用之鹼依起始原料、使用之溶媒而異，只要如本反應之偶聯反應所使用者即可，無特別限定，較好為三乙胺、吡啶、四甲基乙二胺等。作為於使用之銅化合物之較佳可舉乙酸銅、二-μ-羥基-雙[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)銅(II)]化氯等。自化合物(i)製造(ii)之反應，於溶媒存在下進行可得較佳結果，通常所用之溶媒依起始原料、試藥等而異，又只要不

阻礙反應，可以某種程度溶解起始物質即可，無特別限定，較佳為二氯甲烷、四氫呋喃、乙酸乙酯等，更外，本反應於氧氣下或空氣氣流中進行為佳，可得良好結果(反應時間縮短及產率提高等)。於化合物(ii)中導入A^2及A^3，製造化合物(I-1)之反應使用之芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物，依起始原料、使用之溶媒等而異，且只要不阻礙反應即可，無特別限定，較好可使用視情況取代之苯基錫衍生物、視情況取代之雜環錫衍生物、視情況取代之苯基鋅衍生物、視情況取代之雜環鋅衍生物、苯基硼酸衍生物、視情況取代之雜環硼酸衍生物等，具有對應於導入之A^2或A^3之基作為芳基之芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物。本反應，於鹼成在下亦可得好結果，此時使用之鹼依起始原料，使用之溶媒等而異，且只要不阻礙反應，並無特別限定，較佳為碳酸銫、碳酸鈉、碳酸鉀等。使用之鈀觸媒，無特別限定，較佳可舉肆三苯膦鈀等之公知之鈀錯合物。於化合物(ii)中導入A^2及A^3，製造化合物(I-1)之反應，自操作性、攪拌性之觀點，於溶媒存在下進行為佳，所用之溶媒通常無限定，較好可舉二甲基甲醯胺、甲苯、二甲苯、苯等。反應溫度無特別限定，通常於室溫至加熱迴流下，較好為50至160℃。其他，有關本發明之化合物(I-1)之製造可將導入A^1、A^{2a}後之吡啶酮化合物(iii)導入有機硼化合物或有機金屬試藥，較好為硼酸衍生物及錫化合物或鋅化合物等，將該衍生物與鹵化芳基衍生物，使用過渡金屬觸媒，較好為Pd觸媒進

行偶聯反應。

製造方法2



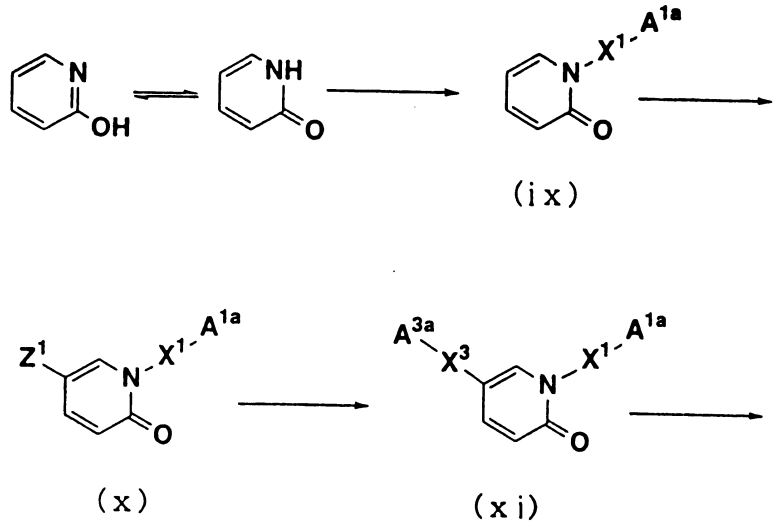
式中，X^1、X^2、X^3、A^1、A^2、A^3、Z^1及Z^2與前述定義相同，Z^3表醇羥基之保護基(例如C_{1-6}烷基、苄基等)，於本製造法，A^1、A^2及A^3之最佳之基為分別視情況取代之C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基。有關本發明之化合物(I-1)之製造，可將A^1、A^2及A^3導入具取代基Z^1及$-OZ^3$之吡啶化合物(iv)。將A^3導入化合物(iv)製造化合物(v)之反應，可藉由於使用過渡金屬觸媒之有機金屬試劑或有機硼化合物之偶聯反應中，較好將化合物(iv)與芳基硼酸衍生物，於芳基錫衍生物或鹼存在下，進行使用Pd觸媒之偶聯反應。於本反應使用之芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或

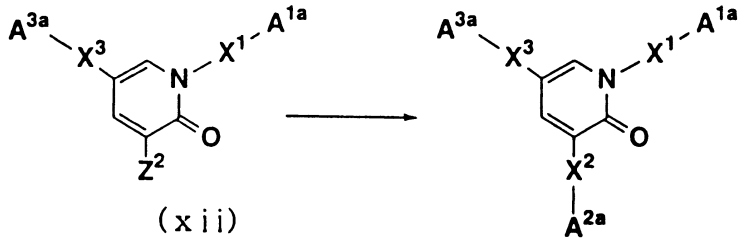
芳基硼酸衍生物，依起始原料、使用之溶媒而異，且只要無阻礙反應，無特別限定，可使用視情況取代之苯基錫衍生物、視情況取代之雜環錫衍生物、視情況取代之苯基鋅衍生物、視情況取代之雜環鋅衍生物、視情況取代之苯基硼酸衍生物、視情況取代之雜環硼酸衍生物，具對應於導入之A^3之基為芳基之芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物，使用之鹼依起始原料、使用之溶媒等而異，且只要無阻礙反應，並無特別限定，較好為碳酸銫、碳酸鈉、碳酸鉀等。使用之鈀觸媒通常亦無限定，較好可舉肆三苯膦鈀等之公知之鈀錯合物。又，本發明自操作性、攪拌性之觀點，於溶媒存在下進行為佳，所用之溶媒依起始原料、試劑等而異，且只要無阻礙反應，則無特別限定，較好為二甲基甲醯胺、甲苯、二甲苯、苯等。反應溫度無特別限定，通常為室溫至加熱迴流下，較好為50至160℃。將Z^3脫保護，製造吡啶酮化合物(vi)之反應可依幾種公知之方法進行，作為代表性方法，可舉如Protecting groups in organic systhesis 2nd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts. (1991)中記載之習用法。於化合物(vi)中導入取代基Z^2，製造化合物(vii)之反應，可以公知之鹵化法進行，使用之鹵化劑，依起始原料使用之溶媒等而異，且只要不阻礙反應則無限定，較好為乙酸溴、N-溴琥珀醯亞胺等之溴化劑，及碘、N-碘琥珀醯亞胺等之碘化劑等。化合物(viii)之製造，可藉由化合物(vii)與芳基硼酸衍生物，進行使用銅化合物之偶聯反應而將A^1導入。使用之芳基硼酸

衍生物通常無特別限定，可使用視情況取代之苯基硼酸衍生物、視情況取代之雜環硼酸衍生物，等、具對應於導入之A^1之基作為芳基之芳基硼酸衍生物。本反應於鹼存在下亦可得好的結果，此時使用之鹼依起始原料、使用之溶媒等而異，只要不阻礙反應則無特別限定，通常無特別限定，較佳地為三乙胺、吡啶、四甲基乙二胺等。於使用之銅化合物之較佳例子，可舉乙酸銅、二-μ-羥基雙[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)銅(II)]化氯等。又，本反應於溶媒存在下進行為佳，使用之溶媒依起始原料、試劑而異，且只要不阻礙反應，可以某種程度溶解起始物質即可，無特別限定，較佳地為二氯甲烷、四氫呋喃、乙酸乙酯等，另外，本反應於氧氣下或空氣氣流中進行為佳，可得良好結果(反應時間縮短及產率提高等)。製造有關本發明化合物(I-1)之最後過程，可將化合物(viii)與使用過渡金屬觸媒之有機金屬試劑或有機硼化合物進行偶聯反應，較好為與芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物，使用Pd觸媒進行偶聯反應，於化合物(viii)中導入A^2。使用之芳基錫衍生物，芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物，通常無特別限定，可使用視情況取代之苯基錫衍生物、視情況取代之雜環錫衍生物、視情況取代之苯基鋅衍生物、視情況取代之雜環鋅衍生物、苯基硼酸衍生物、視情況取代之雜環硼酸衍生物等，具有對應於導入之A^2之基作為芳基之芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物。自揭示於製造方法2之(viii)製造(I-1)之一連串反應，於鹼存在

下亦可得好結果，此時使用之鹼，依起始原料、使用之溶媒等而異，且只要無阻礙反應，則無特別限定，較好為碳酸銫、碳酸鈉、碳酸鉀等，使用之鈀觸媒通常無限定，較好可舉肆三苯膦鈀之公知之Pd錯合物。又，本發明於溶媒存在下進行，可得更佳結果，所得溶媒依起始原料、試藥等而異，且只要不阻礙反應，可以某種程度溶解起始物質，則無特別限定，較佳有二甲基甲醯胺、甲苯、二甲苯、苯等。反應溫度無特別限定，通常於室溫至加熱迴流下，較好為50至160℃。其他之有關本發明化合物(I-1)之製造，亦可藉由將導入A^{1a}後之吡啶酮化合物(viii)導入有機硼化合物或有機金屬試劑，較好為硼酸衍生物或鋅化合物等，將該衍生物與鹵化芳基衍生物，使用過渡金屬觸媒，較好鈀觸媒行偶聯反應。

製造方法3





(xii) (I-1)

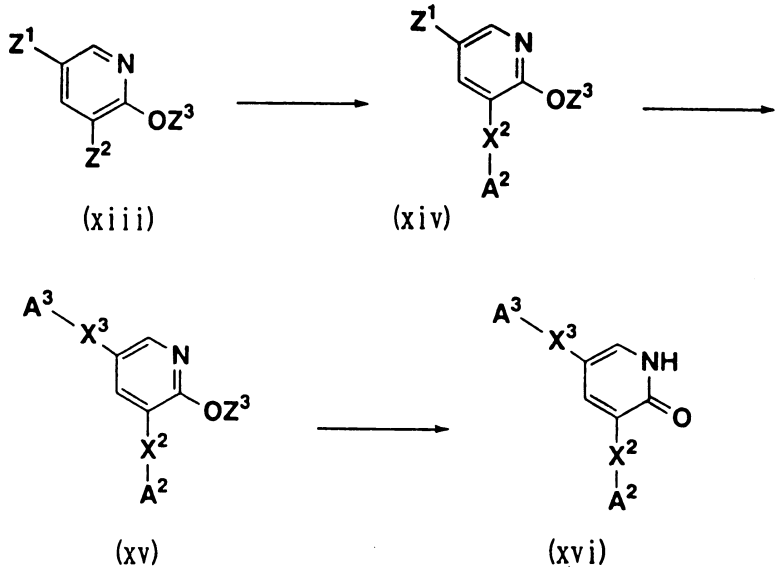
式中，X^1、X^2、X^3、A^1、A^2、A^3、Z^1及Z^2同前述定義，於本製造法，A^1、A^2及A^3之最佳之基，為分別視情況取代之C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基。有關本發明化合物(I-1)可藉由導入A^1、A^2及A^3於2-羥基吡啶而製造。製造化合物(ix)之反應，藉將芳基硼酸衍生物進行使用銅化合物之偶聯反應，與鹵化芳基衍生物之烏爾曼(ウルマン)反應或對芳基衍生物之取代反應，將A^1導入2-羥基吡啶。於偶聯反應使用之芳基硼酸衍生物，可依起始原料、使用之溶媒等而異，只要不阻礙反應，並無特別限定，可使用視情況取代之苯基硼酸衍生物、視情況取代之雜環硼酸衍生物、具對應於導入之A^1之基為芳基之芳基硼酸衍生物。本反應於鹼存在下亦可得好的結果。此時使用之鹼依起始原料、使用之溶媒而異，且只要無阻礙反應，則無特別限定，較好為三乙胺、吡啶、四甲基乙二胺等。作為於使用銅化合物之較佳之例可舉乙酸銅、二-μ-羥基雙[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)銅(II)]化氯等。又，本反應於溶媒存在下進行為佳，使用之溶媒依起始原料、試劑等而異，且只要不阻礙反應，可以某程度溶解起始物質即可，無特別限定，較好為二氯甲烷、四氫呋喃、乙酸乙酯

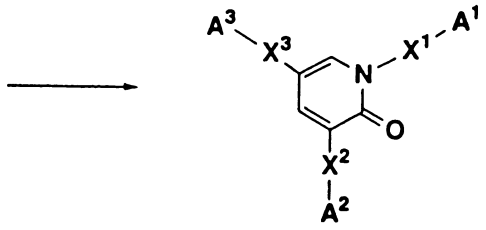
等，另外，本反應於氧氣下或空氣氣流中進行為佳，可得良好結果(反應時間縮短及產率提高)。烏爾曼反應通常無特別限定，較好於K_2CO_3、Na_2CO_3或乙醇鈉等之鹼存在下，使用銅或碘化銅、氯化銅、溴化銅之銅化合物，於60至加熱迴流下，較好100至200℃進行。使用溶媒依起始原料、試劑等而異，且只要不阻礙反應，可以某種程度溶解起始物質，則無特別限定，較好為二甲基甲醯胺、甲苯、二甲苯、萘滿、二氯苯、硝基苯等。鹵化芳基衍生物之取代反應無特別限定，使用K_2CO_3、NaOH、KOH、丁醇鈉或丁醇鉀等之鹼，於四氫呋喃或二甲基甲醯胺等之溶媒中，於冰冷至加熱迴流下，較好於室溫至60℃進行。於化合物(ix)中導入取代基Z^1，製造化合物(x)之反應，通常可以公知之鹵化法進行。使用之鹵化劑，依起始原料、使用之溶媒等而異，且只要不阻礙反應，則無特別限定，較好為乙酸-溴、N-溴琥珀醯亞胺等之溴化劑及碘、N-碘琥珀醯亞胺等之碘化劑等。於化合物(x)中導入A^3，製造化合物(xi)之反應，可將化合物(x)提供予使用過渡金屬觸媒之有機金屬試劑或有機硼化合物之偶聯反應，較好為芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或鹼存在下，使用芳基硼酸衍生物與Pd觸媒之偶聯反應而進行。於本反應使用之芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物，通常無特別限定，可使用視情況取代之苯基錫衍生物、視情況取代之雜環錫衍生物、視情況取代之苯基鋅衍生物、視情況取代之雜環鋅衍生物、苯基硼酸衍生物、視情況取代之雜環硼酸衍生物、

具對應於導入A^3之基為苯基之芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物。使用之鹼依起始原料、使用之溶媒而異，且只要不阻礙反應則無特別限定，較好為$CsCO_3$、Na_2CO_3、K_2CO_3等。所用之Pd觸媒通常無特別限定，較好可舉肆三苯膦鈀之公知之Pd錯合物。又，本反應自操作性、攪拌性之觀點，於溶媒存在下進行為佳。所用之溶媒，依起始原料、試劑等而異，且只要無阻礙反應，可以某種程度溶解起始物質即可，較好為二甲基甲醯胺、甲苯、二甲苯、苯等。反應溫度無特別限定，通常為室溫至加熱迴流下，較好為50至160℃。於化合物(xi)中導入取代基Z^2，製造化合物(xii)之反應，通常可依公知之鹵化法進行。使用之鹵化劑依起始原料，使用之溶媒等而不同，且只要無阻礙反應，則無特別限定，較佳地為乙酸-溴、N-溴琥珀醯亞胺等之溴化劑及碘、N-碘琥珀醯亞胺等之碘化劑等。製造有關本發明之化合物(I-1)之最後過程，將化合物(xii)提供予使用過渡金屬觸媒之有機試劑或有機硼化合物之偶聯反應，較佳地，與芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物使用鈀觸媒行偶聯反應，於化合物(xii)中可導入A^2。使用之芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物依起始原料、使用之溶媒等而異，只要無阻礙反應則無特別限定，可使用視情況取代之苯基錫衍生物、視情況取代之雜環錫衍生物、視情況取代之苯基鋅衍生物、視情況取代之雜環鋅衍生物、苯基硼酸衍生物、視情況取代之雜環硼酸衍生物、具對應於導入之A^2之基為芳基

之芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物。此時使用之鹼依起始原料、使用之溶媒等而異，且只要無阻礙反應則無特別限定，為$CsCO_3$、Na_2CO_3、K_2CO_3等。使用之Pd觸媒依起始原料，使用之溶媒等而異，且只要無阻礙反應則無特別限定，可舉肆三苯膦鈀等之公知之Pd錯合物。又，本反應於溶媒存在下進行可得更佳之結果。通常，使用之溶媒無特別限定，較好為二甲基甲醯胺、甲苯、二甲苯、苯等，反應溫度無特別限定，通常為室溫至加熱迴流下，較好為50至160℃。其他有關本發明化合物(I-1)之製造，亦可藉由將化合物(xii)導入有機硼化合物或有機金屬試劑，較好為硼酸衍生物及錫化合物或鋅化合物等，將該衍生物與鹵化芳基衍生物，使用過渡金屬觸媒，較好用Pd觸媒行偶聯反應。

製造方法4





(I-1)

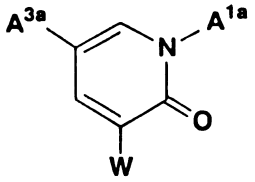
式中X^1、X^2、X^3、A^1、A^2、A^3、Z^1、Z^2及Z^3同前述定義，於本製造法，A^1、A^2及A^3之最佳之基為分別視情況取代之C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基。有關本發明化合物(I-1)之製造可於具有取代基Z^1、Z^2及$-OZ^3$之吡啶化合物(xiii)中導入A^1、A^2及A^3。於化合物(xiii)中導入A^2製造化合物(xiv)之反應，將化合物(xiii)與有機金屬試劑或有機硼化合物使用過渡金屬觸媒行偶聯反應，較佳地於芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或鹼存在下，與芳基硼酸衍生物使用Pd觸媒行偶聯反應。本反應中使用之芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物依起始原料、使用之溶媒等而異，只要無阻礙反應則無特別限定，可使用視情況取代之苯基錫衍生物、視情況取代之雜環錫衍生物、視情況取代之苯基鋅衍生物、視情況取代之雜環硼酸衍生物、具對應於導入之A^2之基為芳基之芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物。使用之鹼依起始原料、使用之溶媒等而異，且只要無阻礙反應則無特別限定，為$CsCO_3$、Na_2CO_3、K_2CO_3等。使用之Pd觸媒依起始原料，使用之溶媒等而異，且只要無阻礙反應則無特別限定，可舉肆三苯膦鈀等之公知之鈀錯合物。又，本反應自操作性、攪拌性之觀點，於溶媒存在下進行為佳，使用之溶媒

依起始原料、試劑等而異，且只要無阻礙反應，可以某程度溶解起始物質，則無特別限定，較好為二甲基甲醯胺、甲苯、二甲苯、苯等。反應溫度無特別限定，通常為室溫至加熱迴流下，較好為50至160℃。於化合物(xiv)中導入A^3，製造化合物(xv)之反應，可藉由將化合物(xiv)與有機金屬試劑或有機硼化合物，使用過渡金屬觸媒行偶聯反應，較好與芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或鹼存在下與芳基硼酸衍生物，使用Pd觸媒行偶聯反應而進行。本反應所使用之芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物依起始原料、使用之溶媒等而異，只要不阻礙反應則無特別限定，較好可使用視情況取代之苯基錫衍生物、視情況取代之雜環錫衍生物、視情況取代之苯基鋅衍生物、視情況取代之雜環鋅衍生物、苯基硼酸衍生物、視情況取代之雜環硼酸衍生物、具對應於導入之A^3之基為芳基之芳基錫衍生物、芳基鋅衍生物或芳基硼酸衍生物。使用之鹼依起始原料、使用之溶媒等而異，且只要無阻礙反應則無特別限定，較好為$CsCO_3$、Na_2CO_3、K_2CO_3等。使用之Pd觸媒通常無特別限定，較好舉肆三苯膦鈀等之公知之Pd錯合物。又，本反應自操作性、攪拌性之觀點，較好於溶媒存在下進行，所用之溶媒依起始原料、試劑等而異，只要無阻礙反應，可以某種程度溶解起始物質，則無特別限定，較佳地為二甲基甲醯胺、甲苯、二甲苯、苯等。反應溫度無特別限定，通常為室溫至加熱迴流下，較好為50至160℃。將Z^3脫保護，製造吡啶酮化合物(xvi)之反應，可以幾種公

知方法進行，代表性方法可舉例如Protecting groups in organic systhesis 2nd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts. (1991)記載之習用法。製造有關本發明化合物(I-1)之最後過程，將化合物(xvi)與芳基硼酸衍生物藉由使用銅化合物之偶聯反應、與鹵化芳基衍生物之烏爾曼反應或對於鹵化芳基衍生物之取代反應導入A^1而可製造。使用之芳基硼酸衍生物依起始原料、使用之溶媒等而異，且只要無阻礙反應則無特別限定，可使用視情況取代之苯基硼酸衍生物、視情況取代之雜環硼酸衍生物等，具對應於導入之A^1之基為芳基之芳基硼酸衍生物。本反應於鹼存在下亦可得好結果，此時使用之鹼，依起始原料、使用之溶媒等而異，且只要無阻礙反應則無特別限定，較好為三乙胺、吡啶、四甲基乙二胺等。使用之銅化合物之較佳之例可舉乙酸銅、二-μ-羥基雙[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)銅(II)]化氯等。又，本反應於溶媒存在下進行為佳，使用之溶媒依起始原料、試劑等而異，且只要無阻礙反應，可以某程度溶解起始物質，則無特別限定，較好為二氯甲烷、四氫呋喃、乙酸乙酯等，另外，本反應於氧大氣下或空氣氣流中進行為佳，可得良好結果(反應時間縮短及產率提高)。烏爾曼反應通常無特別限定，於K_2CO_3、Na_2CO_3、或乙酸鈉等鹼存在下，使用銅或碘化物、氯化銅、溴化銅等之銅化合物，於60℃至加熱迴流下，較好100至200℃進行。使用之溶媒依起始原料、試劑等而異，且只要無阻礙反應，可以某程度溶解起始物質，則無特別限定，較好為二甲基甲

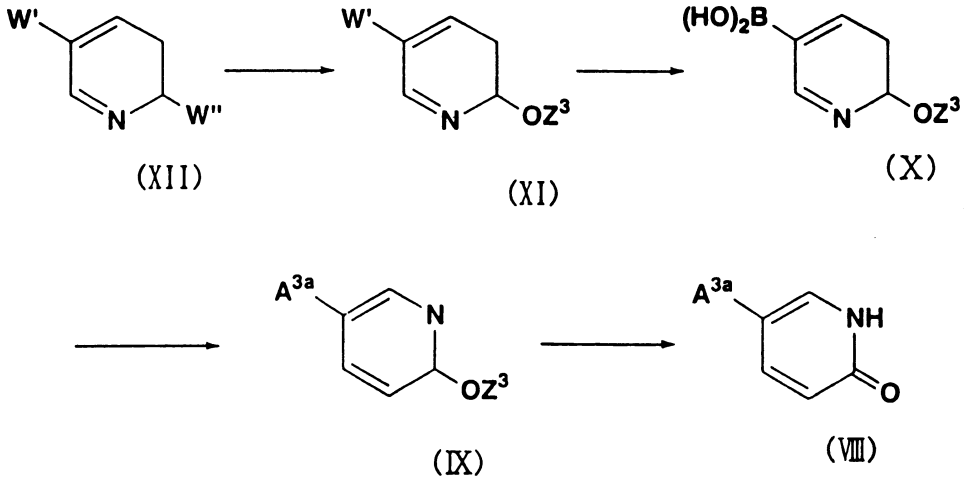
醯胺、甲苯、二甲苯、萘滿、二氯苯、硝基苯等。與鹵化芳基衍生物之取代反應，無特別限定，使用K_2CO_3、NaOH、KOH、丁醇鈉或丁醇鉀等之鹼，於四氫呋喃或二甲基甲醯胺等之溶媒中，於冰冷至加熱迴流下，較好室溫至60℃進行。

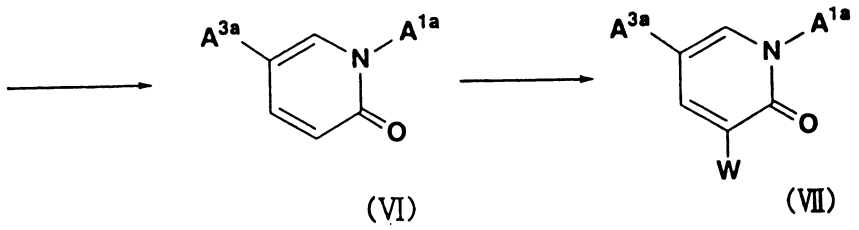
於前述製造法，以式(VII)[式中、A1a及A3a]表示之製造中間物，亦可以下法(製造方法5)製造：



(VII)

製造方法5





上述式中W、W'及W"表相同或不同之鹵原子，最好之原子為Br原子。

化合物(XII)可以公知方法或按照此之方法容易地製造外，亦可容易地買到市售物質。自化合物(XII)製造化合物(XI)之過程，為使化合物(XII)與式Z^3OM[M表鹼金屬原子]表示之鹼反應之過程。該鹼依起始原料、使用之溶媒等而異，且只要無阻礙反應則無特別限定，較佳地為醇鈉尤其甲醇鈉、乙醇鈉等為佳。此情形於對應使用之醇鹽之醇中反應為佳，例如使用甲醇鈉之情形於甲醇中，使用乙醇鈉之情形，於乙醇中為佳。

自化合物(XI)製造化合物(X)之過程，為使化合物(XI)與三甲氧基硼烷於鹼存在下反應之過程。使用之鹼依起始原料、使用之溶媒等而異，且只要無阻礙反應則無特別限定，較好為正丁鋰等。使用之溶媒依起始原料、試劑等而異，且只要無阻礙反應，可以某程度溶解起始物質，則無特別限定，較好為四氫呋喃等之醚類。作為鹼使用正丁鋰之情形，依標準法以鹽酸等之酸可使反應終了。

自化合物(X)製造化合物(IX)之過程，將化合物(X)與對應於導入之取代基A^{3a}之鹵芳基或鹵雜芳基，於鹼及Pd觸媒存在下行偶聯反應，製造化合物(IX)。所用之Pd觸媒無

特別限定，舉較佳之例為乙酸鈀/三苯膦觸媒等。使用之鹼依起始原料、使用之溶媒等而異，且只要無阻礙反應則無特別限定，較好為$CsCO_3$、Na_2CO_3、K_2CO_3等。又，本過程自操作性、攪拌性之觀點，於溶媒存在下進行為佳，所用之溶媒依起始原料、試劑等而異，且只要無阻礙反應，可以某程度溶解起始物質，則無特別限定，較佳為1,2-二甲氧基乙烷、二甲基甲醯胺、甲苯、二甲苯、苯等。反應溫度無特別限定，通常為室溫至加熱迴流下，較好為50至160℃。

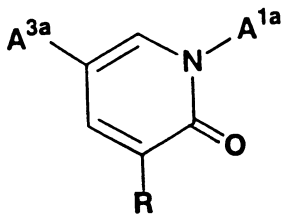
自化合物(IX)製造化合物(VIII)之過程，為將化合物(IX)之Z^3脫保護。於本過程，可依幾種公知之方法進行，例如將化合物(IX)於酸(較好為鹽酸等)之存在下加熱迴流之方法，其他代表性方法，可舉例如Protecting groups in organic systhesis 2nd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts. (1991)記載之習用法。

自化合物(VIII)製造化合物(VI)之過程，為將化合物(VIII)與式$A^{1a}B(OH)_2$表示之芳基硼酸衍生物，藉由使用銅化合物行偶聯反應而導入A^{1a}。使用之芳基硼酸衍生物通常無特別限定，可使用視情況取代之苯基硼酸衍生物、視情況取代之雜環硼酸衍生物、具對應於導入之A^{1a}基之芳基之芳基硼酸衍生物。本反應於鹼存在下亦可得較佳之結果，此時使用之鹼，依起始原料、使用之溶媒等而異，且只要無阻礙反應則無特別限定，較佳地為三乙胺、吡啶、四甲基乙二胺等。使用之銅化合物之較佳可舉乙酸銅、

二-μ-羥基雙[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)銅(II)]化氯等。又，本反應於溶媒存在下進行為佳，使用之溶媒依起始原料、試劑等而異，且只要無阻礙反應，可以某程度溶解起始物質則無特別限定，較好為N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、四氫呋喃、乙酸乙酯等，另外，本反應於氧大氣下或空氣氣流中進行為佳，可得良好結果(反應時間縮短及產率提高等)。

自化合物(VI)製造化合物(VII)之過程，為將化合物(VI)鹵化之反應。該鹵化反應，通常可依公知之鹵化法進行。使用之鹵化劑依起始原料、使用之溶媒等而異，且只要無阻礙反應則無特別限定，較佳地為乙酸-溴、N-溴琥珀醯亞胺等之溴化劑及碘、N-碘琥珀醯亞胺等之碘化劑等。

依前述製造法5，可以高產率製造中間物(VI)及(VII)。又，依該前述製造法，製造有關本發明之化合物之製造中間物，則可容易地防止銅化合物混入最後生成物，提供滿足安全性(毒性)等之點之本發明化合物。因而，該製造法於實驗上，工業上，於產率及安全性之點，為極優越之製造法。以式(XIII)

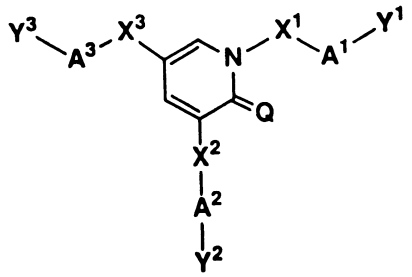


(XIII)

[式中，A^{1a}及A^{3a}分別相同或不同，表分別視情況取代之

C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基；R表H原子或鹵原子]表示之新穎化合物或其鹽，於有關本發明化合物(I)或其鹽之製造，有用的作為製造中間物。於前述式(XIII)，舉A^{1a}及A^{3a}之較佳之例為相同或不同，分別視情況取代之苯基、吡啶基、嗒呯基、嘧啶基、吡呯基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基、咔唑基等，更佳之例可舉相同或不同，分別視情況取代之苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基等。又，作為於R之特佳之例，為H原子或Br原子。

於以下式



[式中，Q、X^1、X^2、X^3、A^1、A^2及A^3同前述定義，Y^1、Y^2及Y^3表相同或不同之取代基，於A^1、A^2及A^3之最佳之基，分別為視情況取代之C_{6-14}芳香族烴環基或5至14員芳香族雜環基。]表示之有關本發明化合物之A^1、A^2及A^3上之取代基，依種種反應可轉換。其代表性方法如以下。亦即1)Y^1、Y^2及/或Y^3為硝基之情形，自硝基轉變官能基已知種種之反應，其方法及藉由轉變之結果物無特別限定，可舉例如藉由還原反應轉變成胺衍生物之方法。還原

條件通常特別限定，較佳之條件可舉使鐵、鋅或錫於酸性條件下作用之方法，以Pd、Rh、Ru、Pt或彼等之錯合物為觸媒之氫添加法等。使用由本還原反應所生之胺衍生物，則可再容易地轉化成醯胺化合物、胺基甲酸酯化合物、磺醯胺化合物、鹵化合物、取代之胺化合物等。2)Y^1、Y^2及/或Y^3為烷氧基之情形，自烷氧基轉化官能基，可舉例如藉脫保護轉化成醇衍生物。由本法所生之醇衍生物，可再藉由與羧酸衍生物之脫水縮合及與醯氯之反應，轉化成酯化合物，藉由光延反應及與鹵素化合物之縮合反應，可容易地轉化成醚化合物等。3)Y^1、Y^2及/或Y^3為醛基之情形，自醛基轉化官能基，已知種種之反應，其方法及轉化之結果物無特別特定，可舉例如藉氧化反應，轉化成羧酸衍生物之方法。由本方法所生之羧酸衍生物，可再以公知之方法，容易地轉化成酯化合物、酮化合物等。又，自該羧酸衍生物，藉由還原反應，可製造醇衍生物、由還原性胺化反應製造胺衍生物，由有機金屬試劑之附加反應，可製造2級醇化合物，另外，藉由Wittig反應，可容易地製造多樣之烷基衍生物等。4)Y^1、Y^2及/或Y^3為鹵原子之情形，作為取代基之鹵原子之官能官轉化法，可舉例如藉取代反應轉化成腈衍生物之方法。其他，例如經由有機鋰、有機鎂、有機錫、有機鋅、有機硼酸衍生物等，可容易地轉化成各種化合物。

以上為有關本發明化合物(I)之製造方法之代表例，於本發明化合物之製造之原料化合物，亦可形成鹽及水合物，

只要無阻礙反應，則無特別限定。又，有關本發明之化合物(I)，可以自由態製得之情形，可形成前述之化合物(I)，亦可依習用法轉化成鹽之狀態。又，對於有關本發明之化合物(I)所得之種種異構物(如幾何異構物、基於不對稱C之光學異構物、旋轉異構物、立體異構物、互變異構物等)，藉使用通常之分離手段，例如再結晶、非對映異構化鹽法、酵素分割法、種種之層析法(如薄層層析法、管柱層析法、氣相層析法等)純化可分離。

有關本發明以前述式(I)表示之化合物或其鹽或彼等之水合物，可以習用方法使製劑化，較佳之劑形可舉錠劑、散劑、細粒劑、顆粒劑、塗膜錠劑、膠囊劑、糖漿劑、含錠劑、吸入劑、栓劑、注射劑、軟膏劑、眼軟膏劑、點眼劑、點鼻劑、點耳劑、泥罨劑、洗劑。製劑化可使用通常所用之賦形劑、黏合劑、崩散劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯臭劑及視必要使用穩定劑、乳化劑、吸收促進劑、界面活性劑、pH調整劑、防腐劑、抗氧化劑等，亦可摻合一般作為醫藥品製劑之原料使用之成分，以習用法使成製劑。作為此等成分可舉例如(1)大豆油、牛脂、合成甘油酯等之動植物油；(2)液體石蠟、角鯊烷、固體石蠟等之烴；(3)肉豆蔻酸辛基十二酯、肉豆蔻酸異丙酯等之酯油；(4)鯨蠟硬脂醇、山萸醇等之高碳酸；(5)矽酮樹脂；(6)矽酮油；(7)聚氧乙烯脂肪酸酯、山梨醇酐脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段聚合物等之

界面活性劑；(8)羥乙基纖維素、聚丙烯酸、羧乙烯基聚合物、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯啶酮、甲基纖維素等之水溶性高分子；(9)乙醇、異丙醇等之低碳醇；(10)甘油、丙二醇、二丙二醇、山梨醇等之多元醇；(11)葡萄糖、蔗糖等之糖；(12)無水矽酸、矽酸鋁鎂、矽酸鋁等之無機粉體；(13)純水等。1)賦形劑如乳糖、玉米澱粉、白糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、結晶纖維素、二氧化矽等；2)黏合劑如聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纖維素、乙基纖維素、阿拉伯膠、黃著膠、明膠、蟲膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啶酮、聚丙二醇、聚氧乙烯嵌段聚合物、美格魯明(メグルミン)、檸檬酸鈣、糊精、果膠等；3)崩散劑如澱粉、瓊脂、明膠粉末、結晶纖維素、碳酸鈣、$NaHCO_3$、檸檬酸鈣、糊精、果膠、羧甲基纖維素鈣等；4)潤滑劑如硬脂酸鎂、滑石、聚乙二醇、二氧化矽、硬化植物油等；5)著色劑只要為醫藥品中之添加為可接受者，則任何皆可；6)矯味矯臭劑如可可粉、薄荷腦、芳香散、薄荷油、冰片、桂皮粉等；7)抗氧化劑有抗壞血酸、α-生育酚等於醫藥品中之添加為可接受者分別可使用。

1)經口製劑為於有關本發明之化合物或其鹽中加賦形劑，再依須要加黏合劑、崩散劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯臭劑等之後，依習用法作成散劑、細粒劑、顆粒劑、錠劑、塗膜錠製劑、膠囊劑等。2)錠劑、顆粒劑之情形，當然不排除依須要適宜地以糖衣、明膠衣及其他塗膜。3)糖

漿劑、注射用製劑、點眼劑等之液劑之情形，加pH調節劑、溶解劑、等張劑等且依須要加助溶劑、穩定劑、緩衝劑、懸浮劑、抗氧化劑等，依習用法製劑化。該液劑之情形，亦可作成冷凍乾燥物，又注射劑可靜脈、皮下、肌肉內投予。於懸浮劑之較佳例可舉甲基纖維素、聚山梨醇酯80、羥乙基纖維素、阿拉伯膠、黃著膠粉、羧甲基纖維素鈉、聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酯等；助溶劑之較佳例為聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚山梨醇酯80、煙醯胺、聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酯等；穩定劑之較佳例為亞硫酸鈉、偏亞硫酸鈉、醚等；防腐劑之較佳例為雙羥基苯甲酸甲酯、雙羥基苯甲酸乙酯、山梨酸、酚、甲酚、氯甲酚等。又，4)外用劑之情形，無特別限定，可依習用法製造。作為使用之基劑原料，可使用通常用於醫藥品、醫藥外用品、化粧品等之各種原料，如動植物油、礦物油、酯油、蠟類、高碳醇類、脂肪酸類、矽酮油、界面活性劑、磷脂質類、醇類、多元醇類、水溶性高分子類、黏土礦物類、純水等之原料，依須要可加pH調節劑、抗氧化劑、螯合劑、防腐防黴劑、著色料、香料等。另外，依須要亦可摻合具引發分化作用之成分、血流促進劑、殺菌劑、消炎劑、細胞賦活劑、維生素類、胺基酸、保濕劑、角質溶解劑等之成分。

有關本發明之醫藥之投予量，依症狀程度、年齡、性別、體重、投予形態、鹽之種類、對藥劑之感受性差、疾患之具體種類等而異，通常，成人之情形每天經口投予約30微克至10克，較好100微克至5克，更好100微克至100毫

克，注射投予約30微克至1克，較好100微克至500毫克，更好100微克至30毫克，分別1次或分數次投予。

根據本發明，提供顯示優越之AMPA受體及/或海人酸受體抑制作用且作為醫藥之有用性高之新穎化合物(I)。又，可提供製造該化合物或其鹽之有用之製造法及製造中間物。依此製造法，可以高產率得有關本發明之化合物，且可得安全性高之化合物。有關本發明之化合物(I)，可抑制興奮性神經傳導物質之神經毒性，作為醫藥，可發揮優越之神經保護作用。因而，有關本發明化合物作為各種神經疾患之治療、預防、改善劑，例如有用於急性神經變性疾患(如腦血管障礙急性期、蜘蛛膜下出血、頭部外傷、脊髓損傷、由低氧或低血糖之神經障礙等)、慢性神經變性疾患(如阿茲海默病、巴金森病、亨亭頓舞蹈病、肌萎縮性側索硬化症、脊髓小腦變性症等)、顛癇、肝性腦症、末稍神經障礙、巴金森症候群、痙攣性麻痺、疼痛、神經痛、神經分裂病、不安、藥物依存症、噁心、嘔吐、排尿障礙、由綠內障之視力障礙、由抗生物質之聽覺障礙、食物中毒、感染性腦脊髓炎(如HIV性腦脊髓炎)、腦血管性癡呆、由髓膜炎之癡呆或神經症狀之治療、預防劑。又，有關本發明化合物，有用為脫髓性疾患之治療劑或預防劑，尤其如腦炎、急性散在性腦脊髓炎、多發性硬化症、急性多發性根神經炎、紀南-芭雷症候群、慢性炎症性脫髓性多發性神經障礙、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髓崩壞症、視神經脊髓炎(デビツク病)、巴洛(バロ)

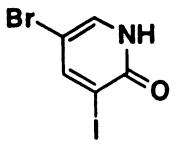
病、HIV性脊髓病、HTLV性脊髓病、進行性多巢性白質腦症、二次性脫髓性疾患(CNS-紅斑性狼瘡、結節性多發動脈炎、歇　(シエーグレン)症候群、肉樣瘤病(サルコイドーシス)、乖離性腦血管炎等)等之治療劑或預防劑。

實施例

以下表示之參考例、實施例及試驗例為例示，有關本發明化合物無論如何，亦不限於以下之具體例。本業者不只以下所示之實施例，有關本說明書之申請專利範圍可加以種種變更，以最大限度實施本發明，此變更包含於有關本說明書之申請專利範圍內。

參考例1

5-溴-3-碘-1,2-二氫吡啶-2-酮



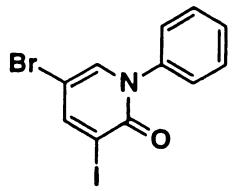
將2-胺基-5-溴吡啶[CAS No. 1072-97-5]300克溶於乙酸1000毫升、水200毫升之混合溶媒，攪拌下慢慢滴下濃硫酸30毫升後，加過點酸水合物79.1克與碘176克，於80℃攪拌4小時。反應液中加過碘水合物40克與碘22克，再於80℃攪拌2小時。室溫於冷後，反應液注入冰3000毫升中，以5N NaOH溶液中和至pH 7.0。濾取析出之結晶後，使溶於乙酸乙酯、乙醚混合溶媒，依次以硫代硫酸鈉水溶液、水、1N NaOH溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水$MgSO_4$乾燥後，減壓餾除溶媒，得2-胺基-5-溴-3-碘吡啶392克(產

率76%)。將2-胺基-5-溴-3-碘吡啶100克於冰冷下慢慢加入濃硫酸300毫升中。反應混合液於室溫攪拌2小時後，再以冰冷卻，慢慢加$NaNO_2$(35g)，室溫攪拌3晝夜。反應液注入冰3000毫升中，以NaOH中和至pH 4.0，濾取所生之結晶後，水洗，於60℃溫風乾燥1晝夜，得標題化合物102克(定量性)。

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

參考例2

5-溴-1-苯基-3-碘-1,2-二氫吡啶-2-酮

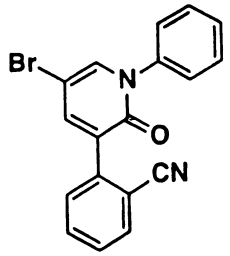


將參考例1所得5-溴-3-碘-1,2-二氫吡啶-2-酮10.0克、苯基硼酸10.0克、乙酸銅8.1克懸浮於二氯甲烷500毫升，加三乙胺15毫升，於室溫攪拌5晝夜。反應液中加水200毫升、氨水50毫升，激烈攪拌後，以寅式鹽過濾不溶物除去之，以CH_2Cl_2抽提，以無水$MgSO_4$乾燥後、減壓餾除溶媒。自乙酸乙酯、己烷中將殘留物再結晶，得標題化合物6.54克(產率52%)。

^{1}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)。

參考例3

5-溴-3-(2-氰苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

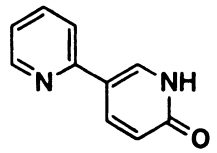


將於參考例2所得之5-溴-1-苯基-3-碘-1,2-二氫吡啶-2-酮11.69克、2-(2-氰苯基)-1,3,2-二氧硼酸酯8.0克、$CsCO_3$ 16.0克、懸浮於二甲基甲醯胺150毫升，加肆三苯膦鈀3.0克，於N_2大氣下攪拌2小時。反應液注入水中，以乙酸乙酯抽提後，以水、飽和食鹽依序洗淨，以無水$MgSO_4$乾燥後、減壓餾除溶媒。以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)純化殘留物，再自乙酸乙酯-己烷中再結晶，得標題化合物5.67克(產率52%)。

^{1}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)。

參考例4

5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮



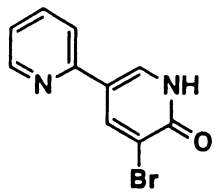
將2,5-二溴吡啶[CAS No. 624-28-2]400克加於28%甲醇鈉-甲醇溶液3.5升中，於60℃攪拌3小時後放冷，將反應液

注入水3升中後，以乙醚9升抽提，以飽和食鹽水洗3次，以無水$MgSO_4$乾燥後、減壓餾除溶媒。將殘留物溶於二甲基甲醯胺2升中，加三-N-丁基-(2-吡啶基)錫[CAS No. 59020-10-9]900克與肆三苯膦鈀20克，於N_2大氣下，120℃攪拌3小時。反應液放冷，注入水3升中，以乙醚10升抽提，以飽和Na_2CO_3水、飽和食鹽水依次洗，減壓餾除溶媒。殘留物中加48% HBr水800毫升，於110℃攪拌3小時。放冷後，反應液以乙醚3升洗，注入冰2升中，以5N NaOH溶液調成pH 11.0後，再以乙醚3升洗。水層以濃HCl調成pH 7.0，以CH_2Cl_2抽提。減壓餾除溶媒，所得粗結晶以乙醚-己烷混合溶媒洗，得標題化合物201.5克(產率69%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

參考例5

3-溴-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮



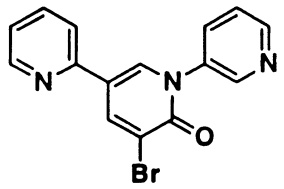
將參考例4所得之5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮201.5克溶於二甲基甲醯胺1300毫升，加N-溴琥珀醯亞胺208.3克，於室溫攪拌2小時。反應液注入水4升中，濾取沉澱，

於50℃溫風乾燥2晝夜，得標題化合物230克(產率79%)。

^{1}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)。

參考例6

3-溴-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

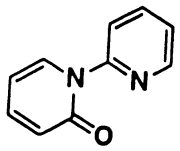


於參考例5所得之3-溴-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮18.75克與3-吡啶硼酸18.36克中加CH_2Cl_2 300毫升，添加二-μ-羥基-雙[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)銅(II)]化氯3.47克後，於O_2大氣下攪拌4晝夜。反應液以NH矽膠短管柱(乙酸乙酯溶離)純化後，減壓餾除溶媒，以乙醚洗所生之粗結晶，得標題化合物24.26克(產率99%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

參考例7

1-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

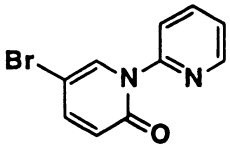


於2(1H)-吡啶酮4.00克、2-溴吡啶8.00克之二甲基甲醯胺25毫升溶液中加K_2CO_3 3.80克與CuI 0.51克，於120℃攪拌2小時。回復室溫後，加水、以乙酸乙酯抽提，此層以水、飽和食鹽水洗後，以$MgSO_4$乾燥。減壓濃縮溶媒，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷=1：1)純化，得淡黃色蠟狀標題化合物1.58克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

參考例8

1-(2-吡啶基)-5-溴-1,2-二氫吡啶-2-酮

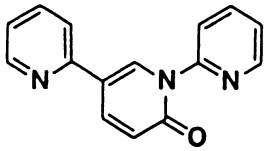


於1-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮1.50克之二甲基甲醯胺(15毫升)溶液中，於冰冷攪拌下加N-溴琥珀醯亞胺1.60克。混合液於室溫攪拌2小時後，以水稀釋，以乙酸乙酯抽提。有機層以水、飽和食鹽水洗後，以$MgSO_4$乾燥。減壓濃縮溶媒，以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷1：3)純化殘留物，得淡褐色粉末之標題化合物1.13克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

參考例9

1-(2-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

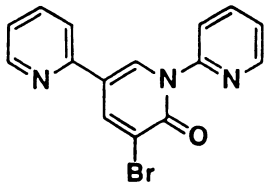


於1-(2-吡啶基)-5-溴-1,2-二氫吡啶-2-酮0.10克、2-三丁基錫烷基吡啶0.30克之二甲基甲醯胺2.5毫升溶液中，加二氯雙三苯膦鈀0.05克，於130℃攪拌2小時。回復室溫後，以水稀釋，以乙酸乙酯抽提。有機層以水、飽和食鹽水洗後，以$MgSO_4$乾燥。減壓濃縮溶媒，以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)純化殘留物，得淡黃色粉末之標題化合物0.076克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

參考例10

1-(2-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-3-溴-1,2-二氫吡啶-2-酮

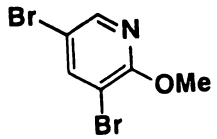


1-(2-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮0.07克之二甲基甲醯胺2毫升溶液，於冷冷攪拌下加N-溴琥珀醯亞胺0.07克。混合液於室溫攪拌2小時後，以水稀釋，以乙酸乙酯抽提。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以$MgSO_4$乾燥。減壓濃縮溶媒，以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷3：1)純化殘留物，得淡褐色粉末之標題化合物0.05克。

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

參考例11

3,5-二溴-2-甲氧基吡啶



2,3,5-三溴吡啶30.0克於冰冷下加28%甲醇鈉80毫升，於50℃加熱攪拌2小時。反應液以水稀釋，以乙醚抽提。有機層以飽和食鹽水洗後，以$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷1：20)純化，得標題化合物18.5克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 3.99 (s, 3H), 7.93 (d, 1H), 8.14 (d, 1H)。

參考例12

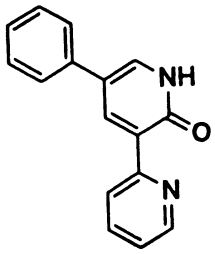
3-(2-吡啶基)-5-溴-2-甲氧基吡啶

3,5-二溴-2-甲氧基吡啶6.3克、2-三丁錫烷基吡啶8.1克之二甲基甲醯胺100毫升溶液中加肆三苯膦鈀1.0克，於N_2大氣下、120℃攪拌2小時。回復室溫後，減壓濃縮溶媒，以乙酸乙酯抽提殘留物。有機層以水，飽和食鹽水洗後，以$MgSO_4$乾燥。減壓濃縮溶媒，以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷1：3)純化殘留物，得淡黃色粉末之標題化合物2.8克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

參考例13

3-(2-吡啶基)-5-苯基-2(1H)-吡啶酮

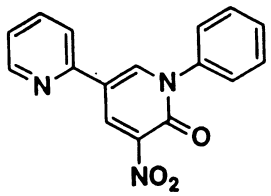


3-(2-吡啶基)-5-溴-2-甲氧基吡啶1.0克、苯基硼酸0.9克、二氯雙三苯基膦鈀0.3克、三乙胺2毫升之混合物於二甲苯30毫升中、N_2大氣下120℃攪拌1.5小時。回至室溫，以乙酸乙酯稀釋後，以飽和食鹽水洗，以$MgSO_4$乾燥。減壓濃縮溶媒，殘留物中加47%氫溴酸，70℃下加熱1小時。使反應液冰冷，以水稀釋，以K_2CO_3中和。濾取析出之沉澱物，以水、醚洗後，風乾得淡黃色粉末標題化合物0.5克。

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

參考例14

1-苯基-3-硝基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮



(14a)<u>3-硝基-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮</u>

加2-羥基-3-硝基吡啶5克、苯基硼酸7.14克、乙酸銅(II) 2.6克、三乙胺9.9毫升、吡啶5.8毫升於四氫呋喃100毫升，攪拌一夜。反應混合物注入氨水，以乙酸乙酯抽提，有機層水洗、乾燥、濃縮後，使懸浮於乙醚、濾取得標題化合物4.71克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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-1,2-二氫吡啶-2-酮

3-硝基-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮1克之二甲基甲醯胺10毫升溶液中加N-溴琥珀醯亞胺988毫克，於室溫攪拌一夜，再於50℃攪拌3小時。反應混合物注入冰水中，濾取析出物，得標題化合物1.27克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)-1,2-二氫吡啶-2-酮

5-溴-3-硝基-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮1.27克、2-三正丁基錫烷基吡啶2.38克、肆三苯膦鈀248毫克加於二甲苯20毫升中，於N_2大氣、120℃下攪拌1夜。反應混合物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷系)純化，得標題化合物638毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

參考例15

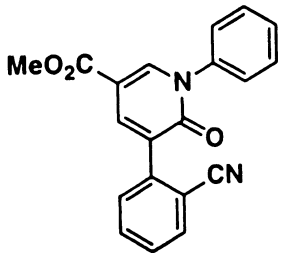
3-胺基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

3-硝基-1-苯基-5-(吡啶-2-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮546毫克之乙醇溶液20毫升中加10% Pd/C100毫克，於H_2大氣下攪拌1夜。反應混合物以矽膠過濾、濃縮，得標題化合物411毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

參考例16

3-(2-氰苯基)-5-(甲酯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮



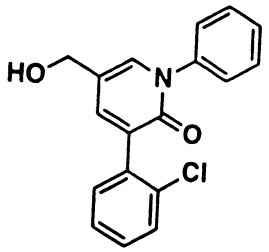
自6-羥基煙酸，以公知方法合成之5-溴-6-羥基煙酸甲酯6克與苯基硼酸6.3克溶於四氫呋喃200毫升中，加乙酸銅939毫克與吡啶1毫升，於室溫攪拌3夜。反應液中加氨水，以氯仿抽提。有機層以飽和食鹽水洗後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。所得固體殘留物以乙醚洗，得白色結晶之3-溴-5-(甲酯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮7.35克。其中5克溶於二甲基甲醯胺100毫升加2-(2-氰苯基)-1,3,2-二氧硼酸酯4.6克、$CsSO_3$ 7.9克、肆三苯膦鈀375毫克，於N_2大氣下、140℃攪拌1小時。冷卻至室溫後，反應液注入水中，以乙酸乙酯抽提後，以水飽和食鹽水依次

洗，以無水$MgSO_4$乾燥後，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物3.23克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

參考例17

3-(2-氯苯基)-5-羥甲基-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮



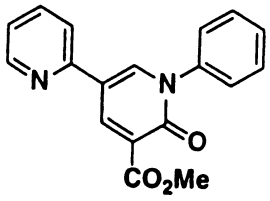
自3-溴-5-甲酯基-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮與2-氯苯基硼酸，依參考例3之合成法合成之3-(2-氯苯基)-5-甲酯基-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮36毫克溶於20毫升中，冷卻至-78℃後，滴下氫化二異丙基鋁(1.5M四氫呋喃溶液) 0.1毫升。自-78℃升溫至室溫，一面攪拌一夜後，加1N HCl攪拌，以飽和$NaHCO_3$水溶液中和，以乙酸乙酯抽提後，以水、飽和食鹽水依次洗淨，以無水$MgSO_4$乾燥後，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物12毫克。

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

ESI-Mass; 312[M^++H]

參考例18

3-甲酯基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

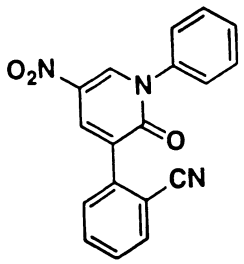


自2-羥基煙酸，以公知方法合成之5-溴-2-羥基煙酸甲酯4.5克與苯基硼酸4.7克溶於四氫呋喃200毫升中，加乙酸銅705毫克與吡啶1毫升，於空氣氣流下，室溫攪拌3夜。反應液中加氨水，以氯仿抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶媒。所得之固體殘留物以乙醚洗，得白色結晶之5-溴-3-甲酯基-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮3.59克。其中3.2克溶於二甲基甲醯胺100毫升，加三-N-丁基-(2-吡啶基)錫[CAS No. 59020-10-9] 7.7克與肆三苯膦鈀240毫克，於N_2大氣下、110℃攪拌3小時。冷卻至室溫後，反應液注入水中，以乙酸乙酯抽提後，以水、飽和食鹽水依次洗淨，以無水$MgSO_4$乾燥後，以NH矽膠及矽膠過濾。減壓餾除濾液，析出之沉澱以乙醚、己烷洗淨後，乾燥得標題化合物1.59克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 3.95 (s, 3H), 7.22 (ddd, 1H), 7.42-7.54 (m, 5H), 7.62 (dt, 1H), 7.76 (dt, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.58 (ddd, 1H), 8.85 (d, 1H)。

參考例19

3-(2-氰苯基)5-硝基-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮



(19a)5-硝基-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

以同參考例14-1之方法，自2-羥基-5-硝基吡啶5克，得標題化合物5.93克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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-1,2-二氫吡啶-2-酮

以同參考例14-2之方法，自5-硝基-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮5.93克，得表記化合物4.72克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

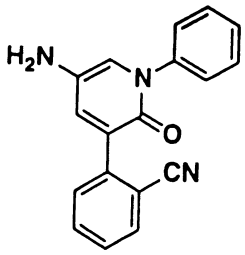
(19c)5-硝基-3-(2-氰苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

以同參考例3之方法，自3-溴-5-硝基-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮3克，得標題化合物758毫克。

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

參考例20

5-胺基-3-(2-氰苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮



以同參考例15之方法，自5-硝基-3-(2-氰苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮708毫克，得標題化合物414毫克。

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

實施例1

3-(2-氰苯基)-5-(2-硝苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將5-溴-3-(2-氰苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮100毫克、2-硝苯基硼酸60毫克、$CsCO_3$ 130毫克懸浮於二甲基甲醯胺10毫升，加肆三苯膦鈀20毫克，於N_2大氣、120℃下攪拌4小時。放冷後，反應液注入水中，以乙酸乙酯抽提，以無水$MgSO_4$乾燥後，減壓餾除溶媒，殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物35毫克。

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

實施例2

5-(2-氰苯基)-3-(2-氰苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氰苯基)-5-(2-硝苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

32毫克溶於乙酸乙酯15毫升，加10% Pd/C(含水物)5毫克，於H_2大氣室溫下攪拌15分。濾除觸媒後，減壓餾除溶媒，得標題化合物20毫克。

^{1}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)。

實施例3

3-(2-氰苯基)-5-(2-甲磺醯胺苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將5-(2-氰苯基)-3-(2-氰苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮16毫克溶於二甲基甲醯胺10毫升中，加三乙胺0.05毫升與甲磺醯氯3滴，於室溫攪拌1小時。反應液中加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗後，減壓餾除溶媒，殘留物以矽膠管柱層析法(己烷•乙酸乙酯系)純化，得標題化合物5毫克。

^{1}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)。

實施例4

3-(2-氯-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

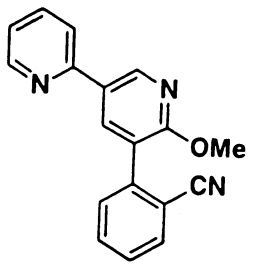
依如同參考例6之方法合成之3-碘-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮200毫克、2-氯-3-吡啶硼酸130毫克、$CsCO_3$ 250毫克懸浮於二甲基甲醯胺10毫升，加肆三苯膦

鈀40毫克，於N_2大氣、100℃下攪拌3小時。放冷後，反應液注入水中，以乙酸乙酯抽提，以無水$MgSO_4$乾燥後，減壓餾除溶媒，殘留物以矽膠管柱層析法(己烷•乙酸乙酯系)純化，得標題化合物143毫克。

^{1}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), 8.59-8.62 (m, 1H)。

實施例5

3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-2-甲氧基吡啶



於5-(2-吡啶基)-3-溴-2-甲氧基吡啶0.50克、2-(2-氰苯基)-1,3,2-二氧硼酸酯0.42克、$CsCO_3$ 0.82克、二甲基甲醯胺20毫升之混合液中加肆三苯膦鈀0.15克，於N_2大氣下、140℃攪拌5小時。室溫冷卻後加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗，以$MgSO_4$乾燥。減壓濃縮溶媒，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷1：3)純化，得淡黃色粉末之標題化合物0.36克。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); 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)。

實施例6

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-2-(1H)-吡啶酮

於3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-2-甲氧基吡啶0.20克與碘化鈉0.12克之乙腈10毫升懸浮液中加氯三甲矽烷0.1毫升，於室溫攪拌3小時。於混合物中加飽和$NaHCO_3$，以乙酸乙酯抽提。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水洗，以$MgSO_4$乾燥，減壓濃縮溶媒，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷1：1)純化，得淡黃色粉末之標題化合物0.11克。

^{1}H-NMR (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)。

實施例7

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

於3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-2(1H)-吡啶酮0.11克、苯基硼酸0.12克、乙酸銅0.1克、三乙胺0.3毫升之CH_2Cl_2 10毫升懸浮液於室溫攪拌一夜。加濃氨水、5毫升、水10毫升與乙酸乙酯40毫升，分離有機層，以水、飽和食鹽水洗後，以$MgSO_4$乾燥。減壓濃縮溶媒，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷1：2)純化，得淡黃色粉末之標題化合物0.06克。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); 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)。

實施例8

3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-硝苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

同實施例7之方法，得標題化合物。

^{1}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)。

實施例9

3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

於3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-硝苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮317毫克之2-丙醇10毫升與水5毫升之混合溶液中加鐵粉180毫克及氯化銨342毫克，迴流4小時。濃縮反應混合物，分配於乙酸乙酯-水中，有機層水洗，乾燥濃縮後，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷系)純化，得薄黃色固體之標題化合物235毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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 (dt, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.72-7.80 (m, 3H), 8.29 (s, 2H), 8.56-8.61 (m, 1H)。

實施例10

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲磺醯胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

於3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮31毫克之四氫呋喃溶液2毫升中，加三乙胺0.2毫升，於冰冷下滴加甲磺醯氯0.1毫升，攪拌10分。加2N NaOH 2毫升，室溫下攪拌5分，分配於乙酸乙酯-水中，有機層水洗，乾燥、濃縮後，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷系)純化，得淡黃色無定形之標題化合物38毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例11

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

於3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮50毫克之乙酸溶液3毫升中，加多聚甲醛41毫克與三乙醯氧基氫硼化鈉119毫克，於室溫攪拌一夜。加$NaHCO_3$水、以乙酸乙酯抽提，有機層水洗、乾燥、濃縮後，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷系)純化，得淡黃色固體之標題化合物11毫克。

^{1}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)。

實施例12

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

於3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮50毫克之乙酸溶液3毫升中，加多聚甲醛41毫克與三乙醯氧基氫硼化鈉119毫克，於室溫攪拌6小時，再加多聚甲醛41毫克與三乙醯氧基氫硼化鈉119毫克，攪拌一夜後，加$NaHCO_3$水，以乙酸乙酯抽提，有機層水洗、乾燥、濃縮後，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷系)純化，得淡黃色無定形標題化合物38毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例13

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-[3-(5-甲氧甲基-2-噁唑啶-3-基)苯基]-1,2-二氫吡啶-2-酮

於3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮38毫克之乙腈溶液6毫升中，加縮水甘油甲基醚0.01毫升與過葉酸鎂22毫克，於室溫攪拌。2小時後，再加縮水甘油甲基醚0.01毫升與過葉酸鎂22毫克，於室溫攪拌1小時，之後於50℃攪拌1小時。反應混合物分配於乙酸

乙酯-水中，有機層水洗、乾燥、濃縮後，殘留物溶於四氫呋喃6毫升中，加羰基二咪唑32毫克，加熱迴流2小時。分配於乙酸乙酯-水中，有機層水洗、乾燥、濃縮後，殘留物以分取薄層層析法(乙酸乙酯/己烷系)純化，得淡黃色固體之標題化合物21毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 3.43 (s, 3H), 3.64 (dd, 2H), 3.97 (dd, 1H), 4.09 (t, 1H), 4.7 (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)。

實施例14

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲酯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

同實施例7之方法，得標題化合物。

^{1}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)。

實施例15

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲胺羰苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(甲胺羰苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮10毫克加入40%甲胺之甲醇溶液6毫升，於室溫攪拌一夜。減壓濃縮反應混合物，得黃色固體之標題化合

物。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例16

3-(2-氰-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

(途徑1)將3-(2-氯-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮281毫克溶於281毫克二甲基甲醯胺20毫升，加氰化銅170毫克，於130℃攪拌10小時。反應液冷卻至室溫加氨水與乙酸乙酯，將有機層分配，以水洗，以無水Na_2SO_4乾燥，濾除乾燥劑後減壓濃縮，以矽膠管柱層析法(己烷•乙酸乙酯)純化殘留物，得無色無定形之標題化合物120毫克。

(途徑2)同參考例6之方法合成之3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮2.9克溶於200毫升二甲苯，加雙(三丁錫)5毫升、肆三苯膦鈀400毫克，於140℃攪拌2小時。加3-溴-2-氰吡啶3.2克與肆三苯膦鈀100毫克，於140℃攪拌2小時，加肆三苯膦鈀1.0克與碘化銅800毫克，分四次每次隔1小時添加後，加3-溴-2-氰吡啶2克，於140℃攪拌一夜。反應液冷卻至室溫，加水與乙酸乙酯，將有機層分配，以水洗，以無水Na_2SO_4乾燥，濾除乾燥劑後減壓濃縮，以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得無色無定形之標題化合物1.8克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 7.24 (ddd, 1H), 7.47-7.57 (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[M^++H]

實施例17

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

同實施例4之方法，得標題化合物。

^{1}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)。

實施例18

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-羥苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮440毫克溶於48% HBr，加熱迴流1小時。於冷至室溫後，以飽和$NaHCO_3$水溶液釋反應液，以乙酸乙酯抽提。以水洗有機層，以無水$MgSO_4$乾燥。濾除乾燥劑後減壓濃縮，以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物292毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 6.67-6.73 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.19-7.27 (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)。

實施例19

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-二甲胺乙氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-羥苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮82毫克與N,N-二甲胺基乙基化氯57毫克溶於二甲基甲醯胺2毫升，於60℃加K_2CO_3 55毫克攪拌一夜。以水稀釋反應液，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗，以$MgSO_4$乾燥。濾除乾燥劑後減壓濃縮，以NH矽膠層析法(己烷・乙酸乙酯系)純化，得標題化合物27毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例20

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲醯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

同實施例7之方法，得標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 7.24 (ddd, 1H), 7.48 (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)。

實施例21

3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羥甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲醯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮585毫克溶於甲醇20毫升，於冰冷下加硼氫化鈉260毫克，於室溫攪拌一夜。反應液以乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽水洗，以無水$MgSO_4$乾燥。濾除乾燥劑後減壓濃縮，以NH矽膠層析法(乙酸乙酯)純化。所得粗結晶自乙酸乙酯-乙醚中重結晶，得標題化合物320毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

實施例22

3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氰甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羥苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮53毫克溶於四氫呋喃2毫升，冰冷下加三乙胺60毫升及甲磺醯氯20毫升，於室溫攪拌3小時。反應液以$NaHCO_3$水溶液稀釋，以乙酸乙酯抽提，以無水$MgSO_4$乾燥。濾除乾燥劑後減壓濃縮所得之殘留物溶於二甲亞碸，加氰化鈉3毫克，於室溫攪拌1小時。反應液以乙酸乙酯稀

釋，以$NaHCO_3$水溶液、飽和食鹽水洗，以無水$MgSO_4$乾燥。濾除乾燥劑後減壓濃縮，所得之粗結晶自乙酸乙酯-乙醚己烷中重結晶，得標題化合物12毫克。

^{1}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)。

同前述實施例22，合成以下之化合物。

實施例23

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-乙醯胺甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例24

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲磺醯胺甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例25

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-乙醯甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

於3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羥苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮56毫克中加無水乙酸1毫升、吡啶1毫升，於室溫攪拌一夜。反應液減壓濃縮，以NH矽膠層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物30毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例26

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲硫苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

同實施例7之方法，得標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 2.53 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.36-7.79 (m, 10H), 8.28-8.32 (m, 2H), 8.59-8.61 (m, 1H)。

實施例27

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲磺醯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

於3-(2-氯苯基)-2-(2-吡啶基)-1-(4-甲硫苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮50毫克之CH_2Cl_2溶液4毫升中，花2小時各少量地添加70%間氯過苯甲酸500毫克，攪拌。加飽和$NaHCO_3$水，分配於乙酸乙酯-水之中，有機層水洗、乾燥、濃縮後，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷系)純化，得黃色固體之標題化合物5毫克。

^{1}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)。

實施例28

3-(2-氟苯基)-5-(2-甲醯噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

同實施例1，得標題化合物。

^{1}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)。

實施例29

3-(2-氟苯基)-5-(2-二乙胺甲噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氟苯基)-5-(2-甲醯噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮20毫克、2M二乙胺-四氫呋喃液0.1毫升、乙酸0.1毫升之四氫呋喃2毫升溶液於室溫攪拌15分後，加三乙醯氧基硼酸鈉20毫克，再攪拌3小時。加2N NaOH水，以乙酸乙酯抽提，有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以$MgSO_4$乾燥。減壓濃縮溶媒，殘留物以NH矽膠管柱純化，得白色粉末之標題化合物15毫克。

^{1}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)。

實施例30

3-(2-氟苯基)-5-(2-羥甲噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-

酮

於3-溴-5-(2-甲醯噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮10毫克之四氫呋喃2毫升溶液中，加三乙醯氧基硼酸鈉10毫克攪拌1小時。加10% Na_2CO_3水，以乙酸乙酯抽提，有機層以水、飽和食鹽水洗，以$MgSO_4$乾燥。減壓濃縮溶媒，殘留物以矽膠管柱層析法純化，得白色粉末之標題化合物8毫克。

^{1}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 (dd, 1H), 7.81-7.84 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H)。

MS(ESI)：385(MH^+)

實施例31

3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苄基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-2-(1H)-吡啶酮46毫克與苄醇36毫克及三苯膦88毫克溶於四氫呋喃2毫升，冰冷下加偶氮二羧酸二乙酯之40%甲苯溶液147毫克，於室溫攪拌1小時。反應液減壓濃縮，以矽膠層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物12毫克。

^{1}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)。

實施例32

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-溴-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮5.39克溶於二甲基甲醯胺200毫升，加$CsCO_3$ 6.42克、2-(2-氟苯基)-1,3,2-二氧硼酸酯3.69克、肆三苯膦鈀949毫克，於120℃攪拌1小時。反應液冷卻至室溫，加水與乙酸乙酯，將有機層分配，以水洗，以無水$MgSO_4$乾燥，濾除乾燥劑後減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得無色無定形標題化合物4.8克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

同前述實施例1之方法，或依照此方法，合成以下化合物。

實施例33

3-(2-吡啶基)-5-(2-氟苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

實施例34

3-(2-氟苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例35

3-(2-氟苯基)-5-(4-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.66 (dd, 2H)。

實施例36

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例37

3,5-二苯基-1-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

實施例38

3-苯基-5-(2-氟苯基)-1-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例39

3-(2-氟苯基)-5-苯基-1-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例40

3-(2-氟苯基)-5-(2-氟苯基)-1-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例41

3-(2-氟苯基)-1,5-二苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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]

實施例42

3-(2-氟苯基)-5-(2-甲氧苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例43

3-(2-氟苯基)-5-(3,4-二甲氧苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例44

3-(2-氟苯基)-5-(噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例45

3-(2-氟苯基)-5-(2-氟苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例46

3-(2-氟苯基)-5-(噻吩-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例47

3-(2-氟苯基)-5-苯基-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

實施例48

3-(2-氟苯基)-5-(3-呋喃甲基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例49

3-(2-氟苯基)-5-(2-呋喃甲基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例50

3-(2-氟苯基)-5-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例51

3-(2-氟苯基)-5-(3-甲氧基吡啶-5-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-

2-酮

^{1}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)。

實施例52

3-(2-氯苯基)-5-(2-甲氧基苯基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例53

3-(2-氯苯基)-5-[2-甲氧基-5-(2-氯苯基)]-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例54

3-(2-氯苯基)-5-(6-甲基-2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例4之方法，或依照此方法，合成以下化合物。

實施例55

3-(2-甲氧苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例56

3-(2-甲氧苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例57

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ(ppm) 6.76-6.81 (2H, m), 6.86-6.91 (1H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.26-7.75 (5H, m), 7.61 (1H, d), 7.78-7.86 (1H, m), 8.11 (1H, d), 8.41 (1H, brs), 8.60-8.64 (1H, m)。

實施例58

3-(2-甲氧羰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例59

3-(3-甲氧胺羰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (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)。

實施例60

3-(2-甲苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (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)。

實施例61

3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (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)。

實施例62

3-(2-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (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)。

實施例63

3-(3-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例64

3-(4-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例65

3-(3-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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]

實施例66

3-(4-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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]

實施例67

3-(2-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ(ppm) 7.22-7.25 (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]

實施例68

3-(2-胺羰基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例69

3-(3-甲氧苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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[M^++H]

實施例70

3-(4-甲氧苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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), 7.77-7.8 (m, 2H), 8.18-8.20 (m, 2H), 8.59-8.20 (m, 1H)。

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

實施例71

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例72

3-(3-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例73

3-(4-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例74

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例75

3-(2,4-二甲氧苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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]

實施例76

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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]

實施例77

3-(4-甲氧基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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]

實施例78

3-(6-氰基-2-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); 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)。

實施例79

3-(6-氰基-2-吡啶基)-5-苯基-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); 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)。

實施例80

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); 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)。

實施例81

3-(2-甲氧基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例82

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例83

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(嘧啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例84

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲噻吩基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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]

實施例85

3-(2-吡啶酮-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

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

實施例86

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲氧基-3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ(ppm) 4.00 (s, 3H), 6.88 (dd, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.44-7.79 (m, 5H), 8.20-8.24

(m, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H), 8.61 (ddd, 1H)。

實施例87

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-苯基-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); 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)。

實施例88

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ(ppm) 7.17-7.33 (m, 5H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 8.20-8.27 (m, 2H), 8.29 (dd, 1H), 8.32-8.35 (m, 1H), 8.59-8.63 (m, 1H)。

實施例89

3-(2-二甲胺基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); 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]

同前述實施例7之方法，合成以下化合物。

實施例90

3,5-二苯基-1-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例91

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例92

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例93

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 7.23-7.26 (m, 1H), 7.49 (dt, 1H), 7.61-7.86 (m, 9H), 7.28-7.30 (m, 2H), 8.60-8.62 (m, 1H)。

實施例94

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例95

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例96

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例97

3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例98

3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例99

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例100

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲醯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例101

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲醯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例102

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例103

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例104

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-三氟甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 7.22-7.25 (m, 1H), 7.47 (dt, 1H), 7.61-7.82 (m, 9H), 8.31 (s, 2H), 8.59-8.62 (m, 1H)。

實施例105

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(噻吩-3-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例106

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-呋喃甲基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例107

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例108

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-三氟甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例109

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲氧吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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[M^++H]

實施例110

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例111

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(嘧啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例112

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-[2-(吡咯啶-1-基)吡啶-5-基]-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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[M^++H]

實施例113

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-[2-(4-苄基哌啡-1-基)吡啶-5-基]-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例114

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-苄氧乙氧基吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例115

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-苄氧甲基吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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]

實施例116

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-乙硫吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例117

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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]

實施例118

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例119

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-羥乙氧基吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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]

實施例120

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氯吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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]

實施例121

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-[2-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-5-基]-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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]

實施例122

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-第三丁基二甲矽氧基甲基吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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)。

實施例123

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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]

實施例124

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-乙基吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}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]

實施例125

3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(2-氯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (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)。

實施例126

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); 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)。

同前述實施例32，合成以下之化合物。

實施例127

3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例128

3-(2-氯苯基)-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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), 7.96 (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]

實施例129

3-(2-甲氧苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例130

3-(2-甲醯噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例131

3-(2,4-二氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例132

3-(2-三氟甲苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例133

3-(噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例134

3-(1-第三丁氧羰基吡咯-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-

1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例135

3-(2,6-二甲苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例136

3-(3-乙醯胺苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例137

3-(2-氟噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例138

3-(2-氟基-6-甲氧苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例139

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例15，合成以下之化合物。

實施例140

3-(2-胺羰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); 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)。

同前述實施例18，合成以下化合物。

實施例141

3-(2-羥苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); 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)。

實施例142

3-(2-羥苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); 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)。

實施例143

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羥苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例19，合成以下化合物。

實施例144

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲胺乙氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例145

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-二甲胺丙氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例146

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲胺丙氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例21，合成以下化合物。

實施例147

3-(2-羥甲苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); 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)。

實施例148

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-羥甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例149

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-羥甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例22，合成以下化合物。

實施例150

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例151

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例27，合成以下化合物。

實施例152

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-乙磺醯基吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例153

3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲磺醯基苯基)-1,2-

二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

同前述實施例29，合成以下化合物。

實施例154

3-(2-二甲胺甲苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); 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)。

實施例155

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-二甲胺甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例156

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-二甲胺甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例157

3-(2-氟苯基)-5-(6-二乙胺甲基-2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例31，合成以下化合物。

實施例158

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯乙基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例159

3-(2-氟苯基)-1-(2-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將1-(2-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-3-溴-1,2-二氫吡啶-2-酮0.05克、2-(2-氟苯基)-1,3,2-二氧硼酸酯0.04克、肆三苯膦鈀0.2克、$CsCO_3$ 0.1克之混合物於二甲基甲醯胺中，N_2大氣下120℃攪拌2小時。以水稀釋，以乙酸乙酯抽提，有機

層以水、飽和食鹽水洗淨後，以$MgSO_4$乾燥。減壓濃縮溶媒，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷=3：1)純化，得白色粉末之標題化合物0.04克。

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

實施例160

1-(2-氟苯基)-3-(2-吡啶基)-5-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

於3-(2-吡啶基)-5-苯基-2(1H)吡啶酮0.26克之二甲基甲醯胺5毫升溶液中加$NaHCO_3$ 0.04克。15分後，將2-氟苄腈0.15克與CuI 0.10克加於溶液，於100℃劇烈攪拌2小時。回至室溫，以水稀釋，以乙酸乙酯抽提。有機層以水、飽和食鹽水洗後，以$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷1：2)純化，得淡黃色粉末之標題化合物0.03克。

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

實施例161

1-苯基-3-(1-苯基乙炔-2-基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-溴-1-苯基-5-(吡啶-2-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮100毫

克、苯乙炔55毫克、CuI 1毫克、二氯雙(三苯膦)鈀4毫克加於三乙胺1.5毫升與二甲基甲醯胺1毫升之混合溶媒，於N_2大氣下、50℃攪拌一夜。反應混合物分溶於乙酸乙酯-水中，有機層水洗、乾燥、濃縮後，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷系)純化，得標題化合物7毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例162

5-(5-乙醯氧基吡啶-2-基)-3-(2-氰苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

(162a)<u>3-(2-氰苯基)-1-苯基-5-(三正丁錫烷基)-1,2-二氫吡啶-2-酮</u>

將5-溴-3-(2-氰苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮5.50克、雙三丁錫45.5克、肆三苯膦鈀907毫克加於二甲苯60毫升，於N_2大氣下、120℃攪拌40分。反應混合物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷系)純化，得標題化合物3.42克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)<u>5-(5-乙醯氧基吡啶-2-基)-3-(2-氰苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮</u>

將3-(2-氰苯基)-1-苯基-5-(三正丁錫烷基)-1,2-二氫吡啶-

2-酮3.42克、5-乙醯氧基-2-氯吡啶1.57克，肆三苯膦鈀352毫克加於二甲苯40毫升中，於N_2大氣、120℃下攪拌8.5小時。反應混合物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷系)純化，得標題化合物953毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例163

3-(2-氯苯基)-5-(5-羥基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

於5-(5-乙醯氧基吡啶-2-基)-3-(2-氯苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮953毫克、K_2CO_3 192毫克加於甲醇50毫升，於室溫攪拌30分，再加甲醇50毫升，於40℃攪拌15分。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽膠過濾。濾液減壓濃縮，以乙醚-甲醇系溶媒洗，得標題化合物786毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

實施例164

3-(2-氯苯基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將依Tetrahedron 50 (1), 275, (1994)製備之2-三丁錫嘧啶63毫克、5-溴-3-(2-氯苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮50毫克、肆三苯膦鈀5毫克加於二甲苯2毫升，於N_2大氣下、

120℃攪拌一夜。反應混合物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷系)純化，得標題化合物10毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例165

3-(2-羥基吡啶-6-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-甲氧基吡啶-6-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮20毫克加於5N HCl 3毫升中，加熱迴流3小時，再加濃HCl 0.5毫升攪拌1小時。反應混合物減壓濃縮，以乙醚洗，定量性地得標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

實施例166

1-(2-胺苯并噻唑-6-基)-3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將1-(3-胺苯基)-3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮150毫克、硫氰酸銨63毫克加於乙酸2毫升中，於室溫攪拌1小時後，加Br_2 0.022毫升，攪拌1小時。反應混合物溶於乙酸乙酯中，以20% K_2CO_3水溶液中和。有機層水洗、乾燥、濃縮後，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/

己烷系)純化，得標題化合物58毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例167

1,3-二苯基-4-甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

依參考例4、5、6及實施例32，自2,5-二溴-4-甲基吡啶得標題化合物(產率27%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例168

1-苯基-3-[N-(N'-苯基伸脲基)]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-胺基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮50毫克與異氰酸苯酯25毫克溶於四氫呋喃1毫升，於室溫攪拌2小時，於60℃攪拌2小時。反應液於冷至室溫後，加乙醚濾取所生之結晶，得標題化合物30毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例169

3-苯醯胺基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-胺基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮30毫克溶於CH_2Cl_2 1毫升及吡啶1毫升，於冰冷下加苯醯氯19毫克，於室溫攪拌一夜。濃縮反應液，以乙酸乙酯稀釋，以飽和$NaHCO_3$水洗。有機層以$MgSO_4$乾燥後，以NH矽膠層析法(乙酸乙酯)純化，以乙酸乙酯-己烷洗濃縮溶媒後所生之粗結晶，得標題化合物35毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例170

3-苄胺基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-胺基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮40毫克與NaOH 10毫克加於甲苯1毫升中，於70℃滴下苄基氯30毫克。攪拌30分後，再加熱1小時。反應液於冷至室溫後，以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨。有機層以$MgSO_4$乾燥後，以NH矽膠層析法(乙酸乙酯/己烷系)純化，得標題化合物13毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例171

3-(2-氯苯基)-1-環戊基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

以3-溴-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮2.00克為原料，藉由使用溴環戊烷5.94克與K_2CO_3 5.50克之習用法使N-烷基化，得3-溴-1-環戊基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮506毫克，再依實施例32，自150毫克得標題化合物120毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例172

1-{3-[1-(苄氧羰基)哌啶-4-基-氧基]苯基}-3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

自依參考例6所合成之3-溴-1-(3-甲氧苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮1.02克，依實施例18，得3-溴-1-(3-羥苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮0.99克。將此溶於四氫呋喃30毫升與N,N-二甲基甲醯胺10毫升，加三苯膦1.52克、N-苄氧羰基-4-哌啶醇1.36克，冰冷下滴下偶氮二羧酸二乙酯之40%甲苯溶液2.52克，於室溫攪拌一夜。減壓濃縮反應液，以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化，得1-{3-[N-(苄酯基)哌啶-4-基-氧基]苯基}-3-溴-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮0.98克。另外，自此化合物依實施例32，得標題化合物0.85克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例173

3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基-1-化氧)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮1.00克溶解於氯粉30毫升後，加60%間氯過苯甲酸0.99克，於室溫攪拌2小時，再加60%間氯過苯甲酸1.00克，攪拌3小時。反應液中加1N NaOH水溶液50毫升，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓下餾除溶媒。殘留物自乙酸乙酯-乙醚中重結晶，得標題化合物0.46克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例174

3-苯胺基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮53毫克與苯胺23毫克溶解於甲苯10毫升，加乙酸鈀2毫克，1,1'-雙(三苯膦基)二茂鐵7毫克、第三丁醇鈉23毫克，於110℃攪拌一夜。反應液冷卻至室溫後，以矽膠過濾，以乙醚洗，

減壓下將濾液餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(NH矽膠)(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物47毫克。

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

實施例175

3-苯氧基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮100毫克與酚58毫克，溶於二甲基甲醯胺10毫升，加K_2CO_3 84毫克、碘化銅6毫克，於150℃攪拌5小時。反應液冷卻至室溫後，加氨水，以乙酸乙酯抽提，有機層以飽和食鹽水洗後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物66毫克。

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

實施例176

3-(1-金剛烷胺基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮27毫克與1-金剛烷胺130毫克溶於二甲基甲醯胺10毫升，加NaOH 20毫克，於N_2大氣、130℃下攪拌一夜。反應液冷卻至室溫

後，加飽和氯化銨水溶液與水，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物3毫克。

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

實施例177

3-[4-(2-氟苯基)哌呯-1-基]-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮29毫克與1-(2-氟苯基)哌呯200毫克溶解，於130℃加熱72小時。反應液冷卻至室溫後，加水，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物8毫克。

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

實施例178

3-(1-金剛烷基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮40毫克溶

於四氫呋喃10毫升，加[1,1-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)5毫克與CuI 1.2毫克，於N_2大氣室溫下攪拌，一面滴下溴化1-金剛烷基鋅(0.5M四氫呋喃溶液)0.4毫升。於N_2大氣室溫下攪拌一夜後，加氨水以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物12毫克。

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

實施例179

3-(1,1-二環己基-1-羥甲基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-甲氧基羰基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮13毫克溶於四氫呋喃20毫升，於N_2大氣冰冷下攪拌，一面滴下氯化環己基鎂(2.0M乙醚溶液)0.05毫升。升溫至室溫，一面攪拌3小時後，加飽和氯化銨水，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物8毫克。

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

實施例180

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-溴-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮718毫克溶於乙腈40毫升，加苄基溴383毫克，於70℃攪拌一夜。再加苄基溴383毫克，於70℃攪拌二夜。冷卻至室溫後，減壓下濃縮，殘留物溶於甲醇30毫升，於0℃冷卻攪拌。加硼氫化鈉265毫克，一面自0℃升溫至室溫，攪拌一夜。加水，減壓餾除溶媒，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓下餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得3-溴-5-(2-吡啶基)-1-(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮550毫克。將其中270毫克溶於二甲基甲醯胺20毫升，加2-(2-氟苯基)-1,3,2-二氧硼酸酯179毫克、$CsCO_3$ 313毫克、肆三苯膦鈀15毫克，於120℃攪拌1小時。冷卻至室溫後，加水，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物174毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例181

3-(2-氰苯基)-5-苯胺羰基-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氰苯基)-5-(甲氧羰基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮之酯基加水分解所得之羧酸化物41毫克溶於CH_2Cl_2 5毫升，於冰冷下滴下草醯氯25毫克二氯甲烷溶液，加觸媒量之二甲基甲醯胺，於N_2大氣下、室溫攪拌1小時。減壓濃縮反應液，溶於CH_2Cl_2。將此溶液於冰冷下滴入苯胺13毫克與三乙胺0.03毫升之CH_2Cl_2溶液。升溫至室溫，於N_2大氣下攪拌3小時。冰冷下將反應液倒入飽和$NaHCO_3$水溶液中，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得白色結晶之標題化合物11毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例182

3-(2-氰苯基)-5-(1-苯基苯并咪唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氰苯基)-5-(甲氧羰基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮之酯基加水分解所得之羧酸化物24毫克溶於CH_2Cl_2 20毫升，於冰冷下滴下草醯氯16毫克之CH_2Cl_2溶液，加觸媒量

之二甲基甲醯胺，於N_2大氣下室溫攪拌1小時。減壓濃縮反應液，溶於CH_2Cl_2。此溶液於冰冷下滴入N-苯基-1,2-伸苯二胺21毫克之CH_2Cl_2溶液。升溫至室溫，於N_2大氣下攪拌一夜。減壓餾除CH_2Cl_2，加乙酸10毫升，於100℃攪拌5小時。冷卻至室溫後，減壓餾除乙酸，冰冷下將反應液倒入飽和$NaHCO_3$水溶液，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得白色結晶之標題化合物18毫克。

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

實施例183

3-(2-氯苯基)-5-(2-苯并噻唑基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

自3-溴-5-(甲氧羰基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮與2-氯苯基硼酸，依參考例3合成之3-(2-氯苯基)-5-(甲氧羰基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮之酯基加水分解所得之羧酸化物19毫克溶於CH_2Cl_2 20毫升，於冰冷下滴下草醯氯11毫克之CH_2Cl_2溶液，加觸媒量之二甲基甲醯胺，於N_2大氣、室溫下攪拌1小時。減壓下濃縮反應液，溶於CH_2Cl_2。冰冷下將此溶液滴入2-胺基苯硫酚22毫克之CH_2Cl_2溶液。升溫至

室溫，減壓餾除CH_2Cl_2，加聚磷酸1毫升，於180℃攪拌一夜。冷卻至室溫後，冰冷下將反應液以1N NaOH水溶液與飽和$NaHCO_3$水溶液中和，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得白色結晶之標題化合物4毫克。

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

實施例184

3-(2-氯苯基)-5-(2-苯并噁唑基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

自3-溴-5-(甲氧羰基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮與2-氯苯基硼酸以參考例3之合成法合成之3-(2-氯苯基)-5-(甲氧羰基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮之酯基加水分解所得之羧酸化物19毫克溶於CH_2Cl_2 20毫升，冰冷下滴下草醯氯11毫克之CH_2Cl_2溶液，加觸媒量之二甲基甲醯胺，於N_2大氣室溫下攪拌1小時。減壓下濃縮反應液，溶於CH_2Cl_2。冰冷下，將此溶液滴入2-胺基酚19毫克之CH_2Cl_2溶液。升溫至室溫，減壓餾除CH_2Cl_2，加聚磷酸1毫升，於180℃攪拌一夜。冷卻至室溫後，冰冷下將反應液以1N NaOH水溶液與飽和$NaHCO_3$水溶液中和，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘

留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得白色結晶之標題化合物3毫克。

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

實施例185

3-(2-氯苯基)-5-苯氧甲基-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氯苯基)-5-羥甲基-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮24毫克溶於四氫呋喃10毫升，加酚9.4毫克、三苯膦聚合物(3毫莫耳/克樹脂)33毫克、1,1'-偶氮雙(N,N-二甲基甲醯胺)17毫克，於60℃攪拌一夜，再加三苯膦聚合物(3毫莫耳/克樹脂)50毫克、1,1'-偶氮雙(N,N-二甲基甲醯胺)30毫克，於60℃攪拌一夜。冷卻至室溫後加乙酸乙酯，以寅式鹽過濾，除去三苯膦聚合物，以水及1N NaOH水溶液洗濾液，有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物12毫克。

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

實施例186

3-(2-氯苯基)-5-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-2-基)-1-苯基-

1,2-二氫吡啶-2-酮

3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮99毫克溶於乙腈10毫升，加苯磺酸甲酯2毫升，於100℃攪拌二夜。冷卻至室溫後，減壓下餾除溶媒。殘留物溶於甲醇10毫升，於0℃冷卻、攪拌。每隔5小時加氟氫化鈉1克5次。再於0℃攪拌一夜後，減壓下餾除溶媒，加飽和NH_4Cl水溶液，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得3-溴-5-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮107毫克。將此溶於二甲基甲醯胺10毫升，加2-(2-氰苯基)-1,3,2-

81毫克、$CsCO_3$ 142毫克、肆三苯膦鈀7毫克，於N_2大氣下、140℃攪拌2小時。冷卻至室溫後，加水、以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物41毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例187

3-(2-吡啶乙烯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮23毫克溶於乙腈20毫升，加乙酸鈀0.2毫克、三-鄰甲苯膦4.3毫克、三乙胺0.04毫升，於N_2大氣、110℃下攪拌一夜。加2-乙烯基吡啶9.2毫克，於N_2大氣、110℃下攪拌5小時。冷卻至室溫後，將反應液注入水中，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓下餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物2毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例188

3-(4-氯苯硫基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮25毫克，二甲基甲醯胺20毫升，加NaOH 3毫克、CuI 2毫克，於N_2大氣150℃下攪拌一夜。冷卻至室溫後，將反應液注入水中，加氨水，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓下餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物8毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例189

3-(2-氯苯基)-5-環己基-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將自5-溴-1-苯基-3-碘-1,2-二氫吡啶-2-酮與2-氯苯基硼酸，依參考例3之合成所得之5-溴-3-(2-氯苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮30毫克溶於四氫呋喃20毫升，加氯化[1,3-雙(三苯膦基)丙烷]鎳(II)1毫克，於N_2大氣下攪拌，一面滴下氯化環己基鎂(2.0M醚溶液)0.1毫升。於N_2大氣室溫下攪拌一夜後，加熱迴流1小時。冷卻至室溫，加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(氯仿-甲醇系)純化，得標題化合物6毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例190

3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

依習用法，將3-甲酯基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮之酯基脫保護所得之羧酸化物25毫克，溶於CH_2Cl_2 20毫升，於冰冷下滴下草醯氯16毫克之二氯甲烷溶液，加

觸媒量之二甲基甲醯胺，於N_2大氣室溫下攪拌1小時。反應液減壓濃縮，加CH_2Cl_2。於冰冷下將此溶液滴入鄰伸苯二胺17毫克之CH_2Cl_2溶液。升溫至室溫，於N_2大氣下攪拌一夜。減壓餾除CH_2Cl_2，加甲醇加熱迴流5小時。冷卻至室溫後，反應液倒入冰冷飽和$NaHCO_3$水溶液，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得白色結晶之標題化合物1.3毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例191

3-(2-吡啶酮-1-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮40毫克與2-羥基吡啶23毫克溶於二甲基甲醯胺10毫升，加K_2CO_3 34毫克、CuI 3毫克，於140℃攪拌一夜。反應液冷卻至室溫後，加氨水，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(NH矽膠)(氯仿-甲醇系)純化，得標題化合物10毫克。

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

實施例192

3-環己基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮34毫克溶於四氫呋喃10毫升，加氯化[1,3-雙(二苯膦基)丙烷]鎳(II)1毫克，於N_2大氣下一面攪拌，一面滴下氯化環己基鎂(2.0M醚溶液)0.1毫升。於N_2大氣、室溫下攪拌1小時後，加熱迴流72小時。冷卻至室溫，加水、以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(氯仿-甲醇系)純化，得標題化合物5毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例193

3-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮53毫克溶於含20%水之乙醇10毫升，加鹽酸羥胺19毫克與乙酸鈉17毫克，加熱迴流24小時。再加鹽酸羥胺19毫克與乙酸鈉17毫克，加熱迴流36小時。冷卻至室溫後，減壓濃縮。以水洗淨析出之結晶、乾燥，濾取醯肟化物50毫克，其中之20毫克溶於甲苯4毫升，加無水乙酸16毫克，加熱迴流96小時。冷卻至室溫後，冰冷下以K_2CO_3中和，以乙

酸乙酯抽提後，以水、飽和食鹽水依次洗淨，以無水Na_2SO_4乾燥後，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物4毫克。

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

同前述實施例1之方法或依此法，合成以下化合物。

實施例194

3-(2-氯苯基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例195

3-(2-氯苯基)-5-(6-甲基吡唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例196

3-(2-氯苯基)-5-(5-甲基吡唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例197

3-(2-氟苯基)-5-(4-甲基吡唑-2-基)-1-苯基1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 2.36 (s, 1H), 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)。

實施例198

3-(2-氟苯基)-5-(3-羥基吡唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例199

3-(2-氟苯基)-1-苯基-5-(2-吡咔基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例200

3-(2-氟苯基)-5-(2-甲氧基吡啶-5-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例201

3-(2-氟苯基)-1-苯基-5-(2-噻唑基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例202

3-(2-氟苯基)-1-苯基-5-(4-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例203

3-(2-氟苯基)-1-苯基-5-(5-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例204

3-(2-氟苯基)-1-苯基-5-(3-嗒呯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例205

3-(2-氟苯基)-1-苯基-5-(4-嗒呯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例206

3-(2-氟苯基)-5-(2-甲氧吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例207

3-(2-氟苯基)-1-苯基-5-(噻唑-4-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例208

3-(2-氟苯基)-5-(3-酮基-1-環己烯-1-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例209

3-(2-氟苯基)-5-(5,6-二氫-1,4-二噁二烯-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例210

3-(2-氟苯基)-5-(1-萘基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例211

3-(2-氟苯基)-5-(2-萘基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例212

3-(2-氟苯基)-5-(8-喹啉基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例213

3-(2-氟苯基)-5-(3-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, 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[M^++H]

實施例214

5-[(1-苯磺醯基)吲哚-2-基]-3-(2-氟苯基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

以同前述實施例2之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例215

1-(4-胺苯基)-3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例216

5-(3-胺基吡啶-2-基)-3-(2-氟苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 4.05 (brs, 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)。

實施例217

5-(5-胺基吡啶-2-基)-3-(2-氟苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例218

1-(3-胺基苯基)-3-(2-氟苯基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例219

3-(2-胺基苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

實施例220

3-(3-胺苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例221

3-(4-胺苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例222

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-胺基甲苯-4-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

同前述實施例3之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例223

3-苯磺醯胺基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例224

3-(2-氰苯基)-5-苯磺醯胺基-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例225

3-(2-氰苯基)-5-[(3-甲磺醯胺基)吡啶-2-基]-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例226

3-[2-(甲磺醯胺基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例227

3-[4-(甲磺醯胺基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例228

3-[3-(甲磺醯胺基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例11之方法或依此方法，合成以下化合物。

實施例229

5-[(6-乙醯胺基)吡啶-2-基]-3-(2-氟苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 2.22 (s, 3H), 7.33 (dd, 1H), 7.44-7.80 (m, 10H), 7.85 (d, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.28 (d, 1H)。

實施例230

3-[2-(乙醯胺基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

實施例231

3-[2-(二乙醯胺基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例232

3-[3-(乙醯胺基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例233

3-[4-(乙醯胺基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例12之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例234

3-(4-二甲胺苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例15之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例235

5-[(6-胺羰基)吡啶-2-基]-3-(2-氟苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例16之途徑1之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例236

3-(2-氟苯基)-5-(2-氟基吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例237

3-(3-羥苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

實施例238

3-(4-羥苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

同前述實施例19之方法，合成以下化合物。

實施例239

3-(2-氟苯基)-1-[3-(二甲胺乙氧基)苯基]-2-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例240

3-(2-氟苯基)-1-[3-(哌啶乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例241

3-(2-氟苯基)-1-[3-(吡咯啶乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例242

3-(2-氟苯基)-1-[3-(二異丙胺乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例243

3-(2-氟苯基)-1-[3-(二甲胺丙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例244

3-(2-氟苯基)-1-[3-(哌啶丙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例245

3-(2-氟苯基)-1-[3-(嗎啉乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例246

3-(2-氟苯基)-1-[3-(二乙胺乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-

二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例247

3-[3-(二甲胺乙氧基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例248

3-[4-(二甲胺乙氧基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例249

3-(2-氟苯基)-1-3-(4-哌啶丁基-1-氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例29之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例250

3-(2-氟苯基)-1-[3-(吡咯啶甲基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例251

1-{3-[(4-乙醯基哌啡基)甲基]苯基}-3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例32之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例252

3-(2-氟苯基)-1-(4-硝苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例253

1-苯基-3-(2-吡呯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例254

1-苯基-3-(2-嘧啶基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例255

1-苯基-5-(2-吡啶基)-3-(2-噻唑基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例256

1-苯基-3-(4-嘧啶基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例257

1-苯基-3-(5-嘧啶基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例258

1-苯基-3-(3-嗒呯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例259

1-苯基-3-(4-嗒呯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例260

3-(2-甲氧吡啶-6-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例261

3-(2-氟苯基)-1-(3-吡啶基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例262

3-(2-氟吡啶-3-基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例263

3-(2-氟吡啶-3-基)-1-(3-吡啶基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例264

3-(2-氟吡啶-3-基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例265

3-(2-氯吡啶-3-基)-1-(3-吡啶基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例266

3-(2-氯苯基)-1-(3-硝苯基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例267

1-苯基-5-(2-吡啶基)-3-(噻唑-4-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例268

3-(3-酮基-1-環己烯-1-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例269

3-(5,6-二氫-1,4-二噁二烯-2-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例270

3-(2-硝苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例271

3-(4-聯苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例272

3-(2-乙醯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例273

3-(3-硝苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例274

1-苯基-3-(4-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例275

3-(4-硝苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例276

1-[3-(苄氧基)苯基]-3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例277

1-(3-乙醯苯基)-3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例278

3-[4-(第三丁胺磺醯基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例279

3-(1-萘基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例280

3-(1-萘基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 7.19 (ddd, 1H), 7.38-7.59 (m, 9H), 7.71 (td, 2H), 7.84-7.89 (m, 3H), 8.18 (d, 1H), 8.39 (d,. 1H), 8.59 (ddd, 1H)。

ESI-Mass; 375[M^++H]

實施例281

3-(8-喹啉基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 7.18-7.23 (m, 1H), 7.38-7.56 (m, 3H), 7.84-7.58 (m, 3H), 7.86-8.01 (m, 3H), 8.19-8.23 (m, 1H), 8.30-8.36 (m, 2H), 8.56-8.62 (m, 1H), 8.66-8.70 (m, 1H), 8.91-8.97 (m, 1H)。

ESI-Mass; 377[M^++H]

實施例282

3-(8-喹啉基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例283

3-(2-萘基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例284

3-(2-萘基)-5-(2-吡啶基)-1-萘基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例285

3-(2-吡咯啶并吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-萘基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例286

3-(2-甲醯噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例287

3-(2-氯吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例288

3-(2-氟吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例289

3-(2-乙硫吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例290

3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-萘基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例291

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(1-萘基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例292

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(8-喹啉基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例293

3-[(1-苯磺醯基)吲哚-2-基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例294

3-(2-氟吡啶-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例295

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(吡咯-3-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例162之方法或依此法，合成以下化合物。

實施例296

3-(2-氟苯基)-5-(3-硝基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例297

3-(2-氟苯基)-5-[2-(2,6-二甲基吡咯-1-基)吡啶-6-基]-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例298

5-(2-胺基吡啶-6-基)-3-(2-氟苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例299

3-(2-氟苯基)-5-(5-硝基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例300

5-(2-溴吡啶-6-基)-3-(2-氟苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例301

3-(2-氟苯基)-1-苯基-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例302

3-(2-氟苯基)-5-(2-嗎啉吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例303

3-(2-氟苯基)-5-(2-甲酯基吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例164之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例304

5-[4-(第三丁胺磺醯基)苯基]-3-(2-氟苯基)-1-(3-吡啶基)-

1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例167之方法，或依此之方法，合成以下化合物。

實施例305

3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例168之方法，或依此之方法，合成以下化合物。

實施例306

1-苯基-3-[N-(N'-苯硫伸脲基)]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例307

3-(2-氟苯基)-1-苯基-5-[N-(N'-苯基伸脲基)]-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

實施例308

3-{4-[N-(N'-丁基伸脲基)苯基]}-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

同前述實施例169之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例309

3-(2-氟苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶羰基)胺基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例310

1-苯基-3-[2-(1-吡咯啶基)乙醯胺基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例311

1-苯基-3-[3-[1-(4-苯基哌啡基)]丙醯胺基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例312

3-(3-吡咯啶基丙醯基)胺基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例170之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例313

5-苄胺基-3-(2-氯苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例314

3-苄胺基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例315

3-(2-氯苯基)-1-(3-羥苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將1-[3-(苄氧基)苯基]-3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮52毫克與5% Pd/C 20毫克加於甲醇3毫升中，於N_2大氣、室溫下攪拌一夜。過濾不溶物後減壓濃縮，以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯-己烷)純化，得標題化合物26毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例171之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例316

1-苄氧甲基-3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例317

3-(2-氟苯基)-1-環戊基甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例318

1-[1-(第三丁酯基)哌啶-4-基]甲基-3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例319

1-[1-(苄酯基)哌啶-4-基]甲基-3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例174之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例320

3-(吡咯-1-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例321

3-(2-氟苯胺基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例322

3-(2-吡啶胺基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例323

3-(1-異喹啉胺基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例324

3-(1-吲哚基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例325

3-(9-咔唑基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例326

3-(吲哚-1-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例327

3-(2-甲基-5-苯基吡咯-1-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-胺基-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮25毫克溶於甲苯10毫升，加1-苯基-1,4-戊二酮20毫克與對甲苯磺酸(水合物)0.2毫克，加熱迴流1小時。冷卻至室溫，反應液倒入飽和$NaHCO_3$水溶液，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物12毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例327之方法，或依此之方法，合成以下化合物。

實施例328

3-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例329

3-(2-氟苯基)-1-(哌啶-4-基)甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將1-[1-(苄酯基)哌啶-4-基]甲基-3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮590毫克，依習用法使用10%Pd/C接觸添加氫，得標題化合物382毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例329之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例330

3-(2-氟苯基)-1-[3-(4-哌啶氧基)]苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例331

1-(1-苯醯基哌啶-4-基)甲基-3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氟苯基)-1-(哌啶-4-基)甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二

氫吡啶-2-酮30毫克溶於CH_2Cl_2 2毫升，冰冷下加三乙胺0.04毫升及苯醯氯19毫克，於室溫攪拌2小時。反應液以$CHCl_3$稀釋，以飽和$NaHCO_3$水、飽和食鹽水洗淨。有機層以$MgSO_4$乾燥後，減壓濃縮，以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯-己烷)純化，得標題化合物25毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例331之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例332

1-(1-乙醯基哌啶-4-基)甲基-3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例333

1-[3-(N-乙醯基哌啶-4-氧基)苯基]-3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例334

1-[3-[(N-苯醯基哌啶-4-基-氧基)苯基]-3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例335

1-[1-(苯磺醯基)哌啶-4-基]甲基-3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氟苯基)-1-(哌啶-4-基)甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮30毫克溶於$CHCl_3$ 2毫升，冰冷下加三乙胺0.04毫升及苯磺醯氯23毫克，於室溫攪拌2小時。反應液

以$CHCl_3$稀釋，以飽和$NaHCO_3$水、飽和食鹽水洗淨。有機層以$MgSO_4$乾燥後，減壓濃縮，以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯-己烷)純化，得標題化合物30毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例335之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例336

3-(2-氯苯基)-1-[1-(甲磺醯基)哌啶-4-基]甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例337

1-[3-[1-(苯磺醯基)哌啶-4-基-氧基]苯基]-3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例338

3-(2-氰苯基)-1-[3-[1-(甲磺醯基)哌啶-4-基-氧基]苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例339

3-(2-氰苯基)-1-(1-苄基哌啶-4-基)甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氰苯基)-1-(哌啶-4-基)甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮80毫克溶於$CHCl_3$ 2毫升，加苯甲醛73毫克、三乙醯基硼氫化鈉97毫克及乙酸41毫克，於室溫攪拌4小時。反應液以$CHCl_3$稀釋，以飽和$NaHCO_3$水、飽和食鹽水洗淨。有機層以$MgSO_4$乾燥後，減壓濃縮，以NH矽膠管柱層析法(乙酸乙酯-己烷)純化，得標題化合物80毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

同前述實施例329之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例340

3-(2-氯苯基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)甲基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例341

1-[3-(N-甲基哌啶-4-基-氧基)苯基]-3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例342

1-[3-(N-苄基哌啶-4-基-氧基)苯基]-3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例343

3-(4-胺磺醯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-[4-(第三丁胺磺醯基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮80毫克溶於三氟乙酸3毫升，加熱迴流1小時。放冷至室溫後，反應液以乙酸乙酯-四氫呋喃稀釋，以飽和$NaHCO_3$水、飽和食鹽水洗淨。有機層以$MgSO_4$乾燥後，減壓濃縮，所生之粗結晶以乙酸乙酯洗淨，得標題化合物60毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, 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)。

前述實施例181之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例344

3-環己胺羰基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例345

3-(2-氟苯基)-5-(1-金剛烷胺羰基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例346

3-(1-金剛烷胺羰基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例347

3-[1-[4-(2-氟苯基)哌呯基]羰基]-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例348

3-[(2-苯肼基)羰基]-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-

酮

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

實施例349

3-苯胺羰基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例350

(350A)3-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯亞磺醯基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

(350B)3-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯磺醯基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯硫基)-1,2-二氫吡啶-2-酮38毫克溶於CH_2Cl_2 10毫升，冰冷下加間氯過苯甲酸15.4毫克，於同溫攪拌1小時。再加間氯過苯甲酸10毫克，冰冷下攪拌2小時後，以30毫升乙酸乙酯稀釋，以1N NaOH水溶液洗淨。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物3-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯亞磺醯基)-

1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮9毫克與3-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯磺醯基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮6毫克。

(350A)

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

(350B)

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

同前述實施例182之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例351

3-(2-氯苯基)-5-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例352

3-(2-氟苯基)-5-(4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例353

3-(2-氟苯基)-5-(5,6-二氯1H-苯并咪唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例354

3-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例355

3-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例356

3-[1-(吡啶-4-基)苯并咪唑-2-基]-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例357

3-[1-(1-苄基哌啶-4-基)苯并咪唑-2-基]-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例358

3-(2-氟苯基)-5-(5,6-二氫-4H-咪唑[4,5,1-i,j]喹啉-2-基)-1-

苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例359

3-(5,6-二氫-4H-咪唑并[4,5,1-i,j]喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例360

3-(1-苯基苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例361

3-(2-氯苯基)-5-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例362

3-(2-氯苯基)-5-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例363

3-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例364

3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例365

3-(2-氟苯基)-5-[1-(1-苄基哌啶-4-基)苯并咪唑-2-基]-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例366

3-(2-氟苯基)-5-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例367

3-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例368

3-(2-氯苯基)-5-[1-(吡啶-4-基)苯并咪唑-2-基]-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

同前述實施例183之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例369

3-(2-氯苯基)-5-(5-三氟甲基苯并噻唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例370

3-(5-三氟甲基苯并噻唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例371

3-(2-苯并噻唑基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例372

5-(2-苯并噻唑基)-3-[2-(2-苯并噻唑基)苯基]-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

同前述實施例184之方法，或依此之方法，合成以下化合物。

實施例373

5-(2-苯并噁唑基)-3-[2-(2-苯并噁唑基)苯基]-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例374

3-(2-2苯并喏唑基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

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

實施例375

3-(2-氯苯基)-5-(氯苯并喏唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例376

3-(5-氯苯并喏唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

同前述實施例315之方法或依此之方法，合成以下化合物。

實施例377

3-[1-(哌啶-4-基)苯并咪唑-2-基]-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例378

(378A)3-(2-氰苯基)-5-[1-(哌啶-4-基)苯并咪唑-2-基]-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

(378B)3-(2-氰苯基)-5-[1-(1-甲基吡啶-4-基)苯并咪唑-2-基]-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

(378A)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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), 7.45-7.55 (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}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例379

(379A)3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(哌啶-3-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

(379B)3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(N-苄基哌啶-3-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

(379A)

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

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例380

3-(2-氟苯基)-5-(N-甲基哌啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

同前述實施例7之方法，合成以下化合物。

實施例381

3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-硝基甲苯-4-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例382

(382A)<u>3-(4-氯苯亞磺醯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮</u>

(382B)<u>3-(4-氯苯磺醯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮</u>

將3-(4-氯苯硫基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮6毫克溶於CH_2Cl_2 3毫升，冰冷下加間氯過苯甲酸3毫

克，於同溫下攪拌30分。於室溫攪拌5小時後，以10毫升乙酸乙酯稀釋，以1N NaOH水溶液洗淨，有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物3-(4-氯苯亞磺醯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮1.2毫克與3-(4-氯苯磺醯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮1.5毫克。

(382A)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 7.23-7.29 (m, 2H), 7.37-7.54 (m, 6H), 7.72 (dt, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.89 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.57-8.60 (m, 1H), 8.69 (d, 1H)。

ESI-Mass; 407[M^++H]

(382B)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 7.22-7.30 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 4H), 7.67 (dt, 1H), 7.80 (td, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.11 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.60 (ddd, 1H), 9.06 (d, 1H)。

ESI-Mass; 423[M^++H]

同前述實施例382之方法或依此之方法，合成以下之化合物。

實施例383

(383A)3-(2-乙基亞磺醯基吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

(383B)3-(2-乙基磺醯基吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

(383A)

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

(383B)

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

實施例384

3-(2-乙基吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氯吡啶-5-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮13毫克溶於二甲基甲醯胺20毫升，加K_2CO_3 10毫克，肆三苯膦鈀2毫克，於N_2大氣室溫下攪拌。一面滴下三乙基硼烷(1.0M四氫呋喃溶液)。於N_2大氣100℃下加熱攪拌1小時，反應液冷卻至室溫後，加水，以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，

得標題化合物4毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例385

3-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯硫基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

同前述實施例188之方法得標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例386

3-(2-氯苯基)-5-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

同前述實施例190之方法合成。

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

實施例387

3-(2-金剛烷基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

同前述實施例178之方法合成。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例388

3-(2-氯苯基)-5-(4-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-氯苯基)-5-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮3毫克溶於3毫升丙酮，加甲基碘2毫升，於室溫攪拌一夜。減壓濃縮，殘留物以1毫升水稀釋，加NaOH 20毫克，於室溫攪拌4小時。反應液以乙酸乙酯抽提，有機層以水、飽和食鹽水洗，以無水$MgSO_4$乾燥過濾。減壓下將濾液餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(NH矽膠)(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物2毫克。

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

實施例389

3-(2-氯苯基)-1-苯基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將藉由3-(2-氯苯基)-5-(甲酯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮加水分解反應所得之羧酸31毫克溶於CH_2Cl_2 20毫升，於冰冷下滴下草醯氯20毫克之CH_2Cl_2溶液，加觸媒量之二

甲基甲醯胺，於N_2大氣、室溫下攪拌1小時。減壓下濃縮反應液，溶於CH_2Cl_2中。此溶液於冰冷下滴入苄胺肟16毫克與三乙胺0.05毫升之甲苯溶液中。升溫至室溫，於N_2大氣下攪拌一夜。於100℃加熱1小時，冷卻至室溫後，以水洗反應液，有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓下餾除溶媒。殘留物28毫克溶於甲苯10毫升中，加熱迴流5小時。冷卻至室溫後，減壓下餾除溶媒，得白色結晶之標題化合物24毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例390

3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

依前述實施例389，得標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例391

3-(2-氰噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-甲醯基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮22毫克溶於乙醇20毫升，加鹽酸羥胺6.4毫克、乙酸鈉10.1毫克，於80℃加熱3小時。反應液冷卻至室溫後，加飽和$NaHCO_3$水溶液，以乙酸乙酯抽提。有機層以

飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓下餾除溶媒。以肟體所得之殘留物25毫克溶於二甲基甲醯胺10毫升中，加三乙胺0.02毫升，冰冷下加1,1'-羰基二咪唑43毫克。於60℃攪拌1小時後，冷卻至室溫，加水、以乙酸乙酯抽提。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓下餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物15毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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]

實施例392

3-[2-(5-噁唑基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

將3-(2-甲醯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮13毫克溶於甲醇10毫升，加甲苯磺醯甲　11毫克與K_2CO_3 8毫克，加熱迴流一夜。反應液冷卻至室溫後，加水，以乙酸乙酯抽提。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥。以NH矽膠及矽膠過濾，濾液減壓濃縮。析出之沉澱以醚洗、乾燥，得標題化合物9毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例393

3-[2-(5-噁唑基)噻吩-3-基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮

與前述實施例392同樣方法，得標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例394

3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶羰基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

(394a)α-(2-甲氧基吡啶-5-基)-2-吡啶甲醇

將2-甲氧基-5-溴吡啶3.00克之四氫呋喃50毫升溶液冷卻至-78℃，滴下正丁鋰(1.6M己烷溶液)10毫升。滴下終了後，立刻加吡啶甲醛1.70克，於-78℃攪拌1小時，慢慢回至室溫。加飽和NH_4Cl水，以乙酸乙酯抽提，以水、飽和食鹽水洗淨乙酸乙酯層後，以$MgSO_4$乾燥。將溶媒減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱(乙酸乙酯)純化，得淡黃色固體之標題化合物1.53克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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-吡啶羰基)-2-甲氧基吡啶

於α-(2-甲氧基吡啶-5-基)-2-吡啶甲醇0.83克之丙酮20毫升溶液加活性二氧化錳1.70克，於室溫激烈攪拌。濾去沉澱，以丙酮洗淨後，濃縮濾液，得白色固體之標題化合

物0.80克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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-吡啶羰基)-1,2-二氫吡啶-2(1H)-酮

將5-(2-吡啶羰基)-2-甲氧基吡啶0.79克溶於48%氫溴酸5.0毫升，於70℃攪拌30分。冰冷下以水稀釋，以K_2CO_3中和，濾取析出之沉澱物，以水、己烷洗淨、乾燥，得白色粉末之標題化合物0.51克。

^{1}H-NMR (400 MHz, 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-吡啶羰基)-3-溴-1,2-二氫吡啶-2(1H)-酮

於5-(2-吡啶羰基)-1,2-二氫吡啶-2(1H)-酮0.23克之二甲基甲醯胺2.0毫升溶液中，於室溫加N-溴琥珀醯亞胺0.21克，攪拌1小時。以水稀釋，濾取析出之沉澱物，以水洗淨後，乾燥、得淡黃色粉末之標題化合物0.26克。

^{1}H-NMR (400 MHz, 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-吡啶羰基)-1-苯基-3-溴-1,2-二氫吡啶-2-酮

將5-(2-吡啶羰基)-3-溴-1,2-二氫吡啶-(1H)-酮0.24克、苯基硼酸0.23克、乙酸銅0.30克、三乙胺1毫升之四氫呋喃10毫升懸浮液，於室溫攪拌整夜。加濃氨水(3毫升)、水(30

毫升)與乙酸乙酯(100毫升)，分離有機層，以水、飽和食鹽水洗淨後，以$MgSO_4$乾燥。減壓濃縮溶媒，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化，得白色粉末之標題化合物0.21克。

^{1}H-NMR (400 MHz, 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-氰苯基)-5-(2-吡啶羰基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

5-(2-吡啶羰基)-1-苯基-3-溴-1,2-二氫吡啶-2-酮200毫克、2-(2-氰苯基)-1,3,2-二氧硼酸酯130毫克、$CsCO_3$ 400毫克、二甲基甲醯胺6毫升之混合液中加肆三苯膦鈀60毫克，於N_2大氣下、130℃攪拌5小時。冷卻至室溫後，加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗淨，以$MgSO_4$乾燥。將溶媒減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法純化，得淡黃色粉末之標題化合物45毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例395

5-(2-吡啶羰基)-1-苯基-3-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

5-(2-吡啶羰基)-1-苯基-3-溴-1,2-二氫吡啶-2-酮10毫克、苯基硼酸10毫克、$CsCO_3$ 40毫克、肆三苯膦鈀6毫克、二

甲基甲醯胺1毫升之混合液於N_2大氣下、130℃攪拌2小時。冷卻至室溫後，加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗淨，以$MgSO_4$乾燥。減壓濃縮溶媒，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化，得淡黃色粉末之標題化合物6毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例396

3-(2-氰苯基)-5-(α-羥基-2-吡啶甲基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

於3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶羰基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮25毫克之甲醇5毫升溶液中，於冰冷下加硼氫化鈉2毫克。30分後，以飽和$NaHCO_3$水稀釋，以乙酸乙酯抽提。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水洗淨，以$MgSO_4$乾燥。減壓濃縮溶媒，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)純化，得淡黃色粉末之標題化合物15毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ(ppm) 5.72 (brs, 1H), 7.32-7.72 (m, 13H), 7.80-7.92 (m, 1H), 8.57-8.65 (m, 1H)。

實施例397

3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶-2-基乙烯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

3-(2-氰苯基)-1-苯基-5-溴-1,2-二氫吡啶-2-酮100毫克、2-乙烯基吡啶100毫克、乙酸鈀6毫克、三-(鄰甲苯基)膦17

毫克、三乙胺3毫升之混合液，於N_2大氣、130℃攪拌2小時。冷卻至室溫後，加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗淨，以$MgSO_4$乾燥。減壓濃縮溶媒，殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化，得白色粉末之標題化合物16毫克。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 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)。

實施例398

3-[(2-乙氧羰基)乙烯噻吩-3-基]-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮

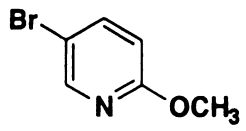
於二乙膦基乙酸乙酯7.5毫克之四氫呋喃溶液中，於N_2大氣冰冷下加NaOH 1.3毫克，接著，滴下3-(2-甲醯基噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮10毫克之四氫呋喃溶液。於N_2大氣、室溫攪拌1小時後，加水，以乙酸乙酯抽提。偶機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水$MgSO_4$乾燥，減壓下餾除溶媒。殘留物以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯系)純化，得標題化合物4毫克。

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

實施例399

5-溴-2-甲氧基吡啶



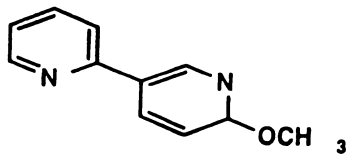
於5-二溴吡啶(200克)、28%甲醇鈉甲醇溶液(1535克)加熱迴流30分，冷卻至室溫。以水(1.6升)與第三丁基甲基醚(1.6升)分液抽提，所得有機層以飽和食鹽水(1升)洗3次後，以無水$MgSO_4$乾燥整夜。乾燥之有機層減壓濃縮(65℃)，得160克(96%)標題化合物(褐色油狀物)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：3.91 (3H, s), 6.66 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 8.20 (1H, d)。

MS：MH^+ 188, 190

實施例400

6-甲氧基-3-吡啶基硼酸



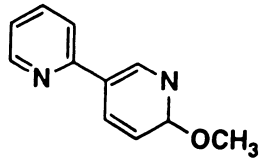
將5-溴-2-甲氧基吡啶(152克)於N_2大氣下，於無水四氫呋喃中攪拌溶解，冷卻至內溫-75.1℃。攪拌冷卻下滴下2.46莫耳/升丁基鋰溶液(380毫升)。其次滴下三甲氧基硼烷(192毫升)。自滴下終了30分後，移除冷卻浴，於室溫攪拌整夜。隔日，冰冷下加2莫耳/升HCl水(1.5升)，攪拌1.5小時後，加5莫耳/升NaOH水溶液(460毫升)中和。於其中

加乙酸乙酯(1升)抽提，水層以乙酸乙酯(1升)再抽提，合併有機層。以10%食鹽水(1升)洗2次。有機層以無水$MgSO_4$乾燥後，減壓濃縮，得105克(88%)標題化合物(微黃色固體)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：3.83 (3H, s), 6.74 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 8.10 (2H, s), 8.50 (1H, s)。

實施例401

2-甲氧基-5-吡啶-2-基吡啶



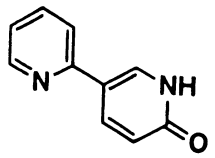
將6-甲氧基-3-吡啶基硼酸(105克)、2-溴吡啶(90克)、乙酸鈀(3.21克)、三苯膦(15克)、K_2CO_3(237克)、1,2-二甲氧基乙烷(900毫升)、水(900毫升)於攪拌下，加熱迴流5小時40分。冷卻反應液後，加乙酸乙酯(1升)抽提。有機層以10% NH_4Cl水溶液(1升)、10%氨水(1升)、1%食鹽水(1升)洗淨後，減壓濃縮，得126克(87%)標題化合物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：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

實施例402

5-吡啶-2-基-2(1H)-吡啶酮



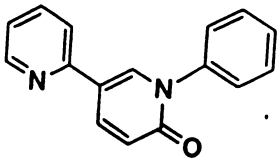
將2-甲氧基-5-吡啶-2-基-吡啶(550克)與4莫耳/升鹽酸水(2.4升)之混合物加熱迴流3小時。反應液冷卻後，加第三丁基甲基醚(2.2升)洗淨。水層於冰水冷卻下加8莫耳/升NaOH水溶液(1.1升)後，以第三丁基甲基醚(2.2升)洗2次。其次，以濃HCl(310毫升)與8莫耳/升NaOH水溶液(100毫升)調整成pH 8後，加1-丁醇(4.5升)與飽和食鹽水(1.8升)，分液抽提。水層以1-丁醇(4.5升)再抽提，合併所得有機層減壓濃縮(45-50℃)。此濃縮殘留物中加第三丁基甲基醚(2.2升)，使析出結晶、減壓濾取。所得結晶於60℃送風乾燥後，加水(1.6升)加熱溶解後，水冷進行重結晶。減壓濾取析出之結晶、送風乾燥(60℃)，得188克(66%)標題化合物(灰白色結晶)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：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

實施例403

1-苯基-5-吡啶-2-基-2(1H)-吡啶酮



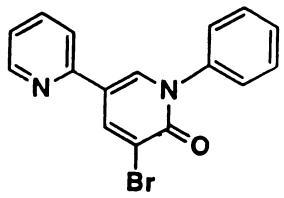
將5-吡啶-2-基-2(1H)-吡啶酮(185克)、$PhB(OH)_2$(261克)、$Cu(OAc)_2$(19.4克)、吡啶(173毫升)、DMF(1480毫升)於室溫攪拌下，以2.0升/分之流速將空氣送入反應液，開始反應。自反應開始7小時後，由於原料剩下26%，暫時中斷送入空氣之反應。隔日，開始吹入空氣，自再開始反應3.5小時後，由於原料消耗至0.57%，將反應液注入以冰水冷卻之10%氨水(7.5升)中，使MAO 45析出。減壓濾取析出物、以水(3升)洗淨。將所得結晶於10%氨水(3.6升)中、室溫下懸浮攪拌1小時後，減壓濾取結晶，以水(2升)洗淨。整夜以送風乾燥所得結晶，得187克(68%)標題化合物(茶色結晶)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：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

實施例404

3-溴-1-苯基-5-吡啶-2-基-2(1H)-吡啶酮



將1-苯基-5-吡啶-2-基-2(1H)-吡啶酮(186克)、N-溴琥珀醯亞胺(141.7克)、N,N-二甲基甲醯胺(900毫升)放入，於室溫下攪拌。2.5小時後，追加NBS 6.45克。確認原料消

失後，冰水冷卻下將反應液注入水(4.5升)中，於低溫室內(約4℃)攪拌整夜。減壓濾取析出之結晶，加熱溶解於IPA(3.25升)與H_2O(650毫升)。確認溶解後，以放冷慢慢冷卻後，以冰水冷卻。接著於低溫室內攪拌整夜，減壓濾取析出之結晶，藉由以60℃送風乾燥，得191克(81%)標題化合物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：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

上述實施例中，特佳之化合物為3-(2-氰苯基)-5-(2-甲磺醯胺苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-硝苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲磺醯胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲胺苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-[3-(5-甲氧甲基-2-噁唑啶酮-3-基)-苯基]-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲酯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲胺羰苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二

氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-羥苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-二甲胺乙氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲醯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羥甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氰甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-乙醯胺甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲磺醯胺甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-乙醯氧甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲噻吩基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲磺醯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-甲醯噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-二乙胺甲噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-羥甲噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苄基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-苯基-1-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1,5-二苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-甲氧苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(3,4-二甲氧苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(噻吩-3-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-氟苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(噻吩-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-

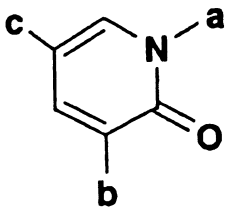
酮、3-(2-氰苯基)-5-(3-呋喃甲基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-呋喃甲基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-甲酯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氟苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(4-甲氧基-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氟-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(3-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲醯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲醯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-氯苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-三氟甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-

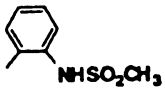
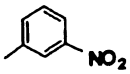
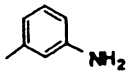
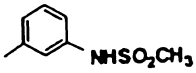
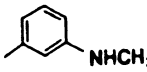
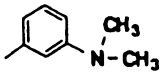
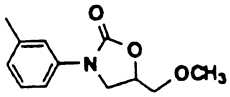
(噻吩-3-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-呋喃甲基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-三氟甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲氧吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(嘧啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-苄氧甲基吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-乙硫吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-甲氧基吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氯吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氟吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-甲氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-苯基-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2,6-二甲苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯-3-吡啶基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-羥苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-二甲胺乙氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氯苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(3-

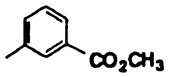
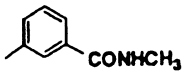
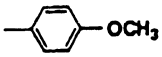
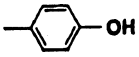
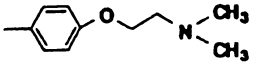
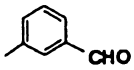
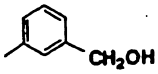
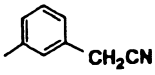
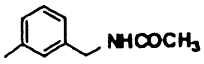
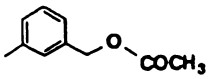
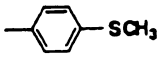
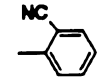
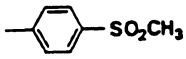
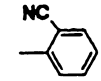
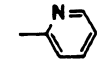
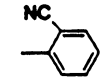
二甲胺丙氧苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-羥甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(4-氰甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-氰甲苯基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(6-二乙胺甲基-2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-苯基-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-羥基吡啶-6-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、1-(2-胺基苯并噻唑-6-基)-3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-5-基)-1,2-二氫吡啶-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)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(6-甲基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(5-甲基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(3-羥基吡啶-2-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-苯基-5-(2-噻唑基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-甲氧吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、1-(4-胺苯基)-3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、1-(3-胺苯基)-3-(2-氰苯基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-胺基甲苯-4-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-[3-(二甲胺乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-[3-(哌啶乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-[3-(吡咯啶乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-

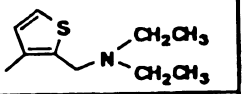
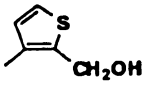
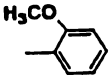
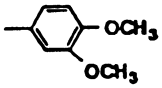
酮、3-(2-氰苯基)-1-[3-(二異丙胺乙氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-[3-(4-哌啶丁基-1-氧基)苯基]-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-(4-硝苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、1-苯基-5-(2-吡啶基)-3-(2-噻唑基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-(3-吡啶基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氟吡啶-3-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰吡啶-3-基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-(3-硝苯基)-5-(2-嘧啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-硝苯基)-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-甲醯噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-萘基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(1-萘基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、5-(2-胺基吡啶-6-基)-3-(2-氰苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、5-(2-溴吡啶-6-基)-3-(2-氰苯基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-嗎啉并吡啶-6-基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-(3-羥苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-[3-(4-哌啶氧基)]苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、1-[3-(N-乙醯哌啶-4-基-氧基]-3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-1-{3-[1-(甲磺醯基)哌啶-4-基-氧基]苯基}-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、1-[3-(N-甲基哌啶-4-基-氧基)苯基]-3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(2-吡啶基)-1-

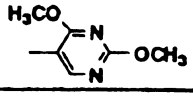
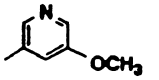
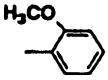
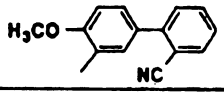
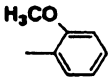
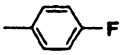
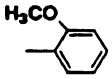
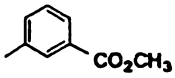
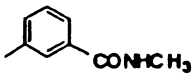
苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-(2-硝基甲苯-4-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-(2-氰噻吩-3-基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-[2-(5-噁唑基)苯基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-[2-(5-噁唑基)噻吩-3-基]-1-苯基-5-(2-吡啶基)-1,2-二氫吡啶-2-酮、3-[(2-乙酯基)乙烯噻吩-3-基]-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氫吡啶-2-酮。

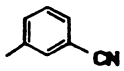
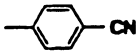
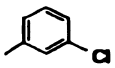
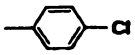
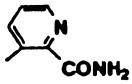
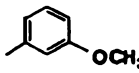
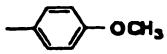
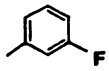
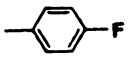
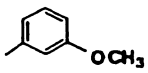


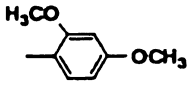
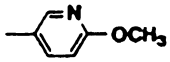
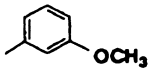
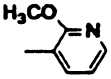
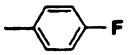
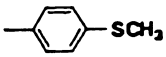
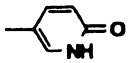
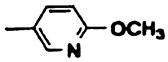
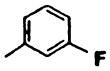
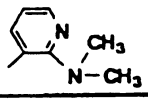
實施例	a	b	c
1			
2			
3			
4			
6	H		
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			

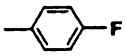
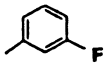
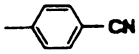
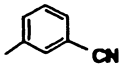
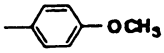
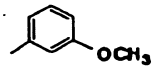
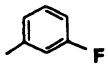
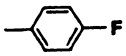
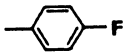
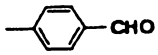
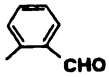
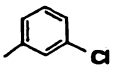
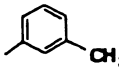
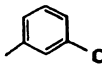
實施例	a	b	c
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			

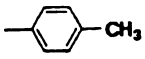
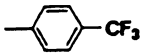
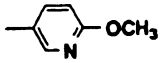
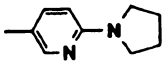
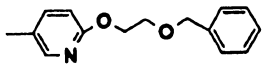
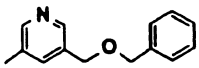
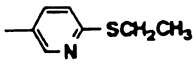
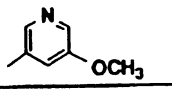
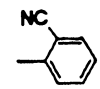
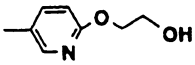
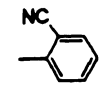
實施例	a	b	c
29			
30			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			

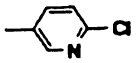
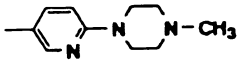
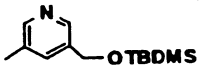
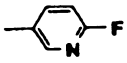
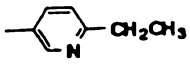
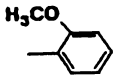
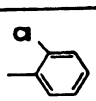
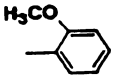
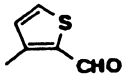
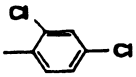
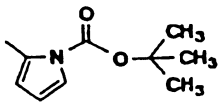
實施例	a	b	c
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			

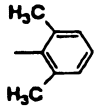
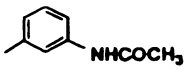
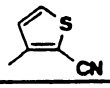
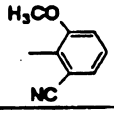
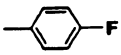
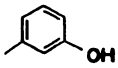
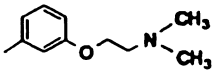
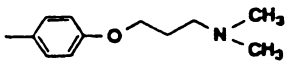
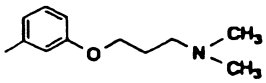
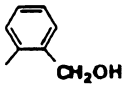
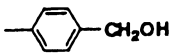
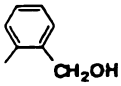
實施例	a	b	c
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			

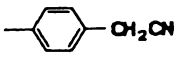
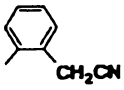
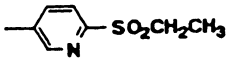
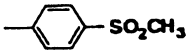
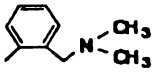
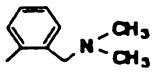
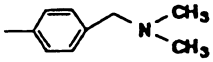
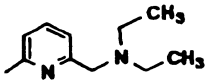
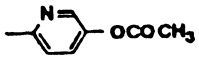
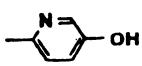
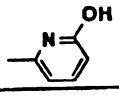
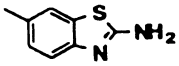
實施例	a	b	c
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			

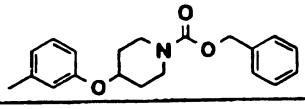
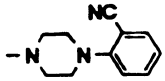
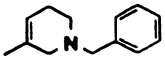
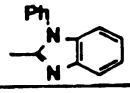
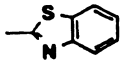
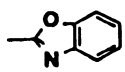
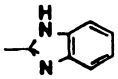
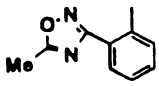
實施例	a	b	c
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			
101			
102			
103			
104			

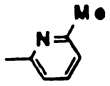
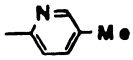
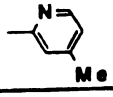
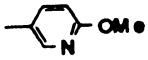
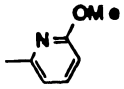
實施例	a	b	c
105			
106			
107			
108			
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			

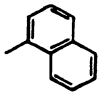
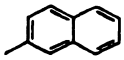
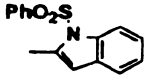
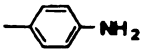
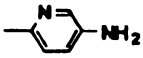
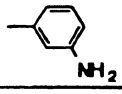
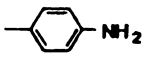
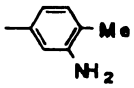
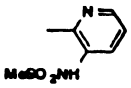
實施例	a	b	c
120			
121			
122			
123			
124			
125			
126			
127			
128			
129			
130			
131			
132			
133			
134			

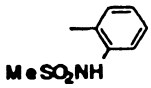
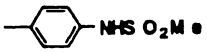
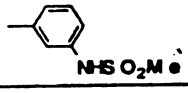
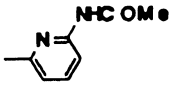
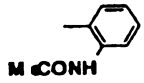
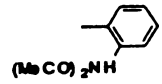
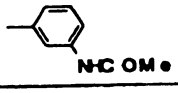
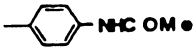
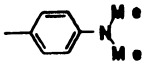
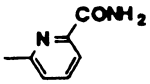
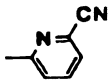
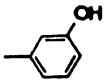
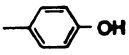
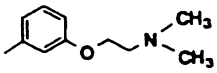
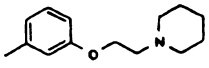
實施例	a	b	c
135			
136			
137			
138			
139			
140			
141			
142			
143			
144			
145			
146			
147			
148			
149			

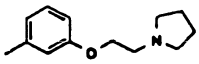
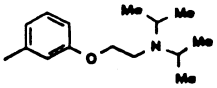
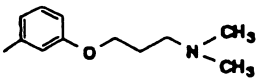
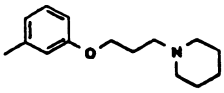
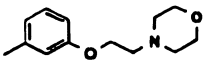
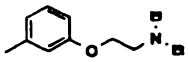
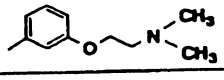
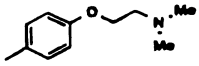
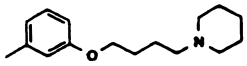
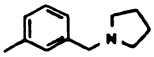
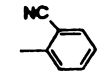
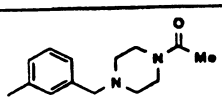
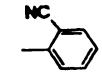
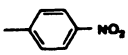
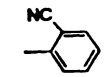
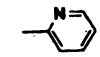
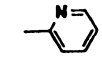
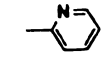
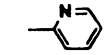
實施例	a	b	c
150			
151			
152			
153			
154			
155			
156			
157			
159			
160			
162			
163			
164			
165			
166			

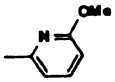
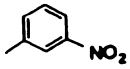
實施例	a	b	c
171			
172			
173			
177			
178			
180			
182			
183			
184			
186			
189			
190			
191			
192			
193			

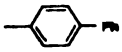
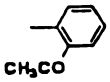
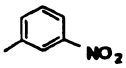
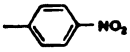
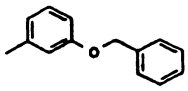
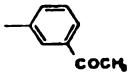
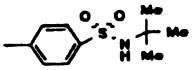
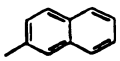
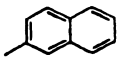
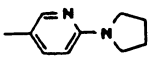
實施例	a	b	c
194			
195			
196			
197			
198			
199			
200			
201			
202			
203			
204			
205			
206			
207			
208			

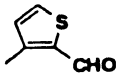
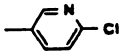
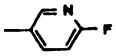
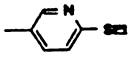
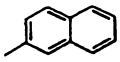
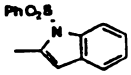
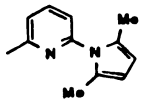
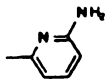
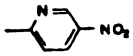
實施例	a	b	c
209			
210			
211			
212			
213			
214			
215			
216			
217			
218			
219			
220			
221			
222			
225			

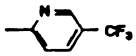
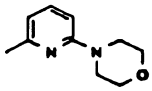
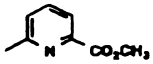
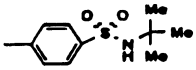
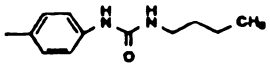
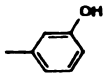
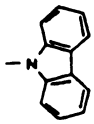
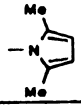
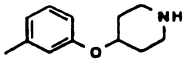
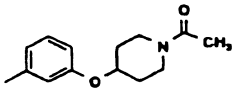
實施例	a	b	c
226			
227			
228			
229			
230			
231			
232			
233			
234			
235			
236			
237			
238			
239			
240			

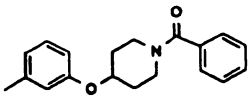
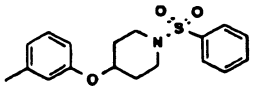
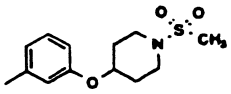
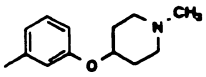
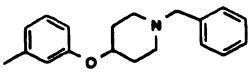
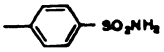
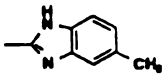
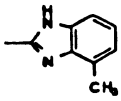
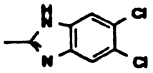
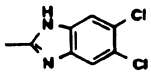
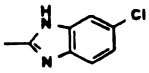
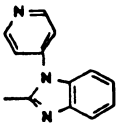
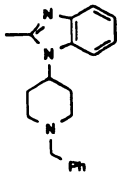
實施例	a	b	c
241			
242			
243			
244			
245			
246			
247			
248			
249			
250			
251			
252			
253			
254			
255			

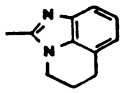
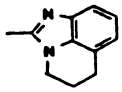
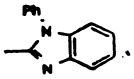
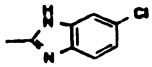
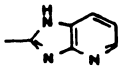
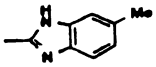
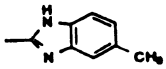
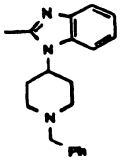
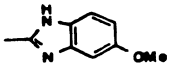
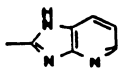
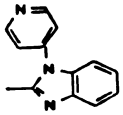
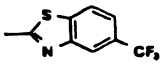
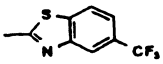
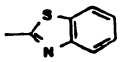
實施例	a	b	c
256			
257			
258			
259			
260			
261			
262			
263			
264			
265			
266			
267			
268			
269			
270			

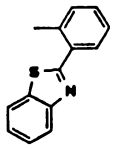
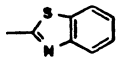
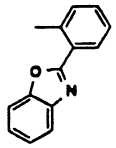
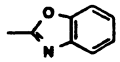
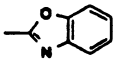
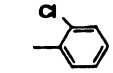
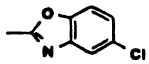
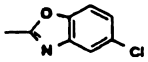
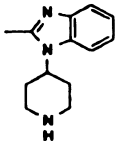
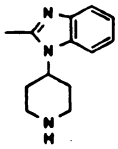
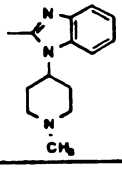
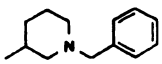
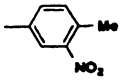
實施例	a	b	c
271			
272			
273			
274			
275			
276			
277			
278			
279			
280			
281			
282			
283			
284			
285			

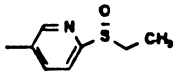
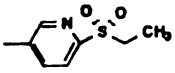
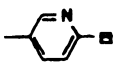
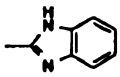
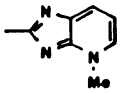
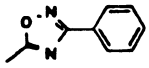
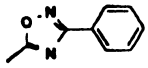
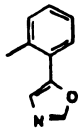
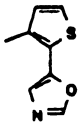
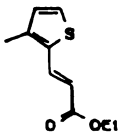
實施例	a	b	c
286			
287			
288			
289			
290			
291			
292			
293			
294			
295			
296			
297			
298			
299			
300			

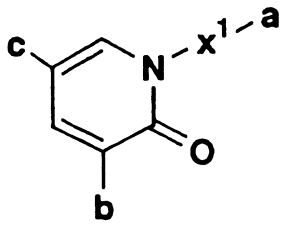
實施例	a	b	c
301			
302			
303			
304			
308			
315			
320			
324			
325			
326			
327			
328			
330			
333			

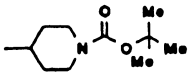
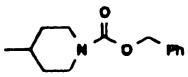
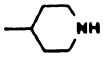
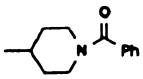
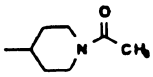
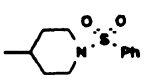
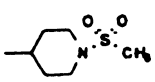
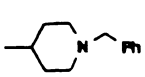
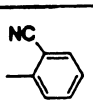
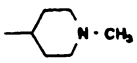
實施例	a	b	c
334			
337			
338			
341			
342			
343			
351			
352			
353			
354			
355			
356			
357			

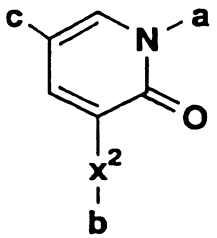
實施例	a	b	c
358			
359			
360			
361			
362			
363			
364			
365			
366			
367			
368			
369			
370			
371			

實施例	a	b	c
372			
373			
374			
375			
376			
377			
378-A)			
378-B)			
379-A)			
379-B)			
380			
381			

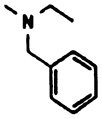
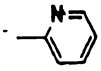
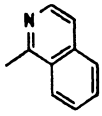
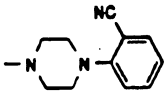
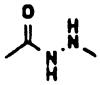
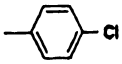
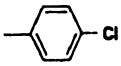
實施例	a	b	c
383-A)			
383-B)			
384			
386			
387			
388			
389			
390			
391			
392			
393			
398			

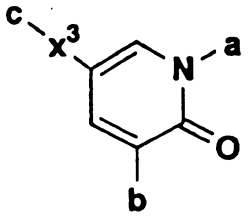


實施例	a	b	c	x^1
31				$-CH_2-$
158				$-CH_2CH_2-$
316				
317				$-CH_2-$
318				$-CH_2-$
319				$-CH_2-$
329				$-CH_2-$
331				$-CH_2-$
332				$-CH_2-$
335				$-CH_2-$
336				$-CH_2-$
339				$-CH_2-$
340				$-CH_2-$

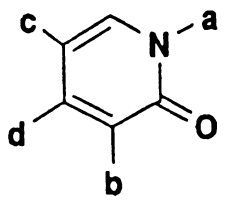


實施例	a	b	c	x2
161				
168				
169				
170				
174				
175				
176				
179				
187				
188				
223				
306				
310				
311				
312				

實施例	a	b	c	x2
314				
321				
322				
323				
344				
346				
347				
348				
349				
382-A				
382-B				



實施例	a	b	c	x3
181		NC		
185		Cl		
224		NC		
307		NC		
309		NC		
313		NC		
345		NC		
350-A		Cl	Cl	
350-B		Cl	Cl	
385		Cl	Cl	
394		NC		
395				
396		NC		
397		NC		



實施例	a	b	c	d
167				CH_3-
305				CH_3-

試驗例1

有關本發明化合物，使用大鼠胎兒大腦皮質神經細胞初代培養系，檢討藉由誘發AMPA使鈣流入神經細胞之抑制作用。

<培養條件>自胎生18日之大鼠腦切取大腦皮質，以胰蛋白酶、DNase處理，將細胞分散。將細胞浮游於令10%血清之MEM，種於培養瓶中使星狀細胞增殖。再將其星狀細胞以胰蛋白酶分散，播種於96孔之皿上。培養1週後，確認星狀細胞覆蓋整個底面，又以前述方法播種分散之大腦皮質神經細胞。24小時後交換培養基後，再培養1週後，換成含1 μM MK-801之培養基。使用培養8至10日以上之神經細胞。

[AMPA誘發鈣流入神經細胞內之抑制作用]

使用為鈣感受性螢光色素之Fura2-AM測定鈣之流入細

胞內。以含Fura2-AM之培養基處理1小時，使併入細胞內後，交換成含1 μM之MK-801之Tyrode溶液，以2 μM之AMPA進行刺激。以於激發波長340/380 nm之螢光強度之變化，測定流入細胞之鈣量變化。以添加於不含化合物之Tyrode溶液之AMPA所產生之反應為對照，評估受試化合物之效果。

結果示於表1~3。

作為對照化合物，使用GYKI52466(Le Peillet, et al., Brain Res., 571, 115, 1992)。GYKI 52466之IC_{50}為9.02 μM。

試驗例2

[抗AMPA誘發痙攣作用]

將受試化合物懸浮於0.5%之甲基纖維素溶液或芝麻油，經口投予(25毫克/公斤)雄性ddy系統小白鼠。經口投予30分後或1小時後，將AMPA持續地注入側腦室內(2毫微莫耳/5微升/分/小白鼠)，引起痙攣。藉由持續注入AMPA至引起痙攣之時間上之延長作用，判定效果。

<結果>有關本發明之以前述式(I)表示之化合物顯示優越之抗痙攣作用。例如實施例4、7、9、12、16、32、41、47、57、61、76、78、91、126、128、137、139、164、199、261、262、264、270及298之標題化合物，顯示特別優越之作用，有意性地抑制痙攣。

試驗例3

[中大腦動脈阻塞模型]

對有關本發明化合物，以以下試驗確認於腦血管障礙急性期治療之有用性。亦即，藉由自雄性Sprague Dawley鼠之外頸動脈經由內頸動脈，將以火焰熔化先端之4-0規格之尼龍縫合線插入離內頸動脈分枝處17毫米，阻斷中大腦動脈範圍之腦血流，作成腦梗塞(Zea Longa et al., Stroke 20：84-91, 1989)。作成腦之2毫米原之橫切切片，藉測定不受TTC染色之部分之面積，評估腦梗塞之大小。於此模型，藉由比較溶媒處理群與受試物質處理群間之梗塞巢大小，進行評估受試物質之效果。

其結果，有關本發明化合物，作為腦血管障礙急性期之治療劑，顯示優越之作用。

試驗例4

[抗美他非他明(メタンフェタミン)作用]

於投予受試化合物之大鼠或小白鼠，腹腔內投予(S)-(+)-N,α-二甲基苯乙胺(以下稱為「美他非他明」)，使用自發運動測定裝置(東洋產業(公司)SCANET SV-10)，測定自發運動量。以藉由美他非他明抑制自發運動之亢進作用為指標，評估作為精神分裂病治療藥之活性(K.E. Vanover, Psychopharmacology 136：123-131, 1998)。藉與溶媒投予群比較對自發運動量亢進之抑制作用，確認受試物質之作用。

其結果，有關本發明化合物顯示優越之抗美他非他明作用。

試驗例5

[丘間切斷誘發肌固縮模型]

藉由電使大鼠之上丘與下丘之間凝固，作成前後肢之肌肉緊張亢進之動物模型。於此模型基於對後肢前後擺動時產生之肌肉放電增強之抑制作用而評估肌肉鬆弛作用。受試物質之效果藉由受試物質投予前之肌肉放電量與投予後之肌肉放電量之變化確認。

有關本發明化合物，顯示優越之肌肉鬆弛作用。

試驗例6

[Light dark試驗]

將小白鼠裝入以隧道連繫之明暗二個箱子所成之暗箱，以以下之項目記錄有關其後5分鐘之小白鼠行動。

1.滯留於明箱內之時間

2.來回於明暗箱間之次數

3.來至明箱入口之次數

相對於溶媒投予群，滯留於明箱內之時間之延長、來回於明暗間之次數之增加、來至明箱入口之次數之增加，檢出受試化合物之抗不安作用(Hascoet M. Bourin M. Pharm. Biochem. Behav. 60：645-653, 1998)。

由本試驗，確認有關本發明化合物具優越之抗不安作用。

試驗例7

[6-羥基多巴明誘發黑質線條體破壞模型]

於藉由腦室內注入6-羥基多巴明(6-OHDA)破壞單側黑質神經細胞之大鼠，連日腹腔內投予L-二羥苯基丙胺酸(L-

DOPA)10毫克/公斤(一日2次)，對受腦障礙之反側增強旋轉運動(C. Marin et al., Synapse 36(4)：267-274, 2000)。此大鼠中投予溶媒或受試化合物後投予L-DOPA，調查對於所引起之旋轉運動之影響。受試化合物使至投予L-DOPA後初期顯示旋轉運動最大值之時間延遲，使顯示最大旋轉數之一半以上之旋轉之時間增加。

試驗例8

[乙酸引發法]

藉由將0.6%乙酸生理食鹽液注射於小白鼠腹腔內，使下半身扭動及使腹部凹陷，使引起伸展後肢之苦悶症狀。投予受試化合物及溶媒後，腹腔內注射乙酸生理食鹽液，其後藉由比較於觀察時間內(投予乙酸後5-15分)發生此等異常行動之次數，評估化合物之鎮痛效果(久保田和彥編 基礎藥理學實驗 南江堂 45-47)。

其結果，可確認有關本發明化合物有意性地抑制異常行動之次數，具優越之鎮痛作用。

試驗例9

[順鉑(シスプラチン)誘發嘔吐模型]

將靜脈注射用之導管埋入雪貂，手術後使恢復。之後，藉由靜脈注射順二胺二氯鉑(cisplatin)(順鉑)10毫克/公斤，引起嘔吐反應(A. Fink-Jensen et al., Neuroscience Letters 137：173-177, 1992)。於預先以受試化合物或溶媒處理之雪貂靜脈注射順鉑(10毫克/公斤)，之後將雪貂放入觀察籠內，於240分之觀察期間測定發生規律性之腹部收

縮(定義為嘔吐)間之時間(潛時)及次數。

其結果，有關本發明之化合物，有意性地使潛時與嘔吐次數減少。

試驗例10

[實驗上自體免疫性腦脊髓炎模型]

將得自查爾斯•力巴(チャールス•リバー)公司之雌性Lewis鼠(205±10克)於控制環境條件(明暗週期上午6時~下午6時；22-24℃；濕度45-55%)及自由攝食、飲水下，每一籠飼養2隻。受試動物群由9至12隻動物構成。Lewis鼠之後肢以由含50微克之豚鼠髓磷質鹼性蛋白質(最終濃度2毫克/毫升)及結核菌H37Ra(最後終濃度5.5毫克/毫升；Difco Laboratories公司)之完全弗羅因德佐劑(Sigma-Aldrich公司)所成之接種液20至50微升免疫。對受試動物，每日進行體重測定與觀察，症狀記點為(0)=無症狀；(1)=尾之鬆弛與體重減少；(2)=伴隨體重減少之後肢肌肉緊張降低；(3)=後肢之完全麻痺；(4)=前肢、後肢之麻痺；(5)=死亡。附加地，尾之末稍側顯示一半鬆弛之動物計為(0.5)；後肢單側之麻痺計為(2.5)；伴隨前肢脫力之後肢完全麻痺計為(3.5)。藥物投予之期間中(免疫後10至16日)，受試動物對於症狀計點，為了排除任何之急性效果，於投予媒質或化合物後15小時再記點。使用簡易型勻漿機(2分)，使受試化合物溶解或懸浮於0.5%之甲基纖維素。將甲基纖維素媒質(2.5毫升/公斤)或5、10、20毫克/公斤之化合物經口投予大鼠。

<結果>於實驗上自體免疫性腦脊髓炎模型，有關本發明化合物顯示優越之作用，例如實施例7、32、76、139、164、261、262及264之標題化合物，與媒質投予群比較，顯示優越之效果。

表1

實施例	IC_{50} (μM)	實施例	IC_{50} (μM)	實施例	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

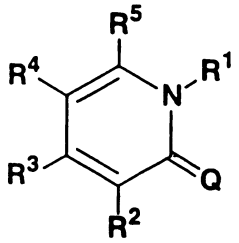
實施例	IC_{50} (μM)	實施例	IC_{50} (μM)	實施例	IC_{50} (μM)
135	0.04	199	0.7	251	0.9
137	0.05	200	2.0	252	0.3
139	0.3	201	0.2	253	4.7
140	6.6	202	0.7	255	0.5
141	0.7	204	1.6	256	1.2
142	2.2	206	0.5	257	3.7
143	0.1	209	7.0	259	2.0
144	0.01	210	5.2	260	2.7
146	0.2	211	3.6	261	0.08
147	1.6	215	0.1	262	0.3
148	0.8	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

實施例	IC_{50} (μM)	實施例	IC_{50} (μM)	實施例	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		

五、中文發明摘要：

本發明提供顯示優越之抑制AMPA受體作用及/或抑制海人酸作用之新穎化合物。為以下式表示之化合物或其鹽或彼等之水合物。



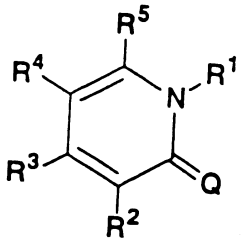
(I)

式中，Q表以NH、O或S；R^1、R^2、R^3、R^4及R^5表相同或不同之H原子、鹵原子、C_{1-6}烷基或-X-A(式中X表單鏈、視情況取代之C_{1-6}烷基等；A分別表視情況取代之C_{6-14}芳香族烴環基、5至14員芳香族雜環基等)表示之基。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其鹽或彼等之水合物

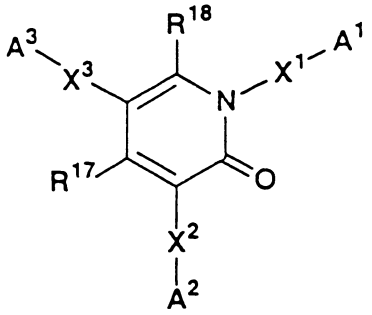


(I)

[式中，Q表示O；R^3及R^5為相同或不同，表示氫原子或C_{1-6}烷基；R^1、R^2及R^4為相同或不同，表示式-X-A(其中二者之X表示單鍵，另一者之X表示可有取代基之C_{1-6}伸烷基、可有取代基之C_{2-6}伸烯基、可有取代基之C_{2-6}伸炔基、-O-、-S-、-CO-、-SO-、$-SO_2-$、$-N(R^6)-$、$-N(R^7)-CO-$、$-CO-N(R^8)-$、$-N(R^9)-CH_2-$、$-N(R^{11})-S(O)_m-$、$-CH_2-O-$、$-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$或$-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$[式中，R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}為相同或不同，表示氫原子、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基]；A分別表示可有取代基之C_{3-8}環烷基、含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之單環、含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之二環或含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之三環之5至14員非芳香族雜環、C_{6-14}芳香族烴環基或含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之單環、含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之二環或含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之三環之5至14員芳香族雜環)，但不含(1)R^2中A為甲噻唑

基(methylthiazolyl)及羥甲噻唑基(hydroxylmethylthiazolyl)與、(2)R^1=-C_2H_4-Ph、R^2=R^4=-Ph、R^3=R^5=-Et之場合]。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其係以式(III)表示



(Ⅲ)

[式中，Q表示O；X^1、X^2及X^3中之任二者表示單鍵，另一者表示可有取代基之C_{1-6}伸烷基、可有取代基之C_{2-6}伸烯基、可有取代基之C_{2-6}伸炔基、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO_2-、-N(R^6)-、-N(R^7)-CO-、-CO-N(R^8)-、-N(R^9)-CH_2-、-N(R^{11})-S(O)$_m$-、-CH_2-O-、-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-或-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-[式中，R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}係分別與上述申請專利範圍第1項所述之定義相同]；A^1、A^2及A^3為相同或不同，分別表示可有取代基之C_{3-8}環烷基、含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之單環、含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之二環或含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之三環之5至14員非芳香族雜環、C_{6-14}芳香族烴環基或含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之單環、含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之

二環或含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之三環之5至14員芳香族雜環(但不含(1)R^2中A為甲噻唑基(methylthiazolyl)及羥甲噻唑基(hydroxylmethylthiazolyl)、與(2)R^1=-C_2H_4-Ph、R^2=R^4=-Ph、R^3=R^5=-Et之場合)；R^{17}表示氫原子或C_{1-6}烷基；R^{18}表示氫原子]。

3. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中 X^1、X^2及X^3為(1)分別被由下述取代基群a選出之1個以上基團所取代之C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸炔基、(2)-O-、(3)-S-、(4)-CO-、(5)-SO-、(6)-SO_2-、(7)-N(R^6)-、(8)-N(R^7)-CO-、(9)-CO-N(R^8)-、(10)-N(R^9)-CH_2-、(11)-N(R^{11})-S(O)$_m$-、(12)-CH_2-O-、(13)-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-或(14)-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-[式中，R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}係分別與上述申請專利範圍第1項所述之定義相同]；A^1、A^2及A^3為分別被下述由取代基群b選出之1個以上基團所取代之C_{3-8}環烷基、含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之單環、含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之二環或含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之三環之5至14員非芳香族雜環、C_{6-14}芳香族烴環基或含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之單環、含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之二環或含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之三環之5至14員芳香

族雜環，

<取代基群a>由羥基、鹵原子及氰基組成之群；

<取代基群b>由(1)羥基、(2)鹵原子、(3)腈基、(4)硝基、(5)分別以選自羥基、腈基、鹵原子、C_{1-6}烷胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基、C_{2-6}烯胺基、二(C_{2-6}烯基)胺基、C_{2-6}炔胺基、二(C_{2-6}炔基)胺基、N-C_{1-6}烷基-N-C_{2-6}烯胺基、N-C_{1-6}烷基-N-C_{2-6}炔胺基、N-C_{2-6}烯基-N-C_{2-6}炔胺基、芳烷氧基、TBDMS氧基、C_{1-6}烷磺醯胺基、C_{1-6}烷羰氧基、C_{2-6}烯羰氧基、C_{2-6}炔羰氧基、N-C_{1-6}烷胺甲醯基、N-C_{2-6}烯胺甲醯基及N-C_{1-6}炔胺甲醯基之1個以上之基取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基、(6)分別以選自C_{1-6}烷胺基、芳烷氧基及羥基之1個以上之基取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基或C_{2-6}炔氧基、(7)分別以選自羥基、腈基、鹵原子、C_{1-6}烷胺基、芳烷氧基、TBDMS氧基、C_{1-6}烷磺醯胺基、C_{1-6}烷羰氧基及C_{1-6}烷胺甲醯基之1個以上之基取代之C_{1-6}烷硫基、C_{2-6}烯硫基或C_{2-6}炔硫基、(8)以選自C_{1-6}烷氧基、胺基、C_{1-6}烷胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基、C_{2-6}烯胺基、二(C_{2-6}烯基)胺基、C_{2-6}炔胺基、二(C_{2-6}炔基)胺基、N-C_{1-6}烷基-N-C_{2-6}烯胺基、N-C_{1-6}烷基-N-C_{2-6}炔胺基及N-C_{2-6}烯基-N-C_{2-6}炔胺基之基取代之羰基、(9)以選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷磺醯基、C_{2-6}烯磺醯基、C_{2-6}炔磺醯基、C_{1-6}烷羰基、C_{2-6}烯羰基及C_{2-6}炔羰基之1或2個之基取代之胺基、(10)C_{1-6}烷磺醯基、(11)C_{2-6}烯磺醯基、(12)C_{2-6}炔磺醯基、(13)C_{1-6}

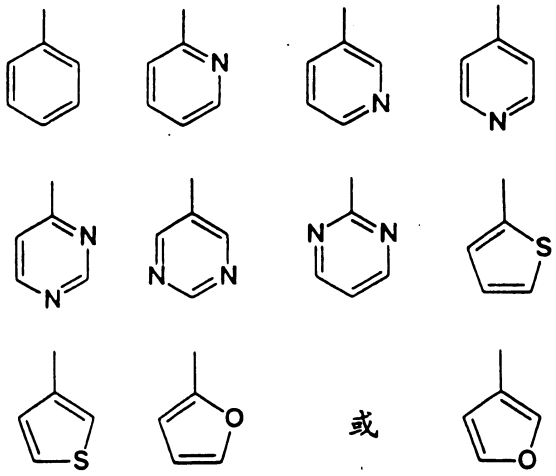
烷亞磺醯基、(14)C_{2-6}-烯亞磺醯基、(15)C_{2-6}炔亞磺醯基、(16)甲醯基、(17)分別以選自羥基、鹵原子、腈基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基及芳烷基之1個以上之基取代之C_{3-8}環烷基或C_{3-8}環烯基、(18)以選自羥基、鹵原子、腈基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基及芳烷基之1個以上之基取代之5至14員非芳香族雜環基，該雜環基係含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之單環、含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之二環或含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之三環、(19)以選自羥基、鹵原子、腈基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基及芳烷基之1個以上之基取代之C_{6-14}芳香族烴環基及(20)以選自羥基、鹵原子、腈基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基及芳烷基之1個以上之基取代之5至14員芳香族雜環基，該雜環基係含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之單環、含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之二環或含1個以上之選自N原子、S原子及O原子之雜原子所成之三環；

所成之群。

4. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中A^1、A^2及A^3相同或不同，分別為可具有取代基之苯基、吡咯基、吡啶基、嗒呯基、嘧啶基、吡呯基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、萘基、喹啉基、異喹啉基、

吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基、咔唑基、環戊基、環己基、環己烯基、二噁二烯基、金剛烷基、吡咯啶基、哌啶基、哌啡基或嗎啉基。

5. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中A^1、A^2及A^3相同或不同，分別為具有取代基之下示之基：



。

6. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中A^1、A^2及A^3相同或不同，分別以羥基、鹵原子、胺基、腈基或硝基取代。

7. 如申請專利範圍第5項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中A^1、A^2及A^3之取代基為相同或不同，為羥基、鹵原子、胺基、腈基或硝基。

8. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中R^{17}及R^{18}為H原子。

9. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽或彼等之水合

物，其中A^1、A^2及/或A^3之取代基之鍵結部位分別為與X^1、X^2及X^3鍵結之A^1、A^2及A^3上之C原子之α位。

10. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其係3-(2-氰苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苄基-1,2-二氫吡啶-2-酮。

11. 一種作為α-胺基-3-羥基-5-甲基-4-異噁唑丙酸(以下稱為「AMPA」)受體及/或海人酸受體之抑制劑用之醫藥組合物，其係使用如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物作為活性成分。

12. 一種作為AMPA受體抑制劑用之醫藥組合物，其係使用如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物作為活性成分。

13. 一種作為海人酸受體抑制劑用之醫藥組合物，其係使用如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物作為活性成分。

14. 一種作為AMPA受體或海人酸受體所參與之疾病之治療劑用之醫藥組合物，其係使用如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物作為活性成分。

15. 一種作為海人酸受體所參與之疾病之治療劑用之醫藥組合物，其係使用如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物作為活性成分。

16. 一種作為慢性神經退化疾病之治療劑用之醫藥組合物，其係使用如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物作為活性成分。

17. 如申請專利範圍第16項之醫藥組合物，其中該慢性神經退化疾病為巴金森氏症、癲癇、巴金森氏症候群、多發性硬化症，其係使用如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物作為活性成分。

18. 一種作為癲癇、巴金森氏症候群、巴金森氏症、多發性硬化症之治療劑用之醫藥組合物，其係使用如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物作為活性成分。

19. 一種作為脫髓性疾病之治療劑用之醫藥組合物，其係使用如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物作為活性成分。

20. 如申請專利範圍第19項之醫藥組合物，其中之脫髓性疾病為多發性硬化症。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

200815402

發明專利分割說明書

96.11.1

中文說明書替換頁(96年11月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：096134645

※ 申請日期：90.6.2.

原申請案號：

※IPC 分類： C07D 401/06 (2006.01) C07D 409/06 (2006.01) C07D 413/06 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01) C07D 471/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

1,2-二氫吡啶化合物，其製造方法及其用途

1, 2-ジヒドロピリジン化合物、その製造法およびその用途

二、申 請 人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商衛材R&D企管股份有限公司

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

吉松　賢太郎

YOSHIMATSU, KENTARO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本東京都文京區小石川四丁目6番10號

國　籍：(中文/英文)

日本　JAPAN

200815402

發明專利分割說明書

96.10

中文說明書替換頁(96年10月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：096134645

※ 申請日期：90.6.2

※IPC 分類：C07D 401/04 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)

原申請案號：

一、發明名稱：(中文/英文)

1,2-二氫吡啶化合物，其製造方法及其用途

1, 2-ジヒドロピリジン化合物、その製造法およびその用途

二、申 請 人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商衛材R&D企管股份有限公司

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

內藤 晴夫

HARUO NAITO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本東京都文京區小石川四丁目6番10號

國 籍：(中文/英文)

日本 JAPAN