

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



PCT



(10) 国际公布号

WO 2010/135976 A1

(43) 国际公布日  
2010 年 12 月 2 日 (02.12.2010)

- (51) 国际专利分类号:  
C07D 213/64 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 31/4412 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/073131
- (22) 国际申请日: 2010 年 5 月 24 日 (24.05.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
200910043502.1 2009 年 5 月 25 日 (25.05.2009) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 中南大学 (CENTRAL SOUTH UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国湖南省长沙市桐梓坡路 172 号, Hunan 410013 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 胡高云 (HU, Gaoyun) [CN/CN]; 中国湖南省长沙市桐梓坡路 172 号, Hunan 410013 (CN)。 陶立坚 (TAO, Lijian) [CN/CN]; 中国湖南省长沙市桐梓坡路 172 号, Hunan 410013 (CN)。 陈军 (CHEN, Jun) [CN/CN]; 中国湖南省长沙市桐梓坡路 172 号, Hunan 410013 (CN)。
- (74) 代理人: 长沙正奇专利事务所有限责任公司 (CHANGSHA ZONEKEY PATENT LAW FIRM);

中国湖南省长沙市八一路 59 号, Hunan 410001 (CN)。

- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

## 本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。
- 包括经修改的权利要求及声明(条约第 19 条(1))。

(54) Title: 1-(SUBSTITUTED BENZYL)-5-TRIFLUOROMETHYL-2-(1H) PYRIDONE COMPOUNDS AND THEIR SALTS, THEIR PREPARATION METHODS AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 1-(取代苄基)-5-三氟甲基-2-(1H) 吡啶酮化合物及其盐, 其制备方法及其用途

(57) Abstract: 1-(Substituted benzyl)-5-trifluoromethyl-2-(1H) pyridone compounds and their pharmaceutical acceptable salts are disclosed. The preparation methods of the compounds and their salts and the use of the same for preparing the medicaments for treating fibrosis are also disclosed. New pyridone compounds and their salts are obtained from trifluoromethyl pyridone as starting material.

## (57) 摘要:

本发明公开了一种 1-取代苄基-5-三氟甲基-2(H)吡啶酮化合物, 及其药学可用的盐。本发明还公开了所述化合物及其盐的制备方法和它们在制备治疗纤维化药物中的用途。以三氟甲基吡啶酮为起始原料, 得到一类新的吡啶酮类化合物及它们的盐。



WO 2010/135976 A1

# 1- (取代苄基) -5-三氟甲基-2- (1H) 吡啶酮化合物及其盐, 其制备方法及其用途

## 技术领域

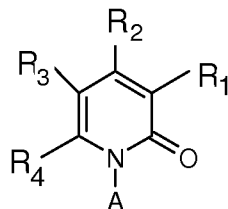
本发明涉及 1-取代苄基-5-三氟甲基-2- (1H) 吡啶酮类化合物。本发明还涉及它们的制备方法以及医药用途。

## 5 背景技术

纤维化 (fibrosis) 可发生于多种器官或组织, 引起器官或组织内实质细胞减少, 纤维结缔组织增多, 最终可导致器官或组织结构破坏和功能减退, 甚至器官衰竭。目前对器官或组织纤维化的发生机制、诊断方法和防治措施已进行了广泛的研究, 现有技术中, 在某些方面已取得了长足的进步, 但仍有一些关键问题没有解决。

10 美国专利US3839346A,US4052509A,US4042699公开了29个具有下列结构式I的吡啶酮类化合物。

结构式I



15 并公开了此类吡啶酮具有抗炎、解热、降低血清尿酸水平、止痛等作用。其中,1-苄基-5-甲基-2-(1H)吡啶酮(5-methyl-1-phenyl-2(1H)-pyridone, Pirfenidone)具有最好的活性和较低的毒性。

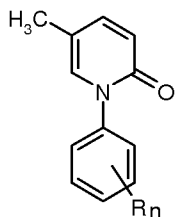
美国专利US5,310,562在1994年第一次公布了1-苄基-5-甲基-2-(1H)吡啶酮[5-methyl-1-phenyl-2(1H)-pyridone],又称吡非尼酮(Pirfenidone,PFD)具有抗纤维化的生物活性,随后  
20 美国专利US5,518,729和US5,716,632宣称N-取代-2(1H)-吡啶酮[N-substituted2-(1H)pyridone],即结构式I,和N-取代-3(1H)-吡啶酮[N-substituted3-(1H)pyridone]也具有吡非尼酮(Pirfenidone)一样的抗纤维化作用。并列举了44个化合物,其中的大部分都是引自美国专利US 4052509的已知化合物,在这些化合物中, R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>都限定在甲基或乙基。

吡非尼酮,(pirfenidone, PFD),在抗纤维化方面的有效性得到了更多体外和动物实验  
25 的证实。实验表明,在肾纤维化、肺纤维化动物实验和特异性肺纤维化病人的临床治疗中,吡非尼酮均具有阻止甚至逆转ECM聚积的作用和防止甚至逆转纤维化发生和瘢痕形成(Shimizu T, Fukagawa M, Kuroda T, et al. Pirfenidone prevents collagen accumulation in the remnant kidney in rats with partial nephrectomy. Kidney Int, 1997,52 (Suppl 63 ): S239-243; Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. Treatment of idiopathic pu

monary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone. Am J Respir Crit Care Med, 1999,159 : 1061-1069) 。

本申请人申请了中国专利 ZL02114190.8, 提供了一类吡啶酮化合物, 具有如下的结构 II。

结构式 II



当 n=1 时, 所述的取代基 R 表示 F、Br、I。

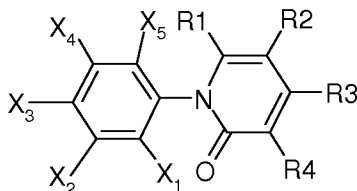
当 n=2 时, 所述的取代基 R 表示 F、Cl、Br、I, 饱和直链烷基、氧代饱和直链烷基、卤代饱和直链烷基。

所述的取代基团 R 在苯环上的位置具有邻位、间位、对位等方式。

吡非尼酮已经于 2008 年在日本以治疗肺纤维化的适应症上市。但吡非尼酮及其衍生物作用强度不大。吡非尼酮临床的日剂量达到了 2400mg。

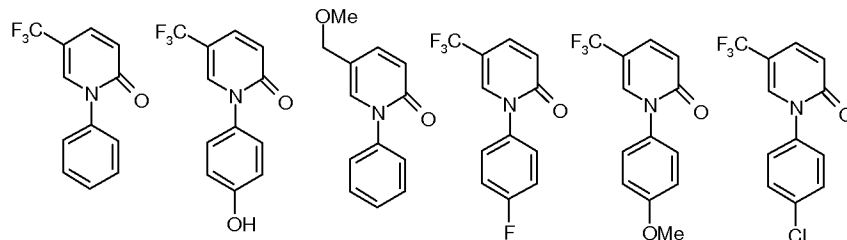
WO2007053685、WO2006122154公开了一类具有p38激酶抑制作用的化合物, 这些化合物可用于纤维化疾病的治疗。其结构见结构III:

结构III



其中: R1~4为H、烷基、取代烷基、烯基、卤烷基、硝基烷基、羟烷基、烷氧基、苯基、取代苯基、卤素、羟基、烷氧基烷基、羧基、烷氧基羰基等; X1~5为H、卤素、烷氧基、羟基。

WO2007062167也公开了一些具有p38激酶抑制作用的化合物, 这些化合物也可用于各种纤维化的治疗。其中的一些结构如下:

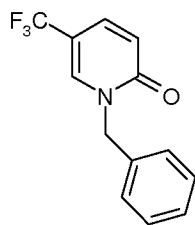


这些化合物的苯环上均为一些简单的取代基。

中国专利申请200710034357也公开了具有一些上述结构的类似化合物具有抗纤维

化活性，同时还公开了具有结构IV的化合物具有抗纤维化活性。

结构IV



5

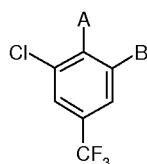
其中苄基的苯环上没有其他取代基。

这些化合物在吡啶酮环的5位引入了三氟甲基，可以改善吡非尼酮作用弱的缺点。

德国专利DE4343528报道了一类化合物在农业上具有杀虫作用，具有如下的结构式

10 V。

结构式V

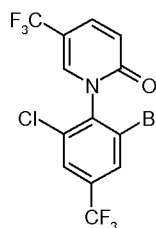


结构V中A、B均为各类杂环如呋喃环、咪唑、吡啶、吡啶酮取代；其中包含了一类

如结构式VI的化合物。

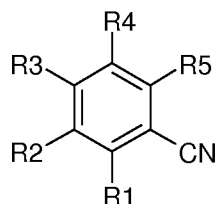
20

结构式VI



欧洲专利EP259048、EP367410、EP398499报道了一类化合物在农业上具有杀虫作用，具有如下的结构式VII。

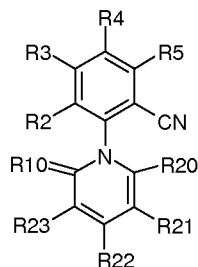
结构式VII



其中包含了一类结构 R<sub>1</sub> 为吡啶酮，具有结构式 VIII 的化合物。

结构式 VIII

40

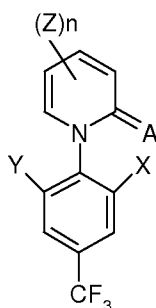


其中的 R<sub>10</sub> 为 O 或 S。

欧洲专利 EP216541 报道了一类化合物在农业上具有杀虫作用，具有如下的结构式 IX。

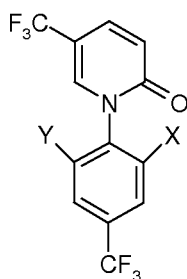
5

结构式 IX



10 其中包含了一类结构式 X 的化合物：

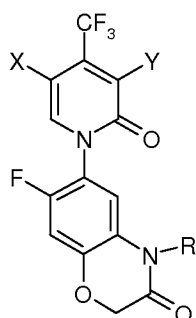
结构式 X



欧洲专利 EP488220 报道了一类化合物具有除草剂作用，具有如下的结构式 XI。

25

结构式 XI



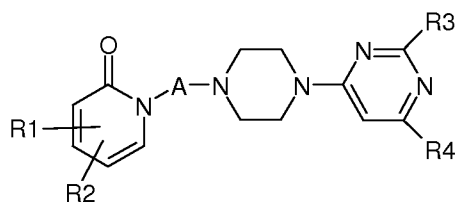
以上的这些化合物在结构中，无论是吡啶环还是吡啶环1位的苯环上均有多种、多个取代基，结构复杂，而且没有抗纤维化的报道。同时，由于分子中氟原子的个数更多，化合物的脂溶性更强。

35

DE102004027359公开了一类能够调节多巴胺3受体的化合物，这些化合物可用于帕金森氏症和精神分裂症的治疗。具有如下的结构式XII。

40

结构式XII



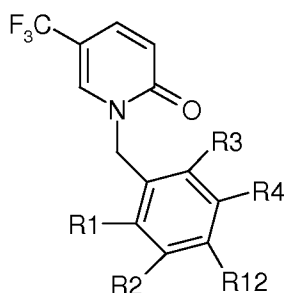
其中：A是：4~6个原子数的碳氢链，碳链上可以有1~2个甲基取代。碳链中也可以有1~2个碳原子被氧、羰基、硫等其他原子取代。

R1和R2是: H; CN; NO<sub>2</sub>; 卤原子; OR<sup>5</sup>; NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; C(O)<sub>N</sub>R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; O-C(O)<sub>N</sub>R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的卤烷基等。

## 发明内容

5 本发明提供的 1-取代苄基-5-三氟甲基-2-(1H)吡啶酮化合物具有式 (XIII) 的结构。

结构式 XIII

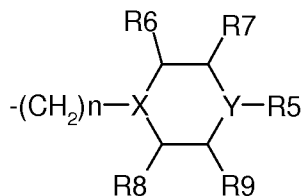


10

其中R1~R4, R12选自: H, CN, NO<sub>2</sub>, 羟基, 氨基, 卤原子, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷氧基, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, OR<sup>13</sup>, C(O)R<sup>14</sup>, O-C(O)R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的卤烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>的烯基, 羧基, 羧酸酯; 其中R1~R4, R12不同时为H, R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>选自: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷基, 在NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>和OR<sup>13</sup>的结构中, R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>选自: H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基, 酯化的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基烷基, 或结构式XIV, 且R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>不同时为H; OR<sup>13</sup>选自: 羟烷基, 烷氧基烷基;

15

结构式 XIV



20

结构式XIV中, R5选自: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的卤烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>的烯基; R6~R9选自: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷氧基, =O, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>的烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>的卤烷基, 羟烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>的烯基; X选自N, CH<sub>2</sub>; Y选自N, O, C; n为: 1~6;

及其药学上可用的盐。

25 所说的盐可以是盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、高氯酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、甲酸盐, 乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、马来酸盐、丁二酸盐、三氟乙酸盐、琥珀酸盐、水杨酸盐、DL-天冬氨酸盐、D-天冬氨酸盐、L-天冬氨酸盐、DL-谷氨酸盐、D-谷氨酸盐、L-谷氨酸盐、甘油酸盐、琥珀酸盐、硬脂酸盐、DL-酒石酸盐、D-酒石酸盐、L-酒石酸

盐、(±)扁桃酸盐、(R)-(-)扁桃酸盐、(S)-(+)-扁桃酸盐、柠檬酸盐、粘酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、苯甲酸盐、DL-苹果酸盐、D-苹果酸盐、L-苹果酸盐、半苹果酸盐、1-金刚烷乙酸盐、1-金刚烷羧酸盐、黄安酸盐、磺基乙酸盐、(±)-乳酸盐、L-(+)-乳酸盐、D-(-)-乳酸盐、扑酸盐、D-α-半乳糖醛酸盐、甘油酸盐、DL-胱氨酸盐、D-胱氨酸盐、L-胱氨酸盐、DL-高胱氨酸盐、D-高胱氨酸盐、L-高胱氨酸盐、DL-半胱氨酸盐、D-半胱氨酸盐、L-半胱氨酸盐、(4S)-羟基-L-脯氨酸、环丙烷-1,1-二羧酸盐、2,2-甲基丙二酸盐、酪氨酸盐、脯氨酸盐、富马酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、膦酰基乙酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、3-膦酰基丙酸盐、DL-焦谷氨酸盐、D-焦谷氨酸盐和 L-焦谷氨酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、乙磺酸盐、(±)樟脑磺酸盐、萘磺酸盐、1R-(-)-樟脑磺酸盐、1S-(+)-樟脑磺酸盐、1,5-萘二磺酸盐、1,2-乙烷二磺酸盐、1,3-丙烷二磺酸盐、3-(N-吗啉代)丙烷磺酸盐、联苯基磺酸盐、羟乙磺酸盐和 1-羟基-2-萘磺酸盐、磷酸二氢盐、磷酸氢钾盐、磷酸二钾盐、磷酸钾盐、磷酸氢钠盐、磷酸二钠盐、磷酸钠盐、磷酸二氢钠盐、磷酸钙盐、三代磷酸钙盐和六氟代磷酸盐、乙烯基膦酸盐、2-羧基乙基膦酸盐和苯基膦酸盐。

本发明的提供的化合物中，优选 R1~R4、R12 有一个为 NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> 或 OR<sup>13</sup>。

根据本发明的实施例，本发明进一步优选当 R1~R4、R12 有一个是 NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> 或 OR<sup>13</sup> 时，其余的取代基为 H。

本发明中还具体优选如下化合物：

- 1-(4-硝基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-(4-氨基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-(4-((3-吗啉基丙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-(4-((3-(哌啶基-1-基)丙基氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-(4-((3-(4-甲基哌啶-1-基)丙基氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-(4-((2-羟乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-(4-((2-(哌啶-1-基)乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-(4-((2-吗啉基乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-((4-((2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮
- 1-(4-((2-(哌啶-1-基)乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-(4-((2-(4-(2-羟基乙基)哌啶基)乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；

H) -酮;

1- (4- ((2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;

1- ((4- (乙酰基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;

1- (2,6-二氯苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮

5 1- (4-氟苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;

1- (2-硝基苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;

1- (2-氨基苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;

1- (3-氯苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;

1- (4-甲氧基苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;

10 1- (2-氟苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;

1- (2- ((2-羟乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;

1- (2- ((2- (哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;

1- (2- ((2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;

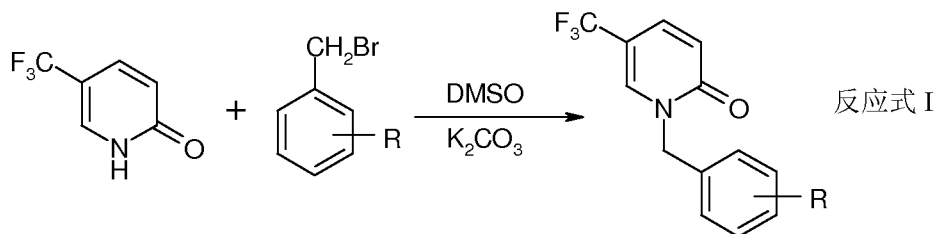
1- (2-乙酰氨基) 苄基-5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;

15 1- (2- ((2-吗啡啉基乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;

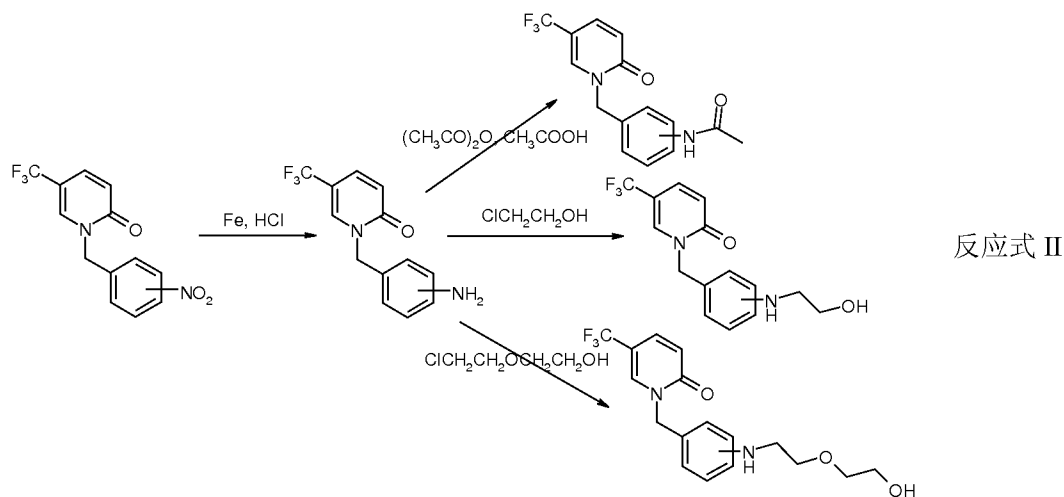
1- (4- ((2- (2-羟基乙氧基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮。

本发明还提供了上述化合物的制备方法。制备方法路线图如下:

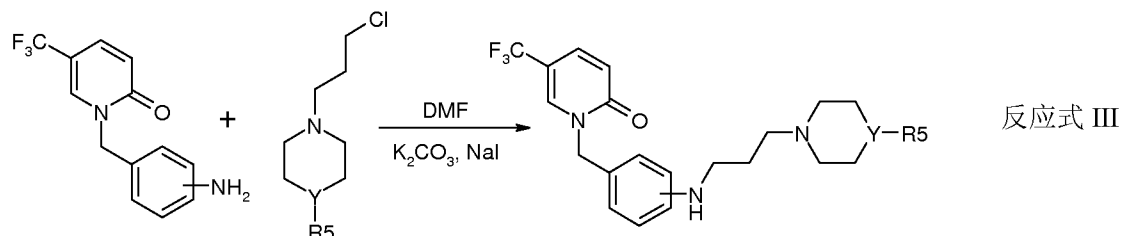
合成起始物三氟甲基吡啶酮为商品化原料。对于苄基苯环上简单取代基的化合物,  
20 使用 5-三氟甲基-2 (1H) 吡啶酮与取代溴苄反应, DMSO 做溶剂, 碳酸钾做缚酸剂。  
见反应式 I。



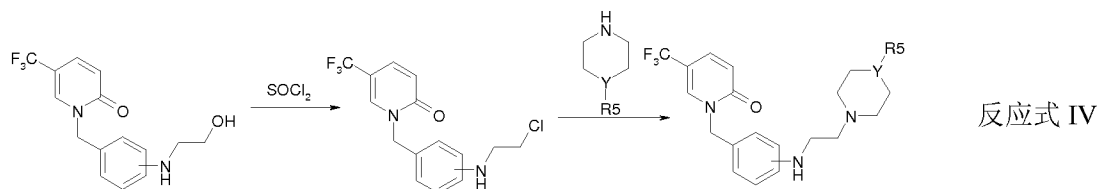
对于简单氨基取代的化合物, 在按照反应式 I 制备得到硝基衍生物后, 在盐酸铁粉还原下得到氨基取代物, 再与相应的反应试剂值得目标产物。见反应式 II。



对于氨基通过脂肪侧链与杂环相连的化合物，在按照反应式 II 制得氨基取代物后，与带卤烷基侧链的杂环化合物反应，DMF 做溶剂，碳酸钾做缚酸剂，碘化钠做催化剂。见反应式 III。



或者，按照反应式 II 制得羟乙基氨基取代物，与二氯亚砷反应制得氯乙基氨基取代物，再与杂环化合物反应制得目标产物。见反应式 IV。



上述化合物可以用于制备一种广谱纤维化的药物。

本发明是在上述现有技术基础上，在吡啶酮 1 位的苄基的苯环上引入取代基，特别是引入一个氨基或取代氨基，在该氨基上通过一个烷基链引入一个杂环，得到一类新的吡啶酮类化合物及其它们的盐。由于在苯环上引入了取代基，这些化合物的活性大大增加。

本申请人发现，在 1-苄基-5-三氟甲基吡啶酮的基础上，对苄基再进行修饰，用取代基氨基修饰苄基，取得了意想不到的效果，所获得的化合物具有比现有吡啶酮化合物具

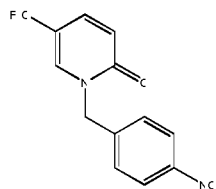
有相对高的药效。同时，这类含杂环的化合物可以做成各种盐，有利于做成各种液体制剂。

## 附图说明

- 5 图 1 是实施例 28 中 肾脏病理 HE 染色 ( $\times 200$ );  
图 2 是实施例 28 中 肾脏病理 Masson 染色 ( $\times 200$ )。

## 具体实施方式

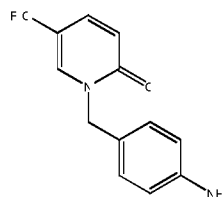
### 实施例 1 1-(4-硝基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备



#### (化合物 1)

8.2g (0.050mol) 5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮，加 DMSO 100mL 溶解，投入 16.2g (0.075mol) 对硝基溴苄，11.0g (0.080mol) 碳酸钾，85℃ 下搅拌反应 4 小时，反应完毕冷却至 40℃，加入 100mL 12% 氨水，析出大量沉淀，过滤，滤渣乙酸乙酯溶解，活性炭脱色，过滤，滤液用无水硫酸钠干燥过夜，滤除硫酸钠，回收部分溶剂，析晶，过滤得产物 1-(4-硝基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮。棕黄色固体 11.4g。m.p.: 121~123℃。EI-MS(m/z): 288[M]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 5.240(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.694~6.726(d, 1H, J=9.6Hz, Ar-H), 7.466~7.482(d, 2H, J=4.8Hz, Ar-H), 7.495(s, 1H, Ar-H), 7.514~7.522(d, 1H, J=2.4Hz, Ar-H), 7.705(s, 1H, Ar-H), 8.222~8.251(d, 1H, J=8.7Hz, Ar-H)。

### 实施例 2 1-(4-氨基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

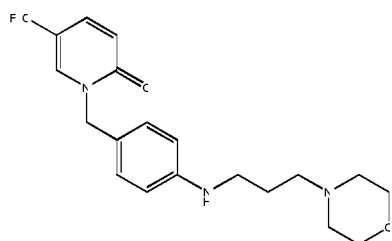


#### (化合物 2)

11.4g (0.037mol) 1-(4-硝基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮，200mL 50% 乙醇，6.28g (0.112mol) 还原铁粉，加热至回流，缓慢滴加 0.42mL (0.004mol) 浓 HCl (用 5mL 50%

乙醇稀释后滴加), 搅拌回流反应 4 小时, 反应完毕, 15%KOH 乙醇溶液调 pH 至 10, 过滤, 滤渣用 95%乙醇洗涤 (2\*10mL), 滤液蒸干乙醇后用乙酸乙酯萃取 (50mL\*3), 有机相用无水硫酸钠干燥过夜, 过滤, 滤液蒸干得产物 1-(4-氨基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2 (1H)-酮, 棕黄色固体 9.9g。m.p.: 97~98°C。ESI-MS(m/z): 291[M+Na]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ ppm: 4.255(br,2H,-NH<sub>2</sub>),5.023(s,2H,-CH<sub>2</sub>-),6.629~6.661(d,1H,J=9.6Hz,Ar-H),6.713~6.740(d,2H,J=8.1Hz,Ar-H),7.137~7.164(d,2H,J=8.1Hz,Ar-H),7.393~7.433(dd,1H,J=2.4Hz,9.6Hz,Ar-H),7.627(s,1H,Ar-H)。

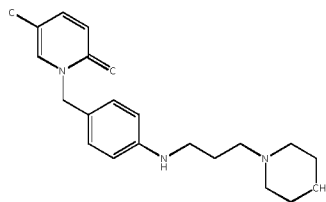
### 实施例 3 1-(4-((3-吗啉基丙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2 (1H)-酮的制备



#### (化合物 3)

2.01g (0.0075mol) 1-(4-氨基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2 (1H)-酮, DMF20mL 溶解, 加入 0.69g (0.005mol) 碳酸钾和、0.42g (0.0025mol) 氯丙基吗啉和催化量碘化钠, 130°C下搅拌反应 48 小时, 反应完毕后, 过滤, 减压蒸干溶剂, 柱层析分离, 石油醚: 乙酸乙酯=1: 1 (2%三乙胺) 洗脱, 得黄色油状物 0.5g。ESI-MS(m/z): 396[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ ppm: 1.662~1.750(m,2H,-CH<sub>2</sub>-),2.398~2.569(m,6H,-CH<sub>2</sub>-),3.103~3.143(t,2H,-CH<sub>2</sub>-),3.665~3.756(t,4H,-CH<sub>2</sub>-),4.780(br,1H,-NH-),4.934(s,2H,-CH<sub>2</sub>-),6.438~6.607(m,3H,Ar-H),7.065~7.092(2H,Ar-H),7.314~7.373(1H,Ar-H),7.553(s,1H,Ar-H)。

### 实施例 4 1-(4-((3-(哌啶基-1-基)丙基氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2-(1H)酮的制备

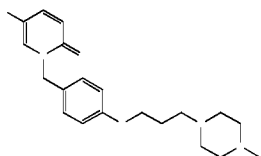


#### (化合物 4)

1.28g (0.0048mol) 1-(4-氨基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2 (1H)-酮, 乙腈 20mL 溶

解, 加入 1.10g (0.008mol) 碳酸钾和、0.64g (0.004mol) 氯丙基哌啶和催化量碘化钠, 回流搅拌反应 48 小时, 反应完毕后, 过滤, 减压蒸干溶剂, 柱层析分离, 石油醚: 乙酸乙酯=1: 2 (1%三乙胺) 洗脱, 得类白色固体 0.22g。m.p.: 168~170℃。ESI-MS(m/z): 394[+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 1.582(br, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.859~1.875(m, 4H, CH<sub>2</sub>-), 2.009~2.071(m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 2.806~2.851(t, 6H, -CH<sub>2</sub>-), 3.247~3.286(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.252(br, 1H, -NH-), 5.002(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.581~6.609(d, 2H, J=8.4Hz, Ar-H), 6.620~6.653(d, 1H, J=9.9Hz, Ar-H), 7.126~7.154(d, 2H, J=8.4Hz, Ar-H), 7.385~7.424(dd, 1H, J=2.1Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.553(s, 1H, Ar-H)。

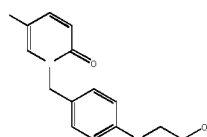
#### 10 实施例 5 1-(4-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备



(化合物 5)

0.402g (0.0015mol) 1-(4-氨基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮, 3mL 乙醇溶解, 再加入 0.088g (0.0005mol) 1-氯丙基-4-甲基哌嗪和催化量碘化钾, 110℃微波反应。反应完毕, 过滤, 减压蒸干溶剂, 柱层析分离, 石油醚: 乙酸乙酯=1: 2 (1%三乙胺) 洗脱, 得 0.13g, 黄色油状物。ESI-MS(m/z): 409[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 1.696~1.802(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.264(s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.427~2.470(m, 10H, -CH<sub>2</sub>-), 3.094~3.136(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.936(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.488~6.516(d, 2H, J=8.4Hz, Ar-H), 6.552~6.583(d, 1H, J=9.3Hz, Ar-H), 7.061~7.091(d, 2H, J=9.0Hz, Ar-H), 7.312~7.352(dd, 1H, J=2.4Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.551(s, 1H, Ar-H)。

#### 25 实施例 6 1-(4-((2-羟乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

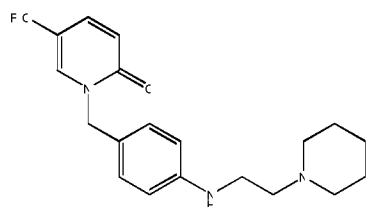


(化合物 6)

8.4g (0.03mol) 1-(4-氨基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮, 正丁醇 100mL, 4.

1g (0.03mol) 碳酸钾和 5.0g (0.06mol) 氯乙醇, 100℃下搅拌反应 4 小时, 反应完毕后过滤, 减压蒸干溶剂, 柱层析分离, 石油醚: 乙酸乙酯=1: 1 洗脱, 得类白色固体, 2.0g, m.p.: 97~98℃。ESI-MS(m/z): 335[+Na]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 3.293~3.28(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.829~3.864(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5.015(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.623~6.652(d, 2H, J=8.7Hz, Ar-H), 7.151~7.179(d, 2H, J=8.4Hz, Ar-H), 7.383~7.424(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.446~7.488(dd, 1H, J=2.7Hz, 8.1Hz, Ar-H), 7.621(s, 1H, Ar-H)。

### 实施例 7 1-(4-((2-(-哌啶-1-基)乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备



(化合物 7)

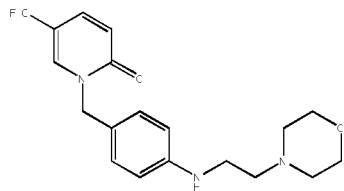
#### A 1-(4-((2-氯乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

0.31g (1mmol) 1-(4-((2-羟乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮, 30 mL 二氯甲烷溶解, 加入 0.22mL 氯化亚砷和 0.44mL 三乙胺, 室温搅拌反应 12 小时, 柱层析分离, 石油醚: 乙酸乙酯=3:1 洗脱, 得白色固体 0.24g。EI-MS(m/z): 330[M]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 3.485~3.525 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.689~3.728(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.181(br, 1H, -NH-), 5.020(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.612~6.656(m, 3H, Ar-H), 7.167~7.195(d, 2H, J=8.4Hz, Ar-H), 7.385~7.426(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.623(s, 1H, Ar-H)。

#### B 1-(4-((2-(-哌啶-1-基)乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

0.24g (0.7mmol) 1-(4-((2-氯乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮, 30mL 乙腈溶解, 加入 0.37g (4.2mmol) 哌啶, 回流搅拌反应 27 小时, 反应完毕后, 过滤, 减压蒸干溶剂, 柱层析分离, 乙酸乙酯: 甲醇=10: 1 洗脱, 得黄色固体 0.27g。m.p.: 83.6~85.5℃。EI-MS(m/z): 379[M]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 1.672(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.872(s, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 2.817~3.112(br, 6H, -CH<sub>2</sub>-), 3.542(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5.012(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5.174(br, 1H, -NH-), 6.618~6.649(d, 1H, J=9.3Hz, Ar-H), 6.698~6.726(d, 2H, J=8.4Hz, Ar-H), 7.152~7.181(d, 1H, J=8.7Hz, Ar-H), 7.386~7.427(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.627(s, 1H, Ar-H)。

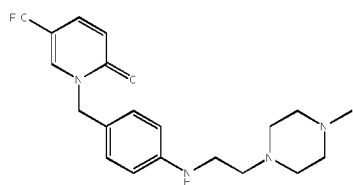
# 实施例 8 1- (4- ((2-吗啉基乙基)氨基)苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮的制备



## (化合物 8)

5        0.26g (0.79mmol) 1- (4- (2- (氯乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -  
 酮, 30mL 乙腈溶解, 加入 0.41g (4.7mmol) 吗啉, 回流搅拌反应 46 小时, 反应完毕后,  
 过滤, 减压蒸干溶剂, 柱层析分离, 乙酸乙酯: 甲醇=10: 1 洗脱, 得棕黄色油状物 0.2  
 9g。EI-MS(m/z): 381[M]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 2.471~2.484(br, 4H, -CH<sub>2</sub>-),  
 2.614~2.653(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.142~3.181(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.704~3.735(t, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 4.439(br, 1H, -N  
 10 H-), 5.012(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.597~6.650(m, 3H, Ar-H), 7.150~7.178(d, 2H, Ar-H), 7.137~7.417(dd, 1  
 H, J=2.7Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.620(s, 1H, Ar-H)。

# 实施例 9 1- ((4- ((2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮的制备

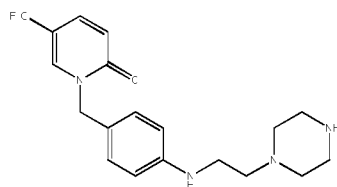


## (化合物 9)

15        0.33g (1.0mmol) 1- ((4- ((2-氯乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮,  
 30mL 乙腈溶解, 加入 0.60g (6.0mmol) 4-甲基哌嗪, 回流搅拌反应 38 小时, 反应完毕后,  
 过滤, 减压蒸干溶剂, 柱层析分离, 乙酸乙酯: 甲醇=10: 1 洗脱, 得黄色胶状物 0.31g。  
 20 EI-MS(m/z): 394[M]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 2.314(s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.512(br, 8H,  
 -CH<sub>2</sub>-), 2.622~2.661(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.152(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.436(br, 1H, -NH-), 5.011(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.  
 592~6.650(t, 3H, Ar-H), 7.147~7.175(d, 2H, Ar-H), 7.377~7.417(dd, 1H, J=2.4Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.  
 622(s, 1H, Ar-H)。

25        实施例 10 1- (4- ((2- (哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -

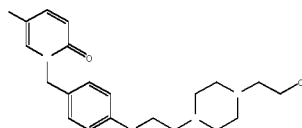
## 酮的制备



## (化合物 10)

0.39g (1.2mmol) 1-(4-((2-氯乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮,  
 5 30mL 乙腈溶解, 加入 0.82g (9.6mmol) 哌嗪, 回流搅拌反应 18 小时, 反应完毕后, 过  
 滤, 减压蒸干溶剂, 柱层析分离, 乙酸乙酯: 甲醇=1: 1 洗脱, 得无色油状物 0.37g。E  
 I-MS(m/z): 380[M]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 2.445(br, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 2.593~2.632  
 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.855~2.915(t, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 3.132~3.170(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.438(br, 1H, -NH-), 5.011(s,  
 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.595~6.650(t, 3H, Ar-H), 7.147~7.175(d, 2H, Ar-H), 7.377~7.417(dd, 1H, J=2.4Hz, 9.  
 10 6Hz, Ar-H), 7.625(s, 1H, Ar-H)。

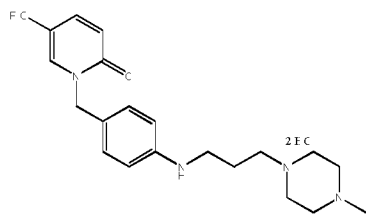
实施例 11 1-(4-((2-(4-(2-羟基乙基)哌嗪基)乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡  
 啶-2(1H)-酮的制备



## (化合物 11)

0.83g (2.5mmol) 1-(4-((2-氯乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮,  
 加 30mL 乙腈溶解, 加入 2.60g (20mmol) 羟乙基哌嗪, 催化量碘化钠, 回流搅拌反应  
 29 小时, 过滤, 减压蒸干溶剂, 柱层析分离, 乙酸乙酯: 甲醇=10: 1 洗脱, 得黄色油  
 状物 0.60g。EI-MS(m/z): 424[M]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 2.572~2.268(m, 1  
 20 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.151~3.150(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.638~3.673(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5.011(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.593~6.6  
 49(t, 3H, Ar-H), 7.148~7.176(d, 2H, J=8.4Hz, Ar-H), 7.377~7.418(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.  
 620(s, 1H, Ar-H)。

实施例 12 1-(4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)  
 25 -酮二盐酸盐的制备

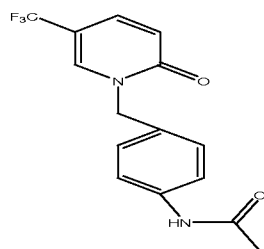


(化合物 12)

0.12g (1.1mmol) 1-((4-((2-(4-(2,2,2-trifluoroethyl)amino)phenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-ylidene)amino)phenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one, 20mL 乙醇溶解和 0.075mL 浓盐酸, 搅拌 40 分钟。回收溶剂至干, 得 1-((4-((2-(4-(2,2,2-trifluoroethyl)amino)phenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-ylidene)amino)phenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one 二盐酸盐, 黄色固体 0.09g。EI-MS(m/z): 394[M]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ ppm: 2.961(s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.182~3.236(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.299(s, 2H, -H), 3.389~3.438(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.565(br, 8H, -CH=), 5.216(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.700~6.731(d, 1H, Ar-H), 7.229~7.257(d, 2H, J=8.4Hz, Ar-H), 7.340~7.368(d, 2H, J=8.4Hz, Ar-H), 7.792~7.823(d, 1H, J=9.3Hz, Ar-H), 8.275(s, 1H, Ar-H)。

10

### 实施例 13 1-((4-(乙酰基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

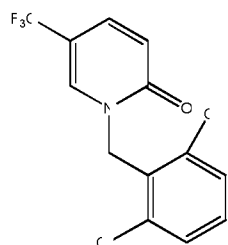


(化合物 13)

1.1mmol 乙酸酐和 0.268g (1mmol) 1-((4-氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-one, 20mL 乙酸溶解, 回流反应 2 小时。20mL 水洗涤, 乙醚洗涤 (20mL\*2), 取醚层 15%碳酸氢钠水溶液洗涤, 醚层水洗后无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂。柱层析分离, 氯仿: 甲醇=50: 1 洗脱, 得白色固体 0.20g。m.p.: 225.3~227.2℃。ESI-MS(m/z): 333[+Na]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO) δ ppm: 3.513(s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 5.098(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.566~6.598(d, 1H, J=9.6Hz, Ar-H), 7.269~7.296(d, 2H, J=8.1Hz, Ar-H), 7.524~7.551(d, 2H, J=8.1Hz, Ar-H), 7.678~7.704(d, 1H, J=8.4Hz, Ar-H), 8.5124(s, 1H, Ar-H), 10.009(s, 1H, -NH)。

20

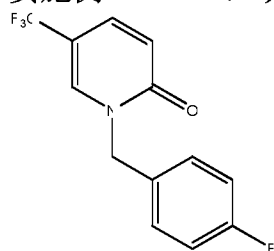
### 实施例 14 1-(2,6-二氯苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备



(化合物 14)

0.49g (3.0mmol) 5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮, 30mLDMF 溶解, 投入 0.5g (3.6mmol) 碳酸钾和 0.88g(4.5mmol)2,6-二氯苄基氯, 回流反应 3 小时, 过滤, 柱层析分离, 石油醚洗脱, 得淡黄色固体 0.72g 1-(2,6-二氯苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮。m.p.: 74.0~76.0℃。EI-MS(m/z): 321[M-1]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ ppm: 5.442(s,2H,-CH<sub>2</sub>-),6.665~6.697(d,1H,J=9.6Hz,Ar-H),7.266(1H,Ar-H),7.318~7.431(dd,1H,J=7.2Hz,9.3Hz,Ar-H),7.413~7.460(m,3H,Ar-H)。

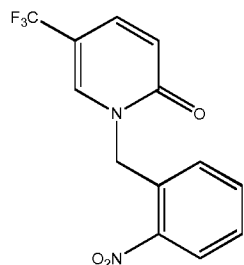
#### 10 实施例 15 1-(4-氟苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备



(化合物 15)

0.49g (3.0mmol) 5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮, 30mLDMF 溶解, 投入 0.5g (3.6mmol) 碳酸钾和 0.85g(4.5mmol)4-氟苄基溴, 回流反应 3 小时, 过滤, 柱层析分离, 石油醚洗脱, 得白色固体 1-(4-氟苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮 0.72g。m.p.: 70.1~72.0℃。ESI-MS(m/z): 294[M+Na]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ ppm: 5.112(s,2H,-CH<sub>2</sub>-),6.658~6.690(d,1H,J=9.6Hz,Ar-H),7.035~7.093(m,2H,Ar-H),7.299~7.345(m,2H,Ar-H),7.423~7.464(dd,1H,J=2.7Hz,9.6Hz,Ar-H),7.649(s,1H,Ar-H)。

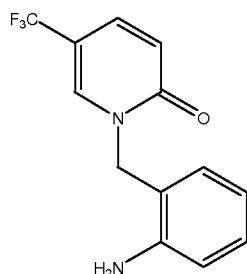
#### 20 实施例 16 1-(2-硝基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备



(化合物 16)

12.3g (0.075mol) 5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮, 200mLDMF 溶解, 投入 16.6g (0.12mol) 碳酸钾和 24.5g(0.113mol)2-硝基苄基溴, 回流反应 4 小时, 冷却至 40℃, 加入 400mL15%氨水, 乙酸乙酯萃取 (200+150+100mL), 活性炭脱色后硫酸钠干燥, 柱层析分离得白色固体 1-(2-硝基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮 12.2g。m.p.: 100.0~102.0℃。EI-MS(m/z): 298[M]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 5.547(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.698~6.730(d, 1H, J=9.6Hz, Ar-H), 7.179~7.204(d, 1H, J=7.5Hz, Ar-H), 7.494~7.553(m, 2H, Ar-H), 7.600~7.655(m, 1H, Ar-H), 7.794(s, 1H, Ar-H), 8.136~8.168(dd, 1H, J=1.5Hz, 8.4Hz, Ar-H)。

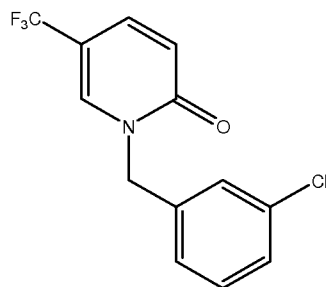
### 实施例 17 1-(2-氨基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备



(化合物 17)

11.7g (0.039mol) 1-(2-硝基)苄基-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮, 6.6g (0.118mol) 还原铁粉, 加入 400mL50%乙醇, 加热回流下滴加 5mL50%乙醇盐酸溶液 (0.5→5), 回流反应 2 小时, 冷却至 50℃, 用 15%氢氧化钾乙醇溶液调 pH 值到 8。过滤, 滤液浓缩至母液一半, 用乙酸乙酯提取 (100+100+50mL), 硫酸钠干燥, 过滤, 回收溶剂至 20mL, 析晶得 1-(2-氨基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮淡黄色固体, m.p.: 83.4~85.3℃。EI-MS(m/z): 268[M]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ ppm 5.098(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.656~6.687(d, 1H, J=9.3Hz, Ar-H), 6.724~6.749(d, 1H, J=7.5Hz, Ar-H), 6.770~6.795(d, 1H, J=7.5Hz, Ar-H), 7.164~7.208(m, 2H, Ar-H), 7.431~7.472(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.755(s, 1H, Ar-H)。

### 实施例 18 1-(3-氯苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

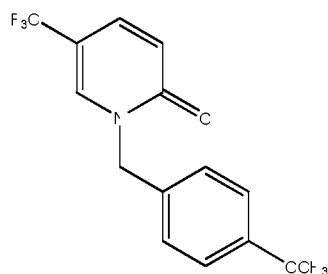


(化合物 18)

0.49g (3.0mmol) 5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮, 20mLDMF 溶解, 投入 0.66g (4.8

mmol) 碳酸钾和 0.93g(4.5mmol)3-氯苄基溴, 回流反应 3 小时, 40mL15%氨水稀释, 乙酸乙酯提取 (30+20+20mL), 硫酸钠干燥。过滤, 柱层析分离, 石油醚: 乙酸乙酯=6:1 洗脱, 得无色油状物 1-(3-氯苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮 0.70g。EI-MS(m/z): 287[M]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 5.098(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.656~6.687(d, 1H, J=9.3 Hz, Ar-H), 7.186~7.210(m, 1H, Ar-H), 7.307~7.324(m, 3H, Ar-H), 7.442~7.482(dd, 1H, J=2.4Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.650(s, 1H, Ar-H)。

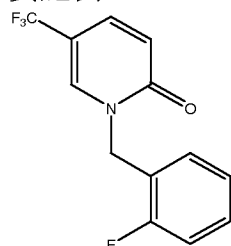
#### 实施例 19 1-(4-甲氧基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备



#### (化合物 19)

0.50g (3.0mmol) 5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮, 20mLDMF 溶解, 投入 0.66g (4.8mmol) 碳酸钾和 0.91g(4.5mmol)4-甲氧基苄基溴, 回流反应 3 小时, 40mL15%氨水稀释, 乙酸乙酯提取 (30+20+20mL), 硫酸钠干燥。过滤, 柱层析分离, 石油醚: 乙酸乙酯=8:1 洗脱, 得白色固体 1-(4-甲氧基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮 0.79g, m.p.: 84.2~86.1℃。EI-MS(m/z): 283[M]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ ppm: 3.806 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 5.077(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.638~6.670(d, 1H, J=9.6Hz, Ar-H), 6.885~6.891(d, 1H, J=1.8Hz, Ar-H), 6.907~6.914(d, 1H, J=2.1Hz, Ar-H), 7.259~7.287(m, 3H, Ar-H), 7.398~7.439(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.633(s, 1H, Ar-H)。

#### 实施例 20 1-(2-氟苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备



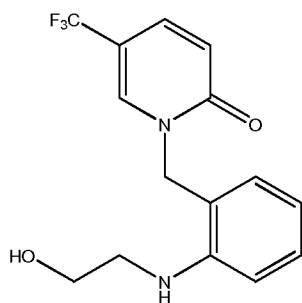
#### (化合物 20)

0.49g (3.0mmol) 5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮, 20mLDMF 溶解, 投入 0.66g (4.8mmol) 碳酸钾和 0.85g(4.5mmol)2-氟苄基溴, 回流反应 3 小时, 40mL15%氨水稀释, 乙酸乙酯提取 (30+20+20mL), 硫酸钠干燥。过滤, 柱层析分离, 石油醚: 乙酸乙酯=6:1

洗脱, 得无色油状物 1-(2-氟苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮 0.65g。EI-MS(m/z):271[M]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz): δ ppm: 5.176(s,2H,-CH<sub>2</sub>-),6.623~6.655(d,1H,J=9.6Hz,Ar-H),7.074~7.178(m,2H,Ar-H),7.301~7.377(m,1H,Ar-H),7.410~7.505(m,2H,Ar-H),7.795(s,1H,Ar-H)。

5

#### 实施例 21 1-(2-((2-羟乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

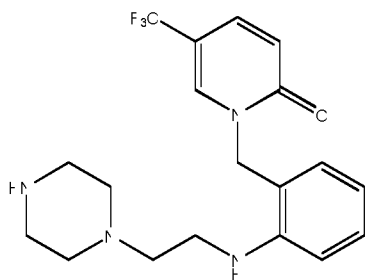


(化合物 21)

9.0g(0.034mol) 1-(2-氨基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮, 100mL 正丁醇溶解, 4.69g (0.034mol) 碳酸钾和 4.1g (0.05mol) 2-氯乙醇 100℃反应 18 小时, 过滤, 滤液柱层析分离, 石油醚: 乙酸乙酯=5:1 洗脱, 得 1-(2-((2-羟乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮, 0.5g 白色固体。m.p.: 114.0~115.0℃。EI-MS(m/z):312[M]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz): δ ppm: 2.822(s,1H,-OH),3.228~3.261(t,2H,-CH<sub>2</sub>-),3.878(s,2H,-CH<sub>2</sub>-),5.109(s,2H,-CH<sub>2</sub>-),5.843(br,1H,-NH-),6.620~6.647(d,1H,Ar-H),6.686~6.736(m,2H,Ar-H),7.206~7.303(m,2H,Ar-H),7.458~7.499(dd,1H,J=2.7Hz,9.6Hz,Ar-H),7.802(s,1H,Ar-H)。

15

#### 实施例 22 1-(2-((2-(哌嗪-1-基)乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备



20

(化合物 22)

##### A 1-(2-((2-氯乙基氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

2.2g1-(4-((2-羟乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮和 40mL 二氯甲烷溶解, 加入 1.7g 二氯亚砷和 1.2g 三乙胺, 室温反应 10 小时, 柱层析分离得白色固体 1.5g, m.p.: 93.5~95.0℃。EI-MS(m/z):330[M]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz): δ ppm: 3.

25

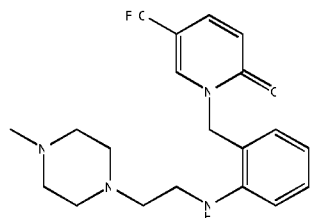
483~3.543 (t,2H,-CH<sub>2</sub>-), 3.628~3.672(t,2H,-CH<sub>2</sub>-),5.089(s,2H,-CH<sub>2</sub>-),5.737~5.753(1H,-NH-),6.618~6.757(m,3H,Ar-H),7.206~7.235(dd,1H,J=1.2Hz,7.5Hz,Ar-H),7.250~7.307(dd,1H,J=8.1Hz,,9.0Hz,Ar-H),7.732(s,1H,Ar-H)。

#### 5 B 1- (2- ((2- (哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮的制备

0.33g(1mmol) 1- (2- ((2 氯乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮, 20 mL 乙腈溶解, 0.53g (6mmol) 无水哌嗪和催化量碘化钠, 回流反应 20 小时, 过滤, 滤液柱层析分离, 甲醇洗脱, 得 1- (2- ((2-哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基)-5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮, 0.26g 黄色油状物。EI-MS(m/z):380[M]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz): δ ppm: 2.434(s,4H,-CH<sub>2</sub>-),2.575~2.615(t,2H,-CH<sub>2</sub>-),2.839~2.853(d,4H,-CH<sub>2</sub>),3.181~3.200(d,2H,-CH<sub>2</sub>-),5.153(s,2H,-CH<sub>2</sub>-),5.275(s,1H,-NH-),6.636~6.740(m,3H,Ar-H),7.150~7.174(d,1H,J=7.2Hz,Ar-H),7.283~7.309(m,1H,Ar-H),7.426~7.458(d,1H,J=9.6Hz,Ar-H),7.632(s,1H,Ar-H)。

15

#### 实施例 23 1- (2- ((2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮的制备

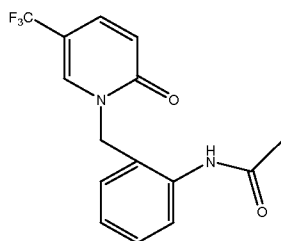


(化合物 23)

20 0.33g(1mmol) 1- (2- ((2 氯乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮, 20 mL 乙腈溶解, 0.55g (5mmol) 甲基哌嗪和催化量碘化钠, 回流反应 20 小时, 过滤, 滤液柱层析分离, 乙酸乙酯 (2%三乙胺) 洗脱, 得 0.28g 黄色油状物 1- (2- ((2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮。ESI-MS(m/z): 395[M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz): δ ppm: 2.308(s,3H,-CH<sub>3</sub>),2.526(br,8H, -CH<sub>2</sub>-),2.603~2.645(t,2H,-CH<sub>2</sub>-),3.159~3.216(m,2H,-CH<sub>2</sub>-),5.059(s,2H,-CH<sub>2</sub>-),5.148(s,1H,-NH-),6.364~6.742(m,3H,Ar-H),7.157~7.175(d,1H,J=7.2Hz,Ar-H),7.284~7.301(1H,Ar-H),7.423~7.462(dd,1H,J=2.4Hz,9.3Hz,Ar-H),7.631(s,1H,Ar-H)。

25

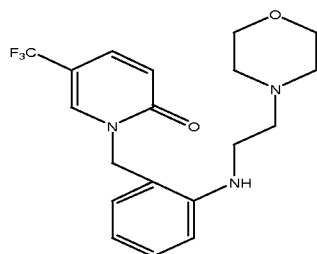
#### 实施例 24 1- (2-乙酰氨基) 苄基-5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮的制备



(化合物 24)

1.1mmol 乙酸酐和 0.32g (1mmol) 1-(2-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮, 20mL 乙酸溶解, 回流反应 2 小时。20mL 水洗涤, 乙醚洗涤 (20mL\*2), 取醚层 15% 碳酸氢钠水溶液洗涤, 醚层水洗后无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂。柱层析分离, 石油醚: 乙酸乙酯=3: 1 洗脱, 得白色固体 0.20g。m.p.: 183.0~185.0℃。ESI-MS(m/z): 333[+Na]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 2.280 (s, 3H-CH<sub>3</sub>), 5.113(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.703~6.735(d, 1H, J=9.6Hz, Ar-H), 7.114~7.163(t, 1H, Ar-H), 7.338~7.424(m, 2H, Ar-H), 7.516~7.543(dd, 1H, J=2.4Hz, 9.3Hz, Ar-H), 7.904(s, 1H, Ar-H), 8.143~8.170(d, 1H, J=8.1Hz, Ar-H), 9.975(s, 1H, -N H-)。

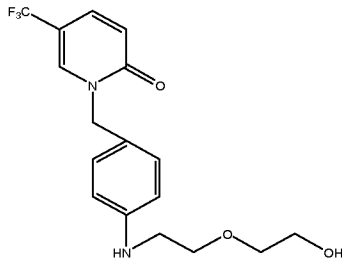
#### 实施例 25 1-(2-((2-吗啡啉基乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮的制备



(化合物 25)

0.20g(0.6mmol) 1-(2-((2-氯乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮, 20mL 乙腈溶解, 1.0g (11.5mmol) 吗啡啉和催化量碘化钠, 回流反应 25 小时, 过滤, 滤液回收溶剂至干, 乙酸乙酯溶解水洗, 干燥。乙酸乙酯层柱层析分离, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1 洗脱, 得 0.18g 类白色固体, 1-(2-((2-吗啡啉基乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮。m.p.: 101.0~103.0℃。EI-MS(m/z): 381[M]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ ppm: 2.472(s, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 2.616(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.201(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.685(s, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 5.071(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5.179(s, 1H, -NH-), 6.633~6.746(m, 3H, Ar-H), 7.163~7.187(d, 1H, J=7.2Hz, Ar-H), 7.285~7.311(1H, Ar-H), 7.423~7.463(dd, 1H, J=2.4Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.643(s, 1H, Ar-H)。

**实施例 26 1- (4- ((2- (2-羟基乙氧基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮的制备**



**(化合物 26)**

5           0.53g (1.9mmol) 1- (4- ((2-氯乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮, 加 20mL 正丁醇溶解, 0.37g (3mmol) 氯乙氧基乙醇, 0.28g (2mmol) 碳酸钾和催化量碘化钠, 回流搅拌反应 28 小时, 反应完毕, 冷却水洗, 干燥正丁醇层, 柱层析分离, 石油醚: 乙酸乙酯=2:1 洗脱, 得黄色油状物 0.20g。EI-MS(m/z): 356[M]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 3.312~3.346(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.589~3.619(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.652~3.776(t, 4 H, -CH<sub>2</sub>-), 5.019(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.623~6.679(t, 3H, Ar-H), 7.154~7.182(d, 2H, Ar-H), 7.384~7.425(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.619(s, 1H, Ar-H)。

10

**实施例 27 化合物对 NIH3T3 成纤维细胞的抑制试验**

用噻唑蓝(MTT)方法, 细胞用含 5%小牛血清的 DMEM 培养基培养, 将细胞制成  $3 \times 10^4$ /ml 的细胞悬液, 每孔 100 μl 接种于 96 孔板中。待细胞贴壁后换含不同浓度化合物和氟非尼酮 (AKF-PD) 的含 1%小牛血清的培养基, 每个浓度设 3 个复孔。分别于加药后 48、72 小时后, 每孔加 MTT 溶液 (培养基配成 5mg/ml, 过滤后避光保存) 100 μl, 4 小时后将 MTT 吸出, 每孔加 MTT 溶解液 DMSO 150 μl, 10min 后待 MTT 完全溶解, 酶标仪测 OD 值。根据抑制率, 计算氟非尼酮和测定化合物的 IC<sub>50</sub> 值。以两者的 IC<sub>50</sub> 值求得测定化合物的活性与氟非尼酮活性的倍数。再根据倍数和某一块板上氟非尼酮的 IC<sub>50</sub> 值求得测定化合物的相对 IC<sub>50</sub> 值。

15

20

**化合物对 NIH3T3 成纤维细胞的抑制活性**

| 被测化合物 | 48 小时                    |             | 72 小时                    |             |
|-------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
|       | 相对 IC <sub>50</sub> (mM) | 倍数          | 相对 IC <sub>50</sub> (mM) | 倍数          |
| 氟非尼酮  | 4.43                     | -----       | 3.52                     | -----       |
| 结构 IV | 1.160                    | 3.82        | 0.729                    | 4.83        |
| 化合物 1 | 0.552                    | <b>8.03</b> | 0.470                    | <b>7.50</b> |
| 化合物 2 | 1.393                    | <b>3.18</b> | 1.511                    | <b>2.33</b> |

|        |       |              |       |              |
|--------|-------|--------------|-------|--------------|
| 化合物 3  | 0.424 | <b>10.46</b> | 0.229 | <b>15.39</b> |
| 化合物 4  | 0.957 | <b>4.63</b>  | 0.144 | <b>24.43</b> |
| 化合物 5  | 0.141 | <b>31.39</b> | 0.098 | <b>35.83</b> |
| 化合物 6  | 1.011 | <b>4.38</b>  | 0.638 | <b>5.51</b>  |
| 化合物 7  | 4.179 | <b>1.06</b>  | 0.340 | <b>10.36</b> |
| 化合物 8  | 0.367 | <b>12.07</b> | 0.229 | <b>15.36</b> |
| 化合物 9  | 0.181 | <b>24.53</b> | 0.120 | <b>29.38</b> |
| 化合物 11 | 0.526 | <b>8.42</b>  | 0.131 | 26.88        |
| 化合物 13 | 0.128 | <b>34.55</b> | 0.068 | 52.14        |
| 化合物 14 | 0.346 | <b>12.81</b> | 0.182 | 19.29        |
| 化合物 15 | 1.078 | <b>4.11</b>  | 1.093 | <b>3.22</b>  |
| 化合物 16 | 1.035 | <b>4.28</b>  | 1.032 | <b>3.41</b>  |
| 化合物 17 | 1.808 | <b>2.45</b>  | 1.271 | <b>2.77</b>  |
| 化合物 18 | 1.457 | <b>3.04</b>  | 1.349 | <b>2.61</b>  |
| 化合物 19 | 0.301 | <b>14.72</b> | 0.384 | <b>9.16</b>  |
| 化合物 20 | 0.273 | <b>16.25</b> | 0.393 | <b>8.95</b>  |
| 化合物 21 | 0.664 | <b>6.67</b>  | 0.587 | <b>6.00</b>  |
| 化合物 22 | 0.168 | <b>26.31</b> | 0.291 | 12.10        |
| 化合物 25 | 0.368 | <b>12.04</b> | 0.264 | 13.33        |

注：倍数是指化合物 IC<sub>50</sub> 值与氟非尼酮 IC<sub>50</sub> 值

## 实施例 28

观察化合物 3 对大鼠单侧输尿管梗阻肾纤维化模型的治疗效果。

### 5 一、 材料与方法

#### 1、 实验药品

化合物 3 按本发明方法合成。

#### 2、 实验动物

雄性 SD 大鼠 9 只，体重 188-213g，购自湖南斯莱克实验动物有限责任公司。实验动物每天予以 12 小时光照，饲料购自上海斯莱克实验动物有限责任公司，饮用水由中南大学实验动物学部提供。

#### 3、 实验方法

(1) 随机分组：9 只大鼠随机分为 3 组，分别为：正常组 (n=3)、模型组 (n=3)、化合物 3 15mg/kg 治疗组 (n=3)，3 只老鼠归为一笼。实验动物适应性喂养 2 天。

#### 15 (2) 单侧输尿管梗阻造模术：

每只大鼠按 0.35ml/100g 的 10%水合氯醛腹腔注射麻醉，随后固定在大鼠固定板上。先用水浸润背部皮肤，然后将皮肤绷紧，用弯头手术剪紧贴皮肤去毛，常规消毒铺

巾。

取左肋缘下 1.0cm 与脊柱正中线旁开 0.8cm 交界处做一纵向长 1.0cm 的切口，逐层分离，暴露左肾和左侧输尿管，紧贴左肾下极用 4.0 丝线结扎左侧输尿管，在其下方 1cm 处再结扎一处，在两结扎点之间离断输尿管，用庆大霉素生理盐水溶液冲洗腹腔，

5 检查无渗漏和出血后逐层缝合后腹膜腔各层及背部皮肤。

(3) 药物干预：造模手术前一天开始灌胃，每日一次，共 12 天。具体方法如下：

a) 用 CMCNa 粉剂加入适当 0.9% 的生理盐水，配制成浓度为 0.5% 的 CMCNa 溶液，以下各组药物均以 0.5% 的 CMCNa 溶液作为溶剂配制。

b) 正常组：0.5% CMC-NA 6ml/kg.d 灌胃，每天一次。

10 c) 模型组：0.5% CMC-NA 6 ml/kg.d 灌胃，每天一次。

d) 化合物 3 15mg/kg 治疗组：6 ml /kg.d 灌胃，每天一次。

(4) 动物处死及标本采集：

各组大鼠分别于术后第 11 天腹腔内注射 10% 水合氯醛 (0.7-0.9ml/100g) 麻醉过量处死，取得的梗阻侧肾组织用 4% 甲醛固定、石蜡包埋、制成 4 μm 厚切片，行 HE 染色和

15 Masson 染色。

(5) HE 染色评分标准

取肾组织 HE 染色切片，低倍镜下单盲依序观察左上、右上、左下、右下、中间 5 个肾小管间质视野，按肾间质损伤 8 项指标评分：肾小管上皮细胞空泡变性、肾小管扩张、肾小管萎缩、红细胞管型、蛋白管型、间质水肿、间质纤维化、间质炎性细胞浸润，  
20 计算其均值，作为该标本的肾小管间质损伤指数。评分标准参考文献：Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, et al. Predicting renal outcome in IgA nephropathy . J Am Soc Nephrol, 1997, 8(2):199-207。

(6) Masson 染色评分标准

取肾组织 Masson 染色切片，在 400 倍光学显微镜下，每个标本随机观察 20 个视野，计算呈蓝染的胶原所占视野的百分比，进行半定量评分后取均值：无阳性染色，0 分；<25%，1 分；25-50%，2 分；50-75%，3 分；>75%，4 分。评分标准参考文献：Lin SL, Chen RH, Chen YM, et al. Pentoxifylline Attenuates Tubulointerstitial Fibrosis by Blocking Smad3/4-Activated Transcription and Profibrogenic Effects of Connective Tissue Growth Factor. J Am Soc Nephrol. 2005, 16: 2702-2713。

30 4、统计方法采用单因素方差分析方法。

## 二、实验结果

### 1、HE 染色肾间质损伤病理评分结果

表 1 各组大鼠梗阻肾脏肾小管间质损伤指数的比较

| 分组      | 例数（只） | 评分（ $\bar{X} \pm S$ ）             |
|---------|-------|-----------------------------------|
| 正常组     | 3     | $0.33 \pm 0.12$                   |
| 模型组     | 3     | $9.00 \pm 1.00^{\star\star\star}$ |
| 化合物 3 组 | 3     | $6.87 \pm 1.14^{\star\star\star}$ |

5 注：  
与正常组比较， $\star p < 0.05$ ， $\star\star p < 0.01$ ； $\star\star\star p < 0.001$ ；  
与模型组比较， $\star p < 0.05$ ， $\star\star p < 0.01$ ， $\star\star\star p < 0.001$ ；

### 2 MASSON 染色肾间质损伤病理评分结果

表2 各组大鼠左侧肾脏Masson染色肾间质胶原评分结果

| 分组      | 例数（只） | 评分（ $\bar{X} \pm S$ ）             |
|---------|-------|-----------------------------------|
| 正常组     | 3     | $0.25 \pm 0.00$                   |
| 模型组     | 3     | $2.45 \pm 0.38^{\star\star}$      |
| 化合物 3 组 | 3     | $1.75 \pm 0.43^{\star\star\star}$ |

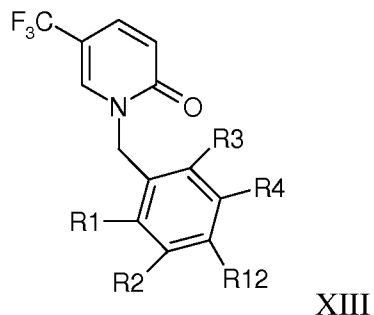
注：  
与正常组比较， $\star p < 0.05$ ， $\star\star p < 0.01$ ； $\star\star\star p < 0.001$ ；  
与模型组比较， $\star p < 0.05$ ， $\star\star p < 0.01$ ， $\star\star\star p < 0.001$ ；

## 三、结论

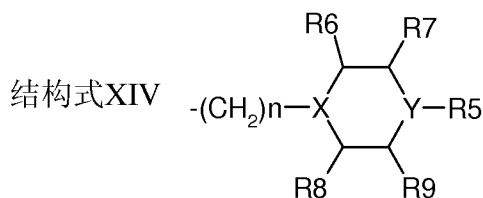
化合物3 15mg/kg能够有效治疗肾脏纤维化。

## 权 利 要 求 书

1、1-取代苄基-5-三氟甲基-2-(1H)吡啶酮化合物，具有式 (XIII) 的结构。



其中R1~R4, R12选自: H, CN, NO<sub>2</sub>, 羟基, 氨基, 卤原子, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷氧基, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, OR<sup>13</sup>, C(O)R<sup>14</sup>, O-C(O)R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的卤烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>的烯基, 羧基, 羧酸酯; 其中R1~R4, R12不同时为H, R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷基, 在NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>和OR<sup>13</sup>的结构中, R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>选自: H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基, 酯化的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基烷基, 或结构式XIV, 且R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>不同时为H; OR<sup>13</sup>选自: 羟烷基, 烷氧基烷基;



结构式XIV中, R5选自: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的卤烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>的烯基; R6~R9选自: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷氧基, =O, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>的烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>的卤烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>羟烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>的烯基; X选自N, CH<sub>2</sub>; Y选自N, O, C; n为: 1~6;

及其药学上可用的盐。

2、根据权利要求1所述的1-取代苄基-5-三氟甲基-2-(1H)吡啶酮化合物的药学上可用的盐是盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、高氯酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、甲酸盐, 乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、马来酸盐、丁二酸盐、三氟乙酸盐、琥珀酸盐、水杨酸盐、DL-天冬氨酸盐、D-天冬氨酸盐、L-天冬氨酸盐、DL-谷氨酸盐、D-谷氨酸盐、L-谷氨酸盐、甘油酸盐、琥珀酸盐、硬脂酸盐、DL-酒石酸盐、D-酒石酸盐、L-酒石酸盐、(±)

扁桃酸盐、(R)-(-)-扁桃酸盐、(S)-(+)-扁桃酸盐、柠檬酸盐、粘酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、苯甲酸盐、DL-苹果酸盐、D-苹果酸盐、L-苹果酸盐、半苹果酸盐、1-金刚烷乙酸盐、1-金刚烷羧酸盐、黄安酸盐、磺基乙酸盐、(±)-乳酸盐、L-(+)-乳酸盐、D-(-)-乳酸盐、扑酸盐、D-α-半乳糖醛酸盐、甘油酸盐、DL-胱氨酸盐、D-胱氨酸盐、L-胱氨酸盐、DL-高胱氨酸盐、D-高胱氨酸盐、L-高胱氨酸盐、DL-半胱氨酸盐、D-半胱氨酸盐、L-半胱氨酸盐、(4S)-羟基-L-脯氨酸、环丙烷-1,1-二羧酸盐、2,2-甲基丙二酸盐、酪氨酸盐、脯氨酸盐、富马酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、膦酰基乙酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、3-膦酰基丙酸盐、DL-焦谷氨酸盐、D-焦谷氨酸盐和L-焦谷氨酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、乙磺酸盐、(±)樟脑磺酸盐、萘磺酸盐、1R-(-)-樟脑磺酸盐、1S-(+)-樟脑磺酸盐、1, 5-萘二磺酸盐、1, 2-乙烷二磺酸盐、1, 3-丙烷二磺酸盐、3-(N-吗啉代)丙烷磺酸盐、联苯基磺酸盐、羟乙磺酸盐和1-羟基-2-萘磺酸盐、磷酸二氢盐、磷酸氢钾盐、磷酸二钾盐、磷酸钾盐、磷酸氢钠盐、磷酸二钠盐、磷酸钠盐、磷酸二氢钠盐、磷酸钙盐、三代磷酸钙盐和六氟代磷酸盐、乙烯基膦酸盐、2-羧基乙基膦酸盐和苯基膦酸盐。

3、根据权利要求1所述的1-取代苄基-5-三氟甲基-2-(1H)吡啶酮化合物，其特征在于其中R1~R4、R12有一个为NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或OR<sup>13</sup>。

4、根据权利要求3所述的1-取代苄基-5-三氟甲基-2-(1H)吡啶酮化合物，其特征在于R1~R4、R12有一个是NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或OR<sup>13</sup>时，其余的取代基为H。

5、根据权利要求1所述的1-取代苄基-5-三氟甲基-2-(1H)吡啶酮化合物，其特征在于是如下化合物：

- 1-(4-硝基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-(4-氨基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-(4-((3-吗啉基丙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-(4-((3-(哌啶基-1-基)丙基氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-(4-((3-(4-甲基哌啶-1-基)丙基氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-(4-((2-羟乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-(4-((2-(哌啶-1-基)乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-(4-((2-吗啉基乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 1-((4-((2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮；

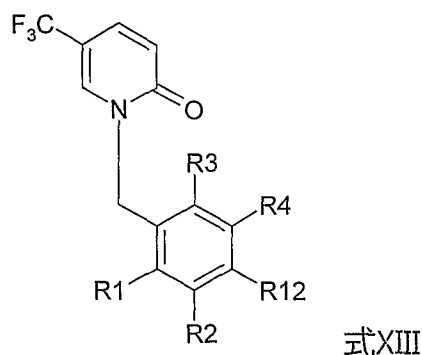
- 1- (4- ((2- (哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 1- (4- ((2- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 1- (4- ((2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 5 1- ((4- (乙酰基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 1- (2,6-二氯苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮
- 1- (4-氟苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 1- (2-硝基苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 1- (2-氨基苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 10 1- (3-氯苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 1- (4-甲氧基苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 1- (2-氟苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 1- (2- ((2-羟基乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 1- (2- ((2- (哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 15 1- (2- ((2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 1- (2-乙酰氨基) 苄基-5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 1- (2- ((2-吗啡啉基乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 1- (4- ((2- (2-羟基乙氧基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- 6、抗纤维化药物, 含有权利要求 1-5 所述的 1-取代苄基-5-三氟甲基-2- (1H) 吡啶
- 20 酮化合物或该化合物及其药学上可接受的辅料。

经修改的权利要求  
国际局收到日：2010年10月18日

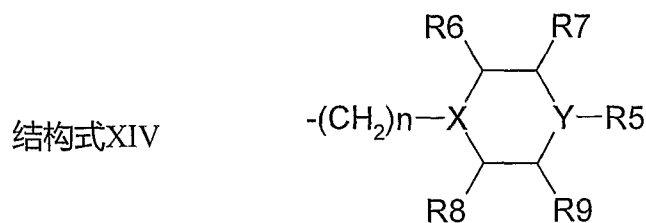
# 权 利 要 求 书

1、1-取代苄基-5-三氟甲基-2-(1H)吡啶酮化合物，具有式(XIII)的结构。

XIII



其中R1~R4, R12选自：H, CN, NO<sub>2</sub>, 羟基, 氨基, 卤原子, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷氧基, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, OR<sup>13</sup>, C(O)R<sup>14</sup>, O-C(O)R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的卤烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>的烯基, 羧酸酯; 其中R1~R4, R12不同时为H, R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷基, 在NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>和OR<sup>13</sup>的结构中, R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>选自：H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基, 酯化的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基烷基, 或结构式XIV, 且R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>不同时为H; OR<sup>13</sup>选自：羟烷基, 烷氧基烷基;



结构式XIV中, R5选自：H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的卤烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>的烯基; R6~R9选自：H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷氧基, =O, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>的烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>的卤烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>羟烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>的烯基; X选自N, CH<sub>2</sub>; Y选自N, O, C; n为：1~6;

及其药学上可用的盐。

2、根据权利要求1所述的1-取代苄基-5-三氟甲基-2-(1H)吡啶酮化合物的药学上可用的盐是盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、高氯酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、甲酸盐,乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、马来酸盐、丁二酸盐、三氟乙酸盐、琥珀酸盐、水杨酸盐、DL-天冬氨酸盐、D-天冬氨酸盐、L-天冬氨酸盐、DL-谷氨酸盐、D-谷氨酸盐、L-谷氨酸盐、甘油酸盐、琥珀酸盐、硬脂酸盐、DL-酒石酸盐、D-酒石酸盐、L-酒石酸盐、(±)扁桃酸盐、(R)-(-)扁桃酸盐、(S)-(+)-扁桃酸盐、柠檬酸盐、粘酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、苯甲酸盐、DL-苹果酸盐、D-苹果酸盐、L-苹果酸盐、半苹果酸盐、1-金刚烷乙酸盐、1-金刚烷羧酸盐、黄安酸盐、磺基乙酸盐、(±)-乳酸盐、L-(+)-乳酸盐、D-(-)-乳酸盐、扑酸盐、D-α-半乳糖醛酸盐、甘油酸盐、DL-胱氨酸盐、D-胱氨酸盐、L-胱氨酸盐、DL-高胱氨酸盐、D-高胱氨酸盐、L-高胱氨酸盐、DL-半胱氨酸盐、D-半胱氨酸盐、L-半胱氨酸盐、(4S)-羟基-L-脯氨酸、环丙烷-1,1-二羧酸盐、2,2-甲基丙二酸盐、酪氨酸盐、脯氨酸盐、富马酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、膦酰基乙酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、3-膦酰基丙酸盐、DL-焦谷氨酸盐、D-焦谷氨酸盐和L-焦谷氨酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、乙磺酸盐、(±)樟脑磺酸盐、萘磺酸盐、1R-(-)-樟脑磺酸盐、1S-(+)-樟脑磺酸盐、1,5-萘二磺酸盐、1,2-乙烷二磺酸盐、1,3-丙烷二磺酸盐、3-(N-吗啉代)丙烷磺酸盐、联苯基磺酸盐、羟乙磺酸盐和1-羟基-2-萘磺酸盐、磷酸二氢盐、磷酸氢钾盐、磷酸二钾盐、磷酸钾盐、磷酸氢钠盐、磷酸二钠盐、磷酸钠盐、磷酸二氢钠盐、磷酸钙盐、三代磷酸钙盐和六氟代磷酸盐、乙烯基膦酸盐、2-羧基乙基膦酸盐和苯基膦酸盐。

3、根据权利要求1所述的1-取代苄基-5-三氟甲基-2-(1H)吡啶酮化合物,其特征在于其中R<sub>1</sub>~R<sub>4</sub>、R<sub>12</sub>有一个为NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或OR<sup>13</sup>。

4、根据权利要求3所述的1-取代苄基-5-三氟甲基-2-(1H)吡啶酮化合物,其特征在于R<sub>1</sub>~R<sub>4</sub>、R<sub>12</sub>有一个是NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或OR<sup>13</sup>时,其余的取代基为H。

5、根据权利要求1所述的1-取代苄基-5-三氟甲基-2-(1H)吡啶酮化合物,其特征在于是如下化合物:

1-(4-硝基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮;

1-(4-氨基苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮;

1-(4-((3-吗啉基丙基)氨基)苄基)-5-三氟甲基吡啶-2(1H)-酮;

- 1- (4- ( (3- (哌啶基-1-基) 丙基氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2- (1H) 酮;  
1- (4- ( (3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H)  
-酮;  
1- (4- ( (2-羟乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;  
1- (4- ( (2- (哌啶-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;  
1- (4- (2-吗啉基乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;  
1- ( (4- ( (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H)  
-酮;  
1- (4- ( (2- (哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;  
1- (4- ( (2- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶  
-2 (1H) -酮;  
1- (4- ( (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H)  
-酮;  
1- ( (4- (乙酰基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;  
1- (2,6-二氯苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮  
1- (4-氟苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;  
1- (2-硝基苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;  
1- (2-氨基苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;  
1- (3-氯苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;  
1- (4-甲氧基苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;  
1- (2-氟苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;  
1- (2- ( (2-羟乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;  
1- (2- ( (2- (哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;  
1- (2- ( (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H)  
-酮;  
1- (2-乙酰氨基) 苄基-5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;  
1- (2- ( (2-吗啡啉基乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -酮;  
1- (4- ( (2- (2-羟基乙氧基) 乙基) 氨基) 苄基) -5-三氟甲基吡啶-2 (1H) -  
酮;  
6、抗纤维化药物, 含有权利要求1-5所述的1-取代苄基-5-三氟甲基-2- (1H) 吡

啉酮化合物或该化合物及其药学上可接受的辅料。

按照条约第 19 条 (1) 所作的声明

本申请人依据 PCT 条约第 19 条 (1) 的规定, 对国际申请号为 PCT/CN2010/073131 的国际申请进行修改。

该修改的目的是克服国际检索报告中所引用的对比文件 1 ( WO2005009392A2) 可能对本申请权利要求 1 新颖性和创造性的影响。

但申请人认为, 检索报告所列举的对比文件都不能影响本申请修改后权利要求的新颖性和创造性。

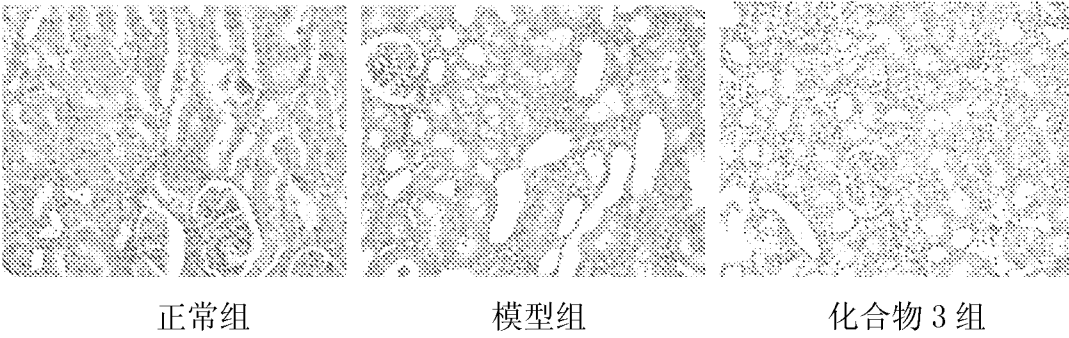


图 1

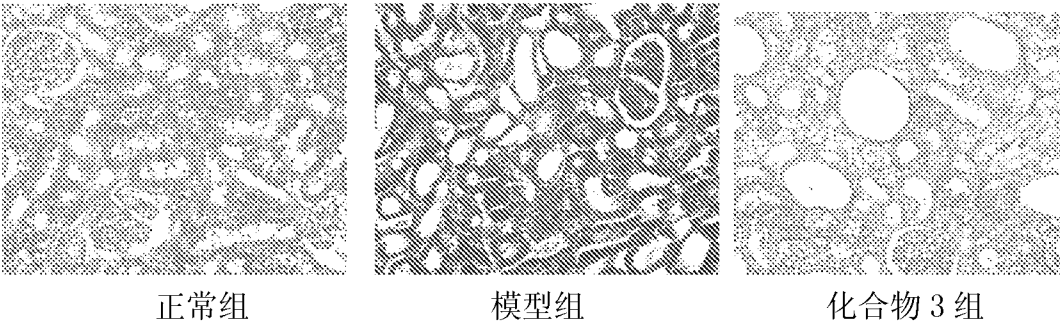


图 2

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2010/073131

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D213/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CAPLUS, REG, CNPAT, CNKI, pyridone, fibrosis,  
structure search with formula XIII in Claim1**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2005009392 A2(BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 03 Feb. 2005(03.02.2005), see examples 1 and 60 , compound 69 on table 2 | 1                     |
| A         | CN101235030 A (UNIV CENT SOUTH) 06 Aug. 2008( 06.08.2008), see the whole document, especially page 9 and claim 5   | 1-6                   |
| A         | CN 101237869 A( BEIGELMAN L) 06 Aug. 2008( 06.08.2008), see the whole document,                                    | 1-6                   |
| A         | CN1878757 A( SHANGHAI GENOMICS) 13 Dec. 2006(13.12.2006), see the whole document                                   | 1-6                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

|                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                 | “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                              |
| “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                 | “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                     |
| “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                                | “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| “L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | “&”document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                     |
| “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                  |

Date of the actual completion of the international search  
30 Jul. 2010 (30.07.2010)Date of mailing of the international search report  
**02 Sep. 2010 (02.09.2010)**Name and mailing address of the ISA/CN  
The State Intellectual Property Office, the P.R.China  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China  
100088

Authorized officer

LIU, shujing

Telephone No. (86-10)62086345

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2010/073131

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2008154207 A1 (BURNHAM INST) 18 Dec. 2008 (18.12.2008)<br>see the whole document | 1-6                   |
| A         | CN1646125 A (PHARMACIA CORP) 27 Jul. 2005 (27.07.2005)<br>see the whole document    | 1-6                   |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2010/073131

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family     | Publication Date |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| WO 2005009392 A2                           | 03.02.2005       | US2005043339 A1   | 24.02.2005       |
|                                            |                  | US7166603B2       | 23.01.2007       |
| CN 101235030 A                             | 06.08.2008       | None              |                  |
| CN 101237869 A                             | 06.08.2008       | WO2006122154 A2   | 16.11.2006       |
|                                            |                  | US2006270612 A1   | 30.11.2006       |
|                                            |                  | NO20075646 A      | 07.12.2007       |
|                                            |                  | AU2006244072 A1   | 16.11.2006       |
|                                            |                  | EP1928454 A2      | 11.06.2008       |
|                                            |                  | CA2608116 A1      | 16.11.2006       |
|                                            |                  | KR20080023680 A   | 14.03.2008       |
|                                            |                  | JP2008544743T     | 11.12.2008       |
|                                            |                  | MXPA07014114A     | 01.03.2008       |
|                                            |                  | ZA200709593 A     | 24.06.2009       |
|                                            |                  | AU2006244072 A2   | 16.11.2006       |
|                                            |                  | BRPI0608907 A2    | 17.02.2010       |
|                                            |                  | INDELNP200708551E | 27.06.2008       |
| CN 1878757A                                | 13.12.2006       | WO2005047256 A1   | 26.05.2005       |
|                                            |                  | AU2003284808 A1   | 06.06.2004       |
|                                            |                  | EP1683788 A1      | 26.07.2006       |
|                                            |                  | US2007049624 A1   | 01.03.2007       |
|                                            |                  | JP2007510618T     | 26.04.2007       |
|                                            |                  | INDELNP200603353E | 24.08.2007       |
| WO 2008154207 A1                           | 18.12.2008       | US2009118135 A1   | 07.05.2009       |
| CN 1646125 A                               | 27.07.2005       | WO03068230 A1     | 21.08.2003       |
|                                            |                  | US2004058964 A1   | 25.03.2004       |
|                                            |                  | AU2003217433 A1   | 04.09.2003       |
|                                            |                  | EP1490064 A1      | 29.12.2004       |
|                                            |                  | BR0307631A        | 21.12.2004       |
|                                            |                  | KR20040084914 A   | 06.10.2004       |
|                                            |                  | NO20043820 A      | 09.11.2004       |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2010/073131

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family     | Publication Date |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|
|                                            |                  | INDELNP200402150E | 01.04.2005       |
|                                            |                  | MXPA04007470A     | 01.01.2005       |
|                                            |                  | JP2005531501T     | 20.10.2005       |
|                                            |                  | ZA200406275A      | 28.12.2005       |
|                                            |                  | US7067540 B2      | 27.06.2006       |
|                                            |                  | US2006211694 A1   | 21.09.2006       |
|                                            |                  | NZ534395 A        | 27.10.2006       |
|                                            |                  | JP2007023053 A    | 01.02.2007       |
|                                            |                  | US2007088033 A1   | 19.04.2007       |
|                                            |                  | KR20070017443 A   | 09.02.2007       |
|                                            |                  | AU2007202607 A1   | 28.06.2007       |
|                                            |                  | CN101531631 A     | 16.09.2009       |
|                                            |                  | IL163162 A        | 15.04.2010       |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/073131

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC:

C07D213/64(2006.01) i

A61K31/4412 (2006.01) i

A61P43/00 (2006.01) i

# 国际检索报告

国际申请号  
**PCT/CN2010/073131**

## A. 主题的分类

见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D213/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, CAPLUS, REG, CNPAT, CNKI, 吡啶酮, 纤维化, pyridone, fibrosis,  
用权利要求 1 式 XIII 的结构进行了结构检索

## C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                           | 相关的权利要求 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| X    | WO 2005009392 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 03.2 月 2005 (03.02.2005), 实施例 1 和 60, 表 2 化合物 69 | 1       |
| A    | CN 101235030 A (中南大学) 06. 8 月 2008 (06.08.2008) 全文, 特别是说明书第 9 页和权利要求 5                      | 1-6     |
| A    | CN 101237869 A (英特芒尼公司) 06. 8 月 2008 (06.08.2008) 全文                                        | 1-6     |
| A    | CN 1878757 A (上海睿星基因技术有限公司) 13.12 月 2006 (13.12.2006) 全文                                    | 1-6     |
| A    | WO 2008154207 A1 (BURNHAM INST) 18.12 月 2008 (18.12.2008) 全文                                | 1-6     |
| A    | CN 1646125 A (法玛西雅公司) 27.7 月 2005 (27.07.2005) 全文                                           | 1-6     |

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期  
30.7 月 2010 (30.07.2010)

国际检索报告邮寄日期  
**02.9 月 2010 (02.09.2010)**

ISA/CN 的名称和邮寄地址:  
中华人民共和国国家知识产权局  
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088  
传真号: (86-10)62019451

受权官员  
  
**刘姝晶**  
电话号码: (86-10) **62086345**

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2010/073131**

| 检索报告中引用的<br>专利文件 | 公布日期       | 同族专利              | 公布日期       |
|------------------|------------|-------------------|------------|
| WO2005009392 A2  | 03.02.2005 | US2005043339 A1   | 24.02.2005 |
|                  |            | US7166603B2       | 23.01.2007 |
| CN101235030 A    | 06.08.2008 | 无                 |            |
| CN 101237869 A   | 06.08.2008 | WO2006122154 A2   | 16.11.2006 |
|                  |            | US2006270612 A1   | 30.11.2006 |
|                  |            | NO20075646 A      | 07.12.2007 |
|                  |            | AU2006244072 A1   | 16.11.2006 |
|                  |            | EP1928454 A2      | 11.06.2008 |
|                  |            | CA2608116 A1      | 16.11.2006 |
|                  |            | KR20080023680 A   | 14.03.2008 |
|                  |            | JP2008544743T     | 11.12.2008 |
|                  |            | MXPA07014114A     | 01.03.2008 |
|                  |            | ZA200709593 A     | 24.06.2009 |
|                  |            | AU2006244072 A2   | 16.11.2006 |
|                  |            | BRPI0608907 A2    | 17.02.2010 |
|                  |            | INDELNP200708551E | 27.06.2008 |
| CN1878757A       | 13.12.2006 | WO2005047256 A1   | 26.05.2005 |
|                  |            | AU2003284808 A1   | 06.06.2004 |
|                  |            | EP1683788 A1      | 26.07.2006 |
|                  |            | US2007049624 A1   | 01.03.2007 |
|                  |            | JP2007510618T     | 26.04.2007 |
|                  |            | INDELNP200603353E | 24.08.2007 |
| WO2008154207 A1  | 18.12.2008 | US2009118135 A1   | 07.05.2009 |
| CN1646125 A      | 27.07.2005 | WO03068230 A1     | 21.08.2003 |
|                  |            | US2004058964 A1   | 25.03.2004 |
|                  |            | AU2003217433 A1   | 04.09.2003 |
|                  |            | EP1490064 A1      | 29.12.2004 |
|                  |            | BR0307631A        | 21.12.2004 |
|                  |            | KR20040084914 A   | 06.10.2004 |
|                  |            | NO20043820 A      | 09.11.2004 |
|                  |            | INDELNP200402150E | 01.04.2005 |
|                  |            | MXPA04007470A     | 01.01.2005 |
|                  |            | JP2005531501T     | 20.10.2005 |
|                  |            | ZA200406275A      | 28.12.2005 |
|                  |            | US7067540 B2      | 27.06.2006 |
|                  |            | US2006211694 A1   | 21.09.2006 |
|                  |            | NZ534395 A        | 27.10.2006 |

国际检索报告

国际申请号  
PCT/CN2010/073131

关于同族专利的信息

| 检索报告中引用的<br>专利文件 | 公布日期 | 同族专利            | 公布日期       |
|------------------|------|-----------------|------------|
|                  |      | JP2007023053 A  | 01.02.2007 |
|                  |      | US2007088033 A1 | 19.04.2007 |
|                  |      | KR20070017443 A | 09.02.2007 |
|                  |      | AU2007202607 A1 | 28.06.2007 |
|                  |      | CN101531631 A   | 16.09.2009 |
|                  |      | IL163162 A      | 15.04.2010 |

**A. 主题的分类**

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类:

C07D213/64(2006.01) i

A61K31/4412 (2006.01) i

A61P43/00 (2006.01) i