

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D213/90

A61K 31/4418

A61P 43/00



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02114190.8

[45] 授权公告日 2005 年 9 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1218942C

[22] 申请日 2002.6.11 [21] 申请号 02114190.8

[71] 专利权人 中南大学湘雅医学院

地址 410078 湖南省长沙市湘雅路 88 号中南  
大学湘雅医学院

[72] 发明人 陶立坚 胡高云 谭桂山

审查员 刘元霞

[74] 专利代理机构 长沙正奇专利事务所有限责任  
公司

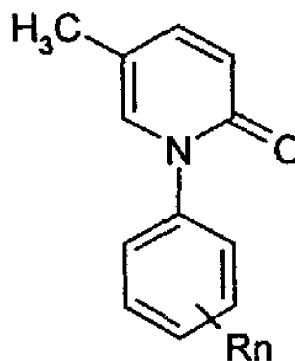
代理人 卢 宏

权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 抗纤维化吡啶酮化合物及其生产工艺方法

[57] 摘要

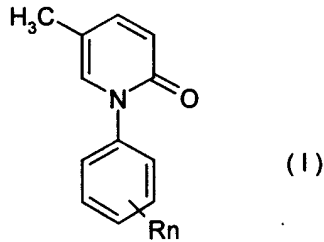
本发明涉及一种抗纤维化的吡啶酮化合物，该化合物为具有式(I)结构的 1-(取代基苯基)-5-甲基-2-(H)吡啶酮，其中当 n=1 时，R=F、Br、I；当 n=2 时，R=F、Cl、Br、I，饱和直链烷基，氧代饱和直链烷基、卤代饱和直链烷基。该化合物可以 2-氨基-5-甲基吡啶作为初始原料，在加入强酸的极性溶剂中，重氮化剂进行重氮化等反应，最终生产得到式(I)的吡啶酮化合物。所述的强酸是无机酸或有机酸如盐酸、硫酸、冰醋酸。本发明的吡啶酮化合物抗纤维化作用强，具有广泛的器官适应性。其合成方法采用市场上易得且稳定的起始原料，反应过程简单易控，适合于工业规模生产。



(I)

ISSN 1008-4274

1. 抗纤维化吡啶酮化合物，其特征在于具有如式 (I) 结构；

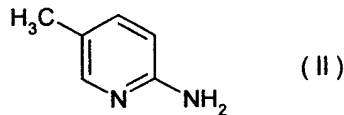


其中当  $n=1$  时， $R=F$ 、 $Br$ 、 $I$ ；

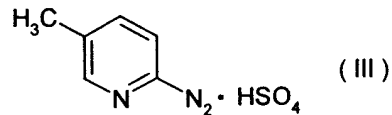
当  $n=2$  时， $R=F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ ，饱和直链烃基，氧代饱和直链烃基、卤代饱和直链烃基； $R$  取代基在苯环上的位置具有邻位、间位或对位。

2. 一种生产权利要求 1 所述的抗纤维化吡啶酮化合物的方法，其特征在于由下列步骤组成：

(1) 采用 (II) 式的 2-氨基-5-甲基吡啶作为初始原料；在硫酸中，以亚硝酸钠作为重氮化剂，将式 (II) 的化合物进行重氮化反应；



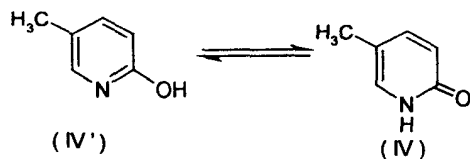
得到 (III) 式的 2-重氮基-5-甲基吡啶式硫酸盐：



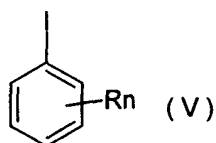
(2) (III) 式的 2-重氮基-5-甲基吡啶硫酸盐经水解生成 (IV') 式的 2-羟基-5-甲基吡啶；

(3) (IV') 式的 2-羟基-5-甲基吡啶经互变异构反应生成 (IV) 式的

5-甲基-2 (1H) 吡啶酮如下:



(4) (IV) 式的 5-甲基-2 (1H) 吡啶酮溶液中加入 (V) 式的碘苯进行亲核取代反应;



生成产品即式 (I) 所示的吡啶酮化合物。

3、根据权利要求 2 所述的生产抗纤维化吡啶酮化合物的方法，其特征在于：所述的重氮化反应温度范围控制在 $-20^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ ；所述的水解及互变异构反应温度范围控制在 $50^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ ；水解及互变异构反应的终点，采用碱中和反应液后采用萃取、吸附或冷析，得到 (III) 式的 5-甲基-2 (1H) 吡啶酮结晶。

4、根据权利要求 3 所述的生产抗纤维化吡啶酮化合物的方法，其特征在于重氮化反应温度范围在 $-10^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$ 。

5、根据权利要求 3 所述的生产抗纤维化吡啶酮化合物的方法，其特征在于水解及互变异构反应温度范围控制在 $90^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

6、一种抗纤维化的药物组合物，含有权利要求 1 所述的化合物以及药学上可用的辅料。

## 抗纤维化吡啶酮化合物及其生产工艺方法

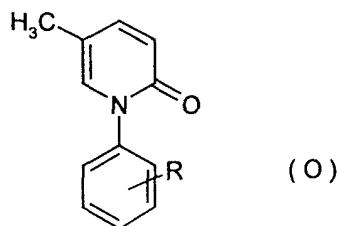
## 技术领域

本发明涉及治疗纤维化疾病的化学合成化合物及其生产工艺方法，尤其涉及治疗纤维化疾病的吡啶酮类化合物的合成及合成工艺方法改进。

## 技术背景

纤维化疾病如肾纤维化、肝硬化、心肌纤维化等是一类严重危害人类生命健康的重要疾病，随着全球工业化以及人们生活，饮食方式的改变，纤维化疾病的发病率正逐渐增加，相应地，国内外许多学者针对纤维化发病环节，从化学化合物、天然化合物、生物制剂、基因治疗等不同领域进行了大量抗纤维化化合物的研究。到目前为止，已发现吡啶酮类化合物是一类有效的抗纤维化化合物。

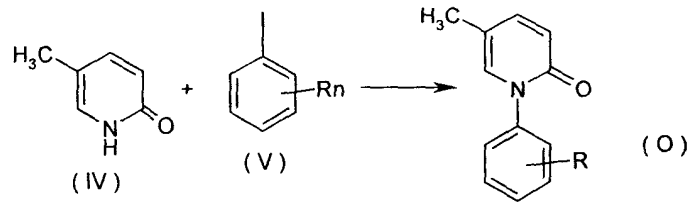
美国专利 US3839346, US4052509A 公开了吡啶酮类化合物，其结构是可用式 (O) 的通式表示的 1-单取代苯基-5-甲基-2 (1H) 吡啶酮。



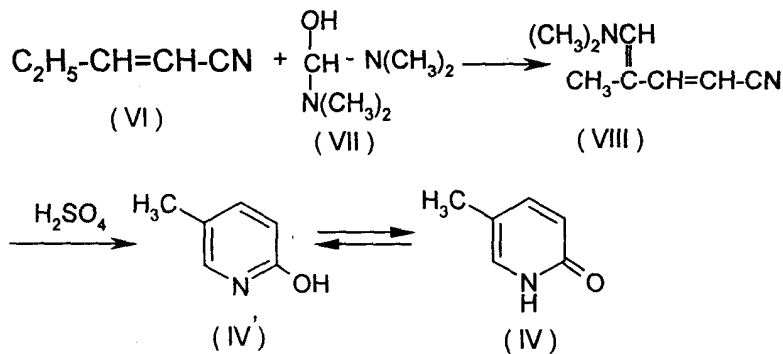
其中，取代基 R 数目为 0 或 1，R 取代基的种类代表硝基、氯原子、烷基、甲氧基；此类吡啶酮具有抗炎、解热、降低血清尿酸水平、止痛等。

此外，美国专利 (US3839346) 公开了一种工艺方法，是以 (IV) 式的 5-甲基-2 (1H) 吡啶酮为原料，与 (V) 式的单取代基碘苯，进行反应而生成 (O)

式的 1-苯系取代基-5-甲基-2 (1H) 吡啶酮类化合物，反应过程如下：

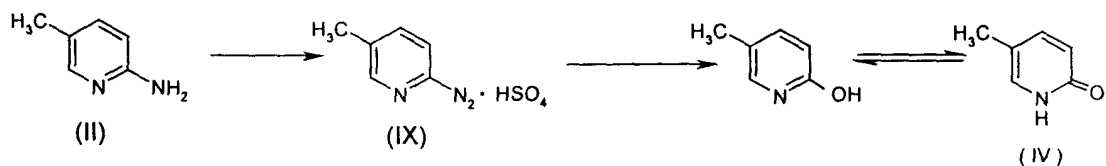


中国专利 (1086514A) 公开了一种制备式 (IV) 的方法是以 (IV) 式的 1-腈基-1-丁烯与 (VII) 式的 1,1-双二甲基胺甲醚作为起始原料，反应生成 (VIII) 式的 1-二甲基胺-2-甲基-4-腈基-1,3-丁二烯的中间体，在强酸条件下再进行环化，生成 (IV') 式及 (IV) 式的所需化合物，反应过程如下：



上述方法虽然对以前的一些方法又作了进一步改进，但仍然存在 (VI) 式的化合物不稳定，易发生聚合，(VII) 式的化合物不易获得的缺点。

另一方面，ORGANIC SYNTHESSES Vol.78, 51 公开了从化合物 (II) 制备化合物 (IV) 的方法

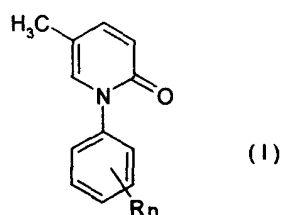


## 发明内容

针对现有技术的上述缺点，本发明的技术解决方案之一，是要提供一类抗

纤维化作用强，且具有广泛的器官适用性的抗纤维化吡啶酮化合物；本发明的技术解决方案之二，是提供一种采用市场上易得、且分子稳定的起始原料生产抗纤维化吡啶酮化合物的工艺方法。

本发明提供的抗纤维化吡啶酮化合物，具有如式（I）的分子结构。

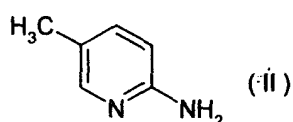


当  $n=1$  时，所述的取代基 R 表示 F、Br、I。

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

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。

所述的工艺方法采用（II）式的 2-氨基-5-甲基吡啶作为初始原料。

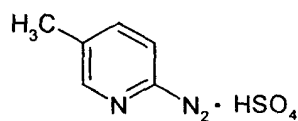


在加入强酸的极性溶剂中，重氮化剂进行重氮化等反应，最终生产得到式（I）的吡啶酮化合物。

所述的强酸是无机酸或有机酸如盐酸、硫酸、冰醋酸，其中优先硫酸；所述的重氮化剂是亚硝酸盐、重氮烷如亚硝酸钠、重氮烷，其中优先亚硝酸钠，所述的极性溶剂是冰醋酸或水，其中优先水。

其中的反应步骤及相应的中间产物依次是：

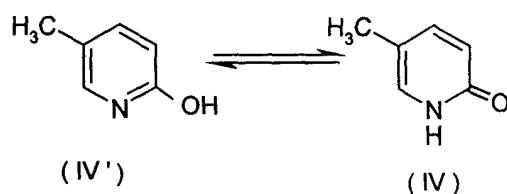
a. 重氮化反应生成 (IX) 式的 2-重氮基-5-甲基吡啶硫酸盐。



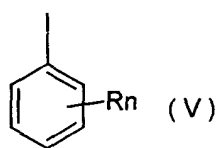
(IX)

b. (IX) 式的 2-重氮基-5-甲基吡啶硫酸盐经水解反应生成 (IV') 式的 2-羟基-5-甲基吡啶。

c. (IV') 式的 2-羟基-5-甲基吡啶经互变异构反应生成 (IV) 式的 5-甲基-2(1H)吡啶酮如下:



d. (IV) 式的 5-甲基-2(1H)吡啶酮溶液中加入 (V) 式的取代碘苯进行亲核取代反应 (Ullmann 反应)。



生成产品即所需式 (I) 的 1-取代苯基-5-甲基-2(1H)吡啶酮化合物。

所述的重氮化反应温度范围控制在 $-20^{\circ}\text{C}$ ~ $30^{\circ}\text{C}$ , 优先 $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $10^{\circ}\text{C}$ ; 所述的水解及互变异构温度控制在 $50^{\circ}\text{C}$ ~ $150^{\circ}\text{C}$ , 优先 $90^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ ; 水解及互变异构反应的终点, 采用碱如 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 中和反应液后采用萃取、吸附或冷析, 得到 (III) 式的 5-甲基-2(1H)吡啶酮结晶。

本发明提供的化合物具有抗纤维化的作用。

本发明提供的化合物及生产工艺方法具有如下优点：

本发明的化合物即式(I)的1-取代苯基-5-甲基-2(1H)吡啶酮，由于采用了多种/多个合适的基团在苯环上取代，使该系列化合物具有更广的适应性，更好的疗效，本发明公开的生产工艺方法，起始原料分子结构稳定，储藏运输方便，在中国市场上易得，反应过程简单易控，更适合于工业规模的生产。

## 具体实施例

实施例1，

式(I)的1-取代苯基-5-甲基-2(1H)吡啶酮中， $n=1$ ， $R=Br$ ，如：

1-(2-溴苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮；

1-(3-溴苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮；

1-(4-溴苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮。

实施例2，

式(I)的1-取代苯基-5-甲基-2(1H)吡啶酮中， $n=2$ ， $R=Br$ 或 $Cl$ ，如：

1-(2,3-二溴苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(2,4-二溴苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(2,5-二溴苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(2,6-二溴苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(3,4-二溴苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(3,5-二溴苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮



1 - (2,4-二氯苯基) - 5 - 甲基 - 2 - (1H) 吡啶酮

1 - (2,5-二氯苯基) - 5 - 甲基 - 2 - (1H) 吡啶酮

1 - (2,6-二氯苯基) - 5 - 甲基 - 2 - (1H) 吡啶酮

1 - (3,5-二氯苯基) - 5 - 甲基 - 2 - (1H) 吡啶酮

实施例 3,

式(I)的 1 - 取代苯基 - 5 - 甲基 - 2 (1H) 吡啶酮中,  $n=1$ ,  $R =$  三氟甲基,

如:

1 - (2-三氟甲基苯基) - 5 - 甲基 - 2 - (1H) 吡啶酮

1 - (4-三氟甲基苯基) - 5 - 甲基 - 2 - (1H) 吡啶酮

实施例 4,

式(I)的 1 - 取代苯基 - 5 - 甲基 - 2 (1H) 吡啶酮中,  $n=1$ ,  $R =$  三氟甲基,

如:

1 - (2,3-三氟甲基苯基) - 5 - 甲基 - 2 - (1H) 吡啶酮

1 - (2,4-三氟甲基苯基) - 5 - 甲基 - 2 - (1H) 吡啶酮

1 - (2,5-三氟甲基苯基) - 5 - 甲基 - 2 - (1H) 吡啶酮

1 - (2,6-三氟甲基苯基) - 5 - 甲基 - 2 - (1H) 吡啶酮

1 - (3,4-三氟甲基苯基) - 5 - 甲基 - 2 - (1H) 吡啶酮

1 - (2,5-三氟甲基苯基) - 5 - 甲基 - 2 - (1H) 吡啶酮

实施例 5,

式(I)的 1 - 取代苯基 - 5 - 甲基 - 2 (1H) 吡啶酮中,  $n=1$ ,  $R =$  甲基, 如:

1 - (2-甲基苯基) - 5 - 甲基 - 2 - (1H) 吡啶酮

1 - (3-甲基苯基) - 5 - 甲基 - 2 - (1H) 吡啶酮

## 实施例 6,

式(I)的 1-取代苯基-5-甲基-2-(1H)吡啶酮中,  $n=1$ , R=甲基, 如:

1-(2,3-二甲基苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(2,4-二甲基苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(2,5-二甲基苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(2,5-二甲基苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

## 实施例 7,

式(I)的 1-取代苯基-5-甲基-2-(1H)吡啶酮中,  $n=1$ , R=甲氧基, 如

1-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(3-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

## 实施例 8,

式(I)的 1-取代苯基-5-甲基-2-(1H)吡啶酮中,  $n=2$ , R=甲氧基, 如

1-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(2,4-二甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(2,5-二甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

1-(3,5-二甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮

## 实施例 9,

取 10g(0.1mol) (II)式的 2-氨基-5-甲基吡啶, 加入 17ml  $H_2O$  和 17ml 浓  $H_2SO_4$

组成的溶液,用冰盐浴冷却至 10℃以下,搅拌滴加 17.2g(0.25mol/l)NaNO<sub>2</sub> 与 30mlH<sub>2</sub>O 混合组成的溶液,控制反应温度在 0℃--5℃,加毕,继续反应至完全,加入 80ml 水,回流约 15min,冷却;搅拌下加入无水 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,使反应液呈现中性,蒸干溶液,残渣用乙醇回流提取,活性炭脱色蒸去乙醇得到(IV)式的 5-甲基-2(1H)吡啶酮溶液,溶液中加入(V)式的取代基-碘苯进行亲核取代反应,生成所需产品即式(I)的 1-多取代基-5-甲基-2(1H)吡啶酮化合物。