

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 200**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2010 E 10780057 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2474533**

54 Título: **Preparación de compuestos de tipo 1-(bencilo sustituido)-5-trifluorometil-2-(1H)piridona, sales de estos y sus aplicaciones**

30 Prioridad:

25.05.2009 CN 200910043502

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.05.2015

73 Titular/es:

**CENTRAL SOUTH UNIVERSITY (100.0%)
172 Tongzipo Road Changsha
Hunan 410013, CN**

72 Inventor/es:

**HU, GAOYUN;
TAO, LIJIAN y
CHEN, JUN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 536 200 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación de compuestos de tipo 1-(bencilo sustituido)-5-trifluorometil-2-(1H)piridona, sales de estos y sus aplicaciones

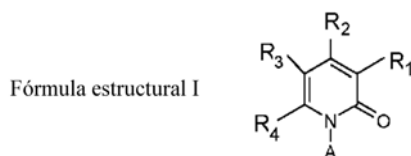
CAMPO TÉCNICO

- 5 La invención se refiere a compuestos de tipo 1-(bencilo sustituido)-5-trifluorometil-2-(1H)piridona, métodos de preparación y aplicaciones médicas de estos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La fibrosis se produce en varios órganos o tejidos, causa la reducción de las células parenquimatosas y un incremento de los tejidos conjuntivos fibrosos a la vez que, a la larga, provoca daño de las estructuras tisulares, disfunción o incluso insuficiencia orgánica. El mecanismo, métodos diagnósticos y medidas de prevención para la fibrosis de los órganos o tejidos se han estudiado ampliamente. En la técnica anterior, se ha logrado un avance considerable en algunos aspectos, pero algunos problemas clave aún se mantienen sin resolver.

Las patentes de los EE. UU. US3839346A, US4052509A y US4042699 describen 29 compuestos de tipo piridona que tienen una fórmula estructural I como la que se muestra a continuación

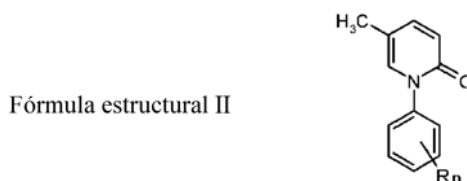


- 15 y divulgan funciones de los compuestos de tipo piridona para resistir la inflamación, aliviar la fiebre, reducir el nivel de ácido úrico sérico, mitigar el dolor o similares, donde la 5-metil-1-fenil-2(1H)piridona (Pirfenidona, PFD) tiene la mejor actividad y la toxicidad más baja.

- 20 La patente de los EE. UU. US5.310.562 divulga por primera vez en 1994 que la 5-metil-1-fenil-2(1H)piridona, Pirfenidona (PFD), tiene una actividad biológica contra la fibrosis; posteriormente las patentes de los EE. UU. US5.518.729 y US5.716.632 divulgan que la 2-(1H)piridona N-sustituida descrita por la fórmula estructural I y la 3-(1H)piridona N-sustituida tienen la misma función contra la fibrosis. Se especifican 44 compuestos, la mayoría de los cuales son compuestos conocidos derivados de la patente de los EE. UU. US4052509; y en los compuestos, R1, R2, R3 y R4 se definen como grupo metilo o grupo etilo.

- 25 Mediante experimentos *in vitro* y en animales, se ha demostrado que la Pirfenidona (PFD) es eficaz para prevenir la fibrosis. La Pirfenidona actúa para detener o incluso convertir la acumulación de ECM y prevenir o anular la fibrosis y la formación de cicatrices en los experimentos con animales con fibrosis renal y fibrosis pulmonar y en el tratamiento clínico de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (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): 5239-243 ; Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, *et al.* Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999,159 : 1061-1069).
- 30

El solicitante propone la patente china ZL02114190.8 y proporciona una clase de compuestos de tipo piridona mostrados en la fórmula estructural II.



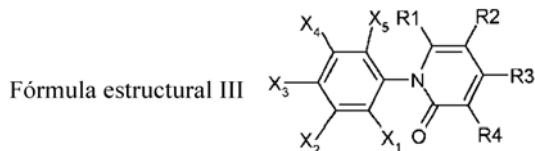
- 35 si n=1, el sustituyente R es F, Br o I;
si n=2, el sustituyente R es F, Cl, Br, I, grupo alquilo lineal saturado, grupo alquilo lineal saturado oxo-sustituido o grupo alquilo lineal saturado halo-sustituido.

El sustituyente R está en la posición orto, posición meta o posición para o similares de un anillo de benceno.

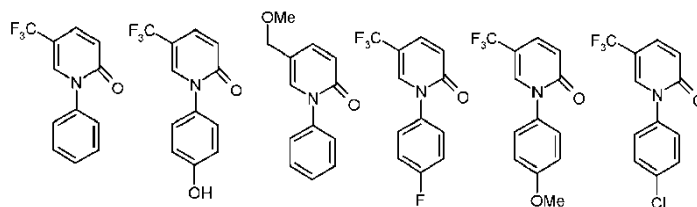
La Pirfenidona se introdujo en el mercado en Japón en 2008 con indicaciones para tratar la fibrosis pulmonar, sin

embargo, la Pirfenidona y sus derivados no tienen una potencia lo suficientemente alta. La dosis clínica de Pirfenidona alcanza los 2400 mg/día.

Las patentes WO2007053685 y WO2006122154 divulgan compuestos que actúan para inhibir la cinasa p38, aplicados para el tratamiento de enfermedades de tipo fibrosis y que figuran con la fórmula estructural III;



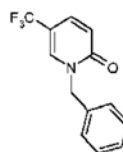
5 alquilo, alquilo sustituido, alqueno, haloalquilo, nitroalquilo, hidroxialquilo, alcoxilo, fenilo, fenilo sustituido, halógeno, hidroxilo, alcoxialquilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, etc; cada uno de los elementos X1-X5 son H, halógeno, grupo alcoxilo o grupo hidroxilo. El documento WO2007062167 también divulga compuestos que actúan para inhibir la cinasa p38 y aplicados para el tratamiento de diversas enfermedades de tipo fibrosis, donde algunas de las estructuras son como las que se muestran a continuación:



Se proporcionan algunos sustituyentes simples en los anillos bencénicos de los compuestos.

La patente china 200710034357 divulga algunos compuestos similares que tienen las estructuras anteriores con actividad contra la fibrosis y se muestra un compuesto con actividad contra la fibrosis con la fórmula estructural IV

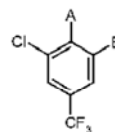
Fórmula estructural IV



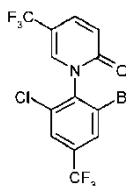
Estos compuestos se proporcionan con el TFM en la posición 5 del anillo de piridona, con ningún sustituyente en el anillo aromático del grupo fenilo, para superar de esta manera las desventajas de la acción inferior de la Pirfenidona.

La patente alemana DE4343528 presenta una clase de compuestos que actúan como insecticidas en la agricultura, con la fórmula estructural V como la que se muestra a continuación

Fórmula estructural V

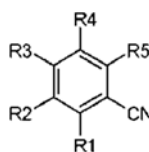


En la fórmula estructural V, A y B están sustituidos con varios anillos heterocíclicos, tales como un anillo de furano, imidazol, piridina y piridona; donde se incluye una clase de compuestos con la fórmula estructural VI.



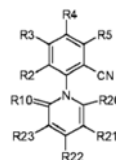
Las patentes europeas EP259048, EP367410 y EP398499 presentan una clase de compuestos que actúan como insecticidas en la agricultura, con la fórmula estructural VII como la que se muestra a continuación:

Fórmula estructural VII



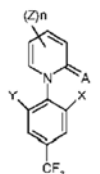
donde se incluye una clase de compuestos que tienen la fórmula estructural VIII, en la cual R₁ es piridona y R₁₀ es O o S.

Fórmula estructural VIII



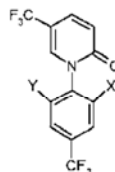
- 5 La patente europea EP216541 presenta una clase de compuestos que actúan como insecticidas en la agricultura, con la fórmula estructural IX como la que se muestra a continuación:

Fórmula estructural IX



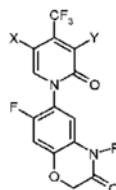
donde se incluye una clase de compuestos con la fórmula estructural X.

Fórmula estructural X



- 10 La patente europea EP488220 presenta una clase de compuestos que actúan como insecticidas, con la fórmula estructural XI como la que se presenta a continuación:

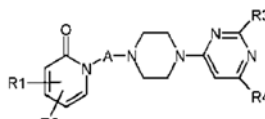
Fórmula estructural XI



- 15 En las estructuras de los compuestos mencionados anteriormente, el anillo de piridina y el anillo de benceno en la posición 1 del anillo de piridina tienen varios sustituyentes; no se ha señalado que los compuestos con estructuras complicadas actúen contra la fibrosis. Mientras tanto, un número mayor de átomos de flúor en la estructura dará como resultado una solubilidad lipídica de la molécula más acusada.

El documento DE102004027359 divulga una clase de compuestos capaces de ajustar el receptor de la dopamina 3 y que se aplican al tratamiento de la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia:

Fórmula estructural XII

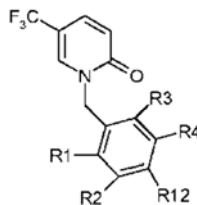


- 20 donde A es una cadena hidrocarbonada con 4-6 átomos de carbono, que tiene 1-2 grupos metílicos sustituidos en ella; o 1-2 átomos de carbono en la cadena carbonada están sustituidos con O, C=O, S y otros átomos; R₁ y R₂ son H, CN, NO₂, átomo de halógeno, OR⁵, NR⁶R⁷, (C(O)_NR⁶R⁷, O-C(O)_NR⁶R⁷; alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, etc.

COMPENDIO DE LA INVENCION

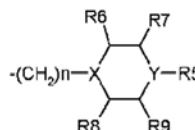
La invención proporciona compuestos de tipo 1-(bencilo sustituido)-5-trifluorometil-2-(1*H*)piridina que se muestran en la fórmula estructural XIII,

Fórmula estructural XIII



- 5 donde R1-R4, R12 se seleccionan entre H, NO₂, hidroxilo, amino, átomo de halógeno, alcoxilo C₁-C₆, NR¹⁰R¹¹, OR¹³, C(O)R¹⁴, O-C(O)R¹⁴, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y alqueno C₂-C₆; donde R1~R4, R12 no son simultáneamente H, R¹⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₆; donde en NR¹⁰R¹¹, OR¹³, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan entre H, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ esterificado, alcoxialquilo C₁-C₆ o la fórmula estructural XIV, y R¹⁰ y R¹¹ no son simultáneamente H; R¹³ se selecciona entre hidroxialquilo, alcoxialquilo.

la fórmula XIV es



- 10 donde R5 se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, y alqueno C₂-C₆; R6-R9 se seleccionan entre H, alcoxilo C₁-C₆, =O, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, y alqueno C₂-C₄; X se selecciona entre N y CH; Y se selecciona entre N, O y CH; y cuando Y es O, entonces R5 no está presente; y n es 1-6 y sales farmacéuticamente disponibles, que incluyen clorhidrato, sulfato, fosfato, perclorato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, formiato, acetato, propionato, butirato, maleato, succinato, trifluoroacetato, succinato, salicilato, DL-aspartato, D-aspartato, L-aspartato, DL-glutamato, D-glutamato, L-glutamato, glicerato, succinato, estearato, DL-tartrato, D-tartrato, L-tartrato, (+/-)-mandelato, (R)-(-)-mandelato, (S)-(+)-mandelato, citrato, mucato, maleato, malonato, benzoato, DL-malato, D-malato, L-malato, hemimalato, 1-adamantanoacetato, 1-adamantanocarboxilato, flavianato, sulfoacetato, (+/-)-lactato, L-(+)-lactato, D-(-)-lactato, pamoato, sal con ácido D-α-galacturónico, glicerato, sal con DL-cistina, sal con D-cistina, sal con L-cistina, sal con DL-homocistina, sal con D-homocistina, sal con L-homocistina, sal con DL-cisteína, sal con D-cisteína, sal con L-cisteína, (4S)-hidroxi-L-prolina, ciclopropano-1,1-dicarboxilato, 2,2-metilmalonato, sal con tirosina, sal con prolina, fumarato, 1-hidroxi-2-naftoato, fosfonoacetato, carbonato, bicarbonato, 3-fosfonopropionato, DL-piroglutamato, D-piroglutamato, L-piroglutamato, toluenosulfonato, bencenosulfonato, esilato, (+/-)-camsilato, naftalenosulfenosulfonato, 1R-(-)-camsilato, 1S-(+)-camsilato, 1,5-napadisilato, 1,2-etanodisulfonato, 1,3-propanodisulfonato, 3-(*N*-morfolino)propanosulfonato, bifeniilsulfonato, isetionato, 1-hidroxi-2-naftalenosulfenosulfonato, fosfato dihidrico, hidrogenofosfato de potasio, fosfato de dipotasio, fosfato de potasio, hidrogenofosfato de sodio, fosfato de disodio, fosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, fosfato de calcio, fosfato terciario de calcio, hexafluorofosfato, etenilfosfato, 2-carboxiletilfosfato y fenilfosfato.

- 30 Más preferentemente, uno de los elementos R1-R4 y R12 es NR¹⁰R¹¹ u OR¹³.

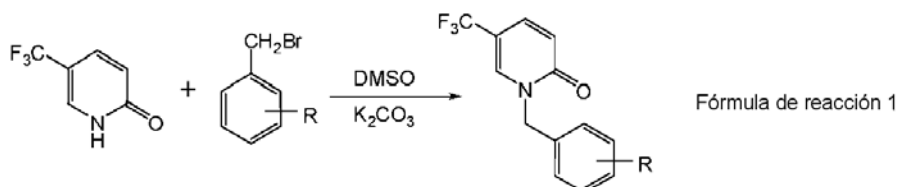
De acuerdo con las realizaciones de la invención, más preferentemente, otros son H si uno de los elementos R1~R4 y R12 es NR¹⁰R¹¹ u OR¹³.

De acuerdo con las realizaciones de la invención, se prefieren los siguientes compuestos:

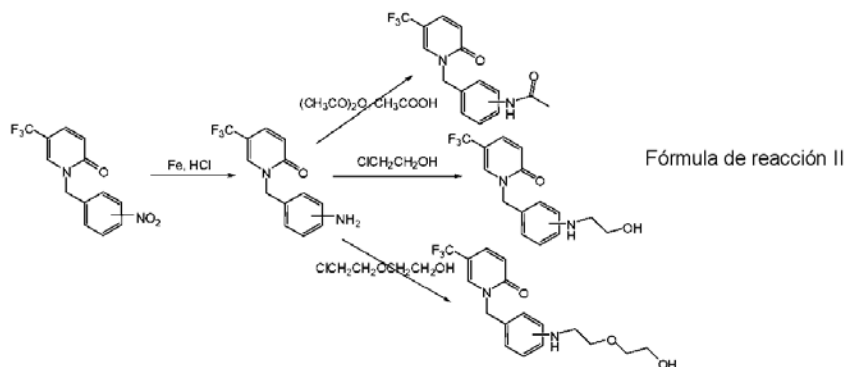
- 35 1-(4-nitrobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(4-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(4-((3-morfolinilpropil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(4-((3-piperidin-1-il)propil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 40 1-(4-((2-hidroxi-etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(4-((2-(piperidil-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(4-((2-morfolinilet)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(4-((2-(piperazin-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(4-((2-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 45 dihidroclorhidrato de 1-(4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(4-acetamidobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;

- 1-(2,6-diclorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
- 1-(4-fluorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
- 1-(2-nitrobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
- 5 1-(2-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
- 1-(3-clorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
- 1-(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
- 1-(2-fluorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
- 1-(2-(2-hidroxiethylamino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
- 1-(2-(2-(piperazin-1-il)etilaminof)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
- 10 1-(2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etilaminof)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
- 1-(2-acetamidobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
- 1-(2-(2-morfolinoetilamino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
- 1-(4-(2-(2-hidroxieto)etilamino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;

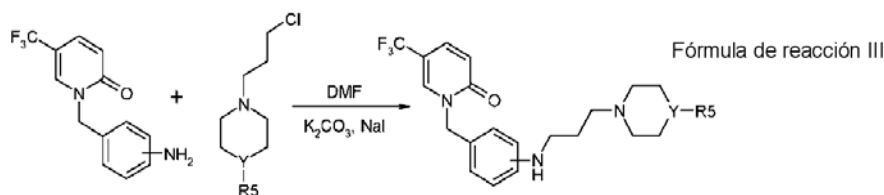
15 También se describe un método sintético para los compuestos enumerados anteriormente, que incluye: hacer reaccionar 5-trifluorometil-2(1H)piridona con bromuro de bencilo sustituido, con DMSO como disolvente, carbonato de potasio como agente de unión al ácido para preparar un compuesto con un fenilo sustituido simple, que se muestra en la fórmula de reacción I. La trifluorometilpiridona, producto de partida de la síntesis, es un material comercializado.



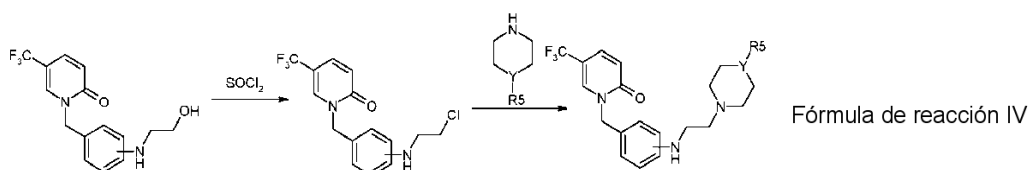
20 Para preparar un compuesto con un amino sustituido simple, tras la fórmula de reacción I para formar derivados sustituidos con nitro, se reduce el sustituyente de tipo nitro con hierro en polvo en presencia de ácido clorhídrico y se preparan los productos objetivo con diferentes compuestos, tal como se muestra en la fórmula de reacción II.



25 Se prepara un compuesto, en el cual el grupo amino está unido a un anillo heterocíclico a través de una cadena lateral alifática, e incluye los pasos de: preparar un compuesto sustituido con un amino; y a continuación hacerlo reaccionar con un compuesto heterocíclico con cadenas laterales de tipo haloalquilo, con DMF como disolvente, carbonato de potasio como agente de unión al ácido y yoduro de sodio como catalizador, como se muestra en la fórmula de reacción III.



30 O, el producto objetivo se prepara haciendo reaccionar el compuesto sustituido con hidroxietilamino preparado de acuerdo con la fórmula de reacción II con cloruro de tionilo para producir un compuesto sustituido con cloroetilamino; y a continuación se hace reaccionar con el compuesto heterocíclico, como se muestra en la fórmula de reacción IV.



El compuesto mencionado anteriormente se utiliza para preparar un medicamento de amplio espectro para la fibrosis.

5 En la invención, basándose en la técnica anterior, se introduce un grupo amino sustituido en el anillo de benceno de la posición 1 de la piridona; se introduce un grupo hidrófilo tal como un grupo hidroxilo y se introduce un anillo heterocíclico en el grupo amino mediante la cadena alquímica, para obtener de esta manera una nueva clase de compuestos de tipo piridona y sales de estos. La actividad de los compuestos se potencia en gran medida.

10 El solicitante ha observado que los compuestos producidos modificando el grupo fenilo con el grupo amino sustituido tienen efectos relativamente más elevados que los compuestos de tipo piridona convencionales basándose en la 1-fenil-5-trifluorometilpiridona; simultáneamente, los compuestos que incluyen anillos heterocíclicos se podrían transformar en diversas sales que son beneficiosas para su preparación en varias formulaciones líquidas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

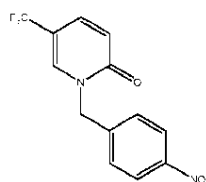
Figura 1: tinción HE para la patología renal de la realización 28 (x200)

Figura 2: tinción de Masson para la patología renal de la realización 28 (x200)

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Ejemplo 1

Preparación de 1-(4-nitrobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

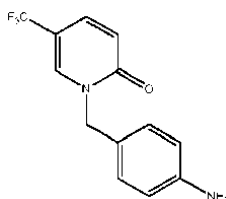


(Compuesto 1)

20 La preparación de 1-(4-nitrobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: añadir 8.2 g (0.050 mol) de 5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 100 mL de DMSO para su disolución; añadir 16.2 g (0.075 mol) de 1-(bromometil)-4-nitrobenceno, 11.0 g (0.080 mol) de carbonato de potasio y permitir que el sistema resultante reaccione a 85 °C durante 4 horas en agitación; tras la reacción, enfriar hasta 40 °C; añadir 100 mL de una solución de amoníaco al 12%; separar una gran cantidad del precipitado; filtrar; disolver el residuo del filtro con acetato de etilo; decolorar con carbón activo; filtrar; secar el filtrado con sulfato de sodio anhidro durante toda la noche; separar por filtración el sulfato de sodio; eliminar parte del disolvente para formar cristales; filtrar para obtener el producto 1-(4-nitrobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona. El producto es un sólido marrón de 11.4 g. p.f.: 121~123 °C; EI-MS (m/z):288[M]⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 5.240 (s, 2H, -CH₂-), 6.694~6.726 (d, 1H, J=9.6 Hz, Ar-H), 7.466~7.482 (d, 2H, J=4.8 Hz, Ar-H), 7.495 (s, 1H, Ar-H), 7.514~7.522 (d, 1H, J=2.4 Hz, Ar-H), 7.705 (s, 1H, Ar-H), 8.222~8.251 (d, 1H, J=8.7 Hz, Ar-H).

30 Ejemplo 2

Preparación de 1-(4-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

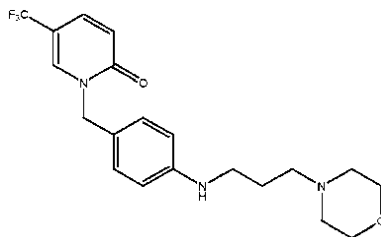


(Compuesto 2)

La preparación de 1-(4-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: calentar a reflujo 11.4 g (0.037 mol) de 1-(4-nitrobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona, 200 mL de etanol al 50% y 6.28 g (0.112 mol) de hierro en polvo reductor; añadir lentamente 0.42 mL (0.004 mol) de HCl concentrado gota a gota (añadir las gotas después de la dilución con 5 mL de etanol al 50%); refluir durante 4 horas con agitación; tras la reacción, regular el valor del pH hasta 10 con una solución con un 15% de KOH en etanol; filtrar; lavar los residuos del filtro con etanol al 95% (2*10 mL); extraer con acetato de etilo (50 mL*3) después de evaporar el etanol del filtrado; secar la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro durante toda la noche; filtrar y evaporar el filtrado para obtener el producto 1-(4-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona. El producto es un sólido en polvo marrón de 9.9 g. p.f.: 97~98 °C. ESI-MS(m/z): 291[M+Na]⁺. 1H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 4.255 (a, 2H, -NH₂), 5.023 (s, 2H, -CH₂-), 6.629~6.661 (d, 1H, J=5.9.6 Hz, Ar-H), 6.713~6.740 (d, 2H, J=8.1 Hz, Ar-H), 7.13~7.164 (d, 2H, J=8.1 Hz, Ar-H), 7.393~7.433 (dd, 1H, J=2.4 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.627 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 3

Preparación de 1-(4-((3-morfolinilpropil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona.

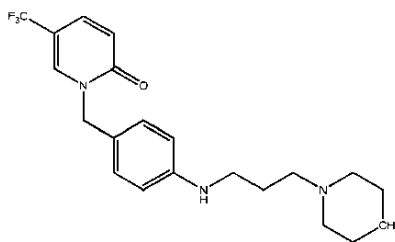


(Compuesto 3)

La preparación de 1-(4-((3-morfolinilpropil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de : añadir 20 mL de *N,N*-dimetilformamida para disolver 2.01 g (0.0075 mol) de 1-(4-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona; añadir 0.69 g (0.005 mol) de carbonato de potasio, 0.42 g (0.0025 mol) de 1-(3-cloro)propilmorfolina y una cantidad catalítica de yoduro de sodio y permitir que el sistema resultante reaccione a 130°C durante 48 horas con agitación; filtrar, evaporar el filtrado hasta sequedad; y separar los residuos por cromatografía con éter de petróleo y acetato de etilo en una proporción de 1:1 (2% de trietilamina) como eluyente para obtener un aceite amarillo de 0.5 g. ESI-MS(m/z): 396 [M+H]⁺; H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δppm: 1.662~1.750 (m, 2H, -CH₂-), 2.398~2.569 (m, 6H, -CH₂-), 3.103~3.143 (t, 2H, -CH₂-), 3.665~3.756 (t, 4H, -CH₂-), 4.780 (a, 1H, -NH-), 4.934 (s, 2H, -CH₂-), 6.438~.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).

Ejemplo 4

Preparación de 1-(4-(((3-piperidin-1-il)propil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona



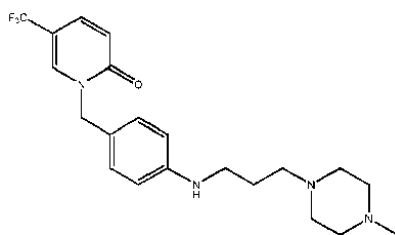
(Compuesto 4)

La preparación de 1-(4-((3-piperidin-1-yl)propil)amino)benzil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de:
 5 añadir 12 mL de acetonitrilo para disolver 1.28 g (0.0048 mol) de 1-(4-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona; añadir 1.10 g (0.008 mol) de carbonato de potasio, 0.64 g (0.004 mol) de 1-(3-cloro)propilpiperidina y una cantidad catalítica de yoduro de sodio y calentar el sistema resultante a reflujo durante 48 horas con agitación; filtrar, evaporar el filtrado hasta sequedad y separar los residuos por cromatografía con éter de petróleo y acetato de etilo en una proporción de 1:2 (1% de trietilamina) como eluyente para obtener 0.22 g blancuzcos. p.f.: 168~170 °C. ESI-MS(m/z): 394[+H]⁺. 1H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δppm: 1.582 (a, 2H, -CH₂-), 1.859~1.875 (m, 4H, -CH₂-), 2.009~2.071 (m, 4H, -CH₂-), 2.806~2.851 (t, 6H, -CH₂-), 3.247~3.286 (t, 2H, -CH₂-), 4.252 (a, 1H, -NH-), 5.002 (s, 2H, -CH₂-), 6.581~6.609 (d, 2H, J=8.4 Hz, Ar-H), 6.620~6.653 (d, 1H, J=9.9 Hz, Ar-H), 7.126~7.154 (d, 2H, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.385~7.424 (dd, 1H, J=2.1 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.553 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 5

Preparación de 1-(4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)benzil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

15



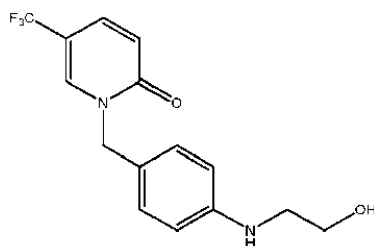
(Compuesto 5)

La preparación de 1-(4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)benzil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: añadir 3 mL de etanol para disolver 0.402 g (0.0015 mol) de 1-(4-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona; añadir 0.088 g (0.0005 mol) de 1-(3-cloropropil)-4-metilpiperazina y adicionar una cantidad catalítica de yoduro de potasio; llevar a cabo la reacción de microondas a 110 °C; después de la reacción, filtrar; evaporar el filtrado hasta sequedad y separar el residuo por cromatografía en columna con éter de petróleo y acetato de etilo en una proporción de 1:2 (1% de trietilamina) como eluyente para obtener un aceite amarillo de 0.13 g. ESI-MS(m/z): 409[M+H]⁺. 1H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δppm: 1.696~1.802 (m, 2H, -CH₂-), 2.264 (s, 3H, -CH₃), 2.427~2.470 (m, 10H, -CH₂-), 3.094~3.136 (t, 2H, -CH₂-), 4.936 (s, 2H, -CH₂-), 6.488~6.516 (d, 2H, J=8.4 Hz, Ar-H), 6.552~6.583 (d, 1H, J=9.3 Hz, Ar-H), 7.061~7.091 (d, 2H, J=9.0 Hz, Ar-H), 7.312~7.352 (dd, 1H, J=2.4 Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.551 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 6

Preparación de 1-(4-((2-hidroxietil)amino)benzil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

30

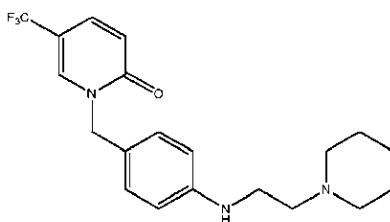


(Compuesto 6)

La preparación de 1-(4-((2-hidroxiethyl)amino)benzil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: añadir 100 mL de *n*-butanol para disolver 8.4 g (0.03 mol) de 1-(4-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona; añadir 4.1 g (0.03 mol) de carbonato de potasio y 5.6 g (0.06 mol) de cloroetanol y permitir que el sistema resultante reaccione a 130 °C durante 12 horas con agitación; filtrar; evaporar el filtrado hasta sequedad y separar el residuo por cromatográfica en columna con éter de petróleo y acetato de etilo en una proporción de 1:1 como eluyente para obtener un sólido blancuzco de 2.0 g. p.f.: 97~98 °C. ESI-MS(m/z): 335[M+Na]⁺. 1H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 3.293~3.28 (t, 2H, -CH₂-), 3.829~3.864 (t, 2H, -CH₂-), 5.015 (s, 2H, -CH₂-), 6.623~6.652 (d, 2H, J=8.7 Hz, Ar-H), 7.151~7.179 (d, 2H, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.383~7.424 (dd, 1H, J=2.7 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.446~7.4588 (dd, 1H, J=2.7 Hz, 8.1 Hz, Ar-H), 7.621 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 7

Preparación de 1-(4-((2-(piperidil-1-il)etil)amino)benzil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona



(Compuesto 7)

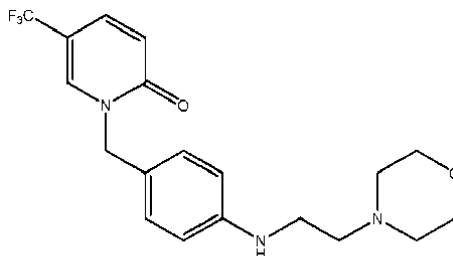
A Preparación de 1-(4-((2-cloroetil)amino)benzil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona. La preparación de 1-(4-((2-cloroetil)amino)benzil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 2.9 mmol de 1-(4-((2-hidroxiethyl)amino)benzil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 30 mL de diclorometano; añadir 0.22 mL de dicloruro sulfuroso Y 0.44 mL de trietilamina; permitir que el sistema resultante reaccione a temperatura ambiente durante 12 h con agitación y separar el residuo por cromatografía en columna con éter de petróleo y acetato de etilo en una proporción 3:1 como eluyente para obtener un sólido blanco de 0.24 g. EI-MS(m/z): 330[M]⁺. 1H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 3.485~3.525 (t, 2H, -CH₂-), 3.689~3.728 (t, 2H, -CH₂-), 4.181 (a, 1H, -NH-), 5.020 (s, 2H, -CH₂-), 6.612~6.656 (m, 3H, Ar-H), 7.167~7.195 (d, 2H, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.385~7.426 (dd, 1H, J=2.7 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.623 (s, 1H, Ar-H).

B Preparación de 1-(4-((2-(piperidil-1-il)etil)amino)benzil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

La preparación de 1-(4-((2-(piperidil-1-il)etil)amino)benzil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 0.24 g (0.7 mmol) de 1-(4-((2-cloroetil)amino)benzil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 30 mL de acetonitrilo; añadir 0.37 g (4.2 mmol) de piperidina; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 27 horas; filtrar; evaporar el filtrado hasta sequedad y separar por cromatografía en columna con acetato de etilo y metanol en una proporción de 10:1 como eluyente para obtener un sólido amarillo de 0.27 g. p.f.: 83.6~85.5 °C. EI-MS(m/z): 379[M]⁺. 1H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 1.672 (s, 2H, -CH₂-), 1.872 (s, 4H, -CH₂-), 2.817~3.112 (a, 6H, -CH₂-), 3.542 (s, 2H, -CH₂-), 5.012 (s, 2H, -CH₂-), 5.174 (a, 1H, -NH-), 6.618~6.649 (d, 1H, J=9.3 Hz, Ar-H), 6.698~6.726 (d, 2H, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.152~7.181 (d, 1H, J=8.7 Hz, Ar-H), 7.386~7.427 (dd, 1H, J=2.7 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.627 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 8

Preparación de 1-(4-((2-morfolinietil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona



(Compuesto 8)

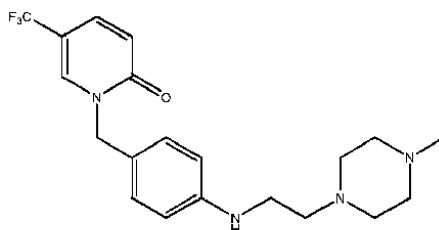
5

10

La preparación de 1-(4-((2-morfolinietil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 0.26 g (0.79 mmol) de 1-(4-((2-cloroetil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 30 mL de acetonitrilo; añadir 0.41 g (4.7 mmol) de morfolina; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 46 horas; filtrar; evaporar el filtrado hasta sequedad y separar por cromatográfica en columna con acetato de etilo y metanol en una proporción de 10:1 como eluyente para obtener un aceite marrón de 0.29 g. EI-MS(m/z): 381[M]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 2.471~2.484 (a, 4H, -CH₂-), 2.614~2.653 (t, 2H, -CH₂-), 3.142~3.181 (t, 2H, -CH₂-), 3.704~3.735 (t, 4H, -CH₂-), 4.439 (a, 1H, -NH-), 5.012 (s, 2H, -CH₂-), 6.597~6.650 (m, 3H, Ar-H), 7.150~7.178 (d, 2H, Ar-H), 7.137~7.417 (dd, 1H, J=2.7 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.620 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 9

15 Preparación de 1-(4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona



(Compuesto 9)

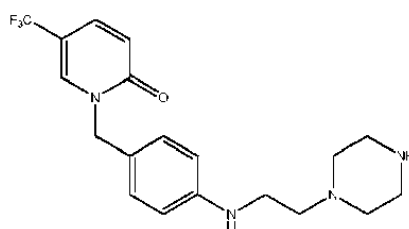
20

25

La preparación de 1-(4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 0.33 g (1.0 mmol) de 1-(4-((2-cloroetil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 30 mL de acetonitrilo; añadir 0.60 g (6.0 mmol) de N-metilpiperazina; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 38 horas; filtrar; evaporar el filtrado hasta sequedad y separar por cromatografía en columna con acetato de etilo y metanol en una proporción de 10:1 como eluyente para obtener un aceite marrón de 0.31 g. EI-MS(m/z): 394[M]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 2.314 (s, 3H, -CH₃), 2.512 (a, 8H, -CH₂-), 2.622~2.661 (t, 2H, -CH₂-), 3.152 (s, 2H, -CH₂-), 4.436 (a, 1H, -NH-), 5.011 (s, 2H, -CH₂-), 6.592~6.650 (t, 3H, Ar-H), 7.147~7.175 (d, 2H, Ar-H), 7.377~7.417 (dd, 1H, J=2.4 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.622 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 10

Preparación de 1-(4-((2-(piperazin-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

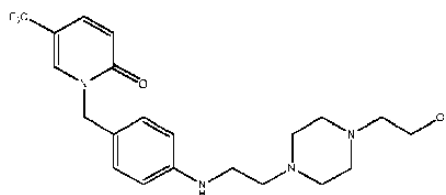


(Compuesto 10)

5 La preparación de 1-(4-((2-(piperazin-1-yl)etil)amino)encil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de:
 10 disolver 0.39 g (1.2 mmol) de 1-(4-((2-cloroetil)amino)encil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 30 mL de acetonitrilo; añadir 0.82 g (9.6 mmol) de piperazina; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 18 horas; filtrar; evaporar el filtrado hasta sequedad y separar por cromatográfica en columna con acetato de etilo y metanol en una proporción de 1:1 como eluyente para obtener un aceite incoloro de 0.37 g. EI-MS(m/z): 380 [M]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 2.445 (a, 4H, -CH₂-), 2.593~2.632 (t, 2H, -CH₂-), 2.855~2.915 (t, 4H, -CH₂-), 3.132~3.170 (t, 2H, -CH₂-), 4.438 (a, 1H, -NH-), 5.011 (s, 2H, -CH₂-), 6.595~6.650 (t, 3H, Ar-H), 7.147~7.175 (d, 2H, Ar-H), 7.377~7.417 (dd, 1H, J=2.4 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.625 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 11

Preparación de 1-(4-((2-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-yl)etil)amino)encil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

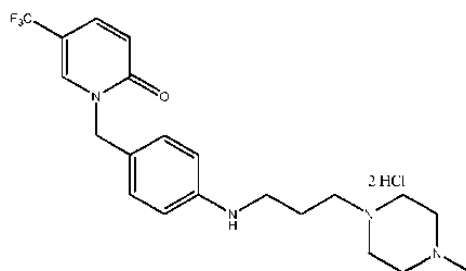


(Compuesto 11)

15 La preparación de 1-(4-((2-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-yl)etil)amino)encil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 0.83 g (2.5 mmol) de 1-(4-((2-cloroetil)amino)encil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona y 2.6 g (20 mmol) de hidroxietilpiperazina en 30 mL de acetonitrilo; añadir una cantidad de yoduro de sodio; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 29 horas; filtrar; evaporar el filtrado hasta sequedad y separar por cromatografía en columna con éter de petróleo y acetato de etilo en una proporción de 10:1 como eluyente para obtener un aceite amarillo de 0.60 g. EI-MS(m/z): 424[M]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 2.572~2.268 (m, 12H, -CH₂-), 3.151~3.150 (t, 2H, -CH₂-), 3.638~3.673 (t, 2H, -CH₂-), 5.011 (s, 2H, -CH₂-), 6.593~6.649 (t, 3H, Ar-H), 7.148~7.176 (d, 2H, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.377~7.418 (dd, 1H, J=2.7 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.620 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 12

25 Preparación del diclorhidrato de la 1-(4-((2-(4-metil)piperazin-1-yl)etil)amino)encil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

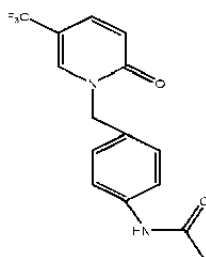


(Compuesto 12)

La preparación del diclorhidrato de la 1-(4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 0.12 g (1.1 mmol) de 1-(4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 20 mL de etanol; añadir 0.075 mL de ácido clorhídrico; mezclar con agitación para que la reacción tenga lugar durante 40 m; evaporar el disolvente hasta sequedad para obtener el diclorhidrato de la 1-(2-cloro-4-(((3-piperidin-1-il)propil)amino)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona que es un sólido amarillo de 0.09 g. EI-MS(m/z): 394[M]⁺. ¹H-RMN (D₂O) δppm: 2.961 (s, 3H, -CH₃), 3.182~3.236 (t, 2H, -CH₂-), 3.299 (s, 2H, -H), 3.389~3.438 (t, 2H, -CH₂-), 3.565 (a, 8H, -CH=), 5.216 (s, 2H, -CH₂-), 6.700~6.731 (d, 1H, Ar-H), 7.229~7.257 (d, 2H, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.340~7.368 (d, 2H, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.792~7.823 (d, 1H, J=9.3 Hz, Ar-H), 8.275 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 13

Preparación de 1-(4-acetamidobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

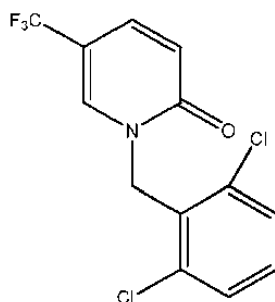


(Compuesto 13)

La preparación de 1-(4-acetamidobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 1.1mol de anhídrido acético y 0.268 g (1 mmol) de 1-(4-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 20 mL de ácido acético; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 2 horas; añadir 20 mL de agua y extraer con éter etílico (2x20 mL); lavar la fase orgánica con una solución de bicarbonato de sodio al 15% y secar la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro; filtrar; evaporar el filtrado y separar el residuo por cromatografía en columna con cloroformo y metanol en una proporción de 50:1 como eluyente para obtener un sólido blanco de 0.20 g. p.f.: 225.3~227.2 °C. ESI-MS(m/z): 333 [+Na]⁺. ¹H-RMN (DMSO) δppm: 3.513 (s, 3H, -CH₃), 5.098 (s, 2H, -CH₂-), 6.566~6.598 (d, 1H, J=9.6 Hz, Ar-H), 7.269~7.296 (d, 2H, J=8.1 Hz, Ar-H), 7.524~7.551 (d, 2H, J=8.1 Hz, Ar-H), 7.678~7.704 (d, 1H, J=8.4 Hz, Ar-H), 8.5124 (s, 1H, Ar-H), 10.009 (s, 1H, -NH).

Ejemplo 14

Preparación de 1-(2,6-diclorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

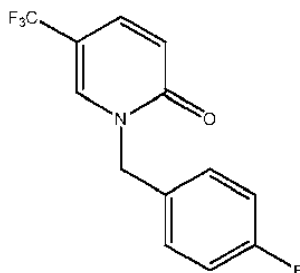


(Compuesto 14)

5 La preparación de 1-(2,6-diclorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 0.49 g (3.0 mmol) de 5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 30 mL de DMF; añadir 0.5 g (3.6 mmol) de carbonato de sodio y 0.88 g (4.5 mmol) 1,3-dicloro-2-(clorometil)benceno; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 3 horas; filtrar; evaporar el filtrado y separar el residuo por cromatografía en columna con éter de petróleo como eluyente para obtener el producto 1-(2,6-diclorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo claro de 0.72 g. p.f.: 74.0~76.0 °C. EI-MS(m/z): 321[M-1]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 5.442 (s, 2H, -CH₂-), 6.665~6.697 (d, 1H, J=9.6 Hz, Ar-H), 7.266 (1H, Ar-H), 7.318~7.431 (dd, 1H, J= 7.2 Hz, 9.3 Hz, Ar-H), 7.413~7.460 (m, 3H, Ar-H).

10 Ejemplo 15

Preparación de 1-(4-fluorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona



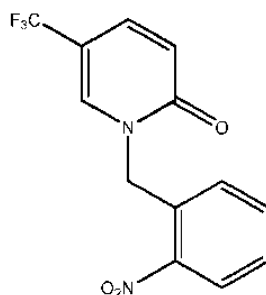
(Compuesto 15)

15 La preparación de 1-(4-fluorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 0.49 g (3.0 mmol) de 5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 30 mL de DMF; añadir 0.5 g (3.6 mmol) de carbonato de sodio y 0.85 g (4.5 mmol) de 1-(bromometil)-4-fluorobenceno; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 3 horas; filtrar; evaporar el filtrado y separar el residuo por cromatografía en columna con éter de petróleo como eluyente para obtener el producto 1-(4-fluorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona como un sólido blanco de 0.72 g. p.f.: 70.1~72.0 °C. ESI-MS(m/z): 294[M+Na]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 5.112 (s, 2H, -CH₂-), 6.658~6.690 (d, 1H, J=9.6 Hz, 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=2.7 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.649 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 16

Preparación de 1-(2-nitrobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

25

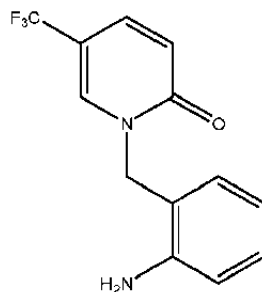


(Compuesto 16)

La preparación de 1-(2-nitrobenzyl)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 12.3 g (0.075 mol) de 5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 200 mL de DMF; añadir 16.6 g (0.12 mol) de carbonato de sodio y 24.5 g (0.113 mol) de 1-(bromometil)-2-nitrobenceno; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 4 horas; enfriar hasta 40 °C; añadir 40 mL de una solución de amoníaco al 15%; extraer con acetato de etilo (50 mLx3); decolorar con carbón activo; secar con sulfato de sodio anhidro; filtrar; evaporar el filtrado y separar el residuo por cromatografía en columna para obtener el producto 1-(2-nitrobenzyl)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona como un sólido blanco de 12.2 g. p.f.: 100.0~102.0 °C. EI-MS(m/z): 298[M]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 5.547 (s, 2H, -CH₂-), 6.698~6.730 (d, 1H, J=9.6 Hz, Ar-H), 7.179~7.204 (d, 1H, J=7.5 Hz, 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=1.5 Hz, 8.4 Hz, Ar-H).

Ejemplo 17

Preparación de 1-(2-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

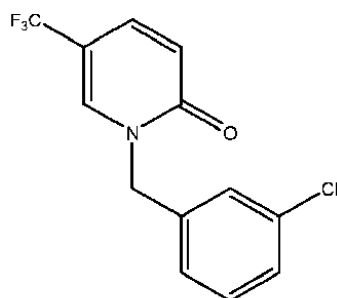


(Compuesto 17)

La preparación de 1-(2-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: calentar hasta reflujo 11.7 g (0.039 mol) de 1-(2-nitrobenzyl)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona, 400 mL de etanol al 50% y 6.6 g (0.118 mol) de hierro en polvo reductor; añadir lentamente 5 mL de HCl concentrado en etanol al 50% gota a gota; calentar a reflujo durante 2 horas con agitación; tras la reacción, enfriar hasta 50 °C; regular el pH hasta un valor de 8 con una solución de KOH en etanol al 15%; filtrar; extraer con acetato de etilo (100+100+50 mL) después de evaporar el etanol del filtrado hasta reducir el volumen a la mitad; secar la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro; filtrar y evaporar el filtrado hasta alcanzar un volumen de 20 mL para obtener el producto cristalino de 1-(2-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona. El producto es un sólido amarillo claro. p.f.: 83.4~85.3 °C. EI-MS(m/z): 268[M]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 5.098 (s, 2H, -CH₂-), 6.656~6.687 (d, 1H, J=9.3 Hz, Ar-H), 6.724~6.749 (d, 1H, J=7.5 Hz, Ar-H), 6.770~6.795 (d, 1H, J=7.5 Hz, Ar-H), 7.164~7.208 (m, 2H, Ar-H), 7.431~7.472 (dd, 1H, J=2.7 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.755 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 18

Preparación de 1-(3-clorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

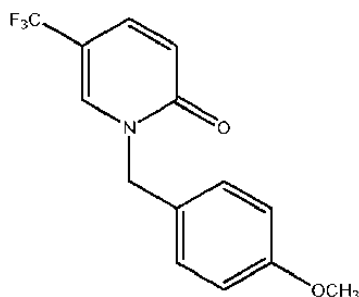


(Compuesto 18)

- 5 La preparación de 1-(3-clorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 0.49 g (3.0 mmol) de 5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 20 mL de DMF; añadir 0.66 g (4.8 mmol) de carbonato de sodio y 0.93 g (4.5 mmol) de 1-(bromometil)-3-clorobenceno; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 3 horas; añadir 40 mL de una solución de amoníaco al 15%; extraer con acetato de etilo (30+20+20 mL); secar con sulfato de sodio anhidro; filtrar; evaporar el filtrado y separar el residuo mediante cromatografía en columna con éter de petróleo y acetato de etilo con una proporción de 6:1 como eluyente para obtener el producto 1-(3-clorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona como un aceite incoloro de 0.70 g. EI-MS (m/z): 287[M]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 5.098 (s, 2H, -CH₂-), 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=2.4 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.650 (s, 1H, Ar-H).
- 10

Ejemplo 19

- 15 Preparación de 1-(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

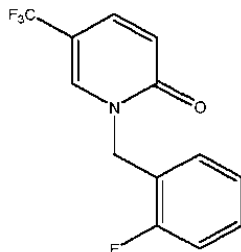


(Compuesto 19)

- 20 La preparación de 1-(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 0.50 g (3.0 mmol) de 5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 20 mL de DMF; añadir 0.66 g (4.8 mmol) de carbonato de sodio y 0.91 g (4.5 mmol) de 1-(bromometil)-4-metoxibenceno; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 3 horas; añadir 40 mL de una solución de amoníaco al 15%; extraer con acetato de etilo (30+20+20 mL); secar con sulfato de sodio anhidro; filtrar; evaporar el filtrado y separar el residuo por cromatografía en columna con éter de petróleo y acetato de etilo en una proporción de 8:1 como eluyente para obtener el producto 1-(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona como un sólido blanco de 0.79g. p.f.: 84.2~86.1 °C. EI-MS(m/z): 283[M]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δppm: 3.806 (s, 3H, -CH₃), 5.077 (s, 2H, -CH₂-), 6.638~6.670 (d, 1H, J=9.6 Hz, Ar-H), 6.885~6.891 (d, 1H, J= 1.8 Hz, Ar-H), .907~6.914 (d, 1H, J=2.1 Hz, Ar-H), 7.259~7.287 (m, 3H, Ar-H), 7.398~7.439 (dd, 1H, J =2.7 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.633 (s, 1H, Ar-H).
- 25

Ejemplo 20

Preparación de 1-(2-fluorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

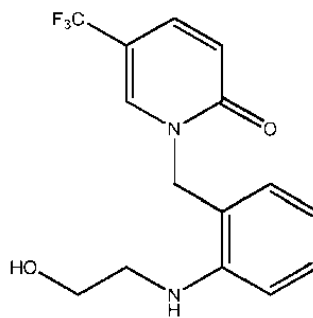


(Compuesto 20)

5 La preparación de 1-(3-clorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 0.49 g (3.0 mmol) de 5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 20 mL de DMF; añadir 0.66 g (4.8 mmol) de carbonato de sodio y 0.85 g (4.5 mmol) de 1-(bromometil)-2-fluorobenceno; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 3 horas; añadir 40 mL de una solución de amoníaco al 15%; extraer con acetato de etilo (30+20+20 mL); secar con sulfato de sodio anhidro; filtrar; evaporar el filtrado y separar el residuo por cromatografía en columna con éter de petróleo y acetato de etilo en una proporción de 6:1 como eluyente para obtener el producto 1-(2-fluorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona como un aceite incoloro de 0.65 g. EI-MS(m/z): 271[M]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δppm: 5.176 (s, 2H, -CH₂-), 6.623~6.655 (d, 1H, J=9.6 Hz, 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).

Ejemplo 21

Preparación de 1-(2-(2-hidroxietilamino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

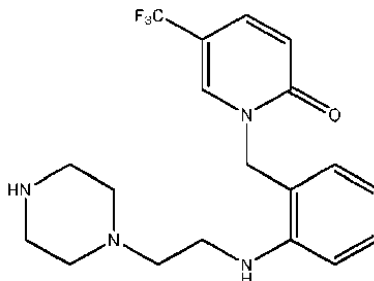


(Compuesto 21)

20 La preparación de 1-(2-(2-hidroxietilamino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: añadir 100 mL de *n*-butanol para disolver 9.0 g (0.034 mol) de 1-(2-amino-bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona; añadir 4.69 g (0.034 mol) de carbonato de potasio y 4.1 g (0.05 mol) de cloroetanol y permitir que el sistema resultante reaccione a 130 °C durante 18 horas con agitación; filtrar; evaporar el filtrado hasta sequedad y separar el residuo por cromatografía en columna con éter de petróleo y acetato de etilo en una proporción de 5:1 como eluyente para obtener 1-(2-(2-hidroxietilamino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona como un sólido blanco de 0.5 g. p.f.: 114.0~115.0 °C. EI-MS(m/z): 312[M]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δppm: 2.822 (s, 1H, -OH), 3.228~3.261 (t, 2H, -CH₂-), 3.878 (s, 2H, -CH₂-), 5.109 (s, 2H, -CH₂-), 5.843 (a, 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=2.7 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.802 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 22

Preparación de 1-(2-(2-(piperazin-1-il)etilaminof)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona



(Compuesto 22)

5 **A** Preparación de 1-(2-((2-cloroetil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona. La preparación de 1-(2-((2-cloroetil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 2.2 g de 1-(2-((2-hidroxi)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 40 mL de diclorometano; añadir 1.7 g de dicloruro sulfuroso y 1.2 g de trietilamina; permitir que el sistema resultante reaccione a temperatura ambiente durante 10

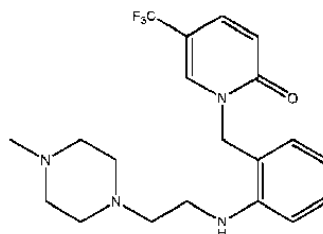
10 p.f.: 93.5~95.0 °C. EI-MS(m/z): 330[M]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δppm: 3.483~3.543 (t, 2H, -CH₂-), 3.628~3.672 (t, 2H, -CH₂-), 5.089 (s, 2H, -CH₂-), 5.737~5.753 (1H, -NH-), 6.618~6.757 (m, 3H, Ar-H), 7.206~7.235 (dd, 1H, J=1.2 Hz, 7.5 Hz, Ar-H), 7.250~7.307 (dd, 1H, J=8.1 Hz, 9.0 Hz, Ar-H), 7.732 (s, 1H, Ar-H).

15 **B** Preparación de 1-(2-(2-(piperazin-1-il)etilaminof)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona. La preparación de 1-(2-(2-(piperazin-1-il)etilaminof)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 0.33 g (1 mmol) de 1-(2-((2-cloroetil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 20 mL de acetonitrilo; añadir 0.53 g (6 mmol) de piperazina anhidra y una cantidad catalítica de yoduro de sodio; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 20 horas; filtrar; evaporar el filtrado hasta sequedad y separar por cromatografía en columna con metanol para obtener un aceite amarillo de 0.26 g. EI-MS(m/z): 380[M]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δppm:

20 2.434 (s, 4H, -CH₂-), 2.575~2.615 (t, 2H, -CH₂-), 2.839~2.853 (d, 4H, -CH₂-), 3.181~3.200 (d, 2H, -CH₂-), 5.153 (s, 2H, -CH₂-), 5.275 (s, 1H, -NH-), 6.636~6.740 (m, 3H, Ar-H), 7.150~7.174 (d, 1H, J=7.2 Hz, Ar-H), 7.283~7.309 (m, 1H, Ar-H), 7.426~7.458 (d, 1H, J=9.6 Hz, Ar-H), 7.632 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 23

25 Preparación de 1-(2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona



(Compuesto 23)

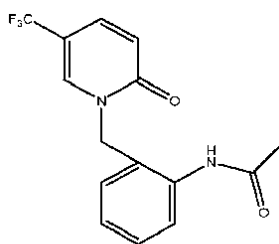
30 La preparación de 1-(2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 0.33 g (1 mmol) de 1-(2-((2-cloroetil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 20 mL de

5 acetonitrilo; añadir 0.55 g (5 mmol) de 1-metilpiperazina y una cantidad catalítica de yoduro de sodio; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 20 horas; filtrar; evaporar el filtrado hasta sequedad y separar por cromatografía en columna con acetato de etilo (2% de trietilamina) para obtener el producto 1-(2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino)encil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona como un aceite amarillo de 0.28 g. ESI-MS(*m/z*): 395[M+H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δppm: 2.308 (s, 3H, -CH₃), 2.526 (a, 8H, -CH₂-), 2.603~2.645 (t, 2H, -CH₂-), 3.159~3.216 (m, 2H, -CH₂-), 5.059 (s, 2H, -CH₂-), 5.148 (s, 1H, -NH-), 6.364~6.742 (m, 3H, Ar-H), 7.157~7.175 (d, 1H, *J*=7.2 Hz, Ar-H), 7.284~7.301 (1H, Ar-H), 7.423~7.462 (dd, 1H, *J*=2.4 Hz, 9.3 Hz, Ar-H), 7.631 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 24

Preparación de 1-(2-acetamidobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona

10



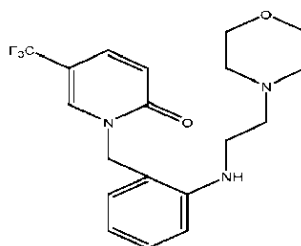
(Compuesto 24)

15 La preparación de 1-(2-acetamidobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona incluye los pasos de: disolver 1.1 mol de anhídrido acético y 0.32 g (1 mmol) de 1-(2-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona en 20 mL de ácido acético; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 2 horas; añadir 20 mL de agua y extraer con éter etílico (2*20 mL); lavar la fase orgánica con una solución de bicarbonato de sodio al 15% y secar la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro; filtrar; evaporar el filtrado y separar el residuo por cromatografía en columna con éter de petróleo y acetato de etilo en una proporción de 3:1 como eluyente para obtener un sólido blanco de 0.20 g. p.f.: 183.0~185.0 °C. ESI-MS(*m/z*): 333[+Na]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 2.280 (s, 3H, -CH₃), 5.113 (s, 2H, -CH₂-), 6.703~6.735 (d, 1H, *J*=9.6 Hz, Ar-H), 7.114~7.163 (t, 1H, Ar-H), 7.338~7.424 (m, 2H, Ar-H), 7.16~7.53 (dd, 1H, *J*=2.4 Hz, 9.3 Hz, Ar-H), 7.904 (s, 1H, Ar-H), 8.143~8.170 (d, 1H, *J*=8.1 Hz, Ar-H), 9.975 (s, 1H, -NH-).

20

Ejemplo 25

Preparación de 1-(2-(2-morfolinoetilamino)encil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona



(Compuesto 25)

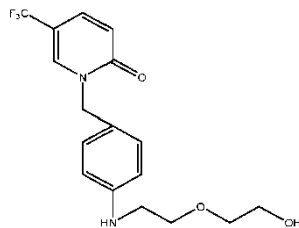
25

30 La preparación de 1-(2-(2-morfolinoetilamino)encil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona incluye los pasos de: disolver 0.26 g (0.79 mmol) de 1-(2-((2-cloroetil)amino)encil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona en 20 mL de acetonitrilo; añadir 1.0 g (11.5 mmol) de morfolino y una cantidad catalítica de yoduro de sodio; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 25 horas; filtrar; evaporar el filtrado hasta sequedad; disolver el residuo con acetato de etilo y lavar con agua; secar la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro y separar por cromatografía en columna con éter de petróleo y acetato de etilo en una proporción 1:1 como eluyente para obtener el producto 1-(2-(2-morfolinoetilamino)encil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona como 0.18 g blancuzcos. p.f.: 101.0~103.0 °C. EI-MS

(m/z): 381[M]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δppm: 2.472 (s, 4H, -CH₂-), 2.616 (s, 2H, -CH₂-), 3.201 (s, 2H, -CH₂-), 3.685 (s, 4H, -CH₂-), 5.071 (s, 2H, -CH₂-), 5.179 (s, 1H, -NH-), 6.633~6.746 (m, 3H, Ar-H), 7.163~7.187 (d, 1H, J=7.2 Hz, Ar-H), 7.285~7.311 (1H, Ar-H), 7.423~7.463 (dd, 1H, J=2.4 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.643 (s, 1H, Ar-H).

Ejemplo 26

5 Preparación de 1-(4-(2-(2-hidroxietoxi)etilamino)encil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona



- 10 La preparación de 1-(4-(2-(2-hidroxietoxi)etilamino)encil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona incluye los pasos de: disolver 1-(4-((2-cloroetil)amino)encil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona y 0.37 g (3 mmol) de cloroetoxietanol en 20 mL de butanol normal; añadir 0.28 g (2 mmol) de carbonato de potasio y una cantidad catalítica de yoduro de sodio; llevar a cabo la reacción a reflujo durante 28 horas; después de la reacción, filtrar; evaporar el filtrado hasta sequedad y separar por cromatografía en columna con éter de petróleo y acetato de etilo en una proporción de 2:1 como eluyente para obtener un producto oleoso amarillo de 0.22 g. EI-MS(m/z): 356[M]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 3.312~3.346 (t, 2H, -CH₂-), 3.589~3.619 (t, 2H, -CH₂-), 3.652~3.776 (t, 4H, -CH₂-), 5.019 (s, 2H, -CH₂-), 6.623~6.679 (t, 3H, Ar-H), 7.154~7.182 (d, 2H, Ar-H), 7.384 ~7.425 (dd, 1H, J=2.7 Hz, 9.6 Hz, Ar-H), 7.619 (s, 1H, Ar-H).

20 **Ejemplo 27** Prueba de inhibición de los compuestos a los mecanocitos NIH3T3

- Se utiliza un método MTT que comprende los pasos de: cultivar células en medio de cultivo DMEM que incluye un 5% de suero bovino y preparar las células en suspensiones celulares de 3*10⁴/mL; inocular una placa de 96 poros con 100 µL/poro; transferir nuevo medio de cultivo que incluye los compuestos con diferentes concentraciones, fluorofenidona y un 1% de suero bovino después de que se hayan adherido las células, donde se proporcionan tres poros repetidos para cada concentración; se añaden respectivamente 100 µL de solución MTT en cada poro después de 48 horas y 72 horas de la administración (se prepara el medio de cultivo en 5 mg/mL y se guarda en la oscuridad tras filtrarlo), se aspira la MTT después de 4 horas; se añaden 150 µL de DMSO, el cual es el líquido de disolución de MTT; después de 10 min y cuando la MTT esté completamente disuelta, se mide el valor de DO en un lector ELISA; se calculan los valores de Cl₅₀ de la fluorofenidona y se miden los compuestos de acuerdo a la relación de inhibición; se averigua el múltiplo de actividad de los compuestos medidos y la fluorofenidona de acuerdo con los valores de Cl₅₀ de la fluorofenidona y los compuestos medidos y se obtiene el valor de Cl₅₀ relativo de los compuestos medidos de acuerdo con el múltiplo y el valor de Cl₅₀ de la fluorofenidona en una cierta placa.

Actividad de inhibición de los compuestos medidos a los mecanocitos NIH3T3

Compuestos medidos	48 horas	Múltiplo	72 horas	Múltiplo
	Cl ₅₀ relativa (mM)		Cl ₅₀ relativa (mM)	
Fluorofenidona	4.43	-----	3.52	-----
Estructura IV	1.160	3.82	0.729	4.83
Compuesto 1	0.552	8.03	0.470	7.50
Compuesto 2	1,393	3.18	1.511	2.33
Compuesto 3	0.424	10.46	0.229	15.39
Compuesto 4	0.957	4.63	0.144	24.43
Compuesto 5	0.141	31.39	0.098	35.83

Compuestos medidos	48 horas		72 horas	
	Cl ₅₀ relativa (mM)	Múltiplo	Cl ₅₀ relativa (mM)	Múltiplo
Compuesto 6	1.011	4.38	0,638	5.51
Compuesto 7	4.179	1.06	0.340	10.36
Compuesto 8	0.367	12.07	0.229	15.36
Compuesto 9	0.181	24.53	0.120	29.38
Compuesto 11	0.526	8.42	0.131	26.88
Compuesto 13	0.128	34.55	0.068	52.14
Compuesto 14	0.346	12.81	0.182	19.29
Compuesto 15	1.078	4.11	1.093	3.22
Compuesto 16	1.035	4.28	1.032	3.41
Compuesto 17	1.808	2.45	1.271	2.77
Compuesto 18	1.457	3.04	1.349	2.61
Compuesto 19	0.301	14.72	0.384	9.16
Compuesto 20	0.273	16.25	0.393	8.95
Compuesto 21	0.664	6.67	0.587	6.00
Compuesto 22	0.168	26.31	0.291	12.10
Compuesto 25	0.368	12.04	0.264	13.33

Notas: múltiplo es el valor de Cl₅₀ de los compuestos respecto al valor de Cl₅₀ de la fluorofenidona

Ejemplo 28

Observación del efecto de tratamiento del compuesto 13 en un modelo de fibrosis renal con obstrucción ureteral unilateral en ratas

5 Materiales y métodos

1. Compuestos químicos experimentales

Se preparó el compuesto 13 de acuerdo con el método que se proporciona en la invención.

2. Animales experimentales

10 Se iluminaron nueve ratas SD macho de 188-213 g que provenían de Hunan Slac Laboratory Animals Co., Ltd, durante 12 horas cada día; Shanghai Slac Laboratory Animals Co., Ltd. proporcionó el alimento y el Departamento de Ciencias de Animales de Laboratorio de la Universidad Central de Sur proporcionó el agua.

3. Métodos experimentales

15 (1) **Aleatorización:** se dividieron las nueve ratas en tres grupos aleatoriamente, concretamente un grupo normal (n=3); un grupo modelo (n=3) y un grupo de tratamiento (n=3) tratado con 15 mg/kg del compuesto 13; tres ratas están en una madriguera; y los animales experimentales se alimentan adaptativamente durante dos días.

(2) **Modelización de la obstrucción ureteral unilateral:**

20 La modelización de la obstrucción ureteral unilateral comprende los pasos de: inyectar en la zona lumbar de cada rata hidrato de cloral al 10% según una pauta de 0.35 mL/100 g para la anestesia, fijar en una placa de fijación para ratas; humedecer la piel de la espalda con agua, estirar la piel; eliminar el pelo con tijeras quirúrgicas acodadas en una manera que se una próximamente a la piel; esterilizar un paño de manera convencional; realizar una incisión de 25 1.0 cm en una dirección longitudinal en una intersección de una posición 1.0 cm por debajo del margen costal izquierdo y próxima en 0.8 cm a la línea media de la columna vertebral; separar las sucesivas capas para exponer el riñón izquierdo y el uréter izquierdo; ligar el uréter izquierdo contra el polo inferior del riñón izquierdo con un hilo de 4.0 cm y otra porción 1.0 más abajo; aislar el uréter entre esos dos puntos; lavar la cavidad abdominal con una solución salina fisiológica con gentamicina y coser las capas sucesivas del espacio retroperitoneal y la piel de la

espalda después para que no haya derrame o hemorragia.

(3) **Intervención farmacológica:** Se lleva a cabo la administración intragástrica el día antes de la operación de modelización de acuerdo con una pauta de una vez al día durante 12 días; el método se detalla a continuación:

- 5 a) preparar una solución de CMCNa al 0.5% añadiendo una cantidad de solución salina fisiológica al 0.9% a polvo de CMCNa y preparar los siguientes grupos de compuestos químicos con una solución de CMCNa al 0.5% como disolvente.
- b) lavar el grupo normal con CMC-NA al 0.5% con 6 mL/kg.d una vez al día.
- c) lavar el grupo modelo con CMC-NA al 0.5% con 6 mL/kg.d una vez al día.
- 10 d) lavar el grupo de tratamiento tratado con el compuesto 13 con 15 mg/kg.d con CMC-NA al 0.5% con 6 mL/kg una vez al día.

(4) **Sacrificio de los animales y recogida de muestras**

15 Se inyecta en la zona lumbar de cada grupo de ratas hidrato de cloral al 10% (0.7-0.9 mL/100 g) el día 11.º después de la operación para una anestesia excesiva hasta el sacrificio, los tejidos renales del lateral de la obstrucción se fijan con formaldehído al 4%, se incluyen en parafina y se preparan en cortes de 4 mm para la tinción de HE y la tinción de Masson.

(5) **Patrón de evaluación por tinción de HE**

20 Los cortes de la tinción HE de los tejidos renales se observan sucesivamente en cinco campos de visión del túbulo-intersticio renal en el lateral izquierdo superior, lateral derecho superior, lateral izquierdo inferior, lateral derecho inferior y porción media mediante una lente con poco aumento y se evalúan de acuerdo con ocho índices de la lesión del intersticio renal: degeneración vacuolar de células epiteliales tubulares renales, ectasia tubular renal, atrofia tubular renal, cilindro hemático, cilindro proteico, edema intersticial, fibrosis intersticial e infiltración celular inflamatoria intersticial; se calcula un valor promedio como el índice de la lesión tubulointersticial renal de la muestra; y el patrón de evaluación se basa en la referencia de 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.

25 (6) **Patrón de evaluación por tinción de Masson**

Los cortes de la tinción de Masson de los tejidos renales se observan en 20 campos de visión para cada muestra al azar con un microscopio óptico 400X; se calcula el porcentaje de colágeno teñido de azul en los campos de visión; se determina un valor promedio tras la evaluación semicuantitativa: sin tinción positiva, 0; <25%, 1; 25-50%, 2; 50-75%, 3; >75%, 4; y el patrón de evaluación se basa en las referencias.

30 **4. Métodos estadísticos:** se adopta el método analítico de la varianza de un factor único.

Resultados experimentales

1. Resultados de la evaluación patológica de las lesiones del intersticio renal mediante la tinción HE

Tabla 1. Comparación de los índices de las lesiones tubulointersticiales renales de riñones con obstrucción de las ratas de los grupos

Grupo	Número	Calificación ($\bar{x} \pm s$)
Grupo normal	3	0.33±0.12
Grupo modelo	3	9.00±1.00***
Grupo del compuesto 13	3	7.00±0.35****

Notas:
comparación con el grupo normal, *p<0.05, **p<0.01; *p<0.001;**
comparación con el grupo modelo, *p<0.05, ** p<0.01, * p<0.001;**

35 **2. Resultados de la evaluación patológica de las lesiones del intersticio renal mediante la tinción de MASSON**

Tabla 2. Resultados de la evaluación del colágeno del intersticio renal de los riñones izquierdos de ratas de

los grupos mediante la tinción de MASSON

Grupo	Número	Calificación ($\bar{X} \pm S$)
Grupo normal	3	0.25±0.00
Grupo modelo	3	2.45±0.38***
Grupo del compuesto 13	3	1.52±0.16****
Notas: comparación con el grupo normal, *p<0.05, **p<0.01; ***p<0.001; comparación con el grupo modelo, *p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001;		

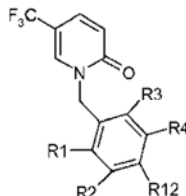
Conclusión:

15 mg/kg del compuesto 13 pueden tratar eficazmente la fibrosis renal.

REIVINDICACIONES

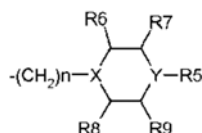
1. Compuestos tipo 1-(bencilo sustituido)-5-trifluorometil-2-(1H)piridona, que tienen la fórmula estructural (XIII),

fórmula estructural XIII:



5 donde R1-R4, R12 se seleccionan entre H, NO₂, hidroxilo, amino, átomo de halógeno, alcoxilo C₁-C₆, NR¹⁰R¹¹, OR¹³, C(O)R¹⁴, O-C(O)R¹⁴, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆; donde R1~R4, R12 no son simultáneamente H, R¹⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₆, R¹³ se selecciona entre hidroxialquilo o alcoxialquilo; donde en NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan entre H, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ esterificado, alcoxialquilo C₁-C₆ o la fórmula estructural XIV y R¹⁰ y R¹¹ no son simultáneamente H;

la fórmula XIV es:



10 donde R5 se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ y alquenilo C₂-C₆; R6-R9 se seleccionan entre H, alcoxilo C₁-C₆, =O, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄ y alquenilo C₂-C₄; X se selecciona entre N y CH; Y se selecciona entre N, O y CH; y cuando Y es O, entonces R5 está ausente y n es 1-6; y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

15 2. Un compuesto de tipo 1-(bencilo sustituido)-5-trifluorometil-2-(1H)piridona de acuerdo con la reivindicación 1, donde las sales farmacéuticamente aceptables son clorhidrato, sulfato, fosfato, perclorato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, formiato, acetato, propionato, butirato, maleato, succinato, trifluoroacetato, succinato, salicilato, DL-aspartato, D-aspartato, L-aspartato, DL-glutamato, D-glutamato, L-glutamato, glicerato, succinato, 20 estearato, DL-tartrato, D-tartrato, L-tartrato, (+/-)-mandelato, (R)-(-)-mandelato, (S)-(+)-mandelato, citrato, mucato, maleato, malonato, benzoato, DL-malato, D-malato, L-malato, hemimalato, 1-adamantanoacetato, 1-adamantanocarboxilato, flavianato, sulfoacetato, (+/-)-lactato, L-(+)-lactato, D-(-)-lactato, pamoato, sal con ácido D-α-galacturónico, glicerato, sal con DL-cistina, sal con D-cistina, sal con L-cistina, sal con DL-homocistina, sal con D-homocistina, sal con L-homocistina, sal con DL-cisteína, sal con D-cisteína, sal con L-cisteína, (4S)-hidroxi-L-prolina, 25 ciclopropano-1,1-dicarboxilato, 2,2-metilmalonato, sal con tirosina, sal con prolina, fumarato, 1-hidroxi-2-naftoato, fosfonoacetato, carbonato, bicarbonato, 3-fosfonopropionato, DL-piroglutamato, D-piroglutamato, L-piroglutamato, toluenosulfonato, bencenosulfonato, esilato, (+/-)-camsilato, naftalenosulfenosulfonato, 1R-(-)-camsilato, 1S-(+)-camsilato, 1,5-napadisilato, 1,2-etanodisulfonato, 1,3-propanodisulfonato, 3-(N-morfolino)propanosulfonato, bifeniilsulfonato, isetionato, 1-hidroxi-2-naftalenosulfenosulfonato, fosfato dihídrico, hidrogenofosfato de potasio, 30 fosfato de dipotasio, fosfato de potasio, hidrogenofosfato de sodio, fosfato de disodio, fosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, fosfato de calcio, fosfato terciario de calcio, hexafluorofosfato, etenilfosfato, 2-carboxiletilfosfato o fenilfosfato.

3. Compuestos de tipo 1-(bencilo sustituido)-5-trifluorometil-2-(1H)piridona de acuerdo con la reivindicación 1, donde uno de R1-R4 y R12 es NR¹⁰R¹¹ u OR¹³.

35 4. Compuestos de tipo 1-(bencilo sustituido)-5-trifluorometil-2-(1H)piridona de acuerdo con la reivindicación 1, donde los otros son H si uno de R1-R4 y R12 es NR¹⁰R¹¹ u OR¹³.

5. Compuestos de tipo 1-(bencilo sustituido)-5-trifluorometil-2-(1H)piridona de acuerdo con la reivindicación 1, donde los compuestos son:

- 40 1-(4-nitrobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
 1-(4-((3-morfolinilpropil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
 1-(4-((3-piperidin-1-il)propil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
 1-(4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
 1-(4-((2-hidroxietil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
 1-(4-((2-(piperidil-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;

- 5 1-(4-((2-morfolinilet)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(4-((2-(piperazin-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(4-((2-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 dihidroclorhidrato de 1-(4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(2,6-diclorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(4-fluorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(2-nitrobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(3-clorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 10 1-(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(2-fluorobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(2-(2-hidroxi)etilamino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(2-(2-(piperazin-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 15 1-(2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(2-(2-morfolino)etilamino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
 1-(4-(2-(2-hidroxi)et)ilamino)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona;
6. Compuestos de tipo 1-(bencilo sustituido)-5-trifluorometil-2-(1*H*)piridona, donde los compuestos son 1-(4-acetamidobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona; o 1-(2-acetamidobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona, 1-(4-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona o 1-(2-aminobencil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona.
7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso como un medicamento contra la fibrosis.

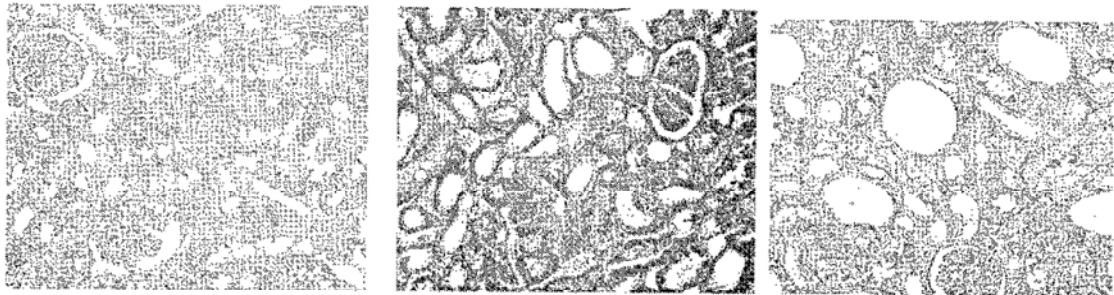


Grupo normal

Grupo modelo

Grupo del compuesto 13

Fig 1



Grupo normal

Grupo modelo

Grupo del compuesto 13

Fig 2