

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 730**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61P 1/04** (2006.01)  
**A61P 1/18** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07715278 .3**  
96 Fecha de presentación: **07.03.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2003130**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2008**

54 Título: **NUEVO DERIVADO DE PIRIDINA QUE TIENE ACTIVIDAD CONTRA HELICOBACTER PYLORI.**

30 Prioridad:  
**10.03.2006 JP 2006066431**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.02.2012**

73 Titular/es:  
**Arigen Pharmaceuticals, Inc.**  
**5th Floor 5-55, Minami-Aoyama 6-chome Minato-**  
**ku Tokyo**  
**107-0062, JP**

72 Inventor/es:  
**ITO, Masaharu y**  
**YAMAMOTO, Masaichi**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 374 730 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

Nuevo derivado de piridina que tiene actividad contra *helicobacter pylori*

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de piridina que tiene una excelente acción contra *Helicobacter pylori*, a un método para producir el compuesto y a una composición farmacéutica que comprende el compuesto.

10 **Antecedentes de la técnica**

La gastritis, la úlcera gástrica y la úlcera duodenal son enfermedades producidas por una combinación de factores compleja tales como estrés, predisposición genética y hábitos de estilos de vida. En los últimos años, como una causa de las enfermedades, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ha sido centro de atención. Desde que en 1983 Warren y Marshall tuvieron éxito aislando y cultivando una bacteria con forma helicoidal de muestras de biopsia de estómago, se han realizado intensas investigaciones sobre la relación entre gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal y cáncer gástrico y la bacteria en cuestión. Como resultado, la tasa de infección de *H. pylori* fue de tal manera que la tasa positiva es de aproximadamente un 4% en estómagos normales mientras que la tasa positiva es tan alta como aproximadamente un 83% en gastritis crónica, aproximadamente un 69% en úlcera gástrica, aproximadamente un 92% en úlcera duodenal y aproximadamente un 51% en síndrome de dispepsia no ulcerosa (Martin J. Blaser,; Clin. Infectious Disease, 15; 386-393, 1992). Además, la infección por *H. pylori* está muy relacionada con la tasa de frecuencia de cáncer gástrico y por tanto la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer asociada con la Organización Mundial de Salud (OMS) decidió en 1994 que *H. pylori* es un factor oncogénico fuertemente causante.

Para el tratamiento de gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal y similar, terapias sintomáticas en las que se usan bloqueadores de H2 que suprimen la secreción de ácido gástrico, fármacos que suprimen la secreción de ácido gástrico, tales como inhibidores de la bomba de protones y fármacos protectores de la mucosa y similares, constituyen la tendencia principal del tratamiento. Sin embargo, se sabe que aunque estos fármacos curan lesiones temporalmente, cuando cesa el tratamiento, se produce la recurrencia en aproximadamente el 80% de los casos en un año (Martin J. Blaser,; Clin. Infectious Disease, 15; 386-393, 1992). Por otro lado, se describe que cuando se erradicó *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), el índice de recurrencia en un año era del 10% para úlcera duodenal y también evidentemente un índice bajo para úlcera gástrica (Graham D.Y., et al.: Ann. Intern. Med., 116;705-708, 1992). Se han hecho populares métodos para administrar simultáneamente agentes antibacterianos, tales como amoxicilina o claritromicina y metronidazol a los inhibidores de la bomba de protones (PPI), durante una semana o más en grandes cantidades. Sin embargo, la administración de agentes antibacterianos en grandes cantidades también destruye bacterias útiles en el tracto intestinal. Como resultado, se teme que exista una posibilidad de promover heces blandas, diarrea y disgeusia; efectos secundarios tales como glositis, estomatitis, mal funcionamiento hepático, disfunción hepática y enteritis hemorrágica y la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).

En dichas circunstancias, se ha intentado desarrollar un medicamento muy seguro que presente una acción antibacteriana suficiente contra *H. pylori* con dosis convencionalmente usadas. Por ejemplo, los documentos de patente 1 a 4 y 9 proponen dichos medicamentos.

En la práctica clínica, para que una sustancia presente un efecto para erradicar *H. pylori* que sea equivalente a los efectos de sustancias antibióticas, es necesario que la sustancia muestre una actividad equivalente a o mejor que la actividad contra *H. pylori* de estas sustancias antibióticas que muestran eficacia clínica contra *H. pylori*. Es decir, es deseable que la actividad sea mayor que una actividad como se representa mediante una concentración inhibitoria mínima (CIM) de 0,3 µg/ml.

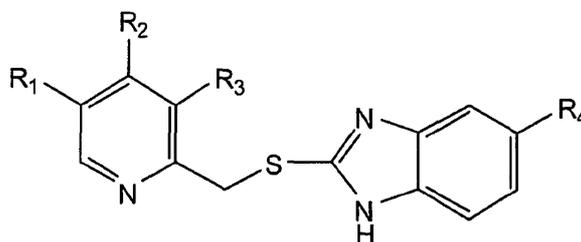
Adicionalmente, algunos compuestos de los derivados del éster del ácido guanidinometilciclo hexanocarboíclico descritos en el Documento de Patente 5 muestran actividades contra *H. pylori* como se representa mediante una CIM menor de 1 µg/ml. Sin embargo, estos compuestos tienen la propiedad de que se descomponen muy rápidamente por enzimas degradadoras en el intestino delgado o en sangre. Esta propiedad está asociada con los compuestos que se han diseñado para tener selectividad contra *H. pylori* de acuerdo con la propiedad metabólica de degradarse en el intestino o en la sangre, en base a la idea de que cuando se administra una sustancia antibiótica o un agente antibacteriano sintético se distribuye metabólicamente, de manera que la sustancia se absorbe desde el tracto intestinal hacia el tracto digestivo para incorporarse en la sangre, o se excreta junto con las heces, y por tanto muchas bacterias que habitan en el intestino se aniquilan mediante el paso del fármaco a través del tracto intestinal, rompiendo así el equilibrio de la flora bacteriana intestinal. Por tanto, "como se describe en el Documento de Patente 6", debe evitarse la administración durante un largo periodo de tiempo. Sin embargo, se sabe que las enzimas metabólicas en el intestino o en la sangre y las bacterias intestinales tienen variación individual o fluctuaciones derivadas de la dieta. Por lo tanto, no es muy probable que dichas características metabólicas se estabilicen y se aseguren en pacientes que tienen diversos antecedentes.

Por otro lado, existen derivados de piridina conocidos que son útiles como agentes anti-ulcerosos (véase el

Documento de Patente 7), derivados de piridina que presentan una acción antibacteriana contra *Helicobacter pylori* (véase Documento de Patente 2), y derivados de piridina usados en la supresión de la secreción de ácido gástrico (véase Documento de Patente 8). Además, los compuestos de los Ejemplos Comparativos que se describirán después, es decir 2-[[4-(2-hidroxietoxi)-3-metilpiridin-2-il]metil]tio]-1H-benzimidazol (Compuesto Comparativo 1) y 2-[[4-(3-hidroxi propoxi)-3-metilpiridin-2-il]metil]tio]-1H-benzimidazol (Compuesto Comparativo 2), son compuestos que se describen que son útiles como agentes antiulcerosos en el Ejemplo 26 y en Ejemplo 24 en el Documento de patente 9. Sin embargo, no se proporciona ninguna descripción acerca de datos experimentales relacionados con la acción anti-ulcerosa y no existen descripciones ni se sugiere ninguna acción contra *Helicobacter pylori*.

- 10 Documento de Patente 1: JP-A Nº 2-209809  
 Documento de Patente 2: JP-A Nº 3-173817  
 Documento de Patente 3: JP-A Nº 3-48680  
 Documento de Patente 4: JP-A Nº 7-69888  
 Documento de Patente 5: WO 96/06825  
 15 Documento de Patente 6: WO 97/23207  
 Documento de Patente 7: JP-A Nº 61-50979  
 Documento de Patente 8: JP-A Nº 58-39622  
 Documento de Patente 9: JP-A Nº 5-247035  
 El documento US 2003/0036656 proporciona un método para obtener derivados de la fórmula

(I)



20 en la que cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, independientemente entre sí, es hidrógeno, un alquilo, alcoxi o alcoxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono, y R<sub>2</sub> es nitro, halógeno, alcoxi o alcoxi halogenado de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo -OR-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>8</sub>, donde n es un número entero entre 1 y 6 y R<sub>8</sub> representa hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono. Los compuestos son útiles como intermedios en la preparación de derivados de [[[piridil-sustituido]metil]sulfenil]benzimidazol.

### Divulgación de la invención

#### 30 Problemas a resolver por la invención

En dichas circunstancias, los inventores de la presente invención tuvieron éxito en la búsqueda de un compuesto que tiene una fuerte actividad contra *H. pylori*, como se representa mediante una MIC de menos de 0,3 µg/ml, no ejerce efectos sobre las bacterias que habitan en el ser humano, y muestra específicamente una acción antibacteriana contra *H. pylori* y también se descubrió una sustancia que presentaba eficacia incluso contra aquellas bacterias que son resistentes a sustancias antibióticas, tales como roxitromicina y ofloxacina, completando de esta manera la presente invención.

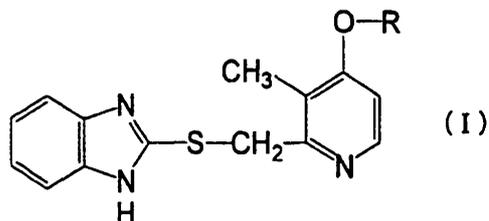
De esta manera, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que presente una excelente acción antibacteriana contra *H. pylori* y una composición farmacéutica que comprenda el compuesto.

#### Medios para resolver los problemas

La presente invención proporciona las siguientes invenciones de (1) a (12).

45 (1) Un nuevo derivado de piridina representado por la fórmula (I):

[Fórmula Química 1]

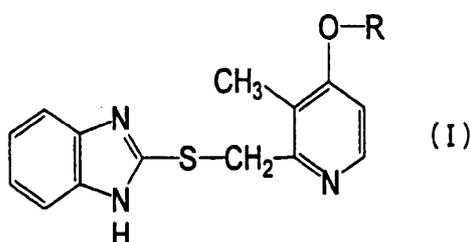


en la que R representa un grupo hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 5 a 10 átomos de carbono o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

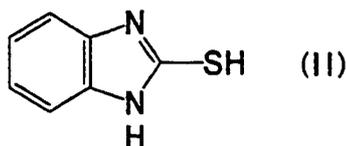
(2) Un método para producir un nuevo derivado de piridina representado por la fórmula (I):

[Fórmula Química 4]



10 en la que R representa un grupo hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II):

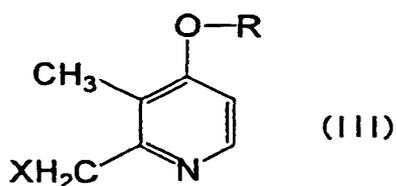
[Fórmula Química 2]



15

con un compuesto representado por la fórmula (III):

[Fórmula Química 3]



20

en la que R tiene el mismo significado definido anteriormente; y X representa un átomo de halógeno o un grupo sulfonyloxi.

25

(3) Una composición farmacéutica que comprende el nuevo derivado de piridina de acuerdo con (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(4) Un agente contra *Helicobacter pylori* que comprende el nuevo derivado de piridina de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

(5) El agente contra *Helicobacter pylori* de acuerdo con (4), en el que el *Helicobacter pylori* a tratar es una bacteria resistente a sustancias antibióticas basadas en macrólidos, o nuevas sustancias antibióticas basadas en quinolona.

35

(6) El agente contra *Helicobacter pylori* de acuerdo con (4), que comprende adicionalmente una, dos o más dextrinas.

- (7) El agente contra *Helicobacter pylori* de acuerdo con (4), que comprende adicionalmente uno, dos o más fármacos que suprimen la secreción de ácido gástrico.
- 5 (8) Un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad asociada con *Helicobacter pylori*, comprendiendo el agente el nuevo derivado de piridina de acuerdo con (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como agente activo.
- 10 (9) El agente profiláctico o terapéutico de acuerdo (8), en el que la enfermedad es gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia no ulcerosa, linfoma de MALT gástrico, pólipo hiperplásico del estómago, cáncer gástrico, cáncer del sistema digestivo, pancreatitis o enfermedad inflamatoria del intestino.
- (10) El agente profiláctico o terapéutico de acuerdo con (9), en el que el cáncer gástrico es un cáncer gástrico que se desarrolla después de la escisión endoscópica del cáncer gástrico temprano.
- 15 (11) El agente profiláctico o terapéutico de acuerdo con uno cualquiera de (8) a (10), que comprende adicionalmente una, dos o más dextrinas.
- (12) El agente profiláctico o terapéutico de acuerdo con uno cualquiera de (8) a (10), que comprende adicionalmente uno, dos o más fármacos que suprimen la secreción de ácido gástrico.
- 20 (13) Un método para prevenir o tratar una enfermedad en un mamífero, comprendiendo el método administrar el nuevo derivado de piridina de acuerdo con (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero.
- 25 (14) El método de acuerdo con (13) que comprende adicionalmente administrar una, dos o más dextrinas, o uno, dos o más fármacos que suprimen la secreción de ácido gástrico.
- (15) Un método para erradicar o controlar *Helicobacter pylori* en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero que lo necesite el nuevo derivado de piridina de acuerdo con (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para erradicar o controlar *Helicobacter pylori*.
- 30 (16) El método de acuerdo con (15) que comprende adicionalmente una, dos o más dextrinas, o uno, dos o más fármacos que suprimen la secreción de ácido gástrico.
- (17) Un método para evitar o tratar una enfermedad asociada con *Helicobacter pylori* en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero que lo necesite el nuevo derivado de piridina de acuerdo con (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para prevenir o tratar la enfermedad asociada con *Helicobacter pylori*.
- 35 (18) El método de acuerdo con (17), que comprende adicionalmente administrar una, dos o más dextrinas, o uno, dos o más fármacos que suprimen la secreción de ácido gástrico.
- 40 (19) Uso del nuevo derivado de piridina de acuerdo con (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de una medicina.
- 45 (20) El uso de acuerdo con (19), en el que el nuevo derivado de piridina de acuerdo con (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con una, dos o más dextrinas, o con uno, dos o más fármacos que suprimen la secreción de ácido gástrico.
- 50 (21) El uso de acuerdo con (19) o (20), en el que la medicina es una medicina para prevenir o tratar una enfermedad asociada con *Helicobacter pylori*.
- (22) Uso del nuevo derivado de piridina de acuerdo con (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un agente contra *Helicobacter pylori*.
- 55 (23) El uso de acuerdo con (22), en el que el nuevo derivado de piridina de acuerdo con (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con una, dos o más dextrinas, o con uno, dos o más fármacos que suprimen la secreción de ácido gástrico.
- 60 (24) Un producto que comprende el nuevo derivado de piridina de acuerdo con (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una instrucción o recipiente de envasado que describe que el compuesto se usa para erradicar o controlar *Helicobacter pylori*.
- 65 (25) Un producto que comprende el nuevo derivado de piridina de acuerdo con (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una instrucción o recipiente de envasado que describe que el compuesto se usa para prevenir o tratar una enfermedad asociada con *Helicobacter pylori*.

**Efectos de la invención**

El nuevo derivado de piridina de la presente invención, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, presentan una excelente acción antibacteriana contra *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). El nuevo derivado de piridina de la presente invención, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son tan ventajosos como una medicina que los compuestos no ejercen efecto sobre las bacterias que habitan en el ser humano, sino que presentan específicamente una acción antibacteriana contra *H. pylori*, y también tienen la ventaja de que los compuestos presentan una excelente acción antibacteriana contra *H. pylori*, que es resistente a sustancias antibióticas basadas en macrólidos o nuevos agentes antibacterianos basados en quinolona. Adicionalmente, el uso del nuevo derivado de piridina de la presente invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, permiten la erradicación de *H. pylori* en un mamífero (particularmente un ser humano).

La presente memoria descriptiva incluye la materia objeto descrita en la memoria descriptiva y/o los dibujos de la Solicitud de Patente Japonesa N° 2006-66431, que es la base de la prioridad de la presente solicitud de patente.

**Mejor modo para realizar la invención**

R en la fórmula (I) o (III) representa un grupo hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 5 a 10 átomos de carbono. El grupo "hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene 5 ó 10 átomos de carbono" de acuerdo con la presente invención es un grupo en el que al menos un grupo hidrógeno del grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, está sustituido con un grupo hidroxilo. El número de grupos hidroxilo en el grupo hidroxialquilo no está particularmente limitado, sino que no que preferentemente es de 1 a 3 y, más preferentemente, de 1 a 2 y, lo más preferentemente, uno. La posición del grupo hidroxilo en el grupo hidroxialquilo no está particularmente limitada, y el grupo hidroxilo puede estar presente en cualquier posición de la cadena de carbono. Sin embargo, es preferible que un grupo hidroxilo (si está presente una pluralidad de grupos hidroxilo, al menos uno entre ellos) esté presente en un átomo de carbono en un extremo de la cadena de carbono. Es decir, al menos un grupo hidroxilo en el grupo hidroxialquilo es preferentemente un grupo formado sustituyendo a un grupo hidrógeno en  $-CH_3$  en un extremo del grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 5 a 10 átomos de carbono. El número de carbonos del grupo R sería adecuadamente cualquier número dentro del intervalo de 5 a 10, aunque es particularmente preferible que el número de carbonos sea 8. El número de carbonos del grupo R está preferentemente en el intervalo de 5 a 10, más preferentemente en el intervalo de 6 a 9 y particularmente preferentemente 8, desde el punto de vista de la intensidad de la actividad de contra *Helicobacter pylori*. El grupo R puede ser cualquier cadena lineal o cadena ramificada, aunque es particularmente preferible que el grupo sea de cadena lineal. Los ejemplos particularmente preferidos del grupo R incluyen  $-(CH_2)_5OH$ ,  $-(CH_2)_6OH$ ,  $-(CH_2)_7OH$ ,  $-(CH_2)_8OH$ ,  $-(CH_2)_9OH$ , y  $-(CH_2)_{10}OH$ .

En la fórmula (III), X representa un átomo de halógeno o un grupo sulfonilo. El átomo de hidrógeno significa cualquiera de flúor, cloro, bromo y yodo. Como el grupo sulfonilo, pueden usarse diversos grupos sulfonilo y, típicamente, puede usarse un grupo alquilsulfonilo que puede estar sustituido o un grupo arilsulfonilo que puede estar sustituido. Específicamente, el grupo alquilsulfonilo puede ejemplificarse mediante un grupo alquilsulfonilo inferior, tal como un grupo metanosulfonilo o un grupo etanosulfonilo. El alquilo contenido en el grupo alquilsulfonilo puede estar sustituido adicionalmente con un sustituyente tal como halógeno. El grupo arilsulfonilo puede ejemplificarse mediante un grupo bencenosulfonilo o similares. El arilo contenido en el grupo arilsulfonilo puede estar sustituido adicionalmente con un sustituyente.

El derivado de piridina (I), que es el compuesto diana de la presente invención, puede producirse permitiendo que los compuestos de materia prima (II) y (III) reaccionen. Es favorable que la presente reacción se realice en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino, tales como hidruro sódico e hidruro potásico; alcoholatos tales como t-butóxido potásico, propóxido sódico, etóxido sódico y metóxido sódico; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato potásico y carbonato sódico; aminas orgánicas tales como trietilamina y similares. Como el disolvente a usar en la reacción pueden mencionarse, por ejemplo, alcoholes tales como metanol y etanol, dimetil sulfóxido y similares. La cantidad de base usada en la reacción normalmente es una cantidad ligeramente en exceso con respecto a un equivalente, aunque puede usarse un gran exceso de base también. Es decir, la cantidad es de 1 a 10 equivalentes y, preferentemente, de 1 a 4 equivalentes. La temperatura de reacción típicamente es de  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  a una temperatura cerca de la temperatura de ebullición del disolvente usado y, preferentemente, de 0 a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ . El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,2 a 24 horas y, preferentemente, de 0,5 a 2 horas.

El compuesto diana (I) producido por la reacción puede aislarse y purificarse por medios usados convencionalmente, tales como recristalización y cromatografía.

El compuesto (I) de la presente invención puede convertirse en una sal farmacológicamente aceptable por medios usados convencionalmente. Los ejemplos de dicha sal incluyen clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, fosfato, nitrato, sulfato, acetato, citrato y similares.

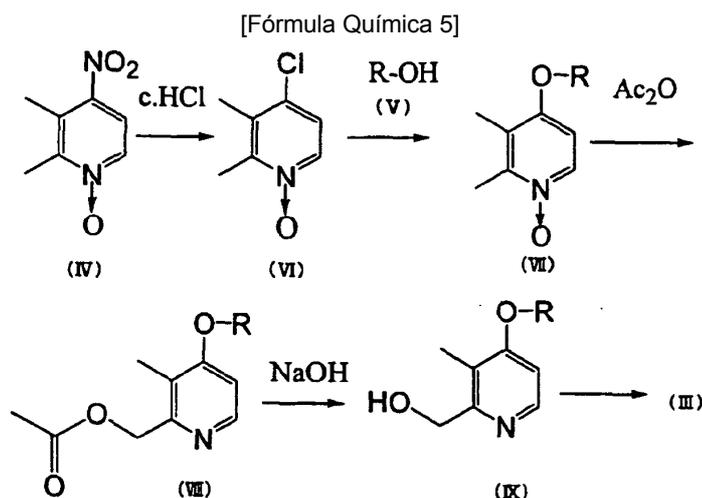
El compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal del mismo, puede estar en forma de hidrato o un

solvato con un alcohol inferior o similar. El alcance del compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal del mismo, incluye también las formas de hidrato o solvato.

Un método para producir el compuesto de materia prima (III) describirá a continuación.

5

#### Método de Producción 1



10

Un derivado de cloro (VI) puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto nitro representado por la fórmula (IV) con ácido clorhídrico concentrado. Cuando el derivado de cloro (VI) se hace reaccionar con un derivado de alcohol ROH (IV) en presencia de una base, puede obtenerse un derivado alcoxi de fórmula (VII). La base incluye, por ejemplo, metales alcalinos tales como litio, sodio y potasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro sódico e hidruro potásico; alcoholatos tales como t-butoxido potásico, propóxido sódico, etóxido sódico y metóxido sódico; carbonatos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como carbonato potásico, carbonato de litio, carbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico e hidrogenocarbonato sódico; metales alcalinos tales como potasio, sodio y litio; hidróxidos alcalinos tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico, y similares. Como el disolvente usado en la reacción, además de los alcoholes inferiores representados por ROH, pueden mencionarse éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano y metil t-butil éter; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; e hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y trimetilbenceno. Los ejemplos de otros disolventes adecuados incluyen acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona y similares. Como para la temperatura de reacción, una temperatura adecuada se selecciona entre -70 °C a una temperatura cercana al punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a 48 horas.

25

Quando el compuesto (VII) obtenido de esta manera se calienta (aproximadamente de 80 a 120 °C) en presencia de anhídrido acético solo o un acetato de un metal alcalino, tal como acetato sódico o acetato potásico, en presencia de un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico o ácido perclórico, se obtiene un derivado de 2-acetoximetilpiridina representado por la fórmula (VIII). El tiempo de reacción típicamente es de aproximadamente 0,1 a 10 horas.

30

Posteriormente, un derivado de 2-hidroximetilpiridina representado por la fórmula (IX) puede producirse sometiendo el compuesto (VIII) a hidrólisis alcalina. Los ejemplos del álcali incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico y similares. Como el disolvente a usar puede mencionarse, por ejemplo, metanol, etanol, agua y similares. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 a 2 horas.

35

Después, un derivado de 2-halogenometilpiridina, representado por la fórmula (III), puede producirse halogenando el compuesto (IX) con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo, un agente de bromación o un agente de yodación. Como alternativa, un derivado de 2-sulfoniloximetilpiridina, representado por la fórmula (III), puede producirse realizando la sulfoniloxilación con diversos agentes de sulfoniloxilación, por ejemplo un agente de alquilsulfoniloxilación, tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de etano sulfonilo o un agente de sulfoniloxidación aromático, tal como cloruro de bencenosulfonilo. Como el disolvente a usar puede mencionarse, por ejemplo, cloroformo, diclorometano, tetracloroetano, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, metil t-butil éter, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona y similares. Como para la temperatura de reacción, una temperatura adecuada se selecciona típicamente de -70 °C a una temperatura cercana al punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 a 2 horas.

45

El compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, puede erradicar o controlar *Helicobacter pylori* en el cuerpo de un animal que pertenece a un mamífero (típicamente un ser humano). Es decir, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo es eficaz como un agente contra *Helicobacter pylori*.

La presente invención proporciona también un método para erradicar o controlar *Helicobacter pylori* en un mamífero, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, a un mamífero en necesidad del método.

- 5 La presente invención proporciona también un uso del compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, para la fabricación de un agente contra *Helicobacter pylori*.

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, es eficaz para prevenir o tratar una enfermedad asociada con *Helicobacter pylori*. La "enfermedad asociada con *Helicobacter pylori*" de acuerdo con la presente invención se refiere a una enfermedad que está provocada o empeorada por la infección, supervivencia o propagación de *Helicobacter pylori* en el cuerpo vivo. En otras palabras, la "enfermedad asociada con *Helicobacter pylori*" es una enfermedad en la que los síntomas pueden mejorarse retirando *Helicobacter pylori*. Los ejemplos de dicha enfermedad incluyen gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia no ulcerosa, linfoma de MALT gástrico, pólipos hiperplásicos del estómago, cáncer gástrico (particularmente cáncer gástrico desarrollado después de escisión endoscópica de cáncer gástrico temprano) y similares. Otros ejemplos de la "enfermedad asociada con *Helicobacter pylori*" incluyen cánceres del sistema digestivo y pancreatitis provocada por *Helicobacter pylori*. El compuesto de la presente invención, o un sal del mismo, puede retrasar o impedir el progreso del cáncer del sistema digestivo provocado por *Helicobacter pylori*. Como otro ejemplo de la "enfermedad asociada con *Helicobacter pylori*", puede mencionarse la enfermedad inflamatoria del intestino provocada por *Helicobacter pylori*.

Después del uso del compuesto de la presente invención como una medicina, pueden emplearse diversas formas de dosificación de acuerdo con el fin de prevención o tratamiento, y los ejemplos de la formulación administrable incluyen polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, cápsulas, jarabes secos, jarabes, inyecciones y similares. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención puede incluir un vehículo o excipiente farmacéutico aceptable u otros aditivos.

En el caso de preparar una preparación sólida oral, un excipiente y, si fuera necesario, un agente aglutinante, un disgregante, un agente emoliente, un colorante, un saborizante o agente aromatizante y similares pueden añadirse al compuesto de la presente invención y después los comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, cápsulas y similares pueden producirse por métodos convencionales. Como para dichos aditivos, pueden usarse los usados generalmente en la técnica relacionada. Por ejemplo, como el excipiente, puede usarse almidón de maíz, lactosa, sacarosa, cloruro sódico, manitol, sorbitol, glucosa, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa microcristalina, ácido silícico y similares. Como el agente aglutinante, puede usarse agua, etanol, goma arábica, tragacanto, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, gelatina, hidroxipropil almidón, metilcelulosa, etilcelulosa, goma laca, fosfato cálcico, alcohol polivinílico, éter polivinílico, polivinil pirrolidona y similares. Como el disgregante, puede usarse gelatina en polvo, celulosa cristalina, almidón seco, alginato sódico, pectina, agar en polvo, carboximetil celulosa, hidrogenocarbonato sódico, carbonato cálcico, citrato cálcico, lauril sulfato sódico, monoglicérido de ácido esteárico, lactosa y similares. Como el agente emoliente, puede usarse sílice, talco purificado, sales de ácido esteárico, bórax, polietilenglicol y similares. Como el colorante, pueden usarse aquellos que se han aprobado para adición, tal como óxido de titanio y óxido de hierro. Como el agente saborizante o aromatizante pueden usarse sacarosa, piel de naranja, ácido cítrico, ácido tartárico y similares.

En el caso de preparar una preparación líquida oral, un agente saborizante o un agente tamponante, un estabilizador, un agente aromatizante, y similares, pueden añadirse al compuesto de la presente invención y después pueden producirse preparaciones líquidas para uso interno, jarabes elixires, y similares, por métodos convencionales. En este caso, como el agente saborizante o aromatizante, pueden usarse aquellos mencionados anteriormente. Como el agente tamponante, pueden mencionarse citrato sódico y similares. Como el estabilizador, pueden mencionarse tragacanto, arábica, gelatina y similares.

En el caso de preparar una preparación inyectable, un agente de ajuste del pH, un agente tamponante, un estabilizador, un agente isotónico, un anestésico local, y similares, pueden añadirse al compuesto de la presente invención y después pueden producirse preparaciones inyectables para uso subcutáneo, intramuscular e intravenoso, por métodos convencionales. Como el agente de ajuste del pH y agente tamponante, en este caso, pueden mencionarse citrato sódico, acetato sódico, fosfato sódico y similares. Como el estabilizador, puede mencionarse piro-sulfito sódico, EDTA, ácido tioglicólico, ácido tioláctico y similares. Como el anestésico local, puede mencionarse clorhidrato de procaína, clorhidrato de lidocaína y similares. Como el agente isotónico, pueden mencionarse cloruro sódico, glucosa y similares como ejemplos.

La composición farmacéutica y el agente profiláctico terapéutico de la presente invención descrito en las reivindicaciones puede contener adicionalmente una, dos o más dextrinas, además del nuevo derivado de piridina representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de la dextrina que pueden usarse en la presente invención incluyen  $\alpha$ -dextrina,  $\beta$ -dextrina,  $\gamma$ -dextrina,  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina y similares, aunque no se limitan a estos.

- La composición farmacéutica y el agente profiláctico o terapéutico de la presente invención, descritos en las reivindicaciones, pueden contener adicionalmente uno, dos o más fármacos que suprimen la secreción de ácido gástrico, además del nuevo derivado de piridina representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como el fármaco que suprime la secreción de ácido gástrico, pueden mencionarse
- 5 bloqueadores H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones y similares. Los ejemplos de bloqueador H<sub>2</sub> que pueden usarse en la presente invención incluyen famotidina, ranitidina y similares mientras que los ejemplos del inhibidor de bomba de protones que pueden usarse en la presente invención incluyen lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol y similares, aunque los ejemplos no se limitan a estos.
- 10 Mediante el uso de una preparación combinada como se ha descrito anteriormente, se espera que los efectos de la presente invención se potencien adicionalmente.

- La cantidad del compuesto de la presente invención a incorporar en cada una de las formas de dosificación unitaria puede variar dependiendo de los síntomas del paciente y la necesidad de aplicación del compuesto o de la formulación pero, en general, es deseable ajustar la cantidad en cada forma de dosificación unitaria a
- 15 aproximadamente 1 a 1.200 mg para preparaciones orales y de aproximadamente 0,1 a 500 mg para preparaciones inyectables. Adicionalmente, la cantidad de administración diaria de un medicamento que está en la forma de dosificación descrita anteriormente, varía con los síntomas, peso corporal, edad, género y similares del paciente y, de esta manera, no puede determinarse como un valor fijo; sin embargo, la cantidad puede ser normalmente de
- 20 aproximadamente 0,1 a 5.000 mg y, preferentemente, de 1 a 1.200 mg al día por adulto y es preferible que esta cantidad se administre de una sola vez o en aproximadamente 2 a 4 porciones divididas al día.

### Ejemplos

- 25 A continuación, los compuestos de materia prima usados en la presente invención, compuestos comparativos y el método para producir el compuesto de la presente invención se describirán en detalle con referencia a los Ejemplos de Síntesis y Ejemplos. Además, el análisis por HPLC se realizó en las siguientes condiciones.

- 30 Columna: Inertsil ODS-3 150 mm x 4,6 mm DI  
 Eluyente: KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05 M / acetonitrilo = 50/50 (v/v)  
 Caudal: 1,0 ml/min  
 Temperatura de columna: 40 °C  
 Cantidad de inyección: 2 µl  
 Longitud de onda de detección: 254 nm

- 35 Ejemplo de Síntesis 1:

#### N-óxido de 4-(5-hidroxi-pentiloxi)-2,3-dimetilpiridina

- 40 Bajo una corriente de nitrógeno y en un baño de aceite de silicona, se introdujeron 140 ml de 1,5-pentanodiol y, mientras se agitaba, se añadieron 4,6 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de sodio metálico (Na). Posteriormente, el baño de aceite de silicona se calentó y la mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 1 hora. Al licor de reacción obtenido, se le añadieron 15,8 g (1,0 mol, 1,0 eq.) de N-óxido de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina y después la mezcla se dejó reaccionar a una temperatura elevada de 120 °C durante 2 horas. El líquido de reacción se enfrió y después se concentró a
- 45 presión reducida y se secó hasta un sólido para obtener 53,3 g de residuo concentrado, y el residuo concentrado se purificó usando una columna en gel de sílice para obtener 25,0 g de N-óxido de 4-(5-hidroxi-pentiloxi)-2,3-dimetilpiridina.

#### Ejemplo de Síntesis 2:

- 50 4-(5-hidroxi-pentiloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina

- A 24,5 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de N-óxido de 4-(5-hidroxi-pentiloxi)-2,3-dimetilpiridina, se le añadieron 153,1 g (1,5 mol, 15 eq.) de anhídrido acético y la mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 5 horas. El anhídrido acético se retiró
- 55 por destilación y después el residuo concentrado obtenido se purificó usando una columna de gel de sílice para obtener 12,1 g de 4-(5-hidroxi-pentiloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina (rendimiento 39,2 %).

#### Ejemplo de Síntesis 3:

- 60 4-(5-hidroxi-pentiloxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina

- 11,8 g (0,038 mol, 1,0 eq.) de 4-(5-hidroxi-pentiloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina se añadieron gota a gota a 24,4 g (0,152 mol, 4,0 eq.) de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se extrajo con 150 ml de cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró y se secó hasta un sólido para obtener 6,8 g de 4-(5-hidroxi-pentiloxi)-2-hidroximetil-3-metil-piridina en forma de cristales de color amarillo pálido (rendimiento 79,1%).
- 65

Ejemplo de Síntesis 4:N-óxido de 4-(6-hidroxihexiloxi)-2,3-dimetilpiridina

5 Bajo una corriente de nitrógeno y un baño de aceite de silicona, se introdujeron 47,3 g (0,4 mol, 4,0 eq.) de 1,6-hexanodiol y 100 ml de tolueno y, mientras se agitaba, la mezcla se disolvió a 55 °C. Después, se añadieron 4,6 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de Na metálico en pequeñas porciones durante 2 horas. La temperatura aumentó de 79 °C a 91 °C. Posteriormente, el baño de aceite de silicona se calentó y la mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 1 hora. Al licor de reacción obtenido, se le añadieron 15,8 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de N-óxido de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina, después la temperatura se elevó hasta 110 °C y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas. El licor de reacción se enfrió dejándolo reposar durante una noche y después la fase de tolueno separada se retiró por decantación. Al residuo resultante, se le añadieron 100 ml de metanol y la mezcla se agitó. La parte insoluble se retiró por filtración y después el filtrado obtenido se concentró a presión reducida y se secó hasta un sólido para obtener 69,2 g de N-óxido de 4-(6-hidroxihexiloxi)-2,3-dimetilpiridina.

15

Ejemplo de Síntesis 5:4-(6-hidroxihexiloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina

20 A 68,2 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de N-óxido de 4-(6-hidroxihexiloxi)-2,3-dimetilpiridina, se le añadieron 153,1 g (1,5 mol, 15 eq.) de anhídrido acético, y se permitió que la mezcla reaccionara a 100 °C durante 4 horas. El anhídrido acético se retiró por destilación y después 96,3 g del residuo concentrado resultante se purificaron usando una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 40:1), para obtener 30,7 g de 4-(6-hidroxihexiloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina en forma de una materia oleosa de color naranja (rendimiento 95,0%).

25

Ejemplo de Síntesis 6:4-(6-hidroxihexiloxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina

30 Se añadieron 29,7 g (0,092 mol, 1,0 eq.) de 4-(6-hidroxihexiloxi)-2-acetoximetil-3-metil-4-piridina, gota a gota, a 147 g (0,736 mol, 8,0 eq.) de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se extrajo con 200 ml de cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró y se secó hasta un sólido, para obtener 22,7 g de una materia oleosa de color naranja pardusco. Puesto que se confirmó que parte de las materias primas de partida no experimentaban hidrólisis, el producto se dejó reaccionar adicionalmente durante 3 horas a temperatura ambiente en una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% (12,0 eq.) y después el licor de reacción se extrajo con 150 ml de cloroformo y se concentró a presión reducida. Después, 19,0 g de la materia oleosa parda resultante se purificaron usando una columna de gel de sílice (cloroformo) para obtener 7,1 g de 4-(6-hidroxihexiloxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina como una materia oleosa (rendimiento 58,2%).

35

40

Ejemplo de Síntesis 7:N-óxido de 4-(7-hidroxiheptiloxi)-2,3-dimetilpiridina

45 Bajo una corriente de nitrógeno y en un baño de aceite de silicona, se introdujeron 24,8 g (0,188 mol, 2,2 eq.) de 1,7-heptanodiol y 100 ml de tolueno y, mientras se agitaba, la mezcla se disolvió a 60 °C. Después, se añadieron 3,1 g (0,136 mol, 1,6 eq.) de Na metálico. Posteriormente, el baño de aceite de silicona se calentó y la mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 1 hora. Al licor de reacción obtenido, se le añadieron 13,4 g (0,085 mol, 1,0 eq.) de N-óxido de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina, después la temperatura se elevó a 100 °C y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas. El licor de reacción se enfrió dejándolo reposar durante una noche y la capa de tolueno separada se retiró por decantación. Al residuo resultante, se le añadieron 100 ml de metanol y la mezcla se agitó. La parte insoluble se retiró por filtración y después el filtrado obtenido se concentró a presión reducida y se secó hasta un sólido para obtener 45,5 g de N-óxido de 4-(6-hidroxiheptiloxi)-2,3-dimetilpiridina.

50

55

Ejemplo de Síntesis 8:4-(7-hidroxiheptiloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina

60 A 44,5 g (0,085 mol, 1,0 eq.) de N-óxido de 4-(7-hidroxiheptiloxi)-2,3-dimetilpiridina, se le añadieron 130,2 g (1,275 mol, 15 eq.) de anhídrido acético y la mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 4 horas. El anhídrido acético se retiró por destilación y después 61,7 g del residuo concentrado resultante se purificaron usando una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 40:1), para obtener 26,7 g de 4-(7-hidroxiheptiloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina en forma de una materia oleosa (rendimiento 91,6%).

Ejemplo de Síntesis 9:4-(7-hidroxiheptiloxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina

- 5 Se añadieron 25,3 g (0,075 mol, 1,0 eq.) de 4-(7-hidroxiheptiloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina, gota a gota, a 120 g (0,6 mol, 8,0 eq.) de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, el licor de reacción se extrajo con 200 ml de cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró y se secó hasta un sólido, para obtener 14,6 g 4-(7-hidroxiheptiloxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina en forma de una materia oleosa de color pardo pálido (rendimiento 76,8%).

10

Ejemplo de Síntesis 10:N-óxido de 4-(8-hidroxiociloxi)-2,3-dimetilpiridina

- 15 Bajo una corriente de nitrógeno y en un baño de aceite de silicona, se introdujeron 47,4 g (0,324 mol, 3,6 eq.) de 1,8-octanodiol y 100 ml de tolueno y, mientras se agitaba, la mezcla se disolvió a 60 °C. Después, se añadieron 4,1 g (0,18 mol, 2,0 eq.) de Na metálico. Posteriormente, el baño de aceite de silicona se calentó y la mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 1 hora. Al licor de reacción obtenido, se le añadieron 14,2 g (0,09 mol, 1,0 eq.) de N-óxido de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina, después la temperatura se elevó a 110 °C y la mezcla se dejó reaccionar durante
- 20 2 horas. El licor de reacción se enfrió dejándolo reposar durante una noche y la fase de tolueno separada se retiró por decantación. Al residuo resultante, se le añadieron 150 ml de metanol y la mezcla se agitó. La parte insoluble se retiró por filtración y después el filtrado obtenido se concentró a presión reducida y se secó hasta un sólido para obtener 68,1 g de N-óxido de 4-(8-hidroxiociloxi)-2,3-dimetilpiridina.

Ejemplo de Síntesis 11:4-(8-hidroxiociloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina

- 30 A 67,1 g (0,09 mol, 1,0 eq.) de N-óxido de 4-(8-hidroxiociloxi)-2,3-dimetilpiridina, se le añadieron 137,8 g (1,35 mol, 15 eq.) de anhídrido acético, y la mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 4 horas. El anhídrido acético se retiró por destilación y después 98,5 g del residuo concentrado resultante se purificaron usando una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 40:1), para obtener 41,6 g de 4-(8-hidroxiociloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina en forma de una materia oleosa.

Ejemplo de Síntesis 12:4-(8-hidroxiociloxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina

- 40 Se añadieron 40,6 g (0,09 mol, 1,0 eq.) de 4-(8-hidroxiociloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina, gota a gota, a 144 g (0,72 mol, 8,0 eq.) de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el licor de reacción se extrajo con 200 ml de cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró y se secó hasta un sólido, para obtener 28,0 g de 4-(8-hidroxiociloxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina en forma de una materia oleosa de color naranja pardusco.

Ejemplo de Síntesis 13:N-óxido de 4-(9-hidroxinoniloxi)-2,3-dimetilpiridina

- 50 Bajo una corriente de nitrógeno y en un baño de aceite de silicona, se introdujeron 50,0 g (0,312 mol, 4,0 eq.) de 1,9-nonanodiol y 86,7 ml de tolueno y, mientras se agitaba bajo una corriente de nitrógeno, la mezcla se calentó a 67 °C. Después se añadieron 2,6 g (0,156 mol, 2,0 eq.) de Na metálico. Posteriormente, el baño de aceite de silicona se calentó, y la mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 1 hora. Al licor de reacción obtenido, se le añadieron 12,3 g (0,078 mol, 1,0 eq.) de N-óxido de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina, después la temperatura se elevó a 109 °C y la mezcla se dejó reaccionar durante 5 horas. El licor de reacción se enfrió dejándolo reposar durante una noche y la fase de tolueno separada se retiró por decantación. Al residuo resultante, se le añadieron 130 ml de metanol y la mezcla se agitó. La parte insoluble se retiró por filtración y después el filtrado obtenido se concentró a presión reducida y se secó hasta un sólido para obtener 56,4 g de N-óxido de 4-(9-hidroxinoniloxi)-2,3-dimetilpiridina en forma de una materia oleosa.

Ejemplo de Síntesis 14:4-(9-hidroxinoniloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina

- 65 A 56,4 g (0,078 mol, 1,0 eq.) de N-óxido de 4-(9-hidroxinoniloxi)-2,3-dimetilpiridina, se le añadieron 119,3 g (1,169 mol, 15 eq.) de anhídrido acético y la mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 5 horas. El anhídrido acético se retiró por destilación y después 91,7 g del residuo concentrado resultante se purificaron usando una columna de gel

de sílice (cloroformo:metanol = 40:1), para obtener 34,7 g de 4-(9-hidroxinoniloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina en forma de una materia oleosa.

Ejemplo de Síntesis 15:

5

4-(9-hidroxinoniloxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina

Se añadieron 34,7 g (0,078 mol, 1,0 eq.) de 4-(9-hidroxinoniloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina, gota a gota, a 125 g (0,625 mol, 8,0 eq.) de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20%, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el licor de reacción se extrajo con 173 ml de cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró y se secó hasta un sólido, para obtener 28,4 g de 4-(9-hidroxinoniloxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina en forma de una materia oleosa parda.

Ejemplo de Síntesis 16:

15

N-óxido de 4-(10-hidroxiciloxi)-2,3-dimetilpiridina

Bajo una corriente de nitrógeno y en un baño de aceite de silicona, se introdujeron 50,0 g (0,287 mol, 4,0 eq.) de 1,10-decanodiol y 79,7 ml de tolueno y, mientras se agitaba bajo una corriente de nitrógeno, la mezcla se calentó a 67 °C. Después se añadieron 3,3 g (0,143 mol, 2,0 eq.) de Na metálico. Posteriormente, el baño de aceite de silicona se calentó y la mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 1 hora. Al licor de reacción obtenido, se le añadieron 11,3 g (0,072 mol, 1,0 eq.) de N-óxido de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina, después la temperatura se elevó a 109 °C y la mezcla se dejó reaccionar durante 3 horas. El licor de reacción se enfrió dejándolo reposar durante una noche y la fase de tolueno separada se retiró por decantación. Al residuo resultante, se le añadieron 120 ml de metanol y la mezcla se agitó. La parte insoluble se retiró por filtración y después el filtrado obtenido se concentró a presión reducida y se secó hasta un sólido para obtener 72,9 g de N-óxido de 4-(10-hidroxiciloxi)-2,3-dimetilpiridina en forma de una materia oleosa parda.

Ejemplo de Síntesis 17:

30

4-(10-hidroxiciloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina

A 72,9 g (0,072 mol, 1,0 eq.) de N-óxido de 4-(10-hidroxiciloxi)-2,3-dimetilpiridina, se le añadieron 109,7 g (1,075 mol, 15 eq.) de anhídrido acético y la mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 4 horas. El anhídrido acético se retiró por destilación y después 93,5 g del residuo concentrado resultante se purificaron usando una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 40:1), para obtener 18,5 g de 4-(10-hidroxiciloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina en forma de una mezcla que contenía materias primas no reaccionadas, como una materia oleosa de color naranja pardusco. A 18,5 g de la materia oleosa de color naranja pardusco, se le añadieron 100,0 g (1,021 mol, 15 eq.) de anhídrido acético y la mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 3 horas. El licor de reacción se concentró a una presión reducida y se secó hasta un sólido, para obtener 20,4 g de 4-(10-hidroxiciloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina.

Ejemplo de Síntesis 18:

45

4-(10-hidroxiciloxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina

Se añadieron 14,0 g (0,037 mol, 1,0 eq.) de 4-(10-hidroxiciloxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina, gota a gota, a 59 g (0,296 mol, 8,0 eq.) de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% y la mezcla se dejó reaccionar durante una noche a temperatura ambiente. Después, el licor de reacción se extrajo con 100 ml de cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró y se secó hasta un sólido, para obtener 12,0 g de 4-(10-hidroxiciloxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina en forma de una materia oleosa de color naranja pardusco.

Ejemplo 1: 2-{4-(5-hidroxipentiloxi)-3-metilpiridin-2-il}metiltio]-1H-bencimidazol

55

En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 6,5 g (0,029 mol, 1,0 eq.) de 4-(5-hidroxipentiloxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina en 100 ml de cloroformo y, mientras se realizaba el enfriamiento con sal enfriada con hielo, la solución se añadió a una solución preparada disolviendo 10,4 g (0,087 mol, 3 eq.) de cloruro de tionilo en 90 ml de cloroformo. La mezcla se dejó reaccionar a -10 °C durante 3 horas. El licor de reacción se ajustó a pH 9 usando una solución acuosa saturada de carbonato sódico y después el resultado se extrajo con 90 ml de cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio, después se concentró y se secó hasta un sólido para obtener 7,8 g de 4-(5-hidroxipentiloxi)-2-clorometil-3-metilpiridina. A una solución preparada añadiendo 7,5 g (0,029 mol, 1,0 eq.) de 4-(5-hidroxipentiloxi)-2-clorometil-3-metilpiridina y 3,5 g (0,023 mol, 0,8 eq.) de 2-mercaptobencimidazol con enfriamiento en agua enfriada con hielo y agitación, se le añadió una solución de 1,4 g (0,035 mol, 1,2 eq.) de NaOH en 60 ml de etanol durante 1,5 horas. Posteriormente, la temperatura se elevó a 50 °C y la mezcla se dejó reaccionar durante 15 minutos y se concentró a presión reducida para obtener 12,8 g de una materia oleosa de color naranja. El residuo concentrado se purificó usando una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 40:1), para obtener 4,8 g de una

65

materia oleosa de color naranja. La materia oleosa se recristalizó en acetato de etilo:metanol = 20:1 (21 vol) para obtener 2,8 g de cristales incoloros de 2-[[4-(5-hidroxipentiloxi)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol (HPLC: % de área 99,4, rendimiento 26,9%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,47-1,73 (7H, m), 2,25 (3H, s), 3,70 (2H, t J=6 Hz), 4,03 (2H, t J=6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,72 (1H, d J=6 Hz), 7,08-7,24 (2H, m), 7,33-7,85 (2H, m), 8,33 (1H, d J=6 Hz), 12,52-13,43 (1H, sa)  
EM m/z: 357 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 2

##### 10 2-[[4-(6-hidroxihexiloxi)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol

En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 6,9 g (0,029 mol, 1,0 eq.) de 4-(6-hidroxihexiloxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina en 120 ml de diclorometano y una solución preparada disolviendo 10,4 g (0,087 mol, 3 eq.) de cloruro de tionilo en 60 ml de diclorometano se añadió a la misma. La mezcla se dejó reaccionar a -10 °C durante 1,5 horas.

15 El licor de reacción se ajustó a pH 8 usando una solución acuosa saturada de carbonato sódico, y después la fase de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se secó hasta un sólido para obtener 6,7 g de 4-(6-hidroxihexiloxi)-2-clorometil-3-metilpiridina en forma de una materia oleosa de color naranja (rendimiento 89,3%). A una solución preparada añadiendo 6,5 g (0,025 mol, 1,0 eq.) de 4-(6-hidroxihexiloxi)-2-clorometil-3-metilpiridina y 3,5 g (0,023 mol, 0,8 eq.) de 2-mercaptobencimidazol con enfriamiento en agua enfriada con hielo y agitación, se le añadió una solución de 1,4 g (0,035 mol, 1,2 eq.) de NaOH en 60 ml de etanol durante 1,5 horas. Posteriormente, la temperatura se elevó a 50 °C y la mezcla se dejó reaccionar durante 15 minutos y se después se concentró a presión reducida para obtener 12,8 g de una materia oleosa de color naranja. El residuo concentrado se purificó usando una columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 40:1), para obtener 4,8 g de una materia oleosa de color naranja. La materia oleosa se recristalizó en acetato de etilo:metanol = 20:1 (21 vol) para obtener 2,8 g de cristales incoloros de 2-[[4-(5-hidroxihexiloxi)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol (HPLC: 99,4% de área, rendimiento 26,9%).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34-1,99 (9H, m), 2,26 (3H, s), 3,67 (2H, t J=6 Hz), 4,03 (2H, t J=6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1H, d J=6 Hz), 7,11-7,24 (2H, m), 7,33-7,77 (2H, m), 8,34 (1H, d J=6 Hz), 12,69-13,34 (1H, sa)  
EM m/z: 371 (M<sup>+</sup>).

30

#### Ejemplo 3:

##### 2-[[4-(7-hidroxiheptiloxi)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol

35 Se disolvieron 8,1 g (0,032 mol, 1,0 eq.) de 4-(7-hidroxiheptiloxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina en 120 ml de diclorometano y se añadieron 11,4 g (0,096 mol, 3,0 eq.) de cloruro de tionilo. La mezcla se dejó reaccionar a -10 °C durante 2 horas. El licor de reacción se ajustó a pH 8 usando una solución acuosa saturada de carbonato sódico y después la fase de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio, después se concentró y se secó hasta un sólido para obtener 8,7 g de 4-(7-hidroxiheptiloxi)-2-clorometil-3-metilpiridina en forma de una materia oleosa de color naranja pardusco.

40

A una solución preparada disolviendo y agitando 3,6 g (0,024 mol, 0,8 eq.) de 2-mercaptobencimidazol y 6,9 g (0,036 mol, 1,2 eq.) de metóxido sódico al 28% en 100 ml de metanol, se le añadió una solución preparada disolviendo 8,2 g de 4-(7-hidroxiheptiloxi)-2-clorometil-3-metilpiridina en 100 ml de metanol a 27 °C. Posteriormente,

45 la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió y después se concentró a presión reducida para obtener 9,0 g de una materia oleosa de color naranja. Se añadieron 200 ml de acetato de etilo y 12 g de metanol para disolver el residuo concentrado, después se añadieron 150 ml de agua y la fase orgánica se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con 50 ml de acetato de etilo y después la fase orgánica se combinó. Se añadieron 27 g de gel de sílice a la fase orgánica combinada, la mezcla se agitó durante 30 minutos y después el gel de sílice se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 8,4 g de cristales de color naranja blanquecino. Los cristales se suspendieron en 126 g (15 vol) de acetato de etilo y la suspensión se calentó a 57 °C. Después se añadieron 2,0 g de metanol para disolver completamente los cristales. Los cristales se precipitaron dejando reposar la solución hasta que se enfriara. Después del envejecimiento a 20 °C durante 30 minutos, los cristales se recogieron por filtración y los cristales se secaron a presión reducida para obtener 4,0 g de cristales incoloros de 2-[[4-(7-hidroxiheptiloxi)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol (pureza HPLC: 98,2% de área, rendimiento 34,5%).

50

55 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30-1,99 (11H, m), 2,25 (3H, s), 3,66 (2H, t J=6 Hz), 4,02 (2H, t J=6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,72 (1H, d J=6 Hz), 7,10-7,25 (2H, m), 7,31-7,81 (2H, m), 8,33 (1H, d J=6 Hz), 12,61-13,45 (1H, sa)  
EM m/z: 385 (M<sup>+</sup>).

60

#### Ejemplo 4:

##### 2-[[4-(8-hidroxiocetiloxi)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol

65 Se disolvieron 27,0 g (0,09 mol, 1,0 eq.) de 4-(8-hidroxiocetiloxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina en 140 ml de diclorometano y se añadieron 21,4 g (0,18 mol, 2,0 eq.) de cloruro de tionilo. La mezcla se dejó reaccionar a -10 °C

durante 3,5 horas. El licor de reacción se ajustó a pH 8 usando 300 g de una solución acuosa saturada de carbonato sódico y después la fase de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio, después se concentró y se secó hasta un sólido, para obtener 25,2 g de 4-(8-hidroxiocetilo)-2-clorometil-3-metilpiridina en forma de una materia oleosa de color naranja pardusco (rendimiento 98,1%).

5 A una solución preparada disolviendo y agitando 4,8 g (0,032 mol, 0,8 eq.) de 2-mercaptobencimidazol y 9,3 g (0,048 mol, 1,2 eq.) de metóxido sódico al 28% en 100 ml de metanol, se le añadió una solución preparada disolviendo 11,4 g de 4-(8-hidroxiocetilo)-2-clorometil-3-metilpiridina en 60 ml de metanol a 27 °C. Posteriormente, la  
10 mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió y después se concentró a presión reducida para obtener 22,8 g de una materia oleosa de color naranja. El residuo concentrado se disolvió en 250 ml de acetato de etilo y después la fase orgánica se lavó con 200 ml de agua. La fase orgánica se dejó reposar durante una noche y después los cristales se precipitaron. De esta manera, se añadieron 20 ml de metanol y la mezcla se calentó a 42 °C para disolverla. Después, se añadieron 27,6 g de gel de sílice, la mezcla se agitó durante 30 minutos y después el  
15 gel de sílice se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 9,0 g de cristales de color naranja-blanco. Los cristales se suspendieron en 135 g (15 vol) de acetato de etilo, la suspensión se calentó a 57 °C y después se añadieron 12,8 g de metanol para disolver completamente los cristales. Los cristales se precipitaron dejando reposar la solución hasta que se enfrió. Después de envejecer a 20 °C durante 1 hora, los cristales se recogieron por filtración. Los cristales se secaron a presión reducida para obtener 3,7 g de cristales incoloros de 2-  
20 [4-(8-hidroxiocetilo)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol (pureza HPLC: 98,4% de área, rendimiento 23,1%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,10-1,95 (13H, m), 2,26 (3H, s), 3,65 (2H, t J = 6 Hz), 4,02 (2H, t J = 6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1H, d J = 6 Hz), 7,11-7,24 (2H, m), 7,44-7,64 (2H, m), 8,33 (1H, d J = 6 Hz), 12,26-13,84 (1H, sa)  
EM m/z: 399 (M<sup>+</sup>)

#### 25 Ejemplo 5:

##### 2-[[4-(9-hidroxinonilo)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol

30 Se disolvieron 28,4 g (0,078 mol, 1,0 eq.) de 4-(9-hidroxinonilo)-2-hidroxi-3-metilpiridina en 121 ml de diclorometano, y se le añadió una solución de 18,5 g (0,155 mol, 2,0 eq.) de cloruro de tionilo en 69 ml de solución disuelta de diclorometano. La mezcla se dejó reaccionar a -17 °C durante 3 horas. El licor de reacción se ajustó a pH 9 usando una solución acuosa saturada de carbonato sódico y después la fase de diclorometano extraída se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró y se secó hasta un sólido para obtener 17,2 g de 4-(9-hidroxinonilo)-2-cloro-metil-3-metilpiridina (el rendimiento es 74,1%).

35 A una solución preparada disolviendo y agitando 7,2 g (0,048 mol, 0,6 eq.) de 2-mercaptobencimidazol y 14,0 g (0,073 mol, 0,93 eq.) de metóxido sódico al 28% en 181 ml de metanol, se le añadieron 17,2 g (0,057 mol, 1,0 eq.) de 4-(9-hidroxinonilo)-2-clorometil-3-metilpiridina a 27 °C. Posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió y después se concentró a presión reducida para obtener una materia oleosa de color naranja. El  
40 residuo concentrado se disolvió en 377 ml de acetato de etilo y después la fase orgánica se lavó con 302 ml de agua. Puesto que la fase orgánica tenía cristales precipitados, se añadieron 30 ml de metanol y la mezcla se calentó a 35 °C para disolverla. Después, se añadieron 41,6 g de gel de sílice, la mezcla se agitó durante 30 minutos y después el gel de sílice se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 13,9 g de una materia oleosa de color naranja. La materia oleosa se calentó en 208,5 g (15 vol) de acetato de etilo para disolverla y después se la hizo precipitar haciendo reposar la solución hasta que se enfrió. Después del envejecimiento a 20 °C  
45 durante 1 hora, los cristales se recogieron por filtración. Los cristales se secaron a presión reducida para obtener 3,0 g de cristales de color amarillo pálido de 2-[[4-(9-hidroxinonilo)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol (pureza HPLC: 96,4% de área, rendimiento 17,7%).

50 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,19-1,90 (15H, m), 2,26 (3H, s), 3,64 (2H, t J = 6 Hz), 4,02 (2H, t J = 6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1H, d J = 6 Hz), 7,11-7,24 (2H, m), 7,36-7,66 (2H, m), 8,33 (1H, d J = 6 Hz), 12,40-13,60 (1H, sa)  
EM m/z: 413 (M<sup>+</sup>)

#### 55 Ejemplo 6:

##### 2-[[4-(10-hidroxidecilo)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol

60 Se disolvieron 11,5 g (0,035 mol, 1,0 eq.) de 4-(10-hidroxidecilo)-2-hidroximetil-3-metilpiridina en 120 ml de diclorometano y se le añadió una solución de 12,5 g (0,105 mol, 3,0 eq.) de cloruro de tionilo en 60 ml de solución disuelta de diclorometano. La mezcla se dejó reaccionar a de -17 a -12 °C durante 3 horas. El licor de reacción se ajustó a pH 8 usando una solución acuosa saturada de carbonato sódico y después la fase de diclorometano extraída se secó sobre sulfato de magnesio, después se concentró y se secó hasta un sólido para obtener 10,6 g de 4-(10-hidroxidecilo)-2-clorometil-3-metilpiridina (rendimiento del 96,4%).

65 A una solución preparada disolviendo 4,3 g (0,029 mol, 0,9 eq.) de 2-mercaptobencimidazol y 4,3 g (0,029 mol, 0,9 eq.) de 4-(10-hidroxidecilo)-2-clorometil-3-metilpiridina y 200 ml de metanol, se le añadieron 6,8 g (0,035 mol, 1,1

eq.) de metóxido sódico al 28% a 22 °C. Posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió y después se concentró a presión reducida para obtener 18,0 g de una materia oleosa de color naranja. El residuo concentrado se disolvió en una mezcla líquida de 250 ml de acetato de etilo y 2 ml de metanol, y después la fase orgánica se lavó con 200 ml de agua. Se añadieron 18,0 g de gel de sílice a la fase orgánica, la mezcla se agitó durante 30 minutos y después el gel de sílice se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 13,4 g de cristales de color amarillo blanquecino. Los cristales se suspendieron en 201 g (15 vol) de acetato de etilo, la suspensión se calentó a 55 °C, y después se añadieron 17,5 g de metanol para disolver completamente los cristales. Los cristales se hicieron precipitar dejado reposar la solución hasta que se enfrió. Después del envejecimiento de 10 a 15 °C durante 30 minutos, se recogieron 6,5 g de cristales por filtración. Se añadieron 280 g (una cantidad de 43 veces) de metanol a los cristales, y la mezcla se calentó con agitación. La parte insoluble se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida y se secó, para obtener 6,7 g de cristales de color amarillo pálido. Los cristales se disolvieron en 134 g (cantidad de 20 veces) de acetato de etilo y 6,7 g de metanol calentando a 60 °C y después de la solución se enfrió con reposo. Después de agitar durante una noche a 201 °C, los cristales se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para obtener 5,0 g de cristales incoloros de 2-[[4-(10-hidroxideciloxi)-3-metil-piridina-2-il] metiltio]-1H-bencimidazol (pureza HPLC: 96,3% de área, rendimiento 36,5%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,10-1,95 (17H, m), 2,26 (3H, s), 3,64 (2H, t J = 6 Hz), 4,02 (2H, t J = 6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1H, d J = 6 Hz), 7,11-7,24 (2H, m), 7,44-7,64 (2H, m), 8,33 (1H, d J = 6 Hz), 12,30-13,68 (1H, sa)  
EM m/z: 427 (M<sup>+</sup>)

### Ejemplo de Ensayo Farmacológico 1

#### Ensayo de Poder Antibacteriano

(Método)

Se realizó un ensayo *in vitro* en un medio agar Columbia usando una cepa convencional de *H. pylori*, ATCC 43504. La cepa se cultivó en un medio agar Columbia a 37 °C y pH 7,0 durante 3 días y el 4º día, se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM, µg/ml). Cada uno de los objetos de ensayo se disolvió en una solución de DMSO al 1%. Adicionalmente, como fármacos de control antibiótico, se usaron la ampicilina de la familia de la penicilina (fármaco de control 1), la gentamicina de la familia de aminoglucósidos (fármaco control 2), la tetraciclina de la familia de la tetraciclina (fármaco de control 3) y la ofloxacina de la nueva familia de la quinolona (fármaco de control 4).

(Resultados)

En la Tabla I se presentan los resultados como la actividad *in vitro* contra *Helicobacter pylori* (CIM (µg/ml)):

[Tabla 1]

Actividad <i>in vitro</i> contra <i>Helicobacter pylori</i> de los nuevos derivados de piridina	
Objeto de ensayo	CIM (µg/ml)
Ejemplo 1	0,3
Ejemplo 2	0,1
Ejemplo 3	0,1
Ejemplo 4	0,03
Ejemplo 5	0,1
Ejemplo 6	0,3
Compuesto Comparativo 1	10,0
Compuesto Comparativo 2	3,0
Fármaco de Control 1 (Ampicilina)	0,1
Fármaco de Control 2 (Gentamicina)	0,3
Fármaco de Control 3 (Tetraciclina)	0,3
Fármaco de Control 4 (Ofloxacina)	1,0

Como un resultado del ensayo de la presente invención, se supo que los compuestos de la misma (Ejemplos 1 a 6)

tenían fuerte efecto antibacteriano contra *H. pylori*, con una fuerte equivalencia con respecto a los diversos agentes antibacterianos (fármacos de control 1 a 4).

5 En cuanto a la actividad contra *Helicobacter pylori* (MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )), se observó que los compuestos de la presente invención mostraron actividades contra *Helicobacter pylori* que eran claramente 10 veces más fuertes o más que las de las actividades de los dos compuestos similares existentes (compuestos 1 y 2 comparativos). Además, los compuestos de los Ejemplos Comparativos son los anteriormente mencionados 2-[[4-(2-hidroxietoxi)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol (Compuesto Comparativo 1) y 2-[[4-(3-hidroxi propoxi)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol (compuesto comparativo 2).

10

#### Ejemplo de Ensayo Farmacológico 2

(Método)

15 Se realizó un ensayo *in vitro* en medio agar Columbia usando cepas convencionales de *H. pylori*, NCTC 11637 y 11916, aislados clínicos PT N° 1045482, PT N° 1045483 y PT N° 1045484 y aislados clínicos TY2, 4 y 5, resistentes a ofloxacina y roxitromicina. Cada uno de los objetos de ensayo se disolvió en una solución de DMSO al 1%. Adicionalmente, como fármacos de control antibiótico, se usaron roxitromicina de la familia de macrólidos y ofloxacina de la nueva familia de quinolona. Las cepas se cultivaron a 37 °C y a un pH de 7,0, durante 3 días y el 4°  
20 día, se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM,  $\mu\text{g/ml}$ ).

(Resultados)

25 En la Tabla 2 se presentan los resultados como el efecto (CIM ( $\mu\text{g/ml}$ )) sobre la bacteria de *Helicobacter pylori* resistente *in vitro*.

[Tabla 2]

Efecto de los nuevos derivados de piridina sobre bacterias de <i>Helicobacter pylori</i> resistentes										
	Especies bacterianas	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	RXM	OFLX	
Cepa convencional	NCTC 11637	0,3	0,1	0,1	0,03	0,1	0,3	0,2	0,8	
	NCTC 11916	0,3	0,1	0,1	0,03	0,1	0,2	0,1	0,8	
Aislado clínico	PT N° 1045482	0,2	0,1	0,1	0,03	0,2	0,3	0,4	0,8	
	PT N° 1045483	0,3	0,1	0,1	0,03	0,1	0,3	0,2	0,8	
	PT N° 1045484	0,3	0,3	0,1	0,03	0,1	0,3	0,2	0,4	
Cepa resistente	TY2	0,2	0,3	0,1	0,03	0,1	0,3	>100	2,5	
	TY4	0,3	0,1	0,1	0,1	0,3	0,3	>100	25	
	TY5	0,3	0,1	0,1	0,03	0,2	0,3	3,5	2,5	

En la Tabla 2, los diversos valores numéricos representan la concentración inhibitoria mínima (CIM,  $\mu\text{g/ml}$ ) de diversos objetos de ensayo contra diversas especies bacterianas, RXM representa roxitromicina y OFLX representa ofloxacina.

- 5 A partir de los resultados del presente ensayo, los compuestos de la presente invención (Ejemplos 1 a 6) mostraron actividades anti-bacterianas equivalentes o más fuertes a roxitromicina u ofloxacina en comparación con las cepas convencionales y aislados clínicos. Adicionalmente, los compuestos también mostraron fuertes actividades anti-bacterianas contra los aislados clínicos resistentes a roxitromicina u ofloxacina. Es decir, se supo que los compuestos mostraban fuertes actividades antibacterianas incluso para las cepas que eran resistentes a roxitromicina de la familia de los macrólidos y ofloxacina de la nueva familia de la quinolona.

La siguiente Tabla 3 muestra la concentración inhibitoria mínima (CIM,  $\mu\text{g/ml}$ ) contra las cepas convencionales NCTC11637 y NCTC11916 de los compuestos ((a) a (f)) que tienen estructuras que son similares a la estructura del compuesto de la presente invención. Estos datos se describen en la Tabla 6 del documento JP-A N° 7-69888.

15

[Tabla 3]

Efectos de los derivados de piridina existentes sobre <i>Helicobacter pylori</i>							
	Objeto de ensayo						
Especies bacterianas	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	RXM
NCTC11637	50	12,5	6,25	1,56	0,8	0,8	0,2
NCTC11916	50	12,5	12,5	1,56	1,56	1,56	0,1

- En la Tabla 3, (a) es 5-metoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetil piridin-2-il)metilsulfinil-1 H-bencimidazol, (b) es 5-metoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metiltio-1H-bencimidazol, (c) es 2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]metilsulfinil-1H-bencimidazol, (d) es 2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]metiltio-1H-bencimidazol, (e) es sal sódica de 2-[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil piridin-2-il]metilsulfinil-1H-bencimidazol, (f) es 2-[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metiltio-1H-bencimidazol y RXM es roxitromicina. Los diversos valores numéricos representan la concentración inhibitoria mínima (CIM,  $\mu\text{g/ml}$ ) de los diversos objetos de ensayo frente a diversas especies bacterianas.

- 20 A partir de una comparativa de los datos de la Tabla 2 y Tabla 3, puede observarse que los compuestos de la presente invención (Ejemplos 1 a 6) tienen actividades contra la cepa convencional NCTC11637 que son de aproximadamente 2,7 veces a 1,667 veces y actividades contra la cepa NCTC11916 que son aproximadamente de 5,2 veces a 1,667 veces, en comparación con las actividades de los compuestos de la misma clase ((a) a (f)). En particular, se observó que el Ejemplo 4 tenía una actividad más fuerte entre los compuestos de la misma clase y que tenía una actividad tan fuerte como 26,6 veces contra la cepa convencional NCTC11637 y 52 veces contra la cepa convencional NCTC11916 en comparación con las actividades de los compuestos (e) y (f).

### Ejemplo de Ensayo Farmacológico 3

- 35 (Método)

Se realizó un ensayo antibacteriano *in vitro* para los compuestos de los Ejemplos 1 a 6 contra diversas bacterias. Como bacterias gram negativas, se usaron *Escherichia coli* (ATCC 10536, ATCC 25922), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 10031), *Proteus vulgaris* (ATCC 13315), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Salmonella tiphimurium* (ATCC 13311) y como bacterias gram negativas *Staphylococcus aureus*, MRSA (ATCC 33591), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Streptococcus pneumonia* (ATCC 6301), *Micobacterium ranae* (ATCC 110) y *Enterococcus faecalis* (VRE, ATCC 51575). Las diversas bacterias se cultivaron a 37 °C durante 20 a 48 horas mediante métodos convencionales y se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM, ( $\mu\text{g/ml}$ )). Cada uno de los objetos de ensayo se disolvió en una solución de DMSO al 1%. Adicionalmente, como un fármaco de control antibiótico, se usó gentamicina (GEM) de la familia de aminoglucósidos.

- 45 (Resultados)

En la Tabla 4 se presentan los resultados como los efectos (CIM ( $\mu\text{g/ml}$ )) de los compuestos sobre diversas bacterias *in vitro*.

50

[Tabla 4]

Efectos de los nuevos derivados de piridina sobre bacterias gram negativas y bacterias gram positivas ( $\mu\text{g/ml}$ )								
	Especies bacterianas	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	GEM
Bacterias gram negativas	Escherichia coli (ATCC 10536)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	0,3
	Escherichia coli (ATCC 25922)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	1,0
	Klebsiella pneumonia (ATCC 10031)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	1,0
	Proteus vulgaris (ATCC 13315)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	0,3
	Pseudomonas aeruginosa (ATCC 9027)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	0,3
	Salmonella typhimurium (ATCC 13311)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	1,0
Bacterias gram positivas	Staphylococcus aureus, MRSA (ATCC 33591)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	1,0
	Staphylococcus epidermidis (ATCC 12228)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	0,1
	Streptococcus pneumonia (ATCC 6301)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	
	Mycobacterium ranae (ATCC 110)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	0,3
	Enterococcus faecalis (VRE, ATCC 51575)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	

5 Como resultado del ensayo, se reconoció que ninguno de los compuestos de los Ejemplos 1 a 6 tenía ninguna acción antibacteriana contra diversas bacterias gram negativas y bacterias gram positivas. Por otro lado, la gentamicina de la familia de aminoglucósidos mostró una fuerte acción antibacteriana contra diversas bacterias gram negativas y gram positivas. A partir de esto, se sugirió que los compuestos de la presente invención no tenían ninguna influencia sobre ninguna bacteria intestinal.

#### 10 Ejemplo de preparación 1 Comprimidos

Compuesto del Ejemplo 3	50,0 mg
Manitol	65,5 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,5 mg
Celulosa cristalina	10,0 mg
Almidón de maíz	10,0 mg
Carboximetilcelulosa de calcio	5,0 mg
Talco	2,0 mg
Estearato de magnesio	0,2 mg

Se prepararon comprimidos cada uno de los cuales pesaba 145,2 mg, a las proporciones de mezcla anteriores, de acuerdo con un método convencional.

Ejemplo de Preparación 2 Gránulos

Compuesto del Ejemplo 4	300 mg
Lactosa	540 mg
Almidón de maíz	100 mg
Hidroxipropilcelulosa	50 mg
Talco	10 mg

5 Se preparó una preparación granular que pesaba 1000 mg por envase, a las proporciones de mezcla anteriores, de acuerdo con un método convencional.

Ejemplo de preparación 3 Cápsulas

Compuesto del Ejemplo 5	50 mg
Lactosa	15 mg
Almidón de maíz	25 mg
Celulosa microcristalina	5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg

10 Se produjeron cápsulas cada una de las cuales pesaba 96,5 mg, a las proporciones de mezcla anteriores, de acuerdo con un método convencional.

Ejemplo de preparación 4 Inyección

Compuesto del Ejemplo 4	100 mg
Cloruro sódico	3,5 mg
Agua destilada por inyección (2 ml por ampolla)	Cantidad adecuada

15 Se preparó una preparación inyectable, a las proporciones de mezcla anteriores, de acuerdo con un método convencional.

20 Ejemplo de preparación 5 Jarabe

Compuesto del Ejemplo 5	200 mg
Sacarosa purificada	60 g
Parahidroxibenzoato de etilo	5 mg
Parahidroxibenzoato de butilo	5 mg
Aroma	Cantidad adecuada
Colorante	Cantidad adecuada
Agua purificada	Cantidad adecuada

25 Se preparó una preparación de jarabe, a las proporciones de mezcla anteriores, de acuerdo con un método convencional.

Ejemplo de preparación 6 Comprimidos

Compuesto del Ejemplo 5	50 mg
Famotidina	20 mg
Ciclodextrina	26 mg
Celulosa microcristalina	5 mg
Hidroxipropilcelulosa	5 mg
Talco	2 mg
Estearato de magnesio	2 mg

30 Se prepararon comprimidos cada uno de los cuales pesaba 110 mg, a las proporciones de mezcla anteriores, de acuerdo con un método convencional.

**Aplicabilidad industrial**

35 El nuevo derivado de piridina de la presente invención, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son medicinas muy prometedoras clínicamente, puesto que los compuestos no tienen efecto sobre las bacterias residentes del ser humano que presentan una acción antibacteriana específica contra *H. pylori* y también presentan

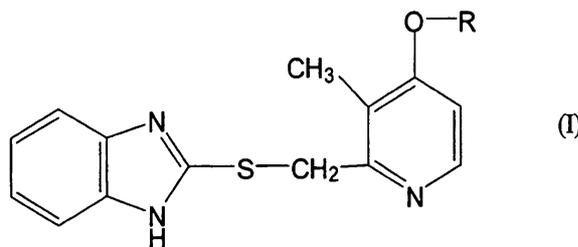
unas fuertes actividades antibacterianas contra cepas que son resistentes a agentes antibacterianos.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en la presente memoria descriptiva se han incorporado directamente en la presente memoria descriptiva como referencia.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de piridina de fórmula (I):



5 en la que R es un grupo hidroxialquilo de cadena lineal, que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un derivado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R tiene un grupo hidroxilo terminal, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

3. Un derivado de piridina de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y seleccionado entre 2-[[4-(5-hidroxipentiloxy)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol, 2-[[4-(6-hidroxihexiloxy)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol, 2-[[4-(7-hidroxiheptiloxy)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol, 2-[[4-(8-hidroxiocetiloxy)-3-metilpiridin-2-il] metiltio]-1H-bencimidazol, 2-[[4-(9-hidroxinoniloxy)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol, 2-[[4-(10-hidroxideciloxy)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-bencimidazol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

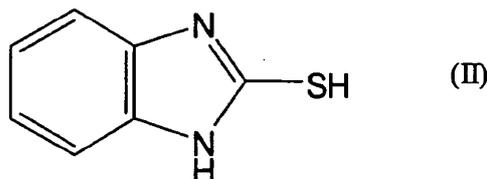
4. Una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la sal es una sal clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, fosfato, nitrato, sulfato, acetato o citrato.

20

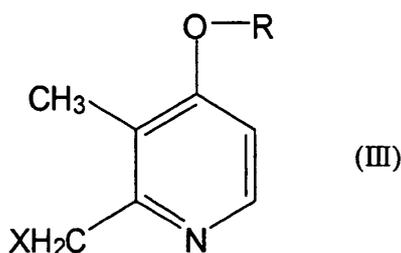
5. Un derivado de piridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de un hidrato o un solvato.

6. Un proceso para producir un derivado de piridina de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, proceso que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II):

25



con un compuesto de fórmula (III):



30

en la que R es como se ha definido anteriormente; y X es un átomo de halógeno o un grupo sulfoniloxy.

7. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un vehículo, excipiente o aditivo farmacéuticamente aceptable.

35

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende adicionalmente una, dos o más dextrinas.

40

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, que comprende adicionalmente uno, dos o más fármacos para suprimir la secreción de ácido gástrico.

- 5 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9 que comprende al menos una dextrina seleccionada de entre  $\alpha$ -dextrina,  $\beta$ -dextrina,  $\gamma$ -dextrina,  $\alpha$ -ciclodextrina-,  $\beta$ -ciclodextrina y  $\gamma$ -ciclodextrina y/o al menos un fármaco para suprimir la secreción de ácidos gástricos seleccionado entre famotidina, ranitidina, lansoprazol, omeprazol, rabeprazol y pantoprazol.
- 10 11. Un derivado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 para su uso en un método de tratamiento o diagnóstico realizado sobre el cuerpo humano o animal.
- 10 12. Un derivado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad asociada con Helicobacter pylori.
- 15 13. Un derivado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, estando la enfermedad asociada con una bacteria Helicobacter pylori que es resistente a sustancias antibióticas basadas en macrólidos o sustancias antibióticas basadas en quinolona.
- 20 14. Un derivado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 12 ó 13, en el que la enfermedad es gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia no ulcerosa, linfoma de MALT gástrico, pólipo hiperplásico del estómago, cáncer gástrico, cáncer del sistema digestivo, pancreatitis o enfermedad inflamatoria del intestino.
- 25 15. Un derivado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 12 ó 13, en el que la enfermedad es un cáncer gástrico que se desarrolla después de la escisión endoscópica del cáncer gástrico temprano.