(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 384 517**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01)	***A61P 43/00***	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)		
A61P 1/00	(2006.01)		
A61P 3/06	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 13/12	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **04715495 .0**

(96) Fecha de presentación: **27.02.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1598346**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **23.11.2005**

(54) Título: **Procedimiento para la producción de una sal de un aducto de ácido de un compuesto alcalino poliacídico**

(30) Prioridad:
28.02.2003 JP 2003052700

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.07.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.07.2012

(73) Titular/es:
KOWA CO., LTD.
6-29, NISHIKI 3-CHOME NAKA-KU NAGOYA-SHI AICHI 460-8625, JP

(72) Inventor/es:
SHIBUYA, Kimiyuki;
OHGIYA, Tadaaki y
MATSUDA, Takayuki

(74) Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 384 517 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

Procedimiento para la producción de una sal de un aducto de ácido de un compuesto alcalino poliacídico.

Campo Técnico

Esta invención se refiere a un método para la preparación de una sal de adición de ácido de un compuesto alcalino poliacídico o un aducto con agua de la sal de adición de ácido, que hace posible añadir fácilmente el número deseado de moles de un ácido al compuesto alcalino poliacídico.

Técnica Anterior

Las composiciones farmacéuticas son bien conocidas por tener diferencias significativas de solubilidad, absorción oral, actividad del fármaco, estabilidad y similares dependiendo de la clase y tipo cristalizado de sus sales, incluso cuando se elaboran del mismo ingrediente en forma libre. Para el desarrollo de una composición farmacéutica, es por lo tanto extremadamente importante seleccionar un ingrediente que posibilite el cumplimiento de las condiciones más preferidas, basándose en los resultados obtenidos por medio de la realización de análisis exhaustivos sobre las características de los materiales, tales como la estabilidad química, la biodisponibilidad y la estabilidad física (el grado de cristalinidad y el grado de hidratación), los efectos sobre las propiedades farmacéuticas (dureza, propiedades de disgregación y propiedades de elución) y los efectos sobre las capacidades farmacéuticas (formabilidad, propiedades antiaglomerantes y capacidad).

Los derivados de piperazina, que se clasifican en compuestos alcalinos poliacídicos y están representados típicamente por la 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida, son útiles como inhibidores de la enzima (acil coenzima A colesterol aciltransferasa, ACAT) que cataliza la síntesis de colesterol a un éster de colesterol (Folleto WO 98/54153).

Se cree que la inhibición de ACAT previene la absorción de colesterol a través del tracto intestinal, y también suprime la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad a la sangre en el hígado, conduciendo a la reducción del colesterol en sangre. Adicionalmente, la inhibición de ACAT suprime la formación de macrófagos espumosos en las paredes arteriales, de manera que se espera que las lesiones arterioscleróticas se reduzcan *per se.* Se espera que los inhibidores de ACAT, por lo tanto, sean aplicables para el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades tales como hiperlipidemia, arteriosclerosis, arteriosclerosis cervical y cerebral, accidentes cerebrovasculares, enfermedades cardíacas isquémicas, esclerosis coronaria, nefroesclerosis, nefroesclerosis arteriosclerótica, nefroesclerosis arteriolosclerótica, nefroesclerosis maligna, enfermedades intestinales isquémicas, vaso-oclusión mesentérica aguda, angina intestinal crónica, colitis isquémica, cáncer aórtico, y arteriosclerosis obliterans (ASO), y se están llevando a cabo actualmente numerosos trabajos de investigación y desarrollo.

Entre los derivados de piperazina descritos anteriormente útiles como inhibidores de ACAT, la 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida, por ejemplo, tiene el problema de que cristaliza en forma de la base libre, pero su absorción oral es pequeña debido a que sus cristales no son uniformes y su estabilidad física y su solubilidad en agua son demasiado bajas.

Se han intentado soluciones para los problemas anteriormente mencionados principalmente por medio de la adición de un ácido a tales compuestos alcalinos poliacídicos para mejorar su absorción oral o similares y utilizándolos como sales de adición de ácido. Por ejemplo, se pueden mejorar sustancialmente la solubilidad en agua y la absorción oral de la 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida convirtiéndola en el aducto con 2 H_2O del tetrahidrocloruro con una cantidad en exceso de ácido clorhídrico.

Sin embargo, se ha indicado que el número de moles del ácido añadido afecta a las propiedades físicas de la sal de adición de ácido resultante del compuesto alcalino poliacídico, y que el aducto con 2 H_2O del tetrahidrocloruro no evita el bajo grado de cristalinidad en su análisis de difracción de rayos X de polvo; es susceptible de deshidratación y deshidrocloración en un análisis térmico de barrido diferencial; y también se advierte que tienen alta higroscopicidad en un ensayo de higroscopicidad. También se intuye el problema adicional de que las máquinas para formar comprimidos y láminas de aluminio pueden experimentar la corrosión del metal debida al residuo del ácido utilizado en exceso y a la fuerte acidez del tetrahidrocloruro. Esto origina inquietud sobre los efectos de la corrosión del metal sobre la formulación de una preparación farmacéutica y también sobre la estabilidad de la preparación farmacéutica. Es necesario controlar completamente factores tales como la temperatura de secado, el nivel de vacío (presurización reducida) y el grado de secado después de la preparación. Aún es difícil suministrar eficientemente y establemente tales sales de adición de ácido como ingredientes activos para las composiciones farmacéuticas proporcionándolas siempre con propiedades físicas uniformes.

Para la resolución de los problemas descritos anteriormente, se puede contemplar la preparación de una sal de adición de ácido en la que esté controlado en número de moles del ácido que se vaya a añadir. Sin embargo, todavía persiste el problema de que cuando se utiliza ácido clorhídrico o similares como ácido, es difícil medir exactamente la cantidad del ácido en un número de moles deseado que se va a añadir a 1 mol de un compuesto

alcalino poliacídico, haciéndose por lo tanto muy complicado preparar fácilmente la sal de adición de ácido del compuesto alcalino poliacídico, conteniendo dicha sal el ácido añadido en un número de moles deseado, o un aducto con agua de la sal de adición de ácido.

Por lo tanto, existe una fuerte demanda de un método de preparación que haga posible ajustar fácilmente el número de moles de un ácido en una sal de adición de ácido de un compuesto alcalino poliacídico a un número adecuado para el compuesto alcalino poliacídico según se necesite.

Descripción de la Invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método de preparación que haga posible ajustar fácilmente el número de moles de un ácido en una sal de adición de ácido de un compuesto alcalino poliacídico, a un número deseado.

Habida cuenta de las circunstancias anteriores, los autores de la presente invención llevaron a cabo una investigación exhaustiva. Como resultado, se ha encontrado que por medio de la reacción de un compuesto alcalino poliacídico con una sal ácida de piridina, estando formada dicha sal ácida de piridina y un ácido, es muy posible preparar una sal de adición de ácido del compuesto alcalino poliacídico añadiendo un número deseado de moles del ácido al sitio o los sitios alcalinos más fuertes que la piridina. También se ha encontrado que una sal de adición de ácido de diversos derivados de piperazina, siendo obtenible dicha sal de adición de ácido de la práctica del método anterior, por ejemplo, el aducto con 0,9 H_2O del monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida tiene un alto grado de cristalinidad, no tiene higroscopicidad, tiene una estabilidad térmica excelente sin estar acompañada de ningún cambio de peso sustancial por deshidratación, deshidrocloración y/o similares, no desarrolla el problema del polimorfismo, y está libre de la influencia de cualquier residuo de ácido clorhídrico, de manera que dicho compuesto es una sal de adición de ácido preferida y es útil como ingrediente farmacéutico. Basándose en estos descubrimientos, se ha completado la presente invención.

De este modo la presente invención proporciona un método para la preparación de una sal de adición de ácido de un compuesto alcalino poliacídico que tiene uno o varios sitios alcalinos más fuertes que la piridina o un aducto con agua de la sal de adición de ácido, que comprende hacer reaccionar el compuesto alcalino poliacídico con una sal ácida de piridina como se define adicionalmente mediante la reivindicación 1.

La presente invención también proporciona monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo como se define mediante las reivindicaciones 11 y 12.

El método de la presente invención puede preparar fácilmente una sal de un compuesto alcalino poliacídico añadiendo un número deseado de moles de un ácido. De acuerdo con este método de preparación, es posible no solo controlar el número de moles de un ácido añadido, sino también preparar firmemente una sal de adición de ácido de un compuesto alcalino poliacídico que sea inestable frente a los ácidos.

El uso de la sal ácida de piridina debilita relativamente la acidez del ácido, y disminuye sustancialmente los problemas del método convencional tal como la descomposición, la formación de impurezas y similares por medio de una reducción localizada del pH en un sistema debido a la adición o similares de un ácido fuerte.

Breve Descripción de los Dibujos

La FIG. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del aducto con 0,9 H_2O del monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida.

La FIG. 2 muestra los resultados de las mediciones de TG-DSC del aducto con 0,9 H_2O del monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida.

La FIG. 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un aducto con 2 H_2O de tetrahidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida.

La FIG. 4 muestra los resultados de las mediciones de TG-DSC de un aducto con 2 H_2O de tetrahidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida.

La FIG. 5 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un aducto con 1,5 H_2O de disulfato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida.

La FIG. 6 muestra los resultados de las mediciones de TG-DSC de un aducto con 1,5 H_2O de disulfato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida.

La FIG. 7 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un aducto con 4 H_2O de monosulfato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida.

La FIG. 8 muestra los resultados de las mediciones de TG-DSC de un aducto con 4 H_2O de monosulfato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida.

La FIG. 9 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de monosulfato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida.

La FIG. 10 muestra los resultados de las mediciones de TG-DSC de monosulfato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida.

La FIG. 11 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de dimaleato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida.

La FIG. 12 muestra los resultados de las mediciones de TG-DSC de dimaleato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida.

La FIG. 13 y la FIG. 14 muestra un diagrama que muestra los resultados las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida y su monohidrocloruro, respectivamente.

La FIG. 15 y la FIG. 16 muestran los resultados las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida y su dihidrocloruro, respectivamente.

La FIG. 17 y la FIG. 18 muestran los resultados las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida y su monohidrocloruro, respectivamente.

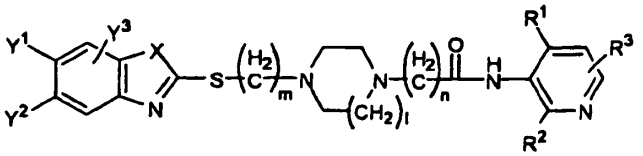
La FIG. 19 y la FIG. 20 muestran los resultados las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida y su dihidrocloruro, respectivamente.

La FIG. 21 y la FIG. 22 muestran los resultados las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida y su monohidrocloruro, respectivamente.

La FIG. 23 y la FIG. 24 muestran los resultados las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida y su monohidrocloruro, respectivamente.

Mejores Modos de Llevar a Cabo la Invención

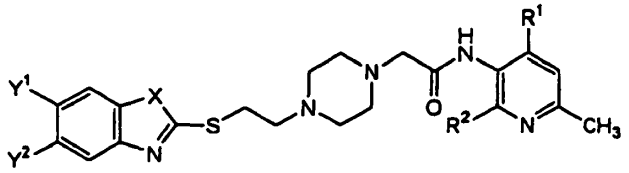
El compuesto alcalino poliacídico para su uso en la presente invención es un compuesto que tiene uno o más sitios alcalinos más fuertes que la piridina, y se selecciona a partir de los derivados de piperazina representado por la siguiente fórmula (1):



(1)

donde X representa -NH-, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y^1, Y^2 e Y^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo inferior o haloalquilo inferior, R^1, R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquil(inferior)tio, haloalcoxi inferior o alcoxialcoxi inferior, ℓ indica un número entero de 1 a 2, m indica un número entero de 2 a 4, y n indica un número entero de 1 a 3. El término "inferior" según se utiliza en la presente memoria significa un número de 1 a 5 carbonos, siendo particularmente preferido de 1 a 3.

Los derivados de piperazina más preferidos son aquellos representados por la siguiente fórmula (2):



(2)

donde X representa -NH-, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y^1 e Y^2 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo trifluorometilo, R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo metilo, trifluorometilo, metiltio, trifluoroetoxi o metoxietoxi. Son particularmente preferidos 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil] acetamida, 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(benzotiazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida, y 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida. Estos compuestos se pueden preparar mediante el método descrito en el documento WO 98/54153.

La sal ácida de piridina, que es para su uso en la presente invención, es la sal de piridina con un ácido inorgánico o un ácido orgánico, y no se impone ninguna limitación concreta sobre el ácido que forma una sal con piridina. Sus ejemplos incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, sulfuroso, ácido nitroso, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico; ácidos grados tales como ácido acético, ácido butírico y ácido esteárico; ácidos polibásicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido fumárico; ácidos hidroxicarboxílicos tales como ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido pamoico, ácido pantoténico y ácido glucónico; ácidos sulfónicos tales como ácido etanodisulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido paratoluenosulfónico y ácido metanosulfónico; aminoácidos ácidos tales como ácido glutámico y ácido aspártico; y ácido trifluoroacético, y ácido tánnico.

Los ejemplos preferidos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y similares, siendo más preferidos el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido maleico, siendo particularmente preferido el ácido clorhídrico.

La sal ácida de piridina se puede utilizar independientemente de que esté en forma cristalina o no cristalina.

En la preparación de dicha sal ácida de piridina cristalina, es posible teóricamente obtener una sal ácida de piridina haciendo reaccionar piridina y un ácido en cantidades equivalentes iguales. Aún así se prefiere realizar la reacción utilizando piridina en una cantidad en exceso con respecto al ácido en un disolvente orgánico anhidro o que contenga agua, por ejemplo, utilizando piridina de 1,0 a 1,5 veces, más preferiblemente de 1,0 a 1,2 veces con respecto al ácido en términos de equivalentes. La sal ácida de piridina formada de este modo se puede purificar por medio de un método de cristalización convencional haciendo uso de un disolvente o similares.

Cuando una sal ácida de piridina cristalina se hace reaccionar con el compuesto alcalino poliacídico en la presente invención, la sal ácida de piridina se utiliza generalmente en un cantidad suficiente para suministrar el ácido en el mismo número de moles que el ácido que se va a añadir a 1 mol del compuesto alcalino poliacídico. Específicamente, la cantidad del sal ácida de piridina está sujeta a la clase y cantidad de disolvente que se vaya a utilizar, y se prefiere que la sal ácida de piridina se utilice en una cantidad suficiente capaz de suministrar el ácido de 1,0 a 3,0 veces, preferiblemente de 1,0 a 2,5 veces con respecto al número de moles del ácido que se vaya a añadir.

Cuando la sal de adición de ácido del compuesto alcalino poliacídico se prepara utilizando una sal ácida de piridina no cristalina, se prefiere realizar la reacción en un disolvente orgánico anhidro o que contenga agua añadiendo al compuesto alcalino poliacídico el ácido de 1,0 a 2,5 veces, preferiblemente de 1,0 a 1,2 veces con respecto a la cantidad correspondiente al número de moles del ácido que se vaya a añadir a 1 mol del compuesto alcalino poliacídico y también piridina de 1,0 a 1,5 veces en equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 1,2 veces en equivalentes con respecto a la cantidad del ácido que se va a utilizar.

En un procedimiento para la preparación de la sal de adición de ácido del compuesto alcalino poliacídico, se observa que se produce un intercambio de sal entre el compuesto alcalino poliacídico y la sal ácida de piridina para formar la sal de adición de ácido del compuesto alcalino poliacídico, cuando el compuesto alcalino poliacídico y la sal ácida de piridina en una cantidad necesaria para el ácido que se va a añadir se calientan y disuelven en un disolvente

orgánico de 0 a 120°C, más preferiblemente de la temperatura ambiente a 100°C, especialmente preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente orgánico utilizado.

Los ejemplos del disolvente orgánico utilizado en el procedimiento anterior incluyen alcoholes inferiores tales como metanol, etanol e isopropanol; éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano; y acetona y acetonitrilo. También se pueden utilizar las mezclas disolventes obtenidas añadiendo agua a los disolventes orgánicos.

No se imponen limitaciones concretas sobre la clase y cantidad del disolvente que se va a utilizar en el procedimiento anterior. Sin embargo es deseable elegir adecuadamente la clase y cantidad del disolvente de manera que se pueda maximizar el rendimiento de la sal de adición de ácido del compuesto alcalino poliacídico.

La sal de adición de ácido resultante del compuesto alcalino poliacídico o el aducto con agua resultante de la sal de adición de ácido se pueden obtener recogiendo los cristales precipitados opcionalmente después de dejar estar la mezcla de reacción durante 0,5 a 24 horas con agitación y cristalizar el producto de reacción.

La sal ácida de piridina de la presente invención tiene una actividad de debilitamiento de la acidez del ácido empleado, de manera que cuando la forma libre del compuesto alcalino poliacídico se vuelve inestable frente al ácido, puede aliviar significativamente problemas tales como la descomposición del ingrediente activo y la formación de impurezas debido a la reducción localizada del pH en el sistema por medio de la adición o similares del ácido fuerte en los métodos convencionales.

El método de preparación de la presente invención es extremadamente ventajoso para la preparación de sales de adición de ácido de los derivados de piperazina anteriormente descritos, especialmente monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo, monohidrocloruro de 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo, dihidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis (2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto con agua del mismo, monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo, dihidrocloruro de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo, monohidrocloruro de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo, y monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo. Es decir, no existe problema con la preparación de un aducto con 2 H_2O de tetrahidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida, dado el uso de ácido clorhídrico en una cantidad en exceso. Sin embargo, incluso si existiera la necesidad de pesar exactamente un cantidad de clorhídrico como en el caso de la preparación de un monohidrocloruro o un aducto con agua del mismo, sería extremadamente difícil no solo realizar su operación, sino también obtener el hidrocloruro uniforme deseado o su aducto con agua.

Cuando se prepara monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo, monohidrocloruro de 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo, 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida dihidrocloruro o un aducto con agua del mismo, monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo, dihidrocloruro de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo, monohidrocloruro de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo, y monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo, se prefiere el uso de un alcohol inferior que contenga agua como disolvente orgánico.

En particular, el aducto con 0,9 H_2O del monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida obtenido como se ha descrito anteriormente tiene un alto grado de cristalinidad, no tiene higroscopicidad, tiene una estabilidad térmica excelente sin cambio de peso debido a deshidratación, deshidrocloración o similares, no tiene problema de polimorfismo, y está libre de la influencia de un ácido clorhídrico residual, de manera que es una sal de adición de ácido preferida.

Ejemplos

La presente invención se describirá con más detalle basándose en los Ejemplos, aunque no se debe considerar que la presente invención esté restringida por los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación del aducto con 0,9 H_2O del monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida

(1) Después de calentar y disolver la base libre (2,00 kg, 3,98 mol) de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida e hidrocloruro de piridina (0,92 kg, 7,96 mol) en etanol (12 L) a la temperatura de reflujo, se añadió gota a gota agua (20 L) a la mezcla de reacción de 75 a 87°C. La mezcla de reacción se dejó enfriando a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. Los cristales se lavaron con agua y se secaron a 80°C a presión reducida para obtener un aducto con agua de monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida (1,96 kg, 89,0%; que se encontró que contenía 2% de etanol a partir del RMN H^1) en forma de agujas incoloras.

(2) El aducto con agua de monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida (1,96 kg) preparado en el procedimiento (1) se suspendió en agua (40 L), y a la temperatura de reflujo, el disolvente (20 L) se separó mediante destilación a presión ambiente. Después de dejar enfriar el residuo a temperatura ambiente, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron a 80°C a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,70 kg, 84,2%) en forma de agujas incoloras.

Punto de fusión: 194-196°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3431, 1674, 1625, 1564, 1520,

RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,32 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,75-3,75 (14H, m), 6,92 (1H, m), 7,08-7,20 (2H, m), 7,42-7,53 (2H, m), 9,38 (1H, s ancho).

Análisis elemental para $C_{23}H_{30}N_6OS_2 \cdot HCl \cdot 0,9H_2O$ (en vista de un contenido de agua de 2,84% según se determinó mediante la prueba del contenido de agua):	
Calculado:	C, 49,74; H, 5,95; N, 15,13; Cl, 6,38; S, 17,32
Encontrado:	C, 49,97; H, 6,00; N, 15,24; Cl, 6,48; S, 17,26

Ejemplo de Referencia 1

Preparación de un aducto con 2 H_2O de tetrahidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida

La base libre (134,31 g, 0,267 mol) de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida se disolvió en metanol (500 mL), seguido de la adición gota a gota de cloruro de hidrógeno en metanol al 10% (p/v) (607,6 g, 1,666 mol) a lo largo de 15 minutos con agitación a 0°C. Se añadió éter dietílico (700 mL), y la mezcla se dejó estar durante 2 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron sucesivamente con una mezcla disolvente 1:1 (500 mL) de metanol-éter dietílico y éter dietílico (500 mL), y se secó a temperatura ambiente durante 3 horas a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (133,54 g, 73,0%) en forma de cristales incoloros.

Punto de fusión: 193-196°C

IR (KBr) cm^{-1}: 3405, 2922, 1699, 1614, 1564, 1516,

RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,42 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,66-3,84 (10H, m), 3,91 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,09 (2H, s ancho), 6,95 (1H, s), 7,33-7,43 (2H, m), 7,63-7,69 (2H, m), 10,16 (1H, s ancho).

Análisis elemental para $C_{23}H_{30}N_6OS_2 \cdot 4HCl \cdot 2\ H_2O$:	
Calculado:	C, 40,35; H, 5,59; N, 12,28; Cl,

	20,71; S, 14,05
Encontrado:	C, 40,12; H, 5,83; N, 12,13; Cl, 20,59; S, 14,27

Ejemplo de Referencia 2

Preparación de un aducto con 1,5 H_2O de disulfato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida

Se diluyó ácido sulfúrico (pureza: 96%, 799,9 mg, 7,83 mmol) con agua (1,5 mL). La base libre (1,94 g, 3,86 mmol) de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida se añadió al ácido sulfúrico diluido anterior, y se disolvió a temperatura ambiente.

Se añadió etanol (4,5 mL), y la sustancia viscosa formada se disolvió con calor. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de una nueva adición de etanol (9 mL). La mezcla se enfrió agitando en agua helada. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se calentaron y secaron a 80°C durante 3 horas a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,64 g, 94,3%) en forma de un polvo incoloro.

Punto de fusión: 204-208°C

IR (KBr) cm^{-1}: 3403, 1700, 1617, 1567, 1521,

RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6, 120°C) δ: 2,44 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,05-3,14 (4H, m), 3,26-3,53 (8H, m), 3,60 (2H, m), 6,92 (1H, m), 7,16-7,19 (2H, m), 7,48-7,52 (2H, m), 9,18 (1H, s ancho).

Análisis elemental para $C_{23}H_{30}N_6OS_3 \cdot 2H_2SO_4 \cdot 1{,}5H_2O$:	
Calculado:	C, 38,06 ; H, 5,1 ; N, 11,58 ; S, 22,09
Encontrado:	C, 37,99 ; H, 5,20;N, 11,39 ; S, 22,27

Ejemplo de Referencia 3

Preparación de un aducto con 4 H_2O de monosulfato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida

La base libre (2,95 g, 5,86 mmol) de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida se calentó y se disolvió a 80°C durante 2 minutos en 1 mol/L de ácido sulfúrico (6 mL, 6,00 mmol). La solución se dejó a temperatura ambiente durante 3 días para inducir la precipitación de los cristales. Después de la decantación, se añadió agua (15 mL), los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron sucesivamente con agua (15 mL)e isopropanol (10 mL + 5 mL), y se dejaron (se secaron al aire) a temperatura ambiente a presión ambiente durante 24 horas en un sistema abierto para proporcionar el compuesto del título (3,71 g, 94,1%) en forma de prismas incoloros.

Punto de fusión: No específicado.

IR (KBr) cm^{-1} : 3431, 1674, 1625, 1564, 1520,

RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6). δ: 2,40 (6H, s), 2,45 (3H, s), 2,80-3,72 (14H, m), 6,92 (1H, m), 7,11-7,18 (2H, m), 7,43-7,53 (2H, m), 9,38 (1H, s ancho).

Análisis elemental para $C_{23}H_{30}N_6OS_3 \cdot H_2SO_4 \cdot 4H_2O$:	
Calculado:	C, 41,06 ; H, 5,99 ; N, 12,49 ; S,

	19,06
Encontrado:	C, 40,92 ; H, 5,85 ; N, 12,35 ; S, 19,07

Ejemplo de Referencia 4

Preparación de monosulfato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida

El aducto con 4 H_2O de monosulfato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida (3,25 g, 4,83 mmol), que había sido preparado0 en el Ejemplo de Referencia 3, se calentó a reflujo y se disolvió en etanol del 97,5% (120 mL). La solución se dejó a temperatura ambiente durante 3 días para inducir la precipitación de los cristales. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con etanol (30 mL + 20 mL), y se calentaron y secaron a 80°C durante 6 horas a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,70 g, 93,0%) en forma de agujas finas incoloras.

Punto de fusión: 170-171°C

IR (KBr) cm^{-1}:3431, 1674, 1625, 1564, 1520,

RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,40 (6H, s), 2,45 (3H, s), 2,80-3,72 (14H, m), 6,92 (1H, m), 7,11-7,18 (2H, m), 7,43-7,53 (2H, m), 9,38 (1H, s ancho).

Análisis elemental para $C_{23}H_{30}N_6OS_3 \cdot H_2SO_4$:	
Calculado:	C, 45,98; H, 5,37; N, 13,99; S, 21,35
Encontrado:	C, 45,73; H, 5,40; N, 13,75; S, 21,38

Ejemplo de Referencia 5

Preparación de dimaleato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida

La base libre (23,75 g, 47,2 mmol) de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida se disolvió en etanol (200 mL). Se añadió ácido maleico (11,4 g, 98,2 mol) y se disolvió calentando para preparar una solución homogénea. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en etanol-acetato de etilo. Los cristales se recogieron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (30,95 g, 89,1%) en forma de cristales incoloros.

Punto de fusión: 127-130°C.

IR (KBr) cm^{-1}: 3424, 1687, 1624, 1576, 1492,

RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,43 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,93-3,00 (4H, m), 3,08-3,17 (4H, m), 3,25 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,37 (2H, s ancho),3,55 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,14 (4H, s), 6,91 (1H, s), 7,13-7,16 (2H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 9,04 (1H, s ancho).

Análisis elemental para $C_{23}H_{30}N_6OS_3 \cdot 2C_4H_4O_4$ (ácido maleico) :	
Calculado:	C, 50,67; H, 5,21; N, 11,44; S,

	13,09
Encontrado:	C, 50,49; H, 5,37; N, 11,20; S, 13,36

En la FIG. 1 se ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un aducto con 0,9 H_2O del monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida, y en la FIG. 2 se muestran los resultados de sus mediciones de TG (análisis termogravimétrico)-DSC (calorimetría de barrido diferencial). Adicionalmente, en la FIG. 3 se ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un aducto con 2 H_2O de tetrahidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida, y en la FIG. 4 se muestran los resultados de sus mediciones de TG-DSC. En la FIG. 5 se ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un aducto con 1,5 H_2O de disulfato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida, y en la FIG. 6 se muestran los resultados de sus mediciones de TG-DSC. En la FIG. 7 se ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un aducto con 4 H_2O de monosulfato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida, y en la FIG. 8 se muestran los resultados de sus mediciones de TG-DSC. En la FIG. 9 se ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo de monosulfato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida, y en la FIG. 10 se muestran los resultados de sus mediciones de TG-DSC. En la FIG. 11 se ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo de dimaleato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida, y en la FIG. 12 se muestran los resultados de sus mediciones de TG-DSC.

Tabla 1

	Invención	Ejemplos Comparativos				
	Hidrocloruro	Hidrocloruro	Sulfatos			Maleato
Sal	Aducto con 0,9 H_2O del monohidrocloruro	Aducto con 2 H_2O del tetrahidrocloruro	Aducto con 1,5 H_2O del disulfato	Aducto con 4 H_2O del monosulfato	Monosulfato	Dimaleato
Solubilidad mg/mL	0,5	>1000	>1000	5	200 (5 residual)	15
pH de la Solución ac. al 1%	5,2 (0,05%)	1,97	2,00	3,2 (0,5%)	3,2 (0,5%)	2,62
Punto de fusión (°C)	194-196	193-196	204-208	No específicado	170-171	127-130
Estabilidad térmica	99,2%	98,5%	99,6%	99,4%	(No medido)	93,1%
Higroscopicidad	Ninguna	10%	10%	Ninguna	15%	2%
Rayos X de polvo	Cristalinidad	Baja cristalinidad	Baja cristalinidad	Cristalinidad	Baja cristalinidad	Baja cristalinidad
TG	Sin cambio hasta su decomposición	Eliminación gradual de agua y HCl	Sin cambio hasta su descomposición	Descenso de 10% a 100°C e inferior	Sin cambio hasta su decomposición	Eliminación del agua de cristalización
DSC	1 pico a 194°C	1 pico a 188°C	2 picos a 168 y	3 picos a 95, 168 y	1 pico a 172°C	2 picos a

	Invención	Ejemplos Comparativos				
	Hidrocloruro	Hidrocloruro	Sulfatos			Maleato
Sal	Aducto con 0,9 H_2O del monohidrocloruro	Aducto con 2 H_2O del tetrahidrocloruro	Aducto con 1,5 H_2O del disulfato	Aducto con 4 H_2O del monosulfato	Monosulfato	Dimaleato
			210°C	210°C		117 y 137°C

(Observación)

Estabilidad térmica:

La pureza de cada sal de adición de ácido del compuesto alcalino poliacídico almacenado a 80°C durante 10 días fue determinada por medio de medición de HPLC relativa a su después del almacenamiento con la condición de que el aducto con 1,5 H_2O del disulfato y el dimaleato se almacenaron a 60°C durante 7 días antes de su almacenamiento a 80°C durante 10 días. Higroscopicidad:

Se midió el cambio de peso de cada sal de adición de ácido después de almacenarla durante 4 días en condiciones de 25°C y 83% de humedad relativa.

TG: Analisis termogravimétrico

DSC: Calorimetría de barrido diferencial

Como resulta evidente a partir de la Tabla 1, el aducto con 0,9 H_2O del monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida de acuerdo con la presente invención tenía un alto grado de cristalinidad, no tenía higroscopicidad, tenía una estabilidad térmica excelente sin cambio de peso sustancial resultante de la deshidratación, deshidrocloración y/o similares, no desarrollaba el problema del polimorfismo, estaba libre de la influencia de cualquier residuo de ácido clorhídrico, y por lo tanto, fue una sal de adición de ácido preferida.

Ejemplo 2

Preparación de monohidrocloruro de 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida

(1) Preparación de 1-terc-butoxicarbonil-4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazina

A una solución de 1-terc-butoxicarbonil-4-(2-hidroxietil)piperazina (7,40 g, 32,13 mmol) en THF (100 mL), se le añadieron sucesivamente trietilamina (4,36 g, 43,09 mmol), 4-dimetilaminopiridina (200 mg, 1,64 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (7,40 g, 38,76 mmol) enfriando con hielo y agitando. Se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción subiera a la temperatura ambiente, a la cual la mezcla de reacción se agitó durante 50 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (200 mL). A temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente 5,6-difluoro-2-mercaptobenzimidazol (5,00 g, 26,86 mmol), carbonato de potasio (8,64 g, 62,51 mmol) y 18-corona-6 (500 mg, 1,92 mmol), seguido de agitación a 80°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice: 200 g; disolvente de desarrollo: hexano:acetona = 8:1→1:1). La cristalización se llevó a cabo en acetona-éter etílico-hexano para obtener el compuesto del título (7,26 g, rendimiento: 68%) en forma de cristales incoloros.

Punto de fusión: 192,3-193,0°C

IR(KBr) cm^{-1}: 3061, 2976, 2836, 1672, 1475, 1427, RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,50 (9H, s), 2,51-2,68 (4H, m), 2,94 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,28 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,45-3,65 (4H, m), 6,85-7,62 (2H, m).

(2) Preparación de tritrifluoroacetato de 1-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazina

Se añadió 1-terc-butoxicarbonil-4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazina (7,26 g, 18,22 mmol) a ácido trifluoroacético (50 mL) a lo largo de 15 minutos enfriando con hielo y agitando para disolverlo. Después de agitar durante 10 minutos enfriando con hielo, se añadieron éter (100 mL) y hexano (100 mL) a la mezcla de reacción y los

cristales se recogieron mediante filtración. Los cristales se recristalizaron en etanol-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (9,58 g, rendimiento: 82%) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

Punto de fusión: 141,2-142,9°C

IR (KBr) cm^{-1}: 3417, 3026, 2749, 2483, 1671, 1484, RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,78-3,26 (10H, m), 3,49 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,51 (2H, t, J = 9,0 Hz), 8,76 (2H, m).

(3) Preparación de 2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-nitropiridina

La 2,4-dicloro-6-metil-3-nitropiridina (30 g, 144,9 mmol) se disolvió en 2,2,2-trifluoroetanol (250 mL), seguido de la adición de carbonato de potasio (50 g, 361,8 mmol). La mezcla se sometió a calentamiento a reflujo durante 21 horas. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo-agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (45,40 g, 94%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Punto de fusión: 72,8-73,2°C

IR (KBr) cm^{-1}: 3432, 3111, 2975, 1610, 1585, 1535, RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,50 (3H, s), 4,49 (2H, c, J = 7,7 Hz), 4,85 (2H, c, J = 8,3 Hz), 6,53 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{10}H_8F_6N_2O_4$:	
Calculado:	C, 35,94; H, 2,41; N,8,38
Encontrado:	C, 35,94; H, 2,45; N,8,49

(4) Preparación de 3-amino-2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridina

La 2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-nitropiridina (45,00 g, 134,7 mmol) se disolvió en isopropanol (300 mL). Mientras se agitaba la solución a 80°C, se añadió una solución de ditionita sódica (78,00 g, 448,0 mmol) en agua (300 mL), seguido de agitación durante 15 minutos. Se añadió una solución de ditionita sódica (16,50 g, 94,8 mmol) en agua (51 mL), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Adicionalmente, se añadió una solución de ditionita sódica (11,10 g, 63,8 mmol) en agua (51 mL), seguido de agitación durante 10 minutos. Se añadió una solución acuosa de 4 mol/L de ácido sulfúrico (201 mL), y la mezcla se agitó at 90°C durante 30 minutos. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió amoníaco acuoso al 28% (310 mL) a la mezcla de reacción en un baño de hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en hexano para obtener el compuesto del título (32,91 g, 80%) en forma de agujas de color amarillo pálido.

Punto de fusión: 53,5-53,8°C

IR (KBr) cm^{-1}: 3453, 3314, 2968, 1603, 1505, 1456, RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,34 (3H, s), 3,66 (2H, s ancho), 4,39 (2H, c, J = 8,0 Hz), 4,79 (2H, c, J = 8,6 Hz), 6,35 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{10}H_{10}F_6N_2O_2 \cdot 0{,}55H_2O$:	
Calculado:	C, 38,24; H, 3,56; N,8,92
Encontrado:	C, 37,96; H, 3,19; N,8,94

(5) Preparación de 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida

La 3-amino-2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-nitropiridina (42,29 g, 139,0 mmol) se disolvió en diclorometano (600 mL), seguido de la adición de N,N-dimetilanilina (20,46 g, 16,8 mmol). Mientras se agitaba la mezcla en un baño de

hielo, se añadió gota a gota una solución de bromuro de bromoacetilo (28,73 g, 142,3 mmol) en diclorometano (100 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo-agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en cloroformo-hexano para obtener el compuesto del título (50,25 g, 85%) en forma de agujas incoloras.

Punto de fusión: 152,8-154,0°C

IR (KBr) cm^{-1}: 3250, 3053, 1677, 1597, 1541, 1456, RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,43 (3H, s), 4,02 (2H, s), 4,42 (2H, c, J = 7,9 Hz), 4,78 (2H, c, J = 8,5 Hz), 6,47 (1H, s), 7,49 (1H, s ancho).

Análisis elemental para $C_{12}H_{11}BrF_6N_2O_3$:	
Calculado:	C, 33,90; H, 2,61; N, 6,59
Encontrado:	C, 34,13; H, 2,66; N, 6,65

(6) Preparación de 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida

A una mezcla disolvente de tritrifluoroacetato de 1-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazina (4,00 g, 6,25 mmol) y carbonato de potasio (4,32 g, 31,26 mmol) en acetonitrilo (100 mL) y agua (30 mL), se le añadió 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida (2,20 g, 5,22 mmol) a lo largo de 15 minutos enfriando con hielo y agitando. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas, ésta se extrajo con cloroformo-agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice; 150 g; disolvente de desarrollo: hexano:acetona = 4:1→2:1→1:1). La recristalización se llevó a cabo en cloroformo-hexano para obtener el compuesto del título (3,04 g, 91%) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

Punto de fusión: 191-192°C.

IR (KBr) cm^{-1}: 3275, 1686, 1604, 1591, 1509,

RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,38 (3H, s), 2,42-2,62 (8H, m), 2,67 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,30 (2H, s), 3,40 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,82 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,90 (2H, c, J = 8,8 Hz), 6,91 (1H, s), 7,47 (2H, m), 8,77 (1H, s), 12,82 (1H, s ancho).

Análisis elemental para $C_{25}H_{26}F_8N_6O_3S$:	
Calculado:	C, 46,73; H, 4,08; N, 13,08
Encontrado:	C, 46,55; H, 4,12; N, 12,94

(7) Preparación de hidrocloruro 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida

Después de disolver 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida (1,00 g, 1,56 mmol) en etanol (20 mL), se añadió hidrocloruro de piridina (360 mg, 3,12 mmol). La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se recristalizó en etanol para obtener el compuesto del título (787 mg, 78%; incluyendo 40% de equivalentes de etanol según se determinó mediante RMN H^1) en forma de un polvo cristalino incoloro.

(8) El polvo cristalino (300 mg) preparado en el procedimiento (7) se suspendió en agua (3 mL), seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua (2 mL x 2), y se calentaron y se secaron a 50°C durante 7 horas a presión reducida para obtener el compuesto del título (144 mg, 48%) en una forma libre de etanol en forma de un polvo cristalino incoloro.

Las FIG. 13 y FIG. 14 muestran los resultados de las mediciones de TG (análisis termogravimétrico)-DTA (análisis térmico diferencial) de la 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida y su monohidrocloruro, respectivamente.

Punto de fusión: 186-187°C

IR (KBr) cm^{-1}: 3389, 3263, 1686, 1592, 1514, 1479, 1274, RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,41 (3H, s), 2,80-3,74 (14H, m), 4,87 (2H, c, J = 8,8Hz), 4,94 (2H, c, J = 9,0 Hz), 6,96 (1H, s), 7,50 (2H, t, J = 9,0 Hz), 9,11 (1H, ancho).

Análisis elemental para $C_{25}H_{27}ClF_8N_6O_3S{\cdot}1,6H_2O$:	
Calculado:	C, 42,42; H, 4,30; N, 11,87; Cl, 5,01
Encontrado:	C, 42,72; H, 4,62; N, 11,23; Cl, 4,98

Ejemplo 3

Preparación de dihidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida

(1) Preparación de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida

En un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2 excepto por el uso de trihidrocloruro de 1-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazina en lugar de tritrifluoroacetato de 1-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazina, se obtuvo el compuesto del título (91%) en forma de un polvo cristalino incoloro.

Punto de fusión: 152-153°C

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,43 (3H, s), 2,65-2,97 (8H, m), 3,01 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,23 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,31 (2H, s), 4,42 (2H, c, J = 8,0 Hz), 4,75 (2H, c, J = 8,5 Hz), 6,48 (1H, s), 7,60-7,24 (2H,m), 7,41-7,65 (2H, m), 8,26 (1H, s).

(2) Preparación de dihidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida

Después de disolver la base libre (1,00 g, 1,65 mmol) de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida en etanol (20 mL), se añadió hidrocloruro de piridina (381 mg, 3,30 mmol). La mezcla de reacción se concentró, y al residuo, se le añadieron etanol (0,5 mL) y agua (5 mL). Se recogió un precipitado mediante filtración para obtener dihidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida (545 mg, 52%) en forma de un polvo cristalino incoloro. El dihidrocloruro (250 mg) se suspendió en agua (2,5 mL), seguido de calentamiento a 80°C para disolverlo. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua (1 mL x 2), y se calentaron y se secaron a 50°C durante 7 horas a presión reducida para obtener el compuesto del título (183 mg, 73%) en forma de un polvo cristalino incoloro.

La FIG. 15 y la FIG. 16 muestran los resultados las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida y su dihidrocloruro, respectivamente.

Punto de fusión: 153-154°C

IR (KBr cm^{-1}) : 3407, 1691, 1592, 1513, 1274, 1168, RMN H^1 (400 MHz, CD_3CN) δ: 2,40 (3H, s), 2,90-3,19 (4H, m), 3,26 (2H, s), 3,27-3,42 (4H, m), 3,46 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,81 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,57 (2H, c, J = 8,3 Hz), 4,83 (2H, c, J = 8,8 Hz), 6,71 (1H, s), 7,34 (2H, dd, J = 3,2, 6,1 Hz),7,64 (2H, dd, J = 3,2, 6, Hz), 8,31 (1H, ancho)

Análisis elemental para $C_{25}H_{30}Cl_2F_6N_6O_3S{\cdot}1,3H_2O$:	
Calculado:	C, 42,72; H, 4,67; N, 11,96; Cl,

	10,09
Encontrado:	C, 42,73; H, 4,88; N, 11,86; Cl, 10,01

Ejemplo 4

Preparación de monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida

(1) Preparación de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida

Llevando a cabo una reacción y tratamientos similares los descritos en el Ejemplo 3 excepto por el uso de ditrifluoroacetato de 1-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazina en lugar de trihidrocloruro de 1-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazina, se obtuvo el compuesto del título. Punto de fusión: 141-142°C

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,42 (3H, s), 2,54-2,76 (8H, m), 2,84 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,15 (2H, s), 3,49 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,41 (2H, c, J = 8,0 Hz), 4,75 (2H, c, J = 8,5 Hz), 6,46 (1H, s), 7,25-7,35 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,38 (1H, s).

(2) Preparación de monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida

Después de disolver 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida (1,00 g, 1,65 mmol) en etanol (20 mL), se añadió hidrocloruro de piridina (380 mg, 3,29 mmol). La mezcla de reacción se concentró, y al residuo, se le añadieron etanol (0,5 mL) y agua (5 mL). Se recogió un precipitado mediante filtración para obtener monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida (786 mg, 74%) en forma de un polvo cristalino incoloro. El monohidrocloruro (300 mg) se suspendió en agua (1,5 mL), seguido de calentamiento a 80°C para disolverlo. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua (0,5 mL x 2), y se calentaron y se secaron a 50°C durante 7 horas a presión reducida para obtener el compuesto del título (84 mg, 28%) en forma de un polvo cristalino incoloro.

La FIG. 17 y la FIG. 18 muestran los resultados las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida y su monohidrocloruro, respectivamente.

Punto de fusión: 174-176°C

IR (KBr) cm^{-1}: 3431, 1690, 1591, 1508, 1454, 1274, 1169, 1139,

RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,39 (3H, s), 2,66-3,82 (14H, m), 4,87 (2H, c, J = 8,5 Hz), 4,94 (2H, c, J = 9,0 Hz), 6,96 (1H, s), 7,33 (2H, t, J = 3,4 Hz), 7,60-7,69 (2H, m), 8,17 (1H, ancho).

Análisis elemental para $C_{25}H_{28}ClF_6N_5O_4S{\cdot}0{,}4H_2O$:				
Calculado:	C, 46,11;	H, 4,46;	N, 10,75;	Cl, 5,44,
Encontrado:	C, 46,17;	H, 4,44;	N, 10,74;	Cl, 5,30,

Ejemplo 5

Preparación de dihidrocloruro de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida

(1) Preparación de 2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridin-3-carboxilato de metilo

La 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanodiona (25,01 g, 135,3 mmol) se disolvió en acetonitrilo (230 mL), seguido de la adición de 3-aminocrotonato de metilo (15,57 g, 135,2 mmol). La mezcla se sometió a calentamiento a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriando a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice: 400 g; disolvente de desarrollo: hexano:acetona = 10:1) para obtener el compuesto del título (22,30 g, 71%) en forma de un aceite de color amarillo.

(2) Preparación de hidrocloruro de ácido 2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridina-3-carboxílico

El 2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridina-3-carboxilato de metilo (23,30 g, 99,9 mmol) se disolvió en etanol (50 mL), seguido de la adición de 5 mol/L de una solución acuosa de hidróxido de potasio (50 mL, 250 mmol). La mezcla se sometió a calentamiento a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriando a temperatura ambiente, y se añadió ácido clorhídrico concentrado (15 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente tres veces con etanol y tolueno. El residuo se suspendió en etanol calentando, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno, y después de la adición de éter, el producto de tracción se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (25,24 g, 99%) en forma de un polvo incoloro.

(3) Preparación de 3-terc-butoxicarbonilamino-2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridina

El hidrocloruro de ácido 2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridina-3-carboxílico (23,17 g, 90,6 mmol) se suspendió en terc-butanol (175 mL), y después de la adición de difenilfosforilazida (DPPA) (35,25 g, 128,1 mmol) y trietilamina (3,1,36 g, 309,9 mmol), la suspensión se sometió a calentamiento a reflujo durante 3 horas. Se añadió agua (100 mL) a la mezcla de reacción, seguido de extracción en cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice: 400 g; disolvente de desarrollo: hexano:acetona = 10:1) para obtener el compuesto del título (18,01 g, 68%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

(4) Preparación de dihidrocloruro de 3-amino-2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridina

La 3-terc-butoxicarbonilamino-2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridina (21,12 g, 72,8 mmol) se disolvió en metanol (70 mL), y después de la adición de 10% cloruro de hidrógeno en metanol (140 mL), la solución se agitó at 60°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en una mezcla de acetato de etilo y éter. El producto de reacción se recogió mediante filtración, y se lavó con éter para obtener el compuesto del título (15,64 g, 82%) en forma de un polvo incoloro.

(5) Preparación de 2-bromo-N-(2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil)acetamida

El dihidrocloruro 3-amino-2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridina (15,60 g, 59,30 mmol) se disolvió en metanol (100 mL). En un baño de hielo, se añadió una solución metanólica saturada con amoníaco (300 mL), y la mezcla se volvió uniforme. La mezcla de reacción se extrajo en cloroformo-agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (200 mL), y después de la adición de N,N-dimetilanilina (10,80 g, 89,12 mmol), se añadió gota a gota una solución de bromuro de bromoacetilo (15,52 g, 76,90 mmol) en diclorometano (40 mL) mientras se agitaba la mezcla en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice: 400 g; disolvente de desarrollo: hexano:acetona = 10:1→4:1→3:1). La recristalización en acetato de etilo y hexano proporcionó el compuesto del título (17,68 g, 96%) en forma de agujas incoloras.

(6) Preparación de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de una base libre llevando a cabo una reacción y tratamientos similares a los descritos en el Ejemplo 3 excepto que se utilizó 2-bromo-N-(2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil)acetamida en lugar de 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida y se utilizó dihidrocloruro de 1-[2-(benzotiazol-2-iltio)etil]piperazina en lugar de trihidrocloruro de 1-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazina.

(7) Preparación de dihidrocloruro de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida

La 2-[4-[2-(benzotiazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida (500 mg, 0,98 mmol) se disolvió en etanol (10 mL), seguido de la adición de hidrocloruro de piridina (227 mg,1,96 mmol). La mezcla de reacción se concentró, y al residuo, se le añadieron etanol (0,2 mL) y agua (2 mL). Se recogió un producto precipitado mediante filtración para obtener el compuesto del título (295 mg, 55%) en forma de un polvo cristalino incoloro.

La FIG. 19 y la FIG. 20 muestran los resultados las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida y su dihidrocloruro, respectivamente.

Punto de fusión: 221-212°C

IR (KBr) cm^{-1}: 3427, 1692, 1430, 1389, 1240, 1177, 1154, RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,68 (3H, s), 2,81 (3H, s), 3,32-3,45 (4H, m), 3,62-3,73 (6H, m), 3,82 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,89 (2H, s), 7,37 (1H, dt, J = 1,0, 8,1 Hz), 7,47 (1H, dt, J = 1,0, 8,1 Hz), 7,85-7,93 (2H, m), 8,26 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{23}H_{28}Cl_2F_3N_5OS_2 \cdot 0,6H_2O$:				
Calculado:	C, 46,56;	H, 4,96;	N, 11,80;	Cl, 11,95
Encontrado:	C, 46,46;	H, 5,07;	N, 11,66;	Cl, 12,04

Ejemplo 6

Preparación de monohidrocloruro de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida

(1) Preparación de 2-mercapto-5-trifluorometilbenzoxazol

El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo reacciones y tratamientos similares a los descritos en el Ejemplo 85 del documento WO 98/54153 excepto por el uso de 4-trifluorometilfenol en lugar de 2-trifluorometilfenol.

(2) Preparación de ditrifluoroacetato de 1-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-iltio)etil]piperazina

El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo reacciones y tratamientos similares a los descritos en el Ejemplo 22 del documento WO 98/54153 excepto por el uso de 2-mercapto-5-trifluorobenzoxazol en lugar de 2-mercaptobenzoxazol.

RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,60-3,20 (10H, m), 3,57 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,66 (2H, s).

(3) Preparación de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-

piridil]acetamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo cristalino incoloro llevando a cabo reacciones y tratamientos similares a los descritos en el Ejemplo 24 del documento WO 98/54153 excepto por el uso de ditrifluoroacetato de 1-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-iltio)etil]piperazina en lugar de ditrifluoroacetato de 1-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazina.

Punto de fusión: 103-104°C

RMN H^1(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,42 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,60-2,82 (8H, m), 2,86 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,21 (2H, s), 3,51 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,67 (1H, s), 7,51-7,53 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,55 (1H, s).

(4) Preparación de monohidrocloruro de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida

La 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida (200 mg, 0,35 mmol) se disolvió en etanol (4 mL), seguido de la adición de hidrocloruro de piridina (82 mg, 0,70 mmol). La mezcla de reacción se concentró, y al residuo, se le añadieron etanol (0,5 mL) y agua (5 mL). Se recogió un precipitado mediante filtración para obtener el compuesto del título (180 mg, 85%) en forma de un polvo cristalino incoloro.

La FIG. 21 y la FIG. 22 muestran los resultados las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida y su monohidrocloruro, respectivamente.

Punto de fusión: 195-196°C

IR (KBr) cm^{-1}: 3427, 1685, 1501, 1437, 1327, 1143, 1123, RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,42 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,70-3,84 (14H, m), 6,94 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,06 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{24}H_{29}ClF_3N_sO_2S_3 \cdot 0,5H_2O$:			
Calculado:	C, 46,71;	H, 4,90;	N, 11,35
Encontrado:	C, 46,67;	H, 4,89;	N, 11,33

Ejemplo 7

Preparación de monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida

(1) Preparación de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida

El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo una reacción y tratamientos similares a los descritos en el procedimiento (1) del Ejemplo 3 excepto que se utilizó 2-bromo-N-[2-(2-metoxietoxi)-6-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]acetamida en lugar de 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida y se utilizó dihidrocloruro de 1-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazina en lugar de trihidrocloruro de 1-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazina.

(2) Preparación de monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida

La 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida (500 mg, 0,86 mmol) se disolvió en etanol (10 mL), seguido de la adición de hidrocloruro de piridina (198 mg, 1,71 mmol). La mezcla de reacción se concentró, y al residuo se le añadieron etanol (0,2 mL) y agua (2 mL). Se recogió un precipitado mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (134 mg, 25,2%) en forma de un polvo cristalino incoloro.

La FIG. 23 y la FIG. 24 muestran los resultados las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida y su monohidrocloruro, respectivamente.

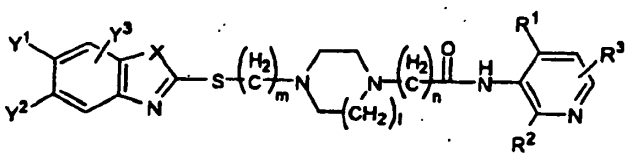
Punto de fusión: 181-182°C

IR (KBr) cm^{-1}: 3432, 1686, 1593, 1507, 1454, 1170, 1137, RMN H^1(400 MHz, CD_3CN) δ: 2,38 (3H, s), 2,92-3,26 (8H, m), 3,31 (3H, s), 3,42-3,59 (4H, m), 3,62 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,72-3,84 (2H, m), 4,38 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,54 (2H, c, J = 8,3 Hz), 6,61 (1H, s), 7,28-7,36 (2H, m), 7,54 (2H, dd, J = 2,2, 5,6 Hz), 8,19 (1H, ancho).

Análisis elemental para $C_{26}H_{33}ClF_3NsOsS \cdot 0,4H_2O$				
Calculado:	C, 49,78;	H, 5,43;	N, 11,16;	Cl, 5,65
Encontrado:	C, 49,76;	H, 5,31;	N, 11,25;	Cl, 5,78

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina representado por la siguiente fórmula (1) o un aducto con agua de dicha sal de adición de ácido, que está **caractarizado por** controlar el número de moles del ácido que se va a añadir haciendo reaccionar el derivado de piperazina con una sal ácida de piridina:



(1)

donde

X representa -NH-, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

Y^1, Y^2 e Y^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo inferior o haloalquilo inferior,

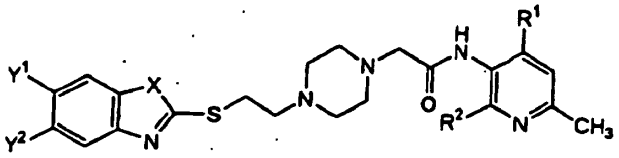
R^1, R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquil(inferior)tio, haloalcoxi inferior o alcoxialcoxi inferior,

ℓ indica un número entero de 1 a 2,

m indica un número entero de 2 a 4, y

n indica un número entero de 1 a 3.

2. El método para la preparación de una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina descrito en la reivindicación 1, donde dicho derivado de piperazina está representado por la siguiente fórmula (2):



(2)

donde

X representa -NH-, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

Y^1 e Y^2 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo trifluorometilo,

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo metilo, trifluorometilo, metiltio, trifluoroetoxi o metoxietoxi.

3. El método para la preparación de una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina o un aducto con agua de dicha sal de adición de ácido descrito en la reivindicación 1, donde dicho derivado de piperazina es

2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(benzotiazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il] - N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida, o

2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida.

4. El método para la preparación de una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina o un aducto con agua de dicha sal de adición de ácido descrito en la reivindicación 1, donde dicho derivado de piperazina es

2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida o

2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida.

5. El método para la preparación de una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina o un aducto con agua de dicha sal de adición de ácido descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el ácido en dicha sal ácida de piridina se selecciona a partir del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfuroso, ácido nitroso, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido acético, ácido butírico, ácido esteárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido glucónico, ácido etanodisulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido trifluoroacético, y ácido tánnico.

6. El método para la preparación de una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde dicha sal ácida de piridina es un hidrocloruro de piridina.

7. El método para la preparación de una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina o un aducto con agua de dicha sal de adición de ácido descrito en la reivindicación 1, donde dicho derivado de piperazina es

2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(benzotiazol-2-iltio)etil]piperizin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida, o

2-[4-[2-(benzoxazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida; y dicha sal ácida de piridina es un hidrocloruro de piridina.

8. El método para la preparación de una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina o un aducto con agua de dicha sal de adición de ácido descrito en la reivindicación 1, donde dicho derivado de piperazina es

2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida o 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida;

y dicha sal ácida de piridina es un hidrocloruro de piridina.

9. El método descrito en la reivindicación 1, donde dicho derivado de piperazina es 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida; dicha sal ácida de piridina es un hidrocloruro de piridina; y dicha sal de adición de ácido de un derivado de piperazina es monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo

10. El método descrito en la reivindicación 1, donde dicho derivado de piperazina es 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida; dicha sal ácida de piridina es un hidrocloruro de piridina; y dicha sal de adición de ácido de un derivado de piperazina es monohidrocloruro de 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo.

11. Monohidrocloruro 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto con agua del mismo.

12. Monohidrocloruro de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6-metil-3-piridil]acetamida <u>cristalino</u> o un aducto con agua del mismo.

Fig. 1

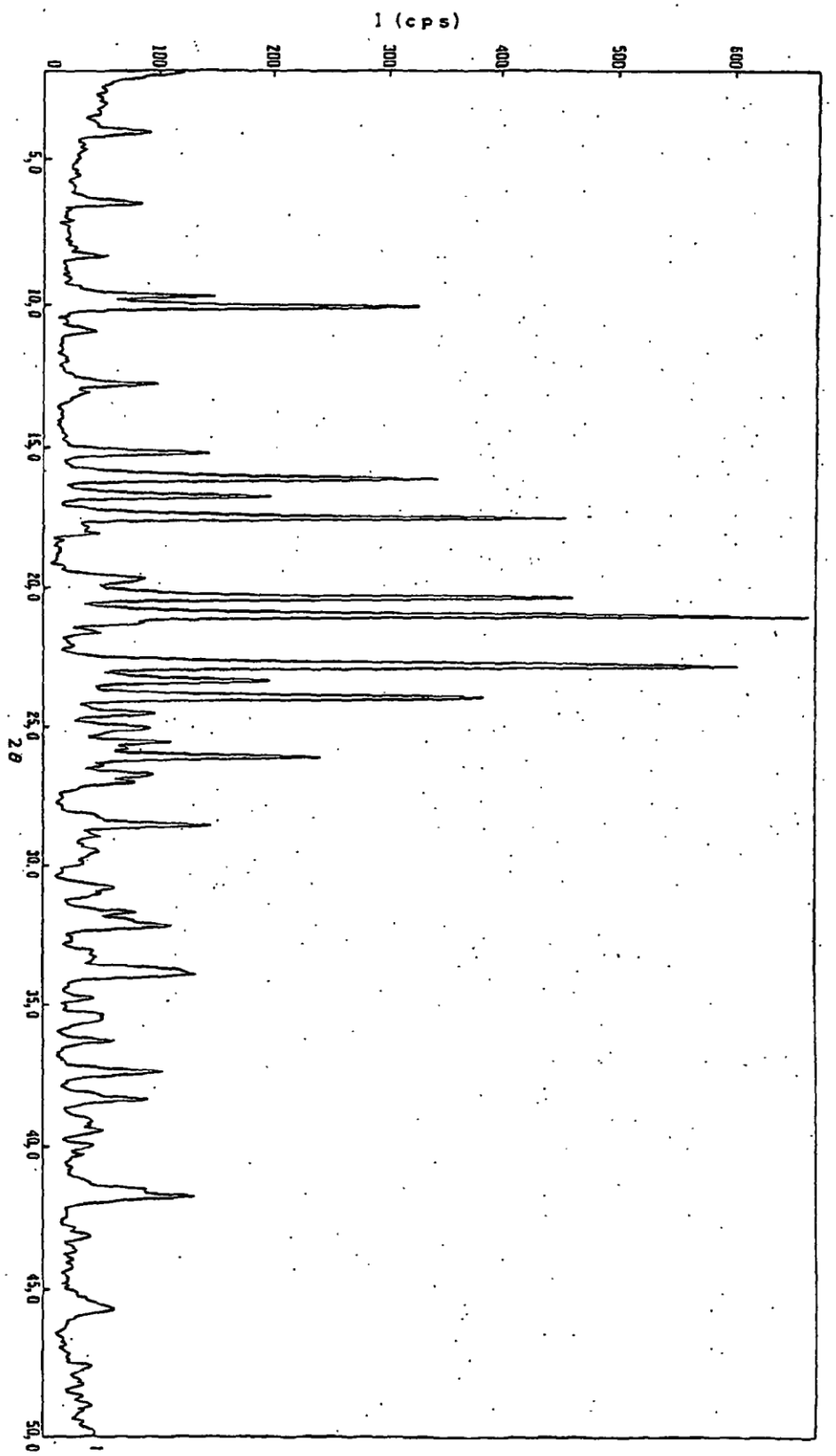

600
500
400
300
200
100
0
I (cps)
50,0
45,0
40,0
35,0
30,0
25,0
20,0
15,0
10,0
5,0
2θ

Fig. 2

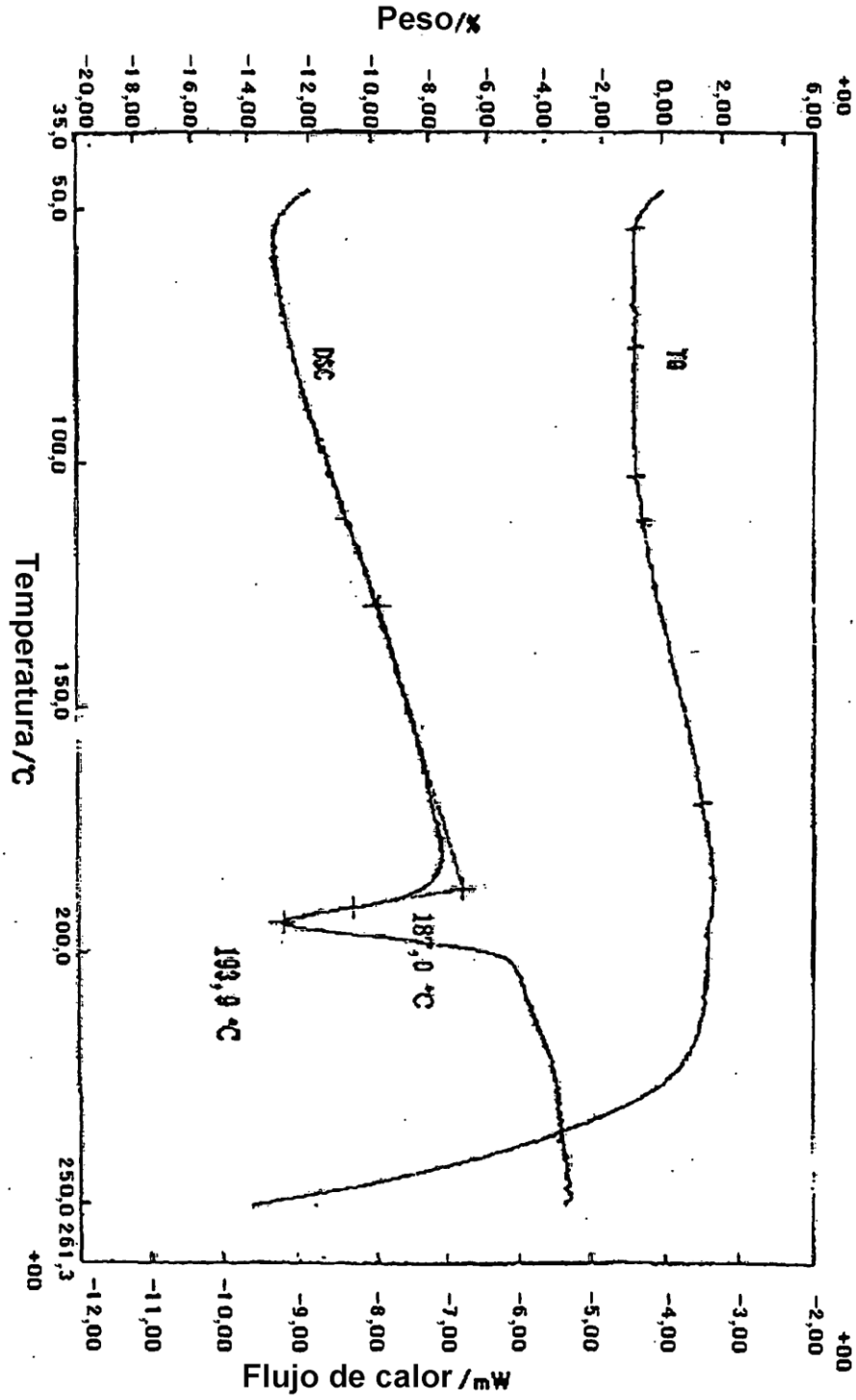

Peso/%
+00
6,00
2,00
0,00
-2,00
-4,00
-6,00
-8,00
-10,00
-12,00
-14,00
-16,00
-18,00
-20,00
TG
DSC
187,0 °C
193,9 °C
35,0
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0
261,3
Temperatura/°C
+00
-2,00
-3,00
-4,00
-5,00
-6,00
-7,00
-8,00
-9,00
-10,00
-11,00
-12,00
Flujo de calor /mW

Fig. 3

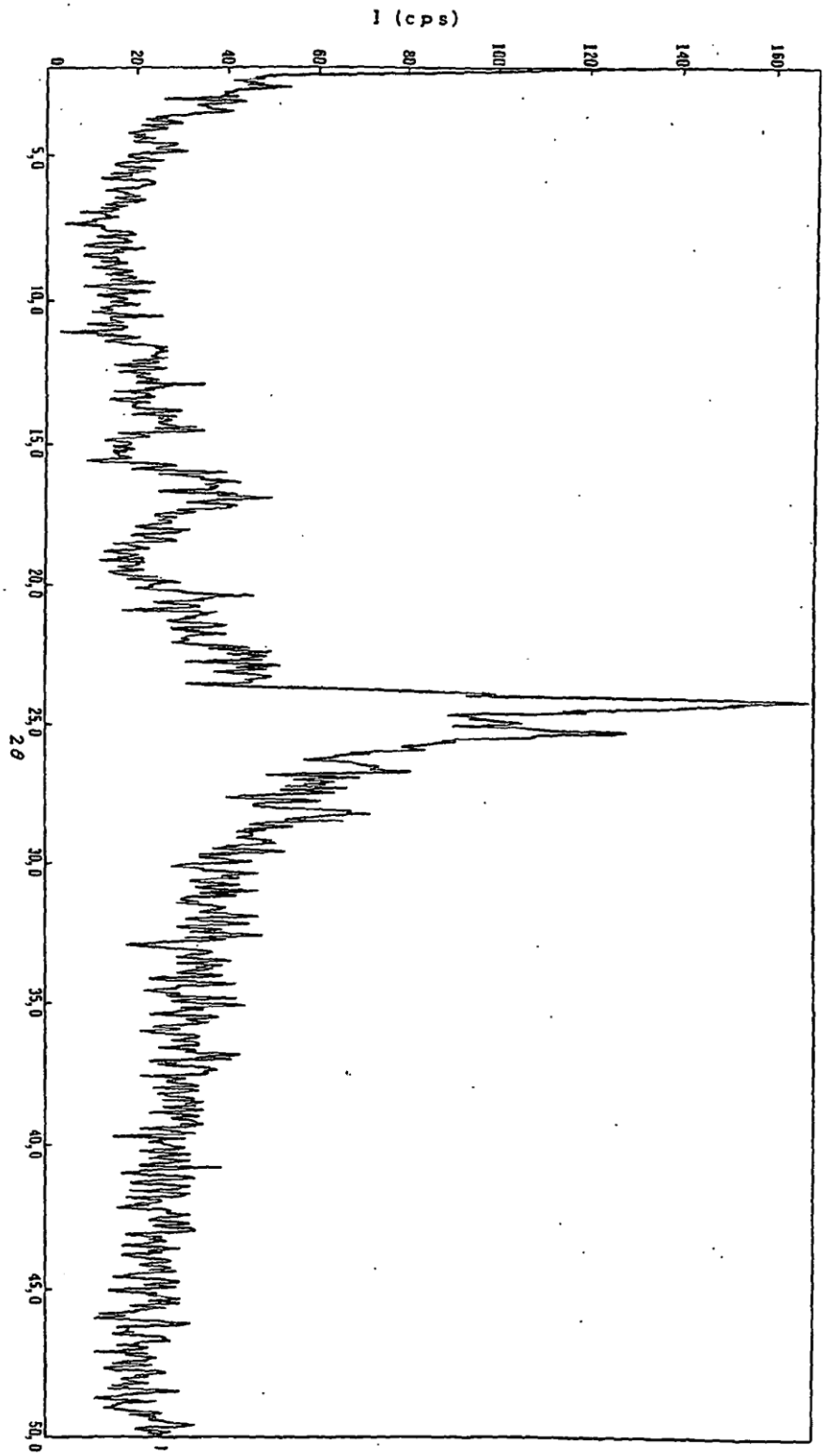

I (cps)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
50,0
45,0
40,0
35,0
30,0
25,0
20,0
15,0
10,0
5,0
2θ

Fig. 4

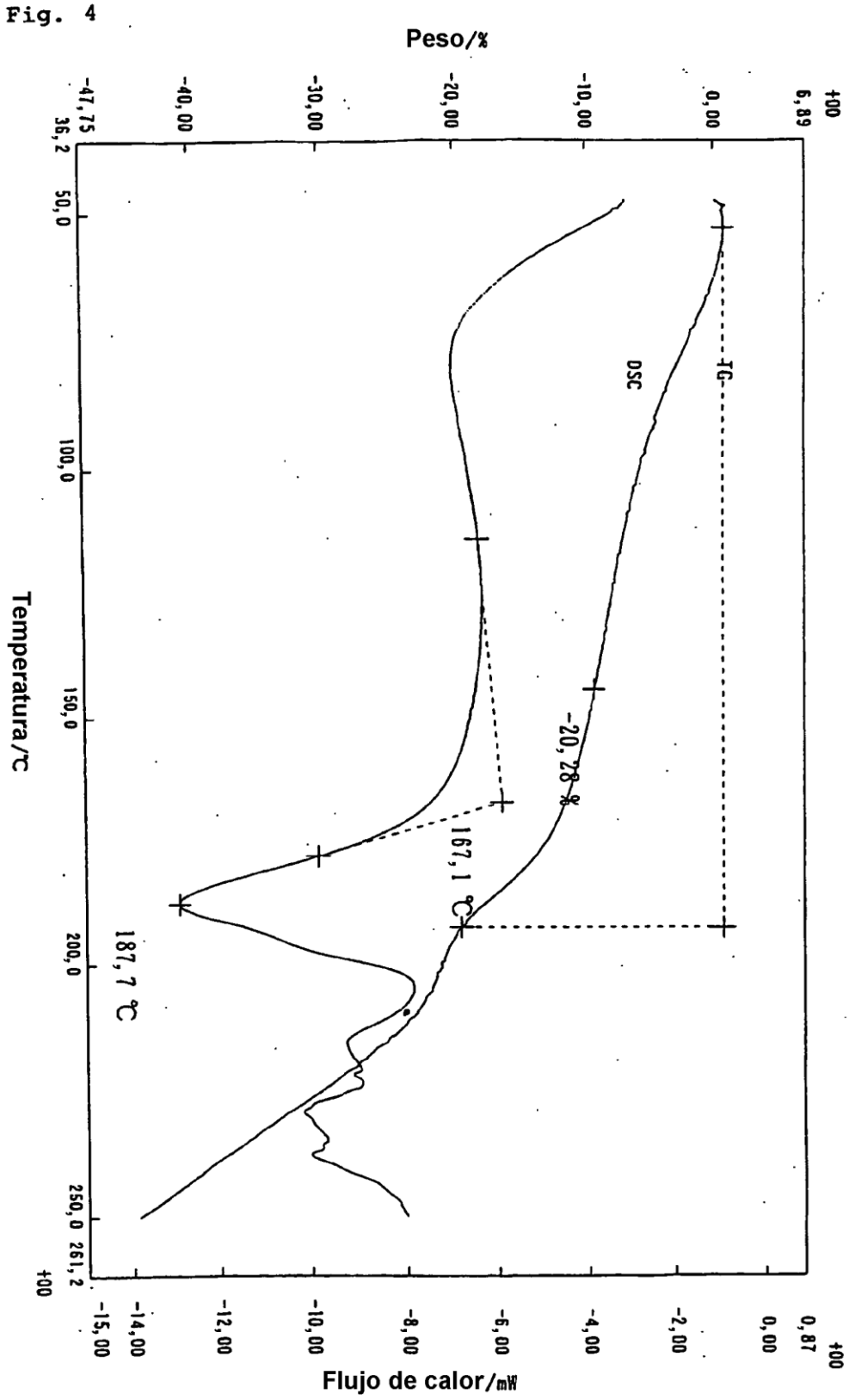

Peso/%
+00
6,89
0,00
-10,00
-20,00
-30,00
-40,00
-47,75
TG
DSC
-20,28 %
167,1 ℃
187,7 ℃
36,2
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0
261,2
Temperatura/℃
+00
0,87
0,00
-2,00
-4,00
-6,00
-8,00
-10,00
-12,00
-14,00
-15,00
Flujo de calor/mW

Fig. 5

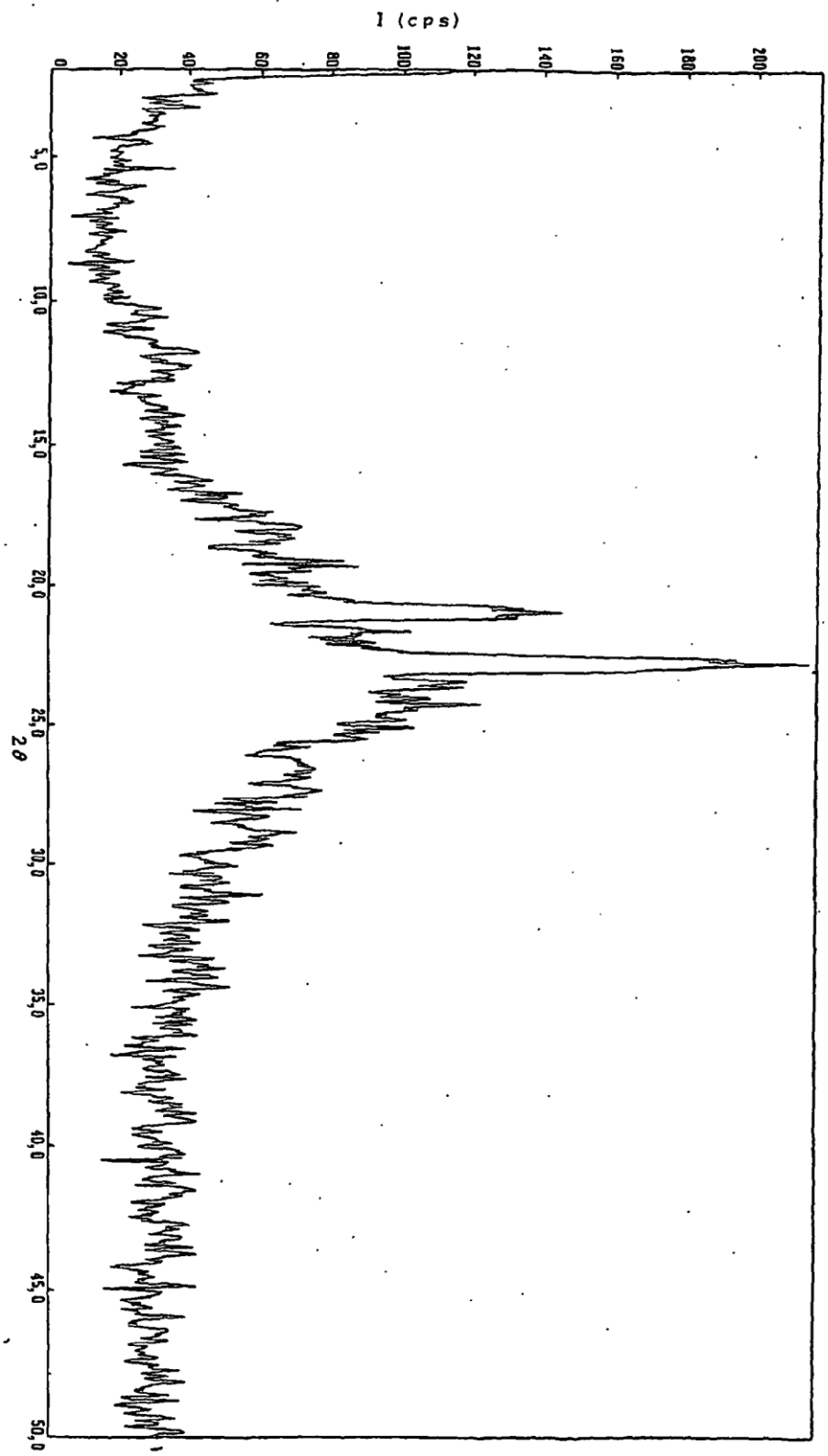

200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
I (cps)
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
30,0
35,0
40,0
45,0
50,0
2θ

Fig. 6

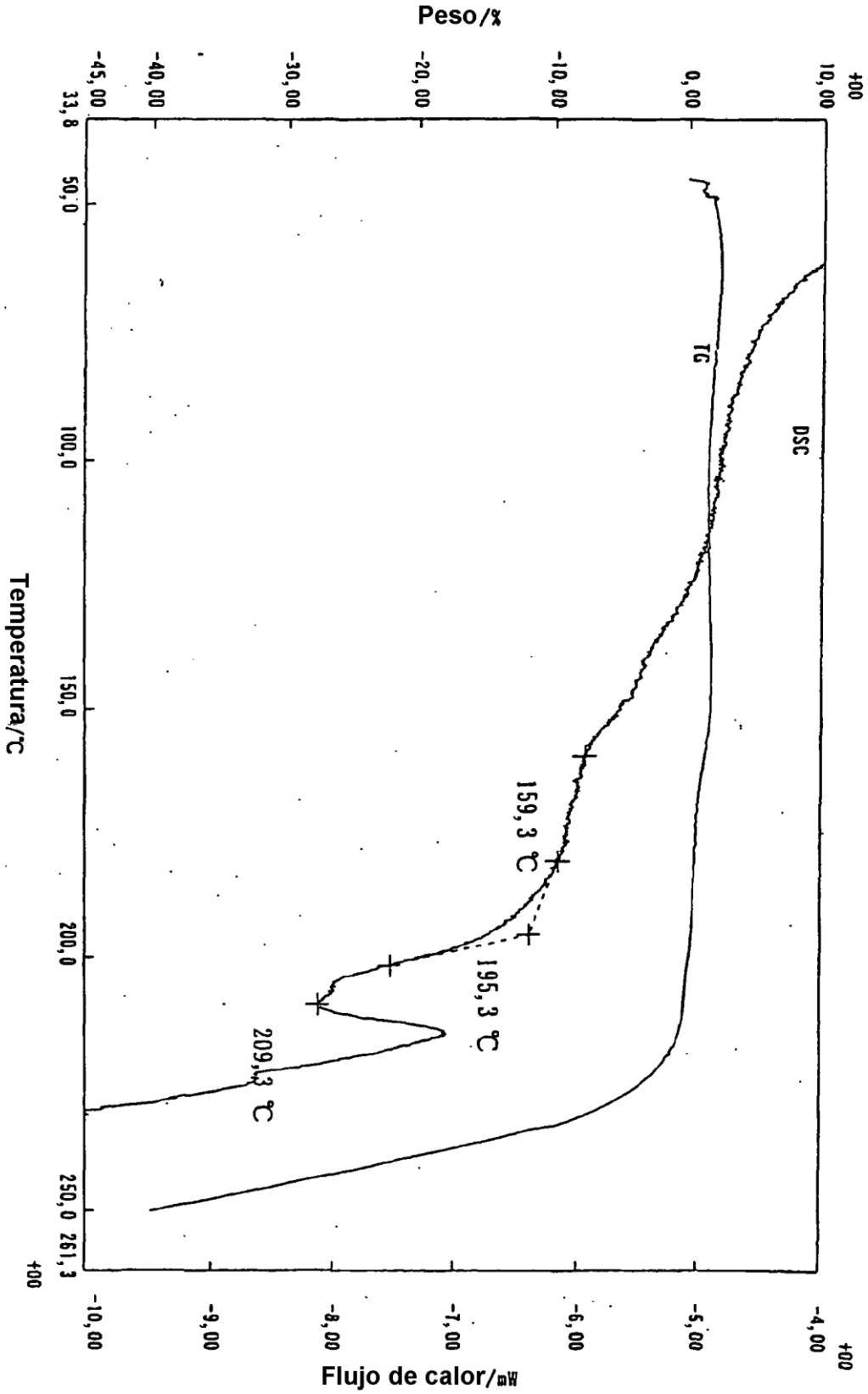

Peso/%
+00
10,00
0,00
-10,00
-20,00
-30,00
-40,00
-45,00
33,8
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0
261,3
+00
Temperatura/°C
TG
DSC
159,3 °C
195,3 °C
209,3 °C
+00
-4,00
-5,00
-6,00
-7,00
-8,00
-9,00
-10,00
Flujo de calor/mW

Fig. 7

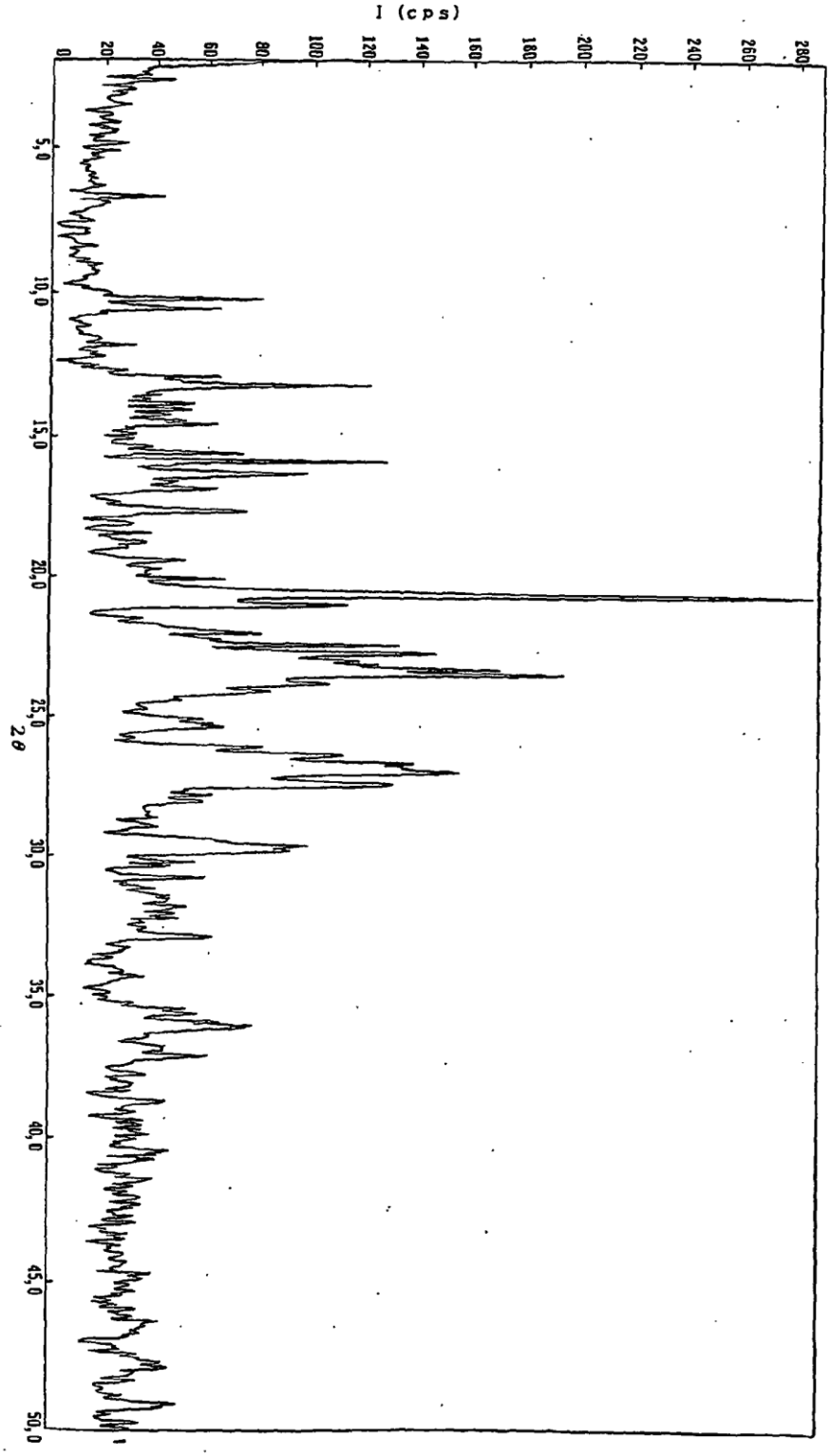

I (cps)
280
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
30,0
35,0
40,0
45,0
50,0
2θ

Fig. 8

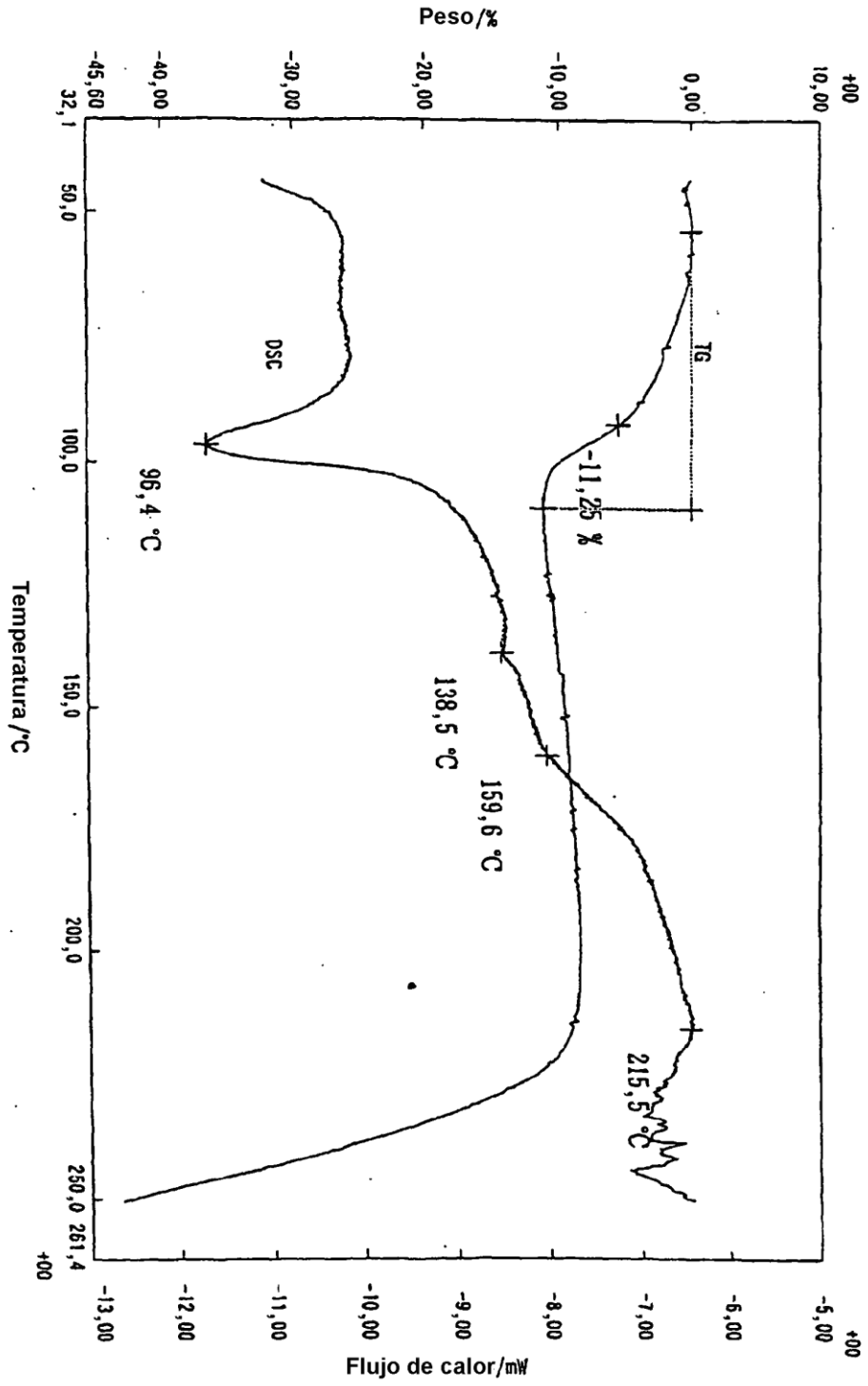

Peso/%
+00
10,00
0,00
-10,00
-20,00
-30,00
-40,00
-45,60
TG
-11,25 %
DSC
96,4 °C
138,5 °C
159,6 °C
215,5 °C
32,1
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0
261,4
Temperatura /°C
+00
-5,00
-6,00
-7,00
-8,00
-9,00
-10,00
-11,00
-12,00
-13,00
Flujo de calor/mW

Fig. 9

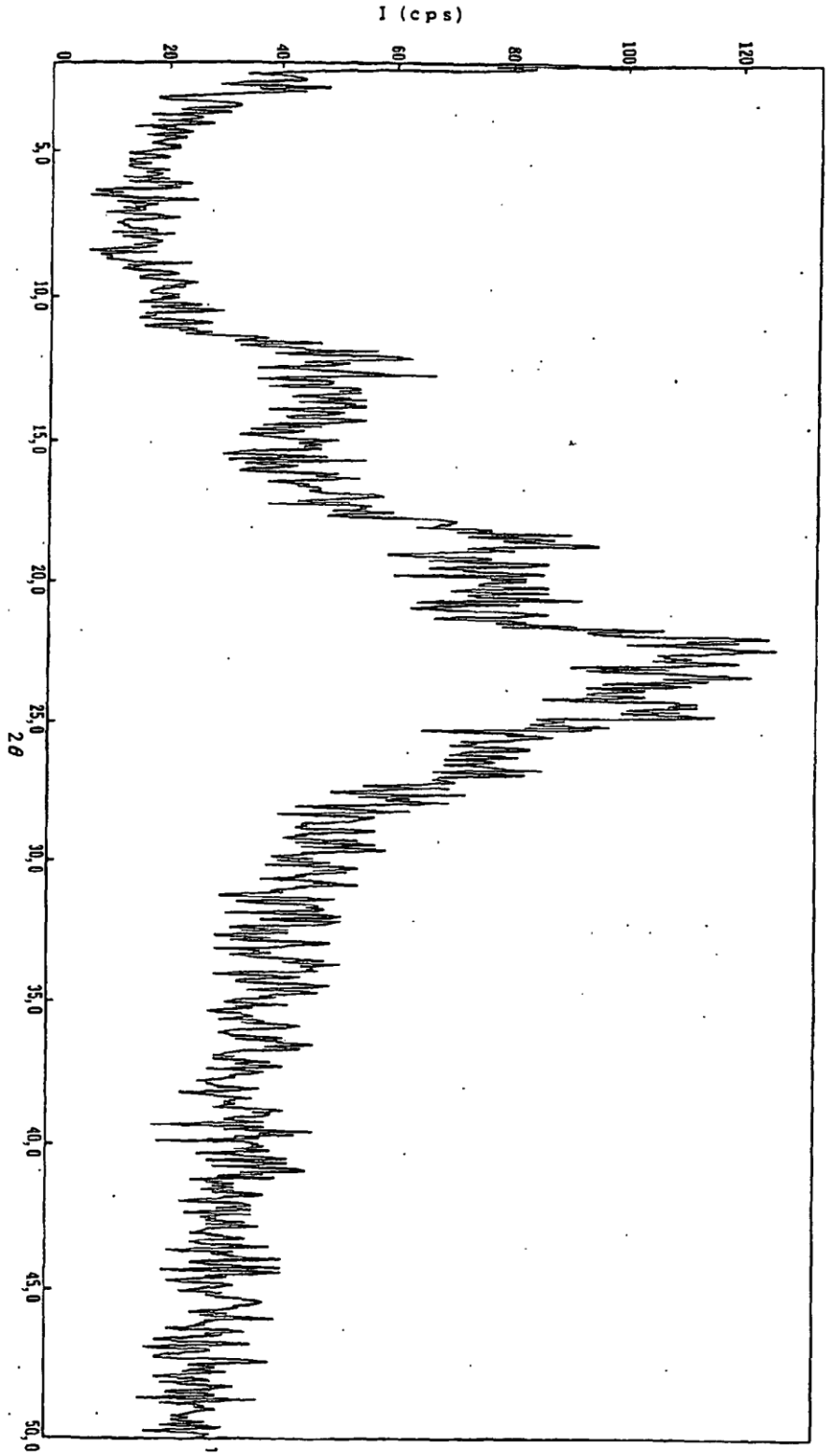

I (cps)
120
100
80
60
40
20
0
50,0
45,0
40,0
35,0
30,0
25,0
20,0
15,0
10,0
5,0
2θ

Fig. 10

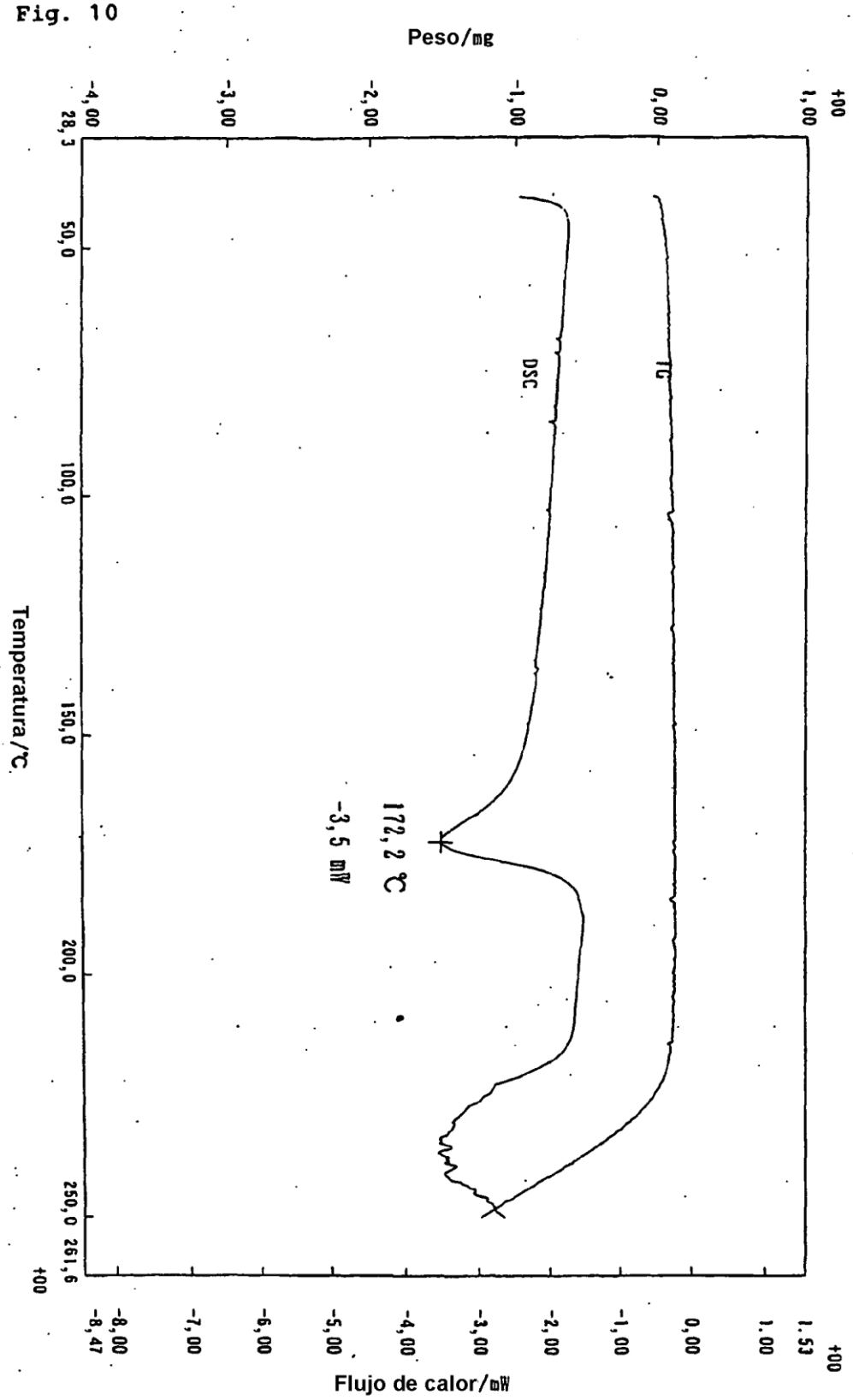

Peso/mg
+00
1,00
0,00
-1,00
-2,00
-3,00
-4,00
TG
DSC
172,2 °C
-3,5 mW
Temperatura/°C
28,3
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0
261,6
+00
Flujo de calor/mW
+00
1.53
1.00
0,00
-1,00
-2,00
-3,00
-4,00
-5,00
-6,00
-7,00
-8,00
-8,47

Fig. 11

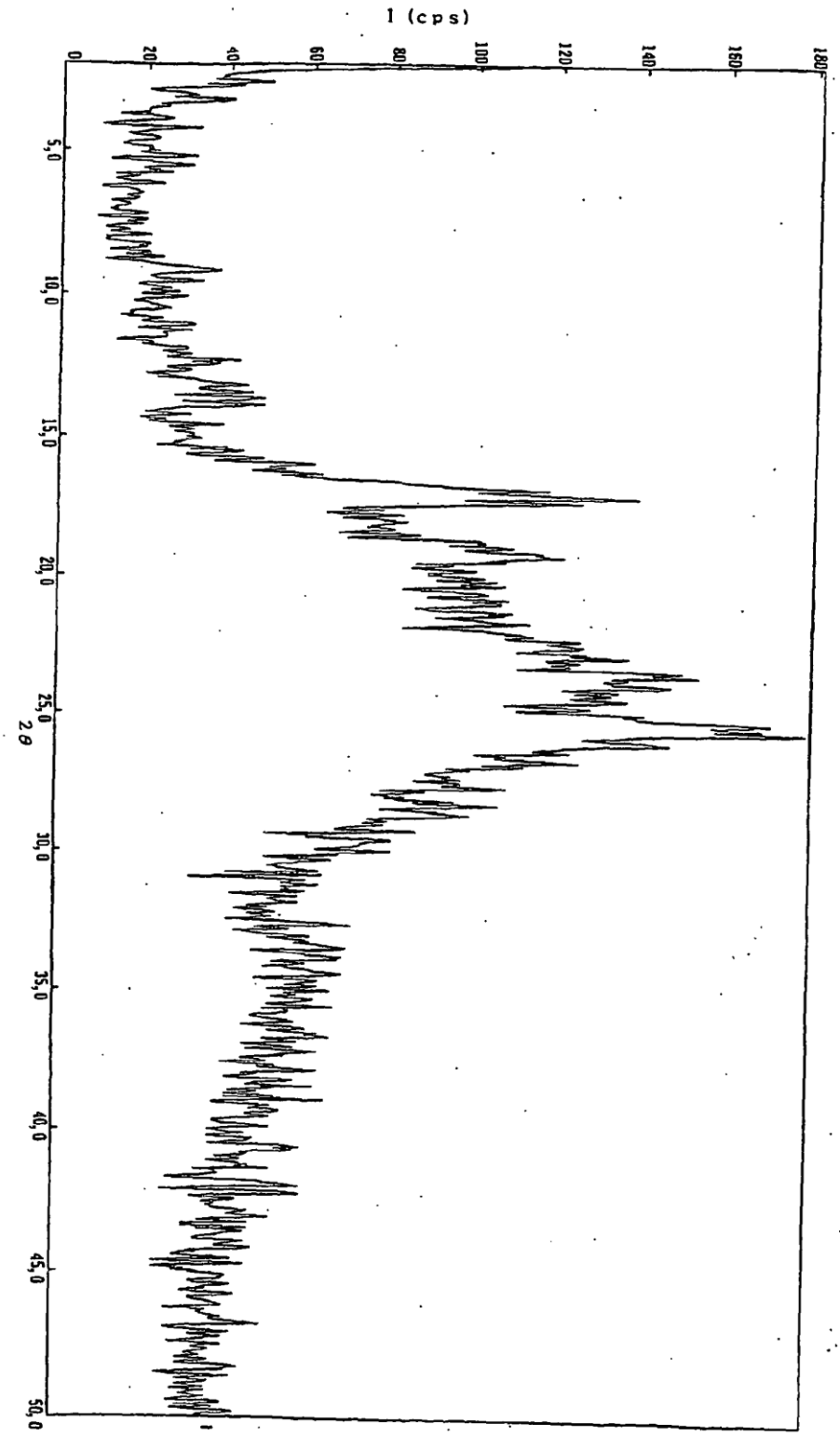

I (cps)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
30,0
35,0
40,0
45,0
50,0
2θ

Fig. 12

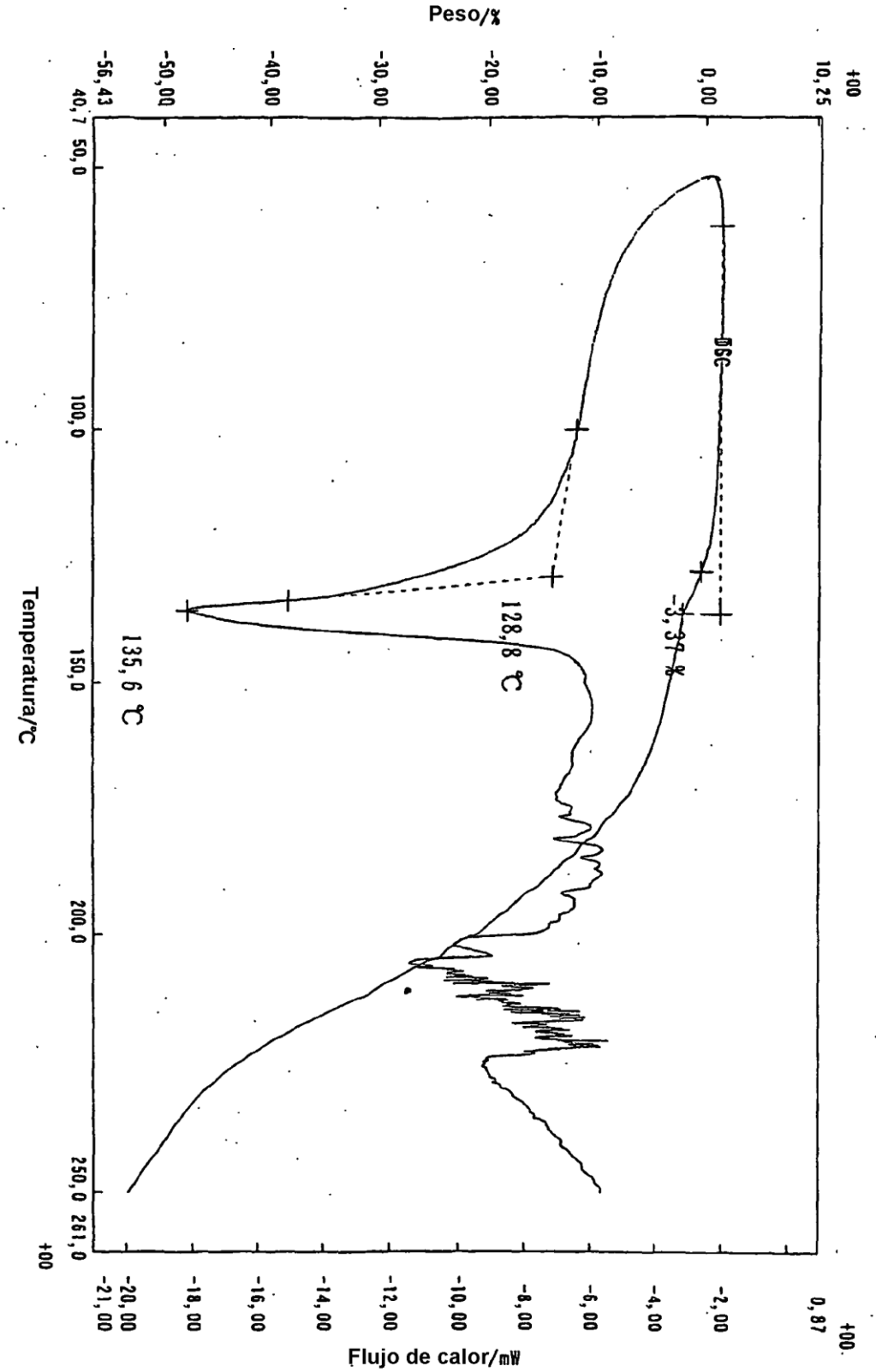

Peso/%
+00
10,25
0,00
-10,00
-20,00
-30,00
-40,00
-50,00
-56,43
DSC
-3,37 %
128,8 °C
135,6 °C
40,7
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0
261,0
Temperatura/°C
+00
0,87
-2,00
-4,00
-6,00
-8,00
-10,00
-12,00
-14,00
-16,00
-18,00
-20,00
-21,00
Flujo de calor/mW

Fig. 13

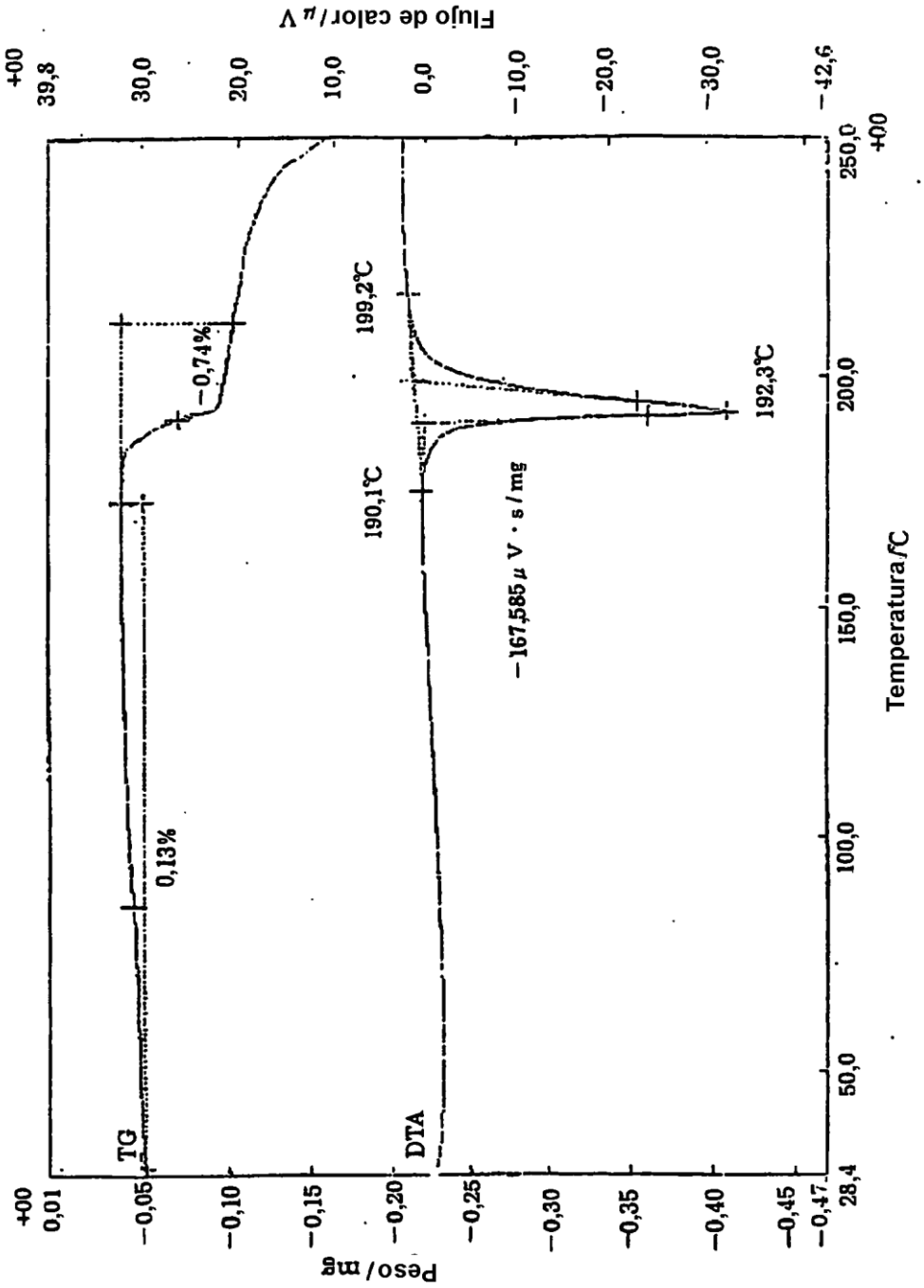

Peso/mg
Flujo de calor/μV
Temperatura/ºC
TG
DTA
0,13%
−0,74%
190,1ºC
199,2ºC
192,3ºC
−167,585 μ V · s / mg
+00
0,01
−0,05
−0,10
−0,15
−0,20
−0,25
−0,30
−0,35
−0,40
−0,45
−0,47
39,8
30,0
20,0
10,0
0,0
−10,0
−20,0
−30,0
−42,6
28,4
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0

Fig. 14

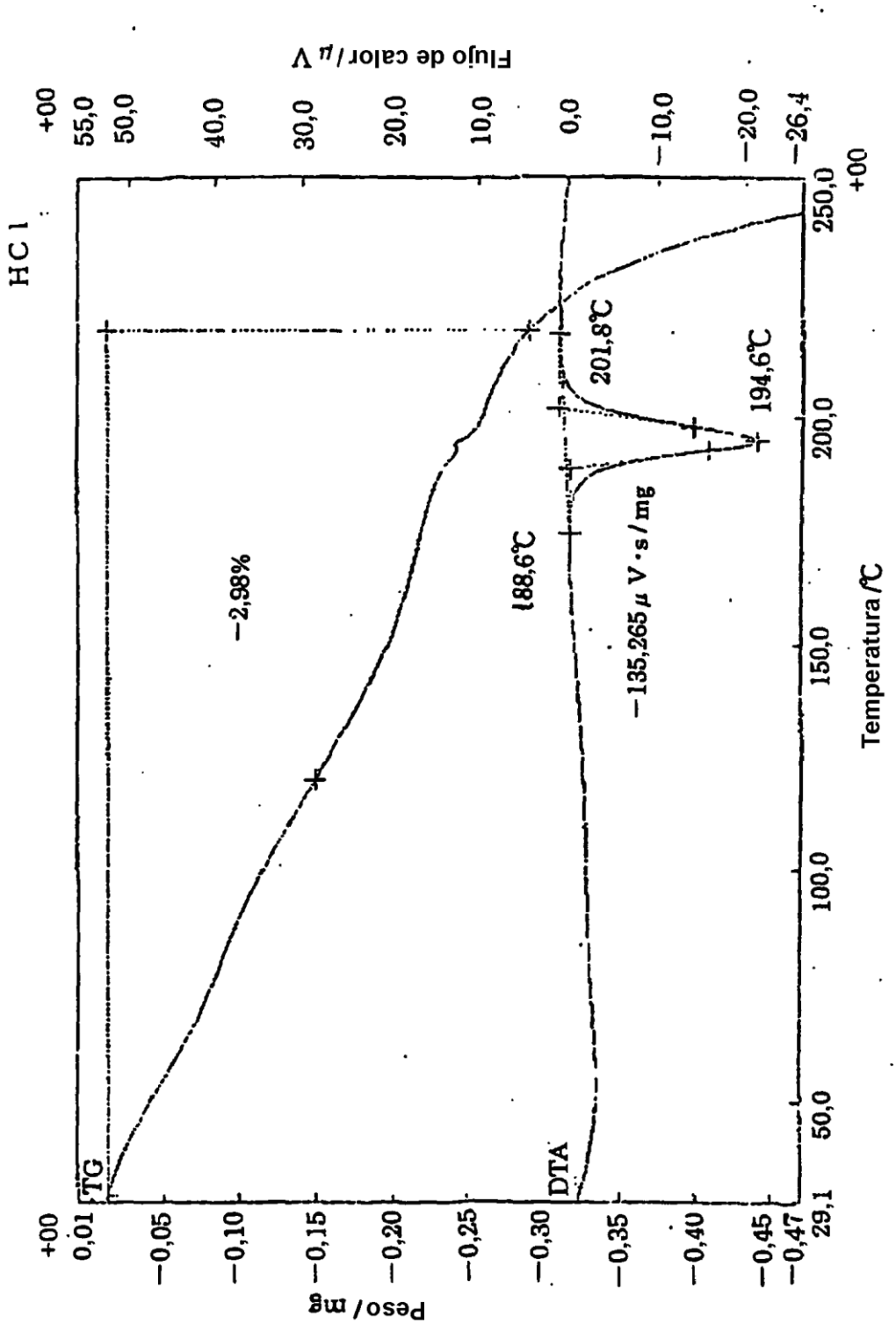

HCl
TG
DTA
Peso/ mg
Flujo de calor/ μ V
Temperatura/℃
+00
0,01
−0,05
−0,10
−0,15
−0,20
−0,25
−0,30
−0,35
−0,40
−0,45
−0,47
29,1
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0
55,0
50,0
40,0
30,0
20,0
10,0
0,0
−10,0
−20,0
−26,4
−2,98%
188,6℃
201,8℃
194,6℃
−135,265 μ V·s/mg

Fig. 15

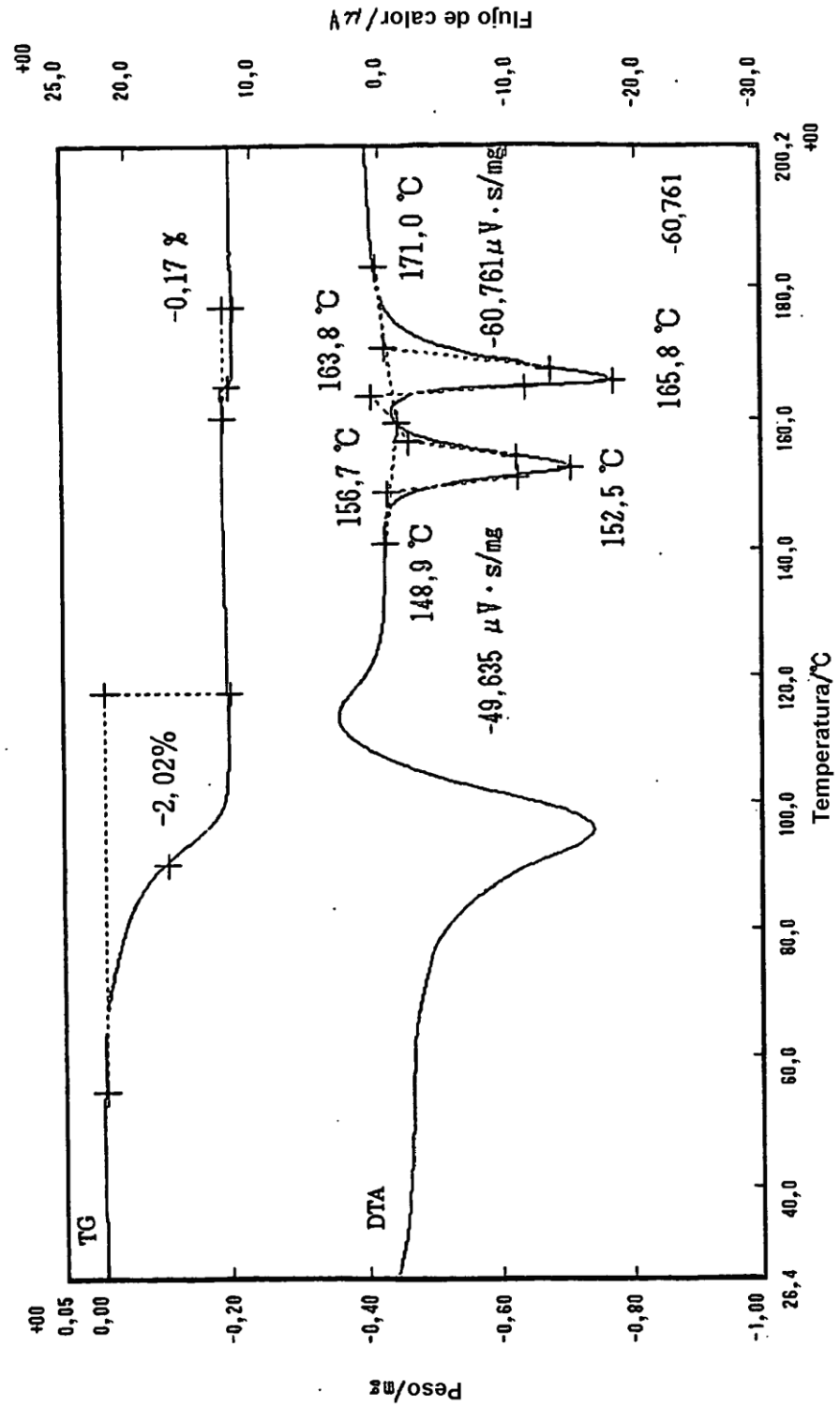

TG
DTA
-0,17 %
-2,02%
163,8 °C
171,0 °C
-60,761μV · s/mg
-60,761
165,8 °C
156,7 °C
152,5 °C
148,9 °C
-49,635 μV · s/mg
Peso/mg
Flujo de calor/μV
Temperatura/°C
+00
0,05
0,00
-0,20
-0,40
-0,60
-0,80
-1,00
25,0
20,0
10,0
0,0
-10,0
-20,0
-30,0
26,4
40,0
60,0
80,0
100,0
120,0
140,0
160,0
180,0
200,2

Fig. 16

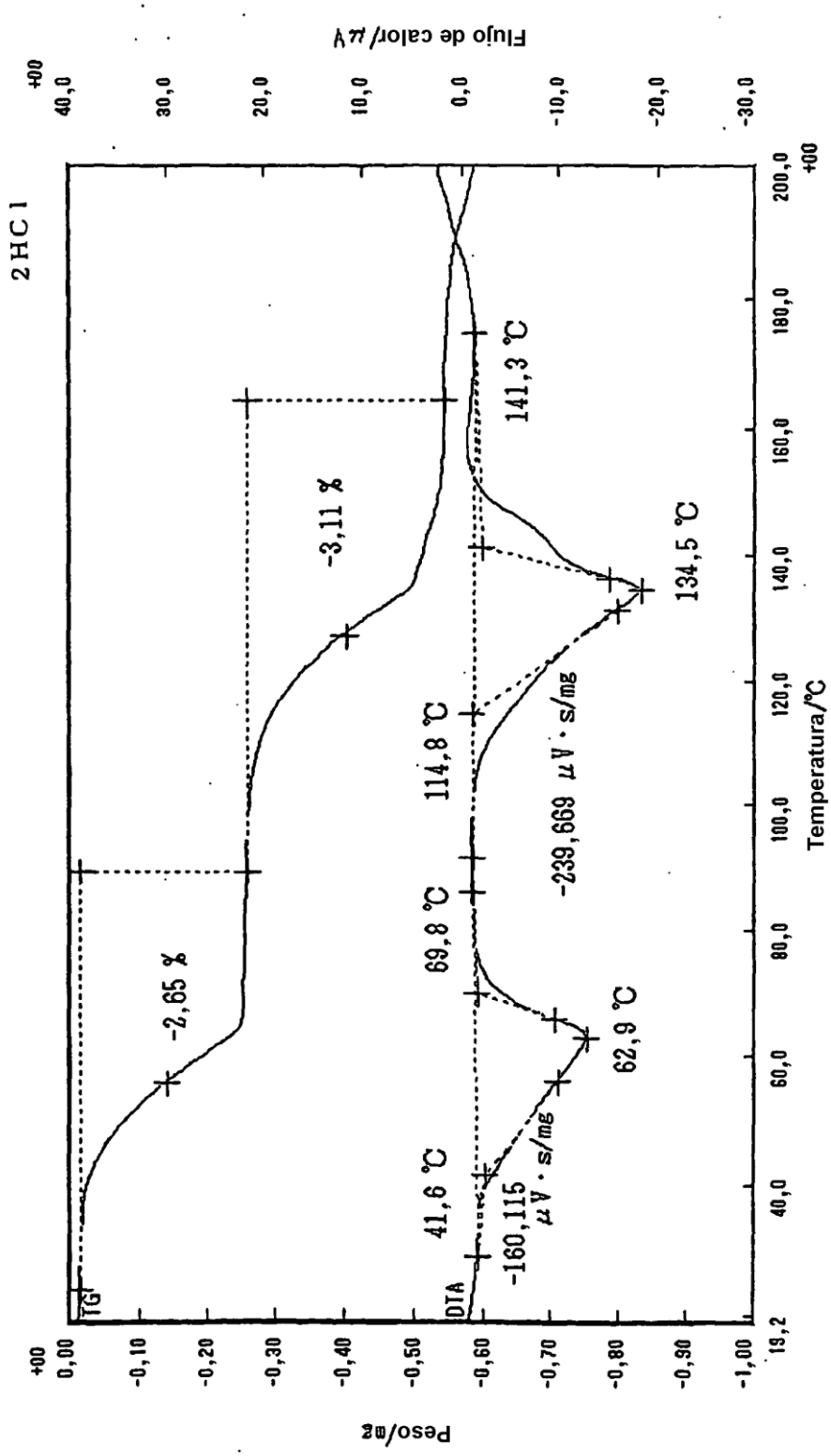

2HCl
TG
DTA
-2,65 %
-3,11 %
41,6 °C
69,8 °C
114,8 °C
141,3 °C
134,5 °C
62,9 °C
-160,115 µV · s/mg
-239,669 µV · s/mg
Peso/mg
Flujo de calor/µV
Temperatura/°C
+00
0,00
-0,10
-0,20
-0,30
-0,40
-0,50
-0,60
-0,70
-0,80
-0,90
-1,00
40,0
30,0
20,0
10,0
0,0
-10,0
-20,0
-30,0
19,2
40,0
60,0
80,0
100,0
120,0
140,0
160,0
180,0
200,0

Fig. 17

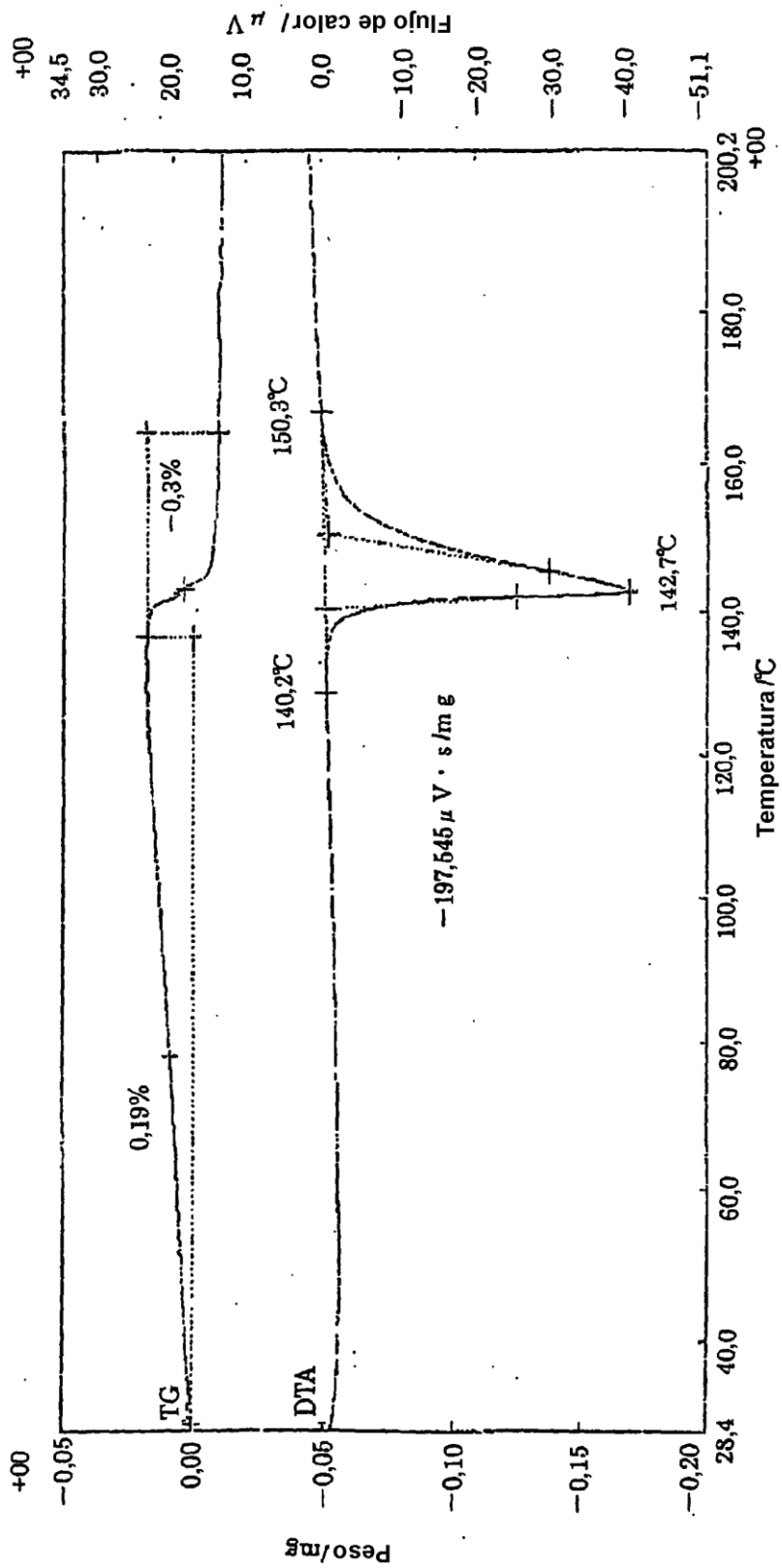

Peso/mg
+00
−0,05
0,00
−0,05
−0,10
−0,15
−0,20
TG
DTA
0,19%
−0,3%
150,3℃
140,2℃
142,7℃
−197,545 μ V · s /m g
Temperatura /℃
28,4
40,0
60,0
80,0
100,0
120,0
140,0
160,0
180,0
200,2
+00
Flujo de calor/ μ V
+00
34,5
30,0
20,0
10,0
0,0
−10,0
−20,0
−30,0
−40,0
−51,1

Fig. 18

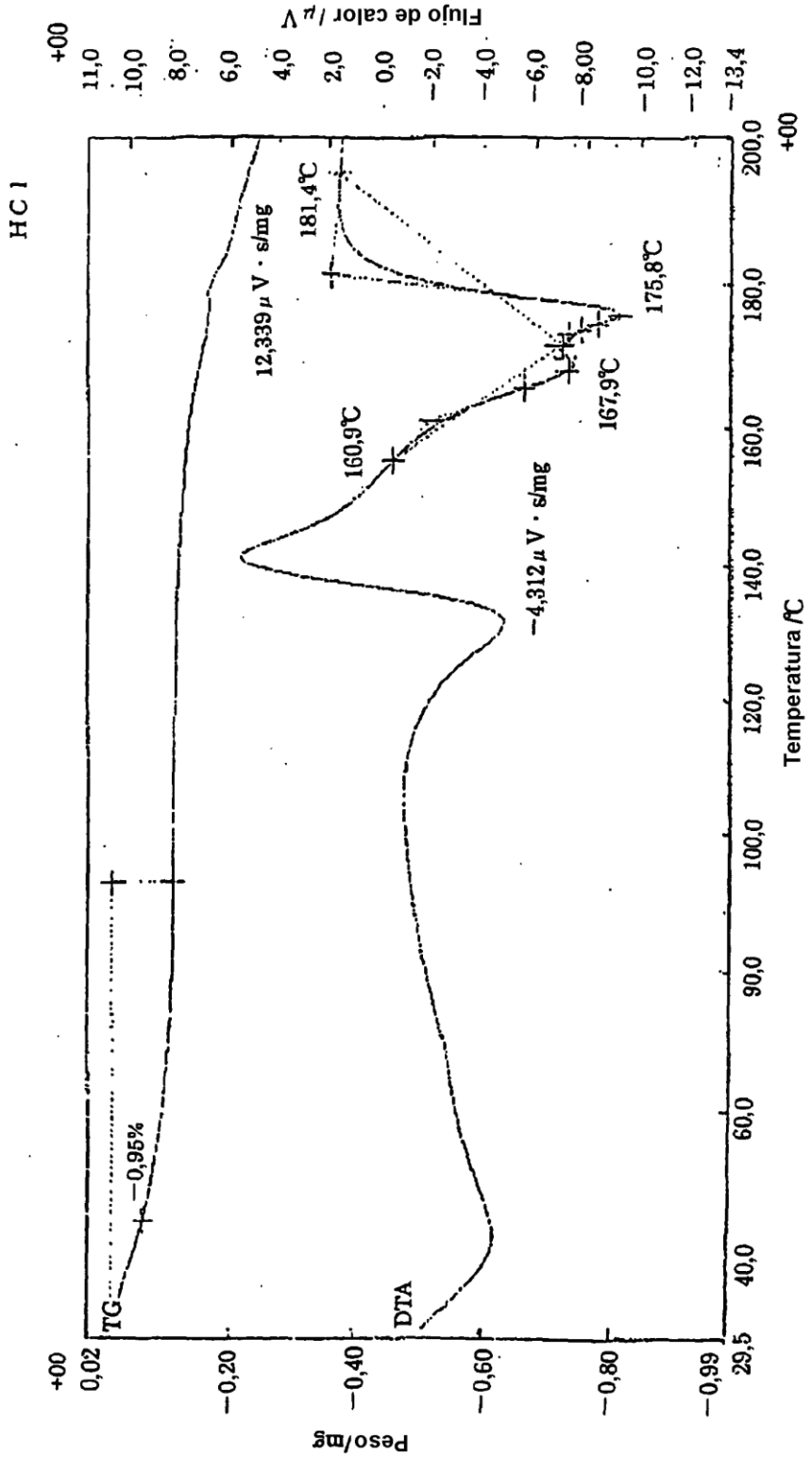

HCl
TG
DTA
−0,95%
12,339 μ V · s/mg
−4,312 μ V · s/mg
181,4°C
160,9°C
175,8°C
167,9°C
Peso/mg
Flujo de calor / μ V
Temperatura /°C
+00
0,02
−0,20
−0,40
−0,60
−0,80
−0,99
29,5
40,0
60,0
90,0
100,0
120,0
140,0
160,0
180,0
200,0
11,0
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
−2,0
−4,0
−6,0
−8,00
−10,0
−12,0
−13,4

Fig. 19

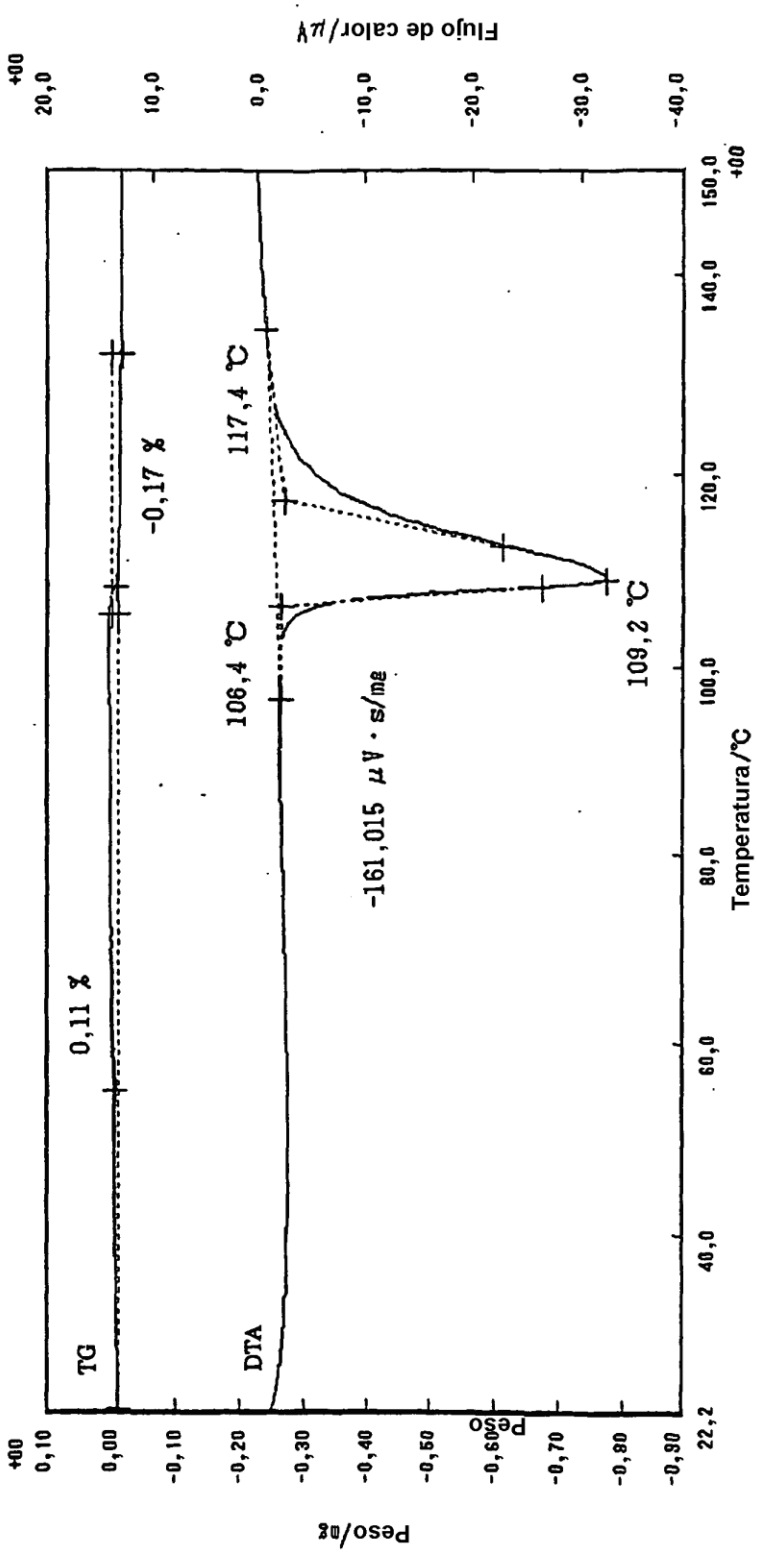

TG
DTA
0,11 %
-0,17 %
106,4 °C
117,4 °C
109,2 °C
-161,015 µV · s/mg
Peso
Peso/mg
Flujo de calor/µV
Temperatura/°C
+00
0,10
0,00
-0,10
-0,20
-0,30
-0,40
-0,50
-0,60
-0,70
-0,80
-0,90
20,0
10,0
0,0
-10,0
-20,0
-30,0
-40,0
22,2
40,0
60,0
80,0
100,0
120,0
140,0
150,0

Fig. 20

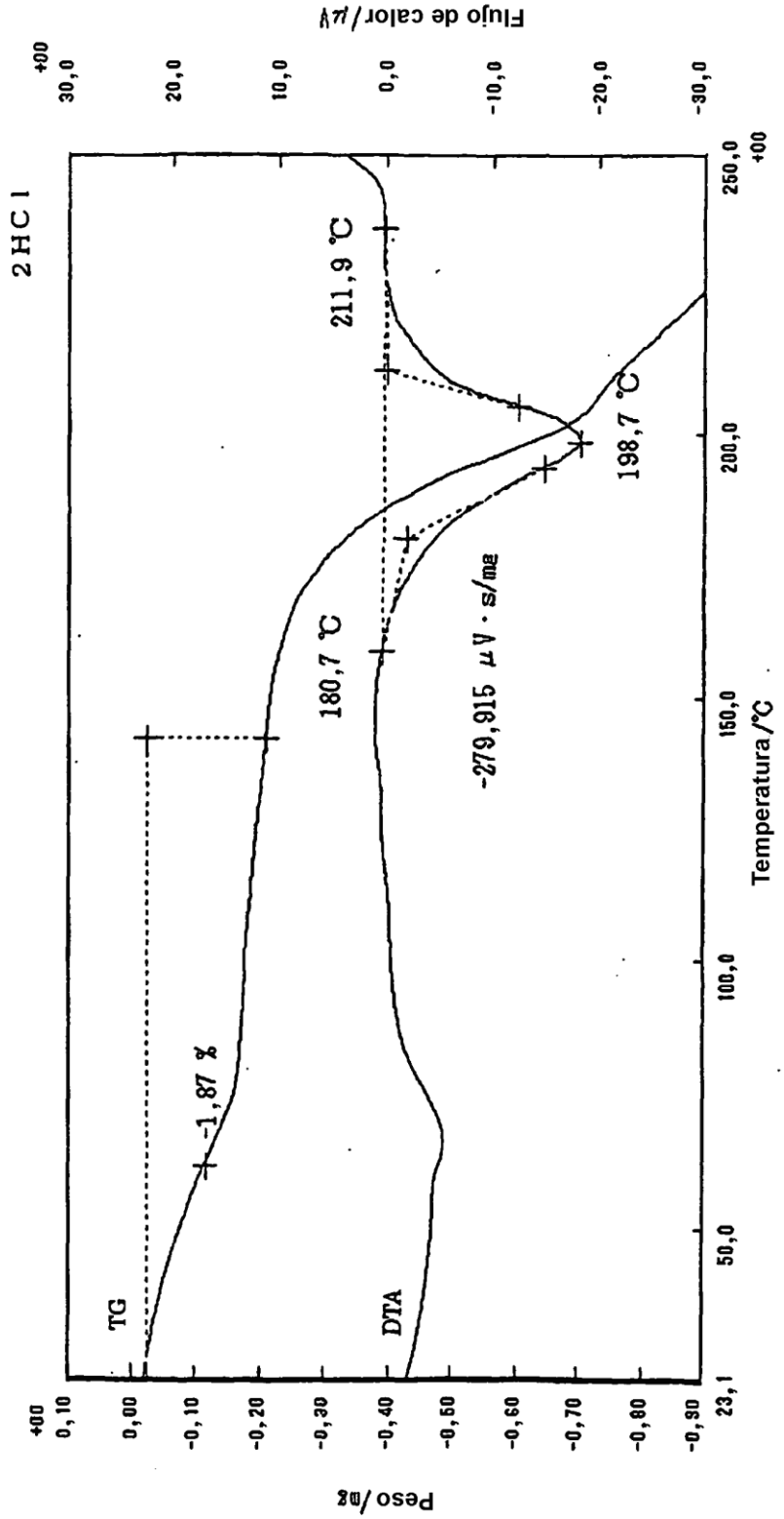

2HCl
TG
DTA
-1,87 %
180,7 °C
211,9 °C
198,7 °C
-279,915 µV · s/mg
Peso/mg
Flujo de calor/µV
Temperatura/°C
+00
0,10
0,00
-0,10
-0,20
-0,30
-0,40
-0,50
-0,60
-0,70
-0,80
-0,90
23,1
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0
30,0
20,0
10,0
0,0
-10,0
-20,0
-30,0

Fig. 21

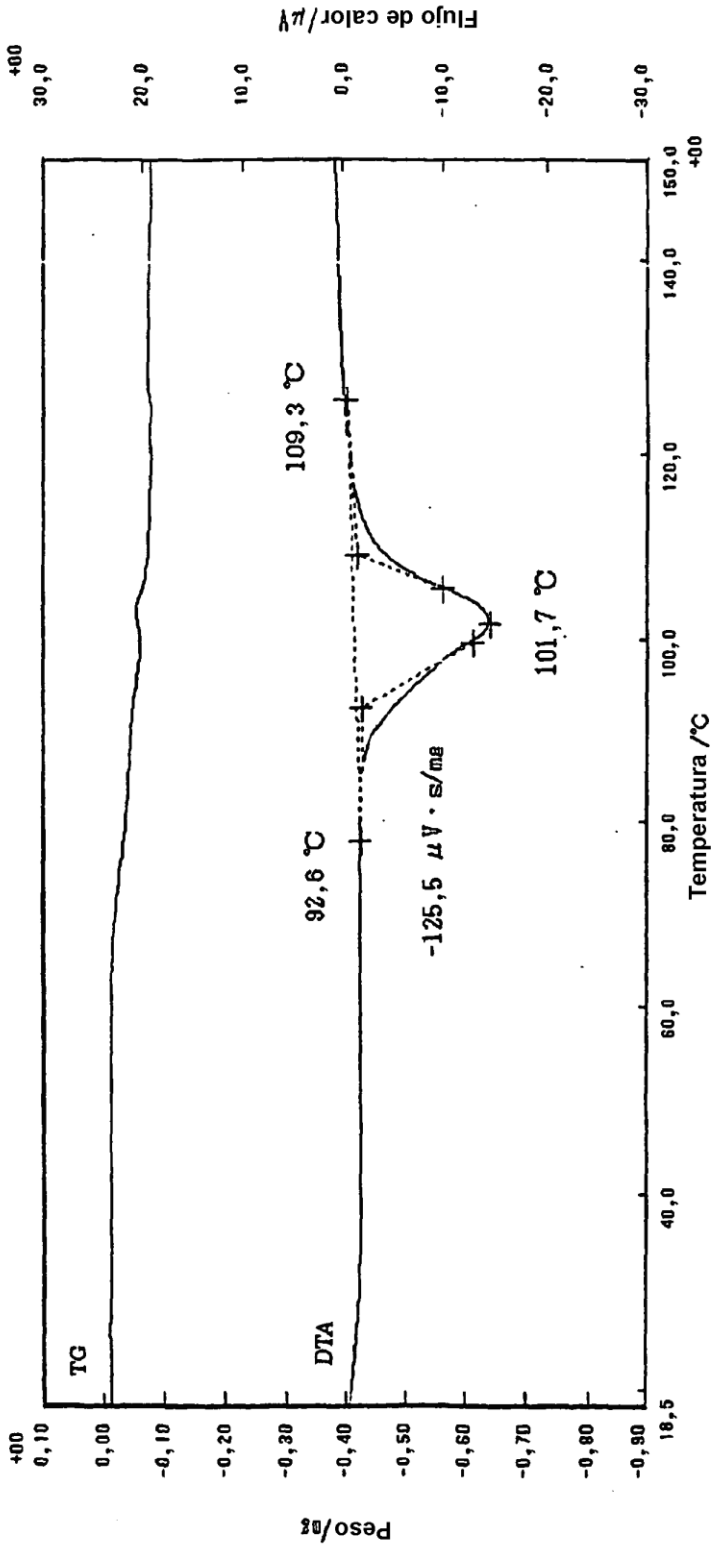

TG
DTA
109,3 °C
92,6 °C
101,7 °C
-125,5 µV · s/mg
Temperatura /°C
Peso/mg
Flujo de calor/µV
+00
0,10
0,00
-0,10
-0,20
-0,30
-0,40
-0,50
-0,60
-0,70
-0,80
-0,90
18,5
40,0
60,0
80,0
100,0
120,0
140,0
150,0
30,0
20,0
10,0
0,0
-10,0
-20,0
-30,0

Fig. 22

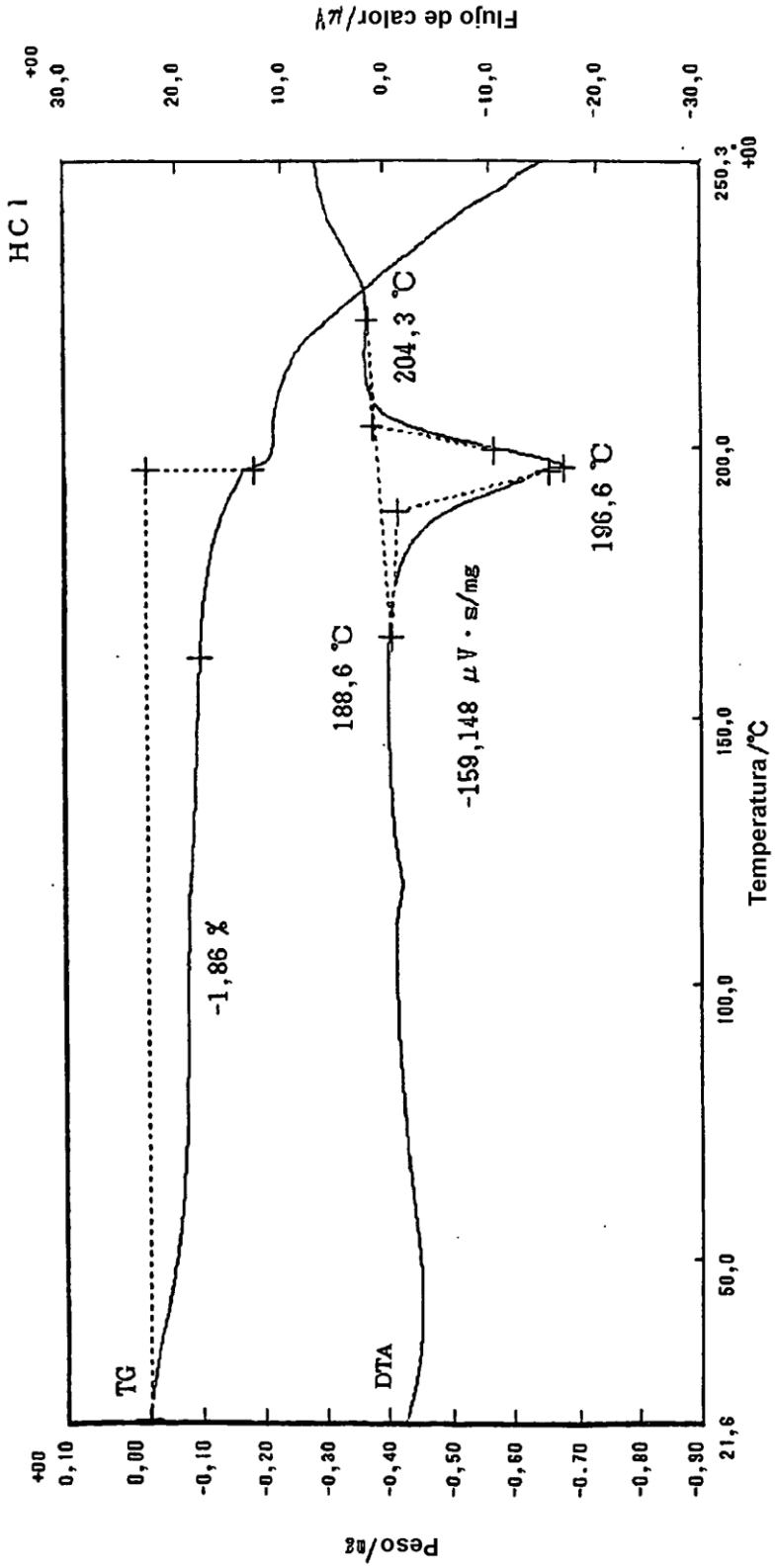

HC l
TG
DTA
-1,86 %
188,6 °C
204,3 °C
196,6 °C
-159,148 µV · s/mg
Temperatura/°C
Peso/mg
Flujo de calor/µV
21,6
50,0
100,0
150,0
200,0
250,3
+00
0,10
0,00
-0,10
-0,20
-0,30
-0,40
-0,50
-0,60
-0,70
-0,80
-0,90
30,0
20,0
10,0
0,0
-10,0
-20,0
-30,0

Fig. 23

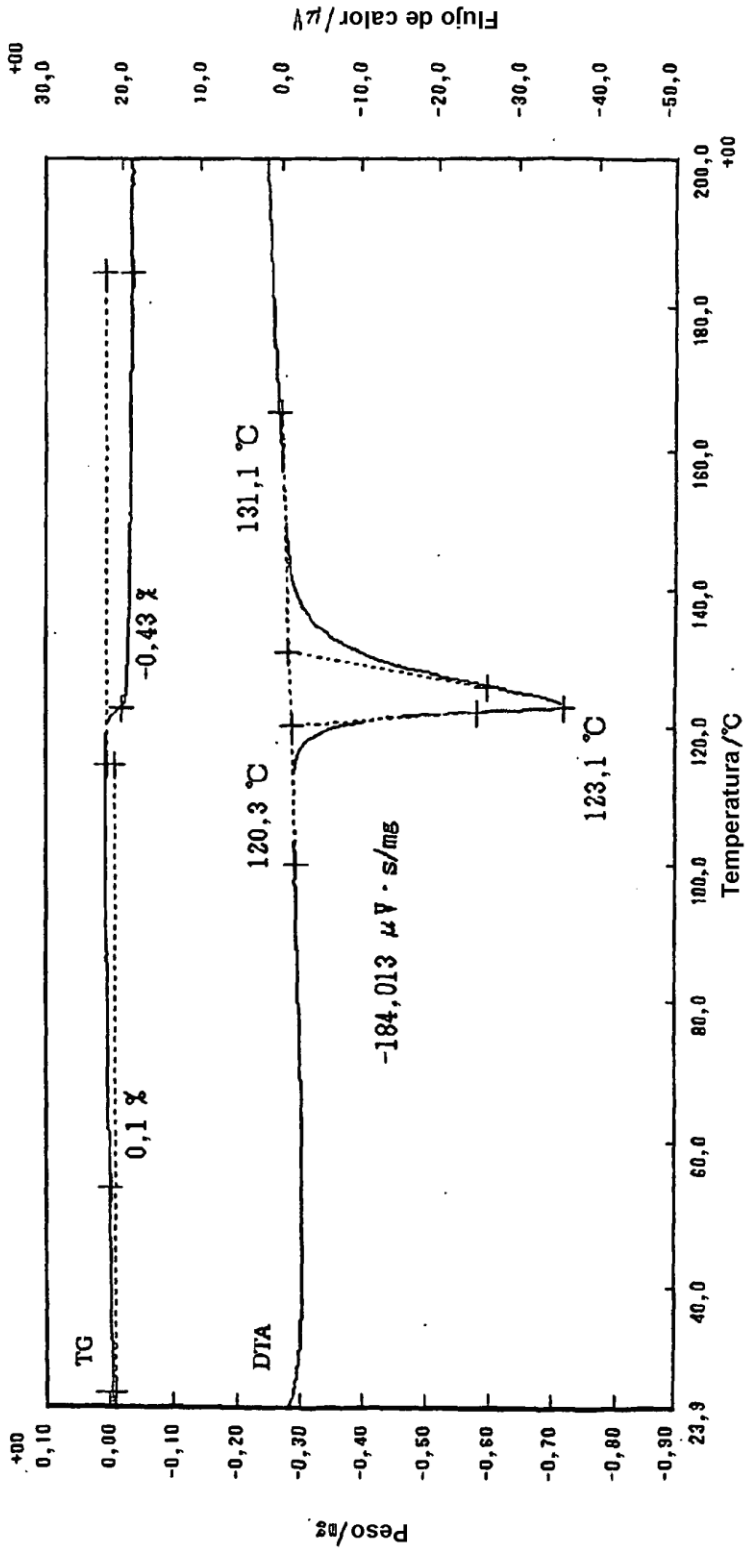
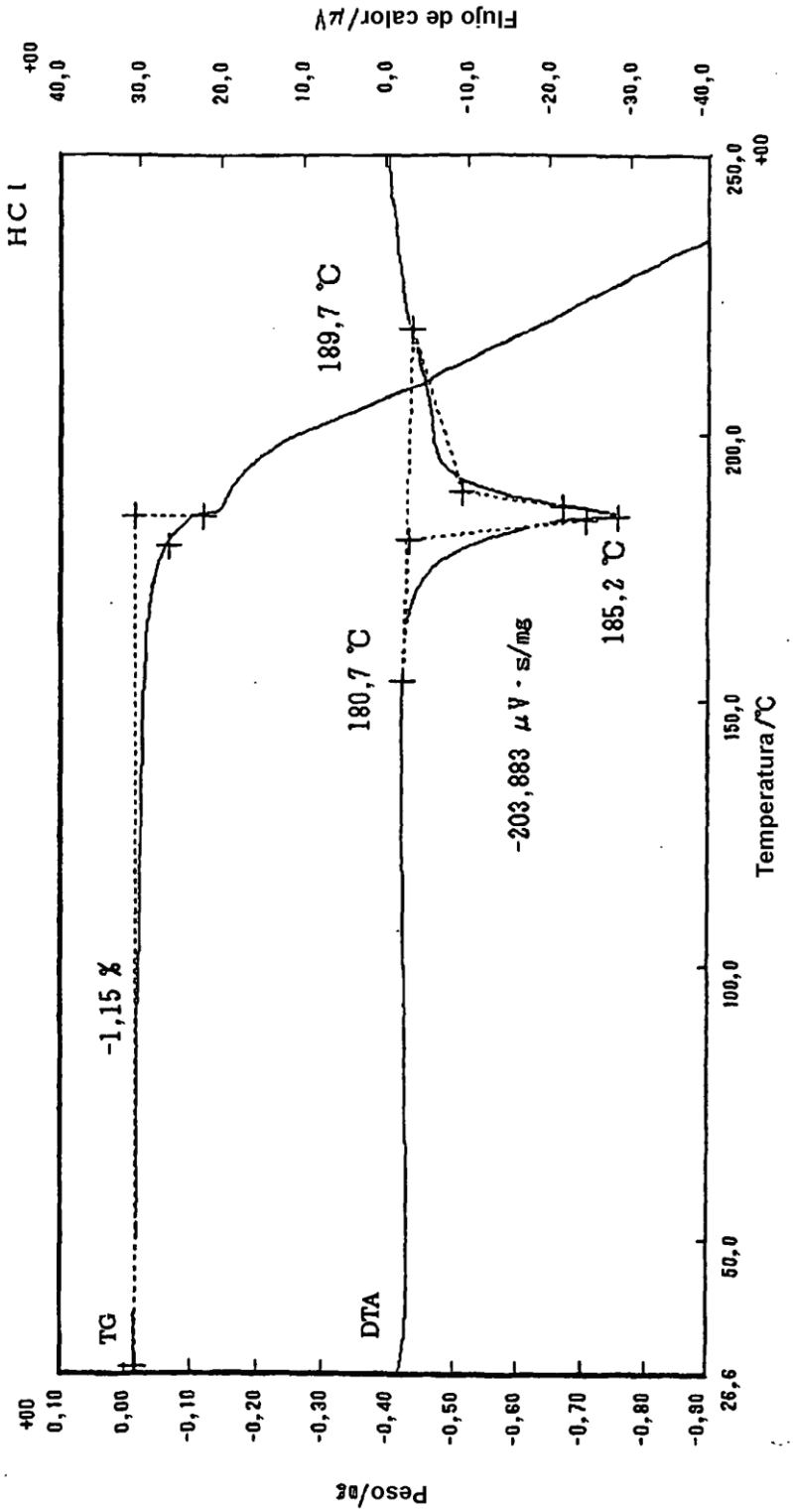

TG
DTA
0,1 %
-0,43 %
120,3 °C
131,1 °C
123,1 °C
-184,013 µV · s/mg
Peso/mg
Flujo de calor / µV
Temperatura/°C
+00
0,10
0,00
-0,10
-0,20
-0,30
-0,40
-0,50
-0,60
-0,70
-0,80
-0,90
30,0
20,0
10,0
0,0
-10,0
-20,0
-30,0
-40,0
-50,0
23,9
40,0
60,0
80,0
100,0
120,0
140,0
160,0
180,0
200,0

Fig. 24


HCl
TG
DTA
-1,15 %
189,7 ℃
180,7 ℃
185,2 ℃
-203,883 μV · s/mg
Peso/mg
Flujo de calor/μV
Temperatura/℃
+00
0,10
0,00
-0,10
-0,20
-0,30
-0,40
-0,50
-0,60
-0,70
-0,80
-0,90
40,0
30,0
20,0
10,0
0,0
-10,0
-20,0
-30,0
-40,0
26,6
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0