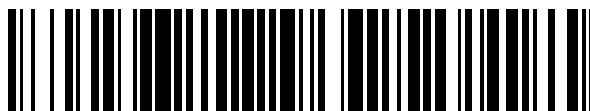


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 654**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 213/69 (2006.01)
C07D 235/02 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04747032 .3**
96 Fecha de presentación: **06.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1642899**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2006**

54 Título: **Compuesto 2,4-bis(trifluoroetoxi)piridina y medicamento que lo contiene**

30 Prioridad:
07.07.2003 JP 2003192853

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.10.2012

73 Titular/es:
KOWA CO., LTD. (100.0%)
6-29, NISHIKI 3-CHOME NAKA-KU NAGOYA-SHI
AICHI 460-8625, JP

72 Inventor/es:
SHIBUYA, KIMIYUKI;
OHGIYA, TADAAKI;
MATSUDA, TAKAYUKI y
MIURA, TORU

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 389 654 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

Compuesto 2,4-bis(trifluoroetoxi)piridina y medicamento que lo contiene.

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con un compuesto 2,4-bis(trifluoroetoxi)piridina que exhibe una fuerte acción inhibitoria frente a la acil coenzima A colesterol aciltransferasa (ACAT) por administración oral y por lo tanto es útil para la prevención o el tratamiento de la hiperlipemia, la arteriosclerosis o trastornos similares, y con intermediarios que son útiles para producir el compuesto.

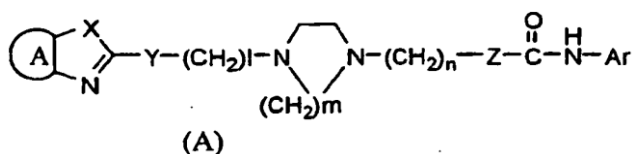
Descripción de la técnica relacionada

10 La acil coenzima A colesterol aciltransferasa (ACAT) es una enzima que cataliza la síntesis de éster de colesterol a partir del colesterol y tiene un importante papel en el metabolismo del colesterol y su absorción por los órganos digestivos. Aunque muchos de los inhibidores convencionales de la ACAT que sirven como agentes antihiperlipemiantes o agentes antiarterioscleróticos actúan sobre la ACAT en el intestino delgado o en el hígado para reducir el nivel de colesterol en sangre, dichos agentes desafortunadamente tienen efectos colaterales, tales como hemorragia intestinal, trastornos intestinales, diarrea y trastornos hepáticos.

15 Según estudios recientes, se espera conseguir la regresión de los focos de arteriosclerosis *per se* evitando la formación de células espumosas por los macrófagos, que tienen un papel clave en la formación de focos de arteriosclerosis. Concretamente, se observan células espumosas derivadas de macrófagos (que almacenan ésteres de colesterol en las mismas como gotitas grasas) en un foco de aterosclerosis. Se ha revelado que la formación de células espumosas derivadas de macrófagos está estrechamente relacionada con el progreso de la lesión. Además, en el sitio de la lesión arteriosclerótica, la actividad de la ACAT sobre la pared vascular está elevada y se acumula éster de colesterol sobre la pared vascular. Así, la actividad de la ACAT sobre la pared vascular podría tener una estrecha relación con la arteriosclerosis (Exp. Mol. Pathol., 44, 329-339 (1986)).

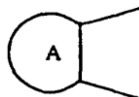
20 Por consiguiente, cuando un inhibidor de la ACAT inhibe la esterificación del colesterol sobre las paredes vasculares, se almacenará colesterol libre en las células de las paredes vasculares. Los colesteroles libres almacenados son eliminados por la lipoproteína de alta densidad (HDL) de las células hacia el hígado (transporte inverso por HDL) y luego metabolizados. Así, se puede esperar que dicho inhibidor de la ACAT inhiba la acumulación de ésteres de colesterol en los sitios de lesión de la arteriosclerosis (Biochim. Biophys. Acta. 2001 15, 1530 (1): 111-122). Como se ha descrito anteriormente, se ha considerado que un inhibidor de la ACAT que inhibe la ACAT presente sobre las paredes vasculares tiene un efecto directo antiarteriosclerosis.

30 Previamente, tras estudios exhaustivos centrados en la predicción de que un compuesto que inhibe selectivamente las ACAT presentes sobre las paredes vasculares, y por lo tanto evita que los macrófagos se transformen en células espumosas, puede servir como agente preventivo o terapéutico para la arteriosclerosis produciendo al mismo tiempo efectos colaterales reducidos, los presentes inventores vieron que un compuesto representado por la siguiente fórmula (A):



35

(donde Ar representa un grupo arilo que puede estar eventualmente sustituido;

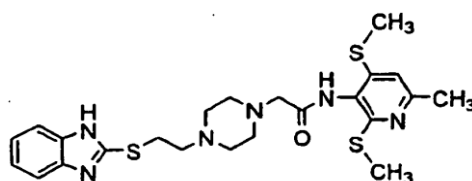


40 representa un residuo divalente de benceno, piridina, ciclohexano o naftaleno que puede estar eventualmente sustituido; X representa NH, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; Y representa un átomo de azufre o similar; Z representa un enlace sencillo; l es un número entero de 0 a 15; m es 2 ó 3, y n es un número entero de 1 a 3), una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal inhibe selectivamente las ACAT presentes en la pared arterial y es, por lo tanto, útil como agente preventivo o terapéutico para la hiperlipemia o la arteriosclerosis (Publicación de Patente Internacional WO98/54153).

45 Entre los compuestos descritos en la Publicación de Patente Internacional WO98/54153, se vio que un compuesto representado por la fórmula (B) siguiente y una sal del mismo tenían una elevada solubilidad en agua y una elevada actividad inhibitoria de la ACAT y exhibían un efecto farmacológico único en una variedad de modelos animales.

Aunque el compuesto (B) y otros compuestos descritos en la Publicación de Patente Internacional WO98/54153 exhiben un excelente efecto farmacológico atribuido al efecto inhibitor de la ACAT en animales, experimentos realizados *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos revelaron que estos compuestos se metabolizan rápidamente y, por lo tanto, sólo queda un pequeño porcentaje de compuestos inalterados en el microsoma hepático humano. Por lo tanto, la baja concentración en sangre de estos compuestos constituye un problema. Más aún, en base a un conocimiento reciente de que, por el mecanismo de interacción de fármacos, se produce un fármaco que tiene una mayor seguridad a partir de compuestos que tienen una mayor resistencia metabólica, se desea un compuesto que tenga una mayor resistencia metabólica en el microsoma hepático humano.

Sin embargo, se ha considerado muy difícil mejorar la estabilidad, frente al metabolismo, del compuesto (B) manteniendo su efecto inhibitorio de la ACAT, ya que el compuesto (B) tiene muchos grupos funcionales que en general se metabolizan fácilmente en los organismos vivos, y se cree que estos grupos funcionales son esenciales para la producción del efecto farmacológico.

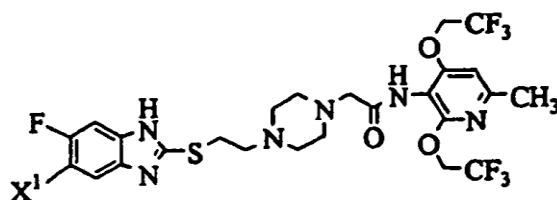


(B)

Resumen de la invención

Considerando lo que antecede, los presentes inventores han realizado estudios exhaustivos con el fin de obtener un compuesto que tenga una mejor resistencia metabólica en el microsoma hepático humano, que exhiba buena absorción oral y que aporte una elevada concentración en sangre, y han visto inesperadamente que un compuesto 2,4-bis(trifluoroetoxi)piridina representado por la fórmula (1) mostrada a continuación tiene una mayor concentración en sangre ($C_{m\acute{a}x}$), una mayor AUC (área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo) y una mayor absorción oral, aunque este compuesto de piridina tiene una menor solubilidad en agua en comparación con la del compuesto (B). Además, los presentes inventores han visto que estos compuestos exhiben una elevada actividad inhibitoria de la ACAT y, por lo tanto, son útiles como agente preventivo o terapéutico para la hiperlipemia o la arteriosclerosis. La presente invención ha sido conseguida en base a estos descubrimientos.

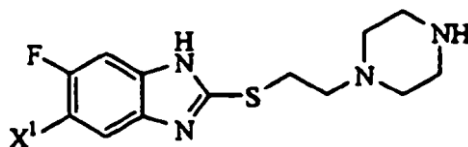
Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto 2,4-bis(trifluoroetoxi)piridina representado por la fórmula (1):



(1)

(donde X^1 representa un átomo de flúor o un átomo de hidrógeno) o una sal del mismo y un método para producir el compuesto o la sal.

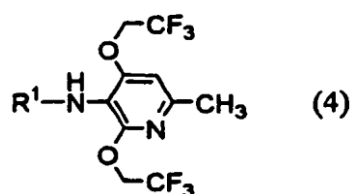
También se describe un compuesto de piperazina representado por la fórmula (2):



(2)

(donde X^1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor) o una sal del mismo.

También se describe de piridina representado por fórmula (4):



(donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo cloroacetilo, un grupo bromoacetilo o un grupo yodoacetilo) o una sal del mismo.

La presente invención también proporciona 2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-nitropiridina.

5 La presente invención también proporciona N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridin-3-il]-2-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]acetamida.

La presente invención también proporciona un medicamento que contiene un compuesto representado por la anterior fórmula (1) o una sal del mismo como principio activo.

10 También se describe el uso de un compuesto representado por la anterior fórmula (1) o una sal del mismo para producir un fármaco.

También se describe un método para tratar la arteriosclerosis, consistente en administrar un compuesto representado por la anterior fórmula (1) o una sal del mismo en una cantidad efectiva.

15 El compuesto (1) de la presente invención inhibe selectivamente la ACAT presente sobre las paredes arteriales, tiene una excelente estabilidad frente al metabolismo en el microsoma hepático humano, exhibe buena absorción oral y, por lo tanto, es útil como agente preventivo o terapéutico para la hiperlipemia o la arteriosclerosis.

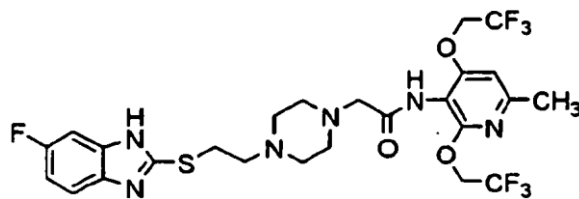
Breve descripción del dibujo

La Fig. 1 muestra la estabilidad frente al metabolismo de los compuestos (1a) y (1b) y el compuesto (B) (clorhidrato) en microsomas hepáticos humanos.

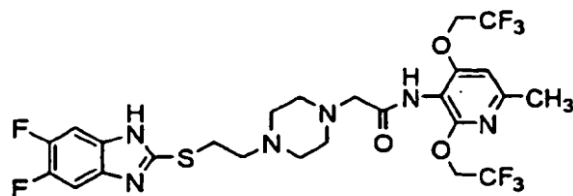
Descripción detallada de la(s) realización(es) preferida(s)

20 El compuesto (1) de la presente invención tiene la característica estructural de tener uno o dos átomos de flúor en el anillo de bencimidazol y de tener dos grupos 2,2,2-trifluoroetoxi en el anillo de piridina. No se ha descrito ningún compuesto que tenga esta estructura química única en la Publicación de Patente Internacional WO98/54153.

La presente invención incluye los dos compuestos siguientes y sus sales.



(1a)



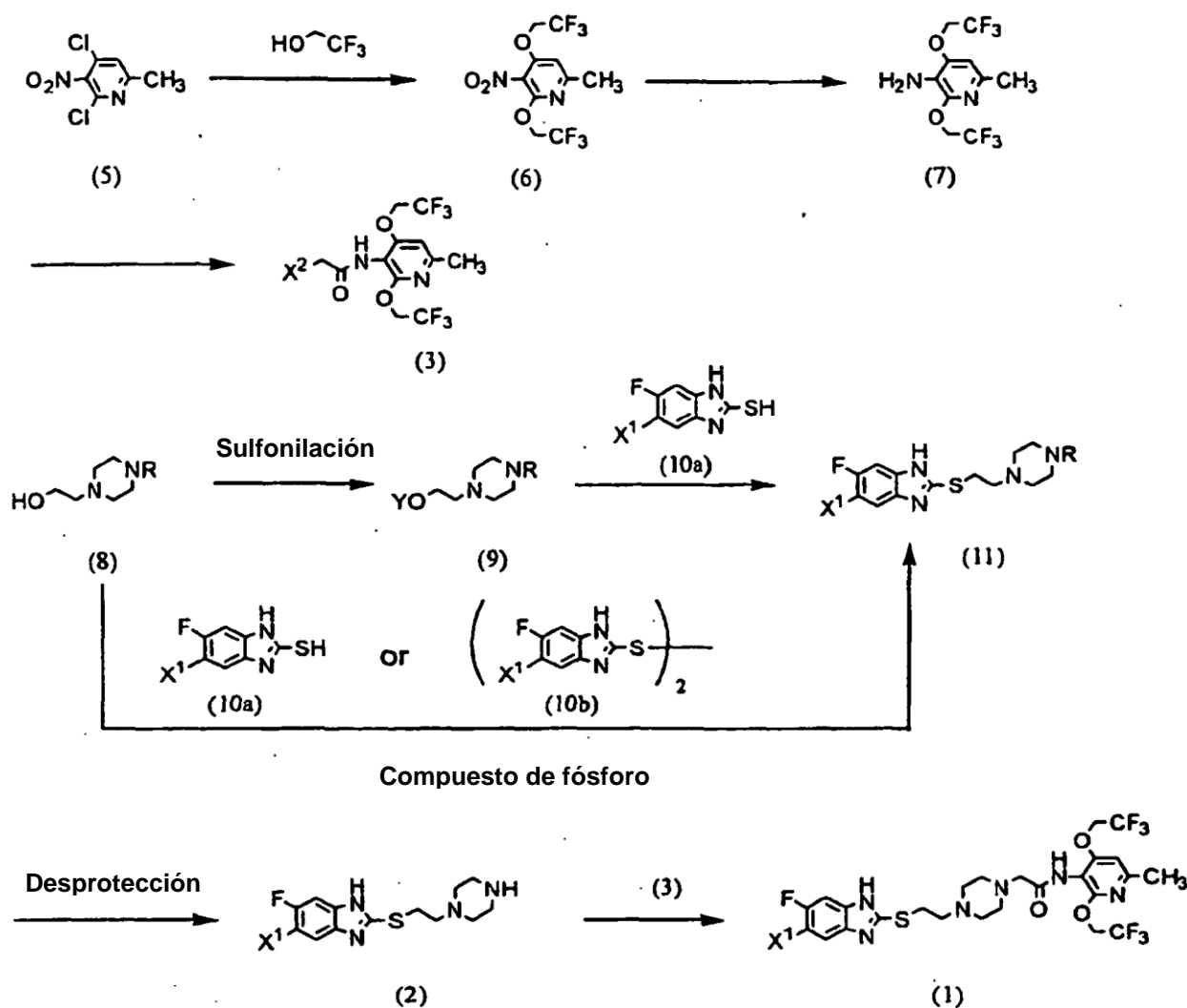
(1b)

25 Como ejemplos de la sal del compuesto (1) de la presente invención, se incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos y fosfatos, y sales de ácidos orgánicos, tales como metanosulfonatos, maleatos, fumaratos, citratos, butiratos, lactatos, tartratos, ascorbatos, malatos, mandelatos, salicilatos, pantotenatos, tanatos, etanodisulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluensulfonatos, glutamatos, aspartatos, trifluoroacetatos, pamoatos y

gluconatos.

El compuesto (1) de la presente invención o una sal del mismo puede adoptar la forma de un solvato. No se impone ninguna limitación particular sobre el solvato, siempre que el solvato no afecte de forma adversa a la actividad inhibitoria de la ACAT, y se puede formar el solvato por adición de un solvente empleado en el proceso de producción o purificación, tal como agua o alcohol. Como solvato, se prefiere un hidrato.

El compuesto (1) de la presente invención puede ser producido, por ejemplo, a través del siguiente procedimiento de producción.



(donde R representa un grupo protector, Y representa un grupo alquilo o un grupo arilsulfonilo, X^1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor y X^2 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo).

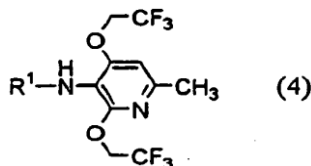
Concretamente, reacciona 2,4-dicloro-6-metil-3-nitropiridina (5) con 2,2,2-trifluoroetanol, para producir así el compuesto (6). El grupo nitro del compuesto (6) se reduce para producir el compuesto (7). El compuesto (7) reacciona entonces con ácido halogenoacético o un derivado reactivo del mismo, para producir de este modo el compuesto (3).

Por separado, un compuesto de piperazinoetanol (8) cuyo grupo amino ha sido protegido es sulfonilado para producir el compuesto (9), y el compuesto (9) reacciona con un derivado tiol (10a), para producir el compuesto (11). Alternativamente, se puede producir el compuesto (11) por reacción del compuesto (8) con un derivado tiol (10a) o (10b) en presencia de un compuesto de fósforo. Se produce el compuesto (2) por desprotección del grupo protector (R) del compuesto (11).

Se produce el compuesto (1) de la presente invención por reacción del compuesto (2) así obtenido con el compuesto

(3).

Por consiguiente, el compuesto (2) anterior, el compuesto (4) representado por la fórmula (4) siguiente y el compuesto (6) anterior, que es 2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-nitropiridina, son útiles como intermediarios para producir el compuesto (1) de la presente invención.



5

(donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo cloroacetilo, un grupo bromoacetilo o un grupo yodoacetilo).

Se describirá a continuación cada etapa del anterior esquema de reacción.

Se lleva a cabo la reacción de 2,4-dicloro-6-metil-3-nitropiridina (5) con 2,2,2-trifluoroetanol en un solvente (2,2,2-trifluoroetanol o una mezcla solvente del mismo con dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), etc.) en presencia de una base (v.g., un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio; un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio; o un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio o hidruro de litio) durante 5 a 24 horas, a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo (preferiblemente durante 15 a 20 horas a la temperatura de reflujo).

La reducción del compuesto (6) es preferiblemente llevada a cabo mediante una de las siguientes reacciones de reducción: (i) reducción utilizando un agente reductor que contiene azufre, tal como ditionito de sodio, sulfuro de sodio, hidrógeno sulfuro de sodio o sulfuro de hidrógeno; (ii) reducción utilizando un agente reductor que contiene metal, tal como cloruro de zinc, hierro o estaño (II); o (iii) reducción catalítica bajo hidrógeno. La reacción de reducción (i) es llevada a cabo, por ejemplo, disolviendo el compuesto (6) en un solvente tal como isopropanol, etanol o THF, añadiendo a 80°C una solución acuosa de un agente reductor que contiene azufre y dejando que la mezcla reaccione durante 10 minutos a 2 horas. La reacción de reducción (ii) es llevada a cabo, por ejemplo, disolviendo el compuesto (6) en un solvente tal como un alcohol (tal como etanol o isopropanol), ácido acético o una mezcla solvente de agua y cualquiera de estos solventes y dejando que la solución reaccione durante 30 minutos a 24 horas a una temperatura de 0 a 100°C. En la reacción (ii), se puede añadir, si es necesario, un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. La reacción de reducción catalítica (iii) es llevada a cabo disolviendo el compuesto (6) en un solvente, tal como dioxano, ácido acético, metanol, etanol o isopropanol o una mezcla solvente de los mismos, y dejando que la solución reaccione en presencia de un catalizador, tal como níquel Raney, paladio carbono, hidróxido de paladio o negro de paladio, bajo hidrógeno durante 30 minutos a 12 horas a una temperatura de 0 a 50°C, preferiblemente durante 30 minutos a 3 horas a temperatura ambiente.

Como ejemplos del ácido halogenoacético para uso en la reacción con el compuesto (7), se incluyen ácido cloroacético, ácido bromoacético y ácido yodoacético. Como ejemplos del derivado reactivo del ácido halogenoacético, se incluyen haluro de halogenoacetilo y anhídrido halogenoacético. Preferiblemente, el compuesto (7) reacciona con haluro de halogenoacetilo. Se lleva a cabo la reacción del compuesto (7) con haluro de halogenoacetilo, por ejemplo, en un solvente (tal como cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetonitrilo o tolueno), en presencia de una base (tal como N,N-dimetilanilina, trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina), durante 10 minutos a 5 horas a una temperatura de 0 a 50°C, preferiblemente durante 10 a 60 minutos a 0°C.

Se puede llevar a cabo la síntesis del compuesto (11) a partir de un compuesto de piperazinoetanol (8) por la Ruta "a" (por alquilsulfonilación o arilsulfonilación) o la Ruta "b" (por reacción de un compuesto de fósforo).

En la Ruta "a", se realiza la alquilsulfonilación o arilsulfonilación de un compuesto de piperazinoetanol (8) en un solvente (tal como DMF, THF, acetato de etilo o acetonitrilo) en presencia de una base (tal como trietilamina, piridina, N,N-diisopropiletilamina, N,N-dimetilanilina o 4-dimetilaminopiridina) mediante el uso de un compuesto de cloruro de sulfonilo, como agente de alquilsulfonilación o agente de arilsulfonilación, tal como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de p-toluensulfonilo, durante 30 minutos a tres horas, a una temperatura de 0 a 50°C.

El grupo protector (R) del grupo amino en el compuesto de piperazinoetanol (8) puede ser un grupo protector empleado en síntesis peptídica. Como ejemplos preferidos de dichos grupos protectores, se incluyen grupos alcocarbonilo (tales como benciloxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo) y un grupo formilo.

Se lleva a cabo la reacción del compuesto (9) con el compuesto (10a) en un solvente (tal como DMF, DMSO o

acetonitrilo) en presencia de una base (tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio) y un catalizador (tal como 18-corona-6) durante 1 a 5 horas a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta 100°C, preferiblemente durante 1 a 2 horas a una temperatura de 50 a 80°C.

5 En la Ruta "b", un compuesto de piperazinoetanol (8) reacciona con un derivado tiol (10a) o (10b) en presencia de un compuesto de fósforo.

Como ejemplos del compuesto de fósforo, se incluyen reactivos fosfina empleados en la reacción de Mitsunobu; reactivos de fósforo que contienen tal reactivo fosfina y un reactivo azo o un reactivo ácido etilendicarboxílico, tal como maleato de dimetilo o N,N,N',N'-tetrametilfumaramida; y reactivos iluro de fosfonio.

10 En la Ruta "b", la reacción es preferiblemente llevada a cabo por cualquiera de los siguientes procedimientos: (i) reacción del compuesto (8) con un derivado tiol (10a) en presencia de un reactivo fosfina y un reactivo azo o un reactivo ácido etilendicarboxílico, tal como maleato de dimetilo o N,N,N',N'-tetrametilfumaramida (Método A); (ii) reacción del compuesto (8) con un derivado tiol (10a) en presencia de un reactivo iluro de fosfonio (Método B), y (iii) reacción del compuesto (8) con un derivado tiol (10b) en presencia de un reactivo fosfina (Método C).

<Método A>

15 Se puede llevar a cabo el Método A disolviendo el compuesto (8), un derivado tiol (10a) y un reactivo fosfina en un solvente de reacción, añadiendo un reactivo azo o un reactivo ácido etilendicarboxílico y dejando que la mezcla reaccione bajo argón o nitrógeno durante 2 a 24 horas a una temperatura de 0°C a 100°C, preferiblemente a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta 80°C.

20 Como ejemplos del reactivo fosfina empleado en el Método A, se incluyen trialquilfosfinas, tales como trimetilfosfina, trietilfosfina, triisopropilfosfina, tributilfosfina, trisobutilfosfina y triciclohexilfosfina, y triarilfosfinas, tales como trifenilfosfina, y difenilfosfinopoliestireno. Entre estos compuestos, se prefieren la trimetilfosfina, la tributilfosfina y la trifenilfosfina.

25 Como ejemplos del reactivo azo, se incluyen azodicarboxilato de dietilo (DEAD), 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) (TMAD), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP), 1,1'-azobis(N,N-diisopropilformamida) (TIPA) y 1,6-dimetil-1,5,7-hexahidro-1,4,6,7-tetrazocin-2,5-diona (DHTD). Entre ellos, se prefiere en particular el azodicarboxilato de dietilo.

Como ejemplos del solvente de reacción que se ha de emplear, se incluyen DMF, THF, dioxano, acetonitrilo, nitrometano, acetona, acetato de etilo, benceno, clorobenceno, tolueno, cloroformo y cloruro de metileno. Entre ellos, se prefieren la DMF, el THF, el dioxano y el acetonitrilo, y se prefieren en particular la DMF y el THF.

<Método B>

30 Se puede llevar a cabo el Método B disolviendo el compuesto (8), un derivado tiol (10a) y un reactivo iluro de fosfonio en un solvente de reacción y dejando que la solución reaccione bajo argón o nitrógeno durante 2 a 12 horas a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta 120°C, preferiblemente a una temperatura de 80°C a 100°C.

35 Como ejemplos del reactivo iluro de fosfonio empleado en el Método B, se incluyen alcanoilmetiltrialquilfosforano, alcanoilmetiltrialarilfosforano, alcocarbonilmetiltrialquilfosforano, alcocarbonilmetiltrialarilfosforano, cianometiltrialquilfosforano y cianometiltrialarilfosforano. Como ejemplos del trialquilo, se incluyen trimetilo, trietilo, tripropilo, triisopropilo, tributilo, triisobutilo y triciclohexilo. Como ejemplos del triarilo, se incluyen trifenilo y difenilpoliestireno.

40 Alternativamente, esta reacción puede ser llevada a cabo añadiendo en el solvente de reacción al compuesto (8) y a un derivado tiol (10a) un reactivo haluro de fosfonio en presencia de una base, para así producir un reactivo iluro de fosfonio en el sistema de reacción.

45 Como ejemplos del reactivo haluro de fosfonio empleado en esta reacción, se incluyen haluro de (cianometil)trialquilfosfonio, haluro de (cianometil)trialarilfosfonio, haluro de (alquilcarbonilmetil)trialquilfosfonio, haluro de (alquilcarbonilmetil)trialarilfosfonio, haluro de (alcocarbonilmetil)trialquilfosfonio y haluro de (alcocarbonilmetil)trialarilfosfonio.

50 Entre los reactivos haluro de fosfonio anteriores, se pueden preparar el haluro de (cianometil)trialquilfosfonio y el haluro de (cianometil)trialarilfosfonio por reacción de un acetonitrilo halogenado correspondiente con una trialquilfosfina y triarilfosfina correspondiente, respectivamente (Tetrahedron, Vol. 57, pp. 5451-5454, 2001). Los otros reactivos pueden ser preparados por reacción de alcanoilhalometilo o alcocarbonilhalometilo correspondiente con una trialquilfosfina o triarilfosfina correspondiente de un modo similar.

Como ejemplos de la trialquilfosfina y la triarilfosfina, se incluyen los compuestos enumerados en relación al Método

A. Entre ellos, se prefieren la trimetilfosfina, la tributilfosfina y la trifenilfosfina, y se prefiere en particular la trimetilfosfina.

5 Como ejemplos del grupo alcanoilo del alcanoilhalometilo antes descrito, se incluyen formilo, acetilo, propionilo y butirilo. Entre ellos, se prefieren el acetilo y el propionilo. Como ejemplos del grupo alcoxi del alcocarbonilhalometilo, se incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi. Entre ellos, se prefieren el metoxi, el etoxi y el butoxi.

Como ejemplos preferidos del átomo de halógeno, se incluyen cloro, bromo y yodo.

10 Como ejemplos de la base, se incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeca-7-eno (DBU) y 1,5-diazabicyclo[4,3,0]nona-5-eno (DBN), y bases inorgánicas, tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de litio, diisopropilamido de litio y hexametildisilazida de potasio. Entre ellos, se prefieren la N,N-diisopropiletilamina, el carbonato de potasio, el diisopropilamido de litio y la hexametildisilazida de potasio, y se prefieren en particular la N,N-diisopropiletilamina y el carbonato de potasio.

15 Como ejemplos preferidos del solvente para la reacción, se incluyen dioxano, THF, tolueno, benceno, DMF, DMSO, acetonitrilo y propionitrilo, siendo particularmente preferido el propionitrilo.

<Método C>

20 Se puede llevar a cabo el Método C disolviendo el compuesto (8), un derivado tiol (10b) y un reactivo fosfina en un solvente de reacción similar al empleado en relación al Método A y permitiendo la reacción de la solución bajo argón o nitrógeno durante 2 a 48 horas a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta 100°C, preferiblemente a una temperatura de 60°C a 100°C.

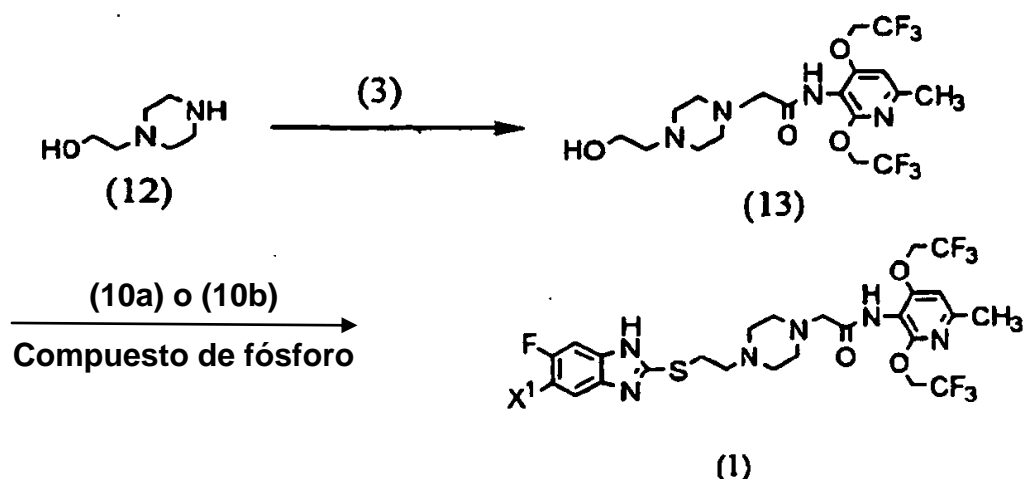
25 Como ejemplos del reactivo fosfina empleado en el Método C, se incluyen trialkilfosfina y triarilfosfina, que se describen en relación al Método A. Como ejemplos específicos, se incluyen trimetilfosfina, trietilfosfina, tripropilfosfina, triisopropilfosfina, tributilfosfina, trisobutilfosfina, triciclohexilfosfina, trifenilfosfina y difenilfosfinopoliestireno. Entre ellos, se prefieren la trimetilfosfina, la tributilfosfina y la trifenilfosfina, y se prefieren en particular la trimetilfosfina y la trifenilfosfina.

Se puede producir el derivado tiol (10a) por el método descrito en la Publicación de Patente Internacional WO98/54153 antes mencionada o por un método de acuerdo con la misma. Se puede producir fácilmente el derivado tiol (10b) a partir del derivado tiol (10a).

30 Se lleva a cabo la reacción de desprotección del compuesto (11) por un método conocido según el grupo protector, por ejemplo por hidrólisis, reducción, etc.

35 Se lleva a cabo la reacción del compuesto (2) así obtenido con el compuesto (3) en presencia de una base (tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio o hidrógeno carbonato de sodio), en un solvente (tal como DMF, THF o acetonitrilo, o una mezcla solvente de agua y cualquiera de estos solventes), durante 5 a 30 horas a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta 50°C, preferiblemente durante 10 a 20 horas a temperatura ambiente.

Alternativamente, se puede producir el compuesto (1) de la presente invención por un procedimiento del esquema de reacción descrito a continuación. Concretamente, reacciona 1-(2-hidroxietil)piperazina (12) con un compuesto halogenoacetamida (3) para así producir el compuesto (13), y el compuesto (13) reacciona con un derivado tiol (10a) o (10b) en presencia de un compuesto de fósforo.



(donde X¹ tiene el mismo significado que como se ha definido anteriormente).

Se lleva a cabo la reacción del compuesto (12) con el compuesto (3) según un método de producción del compuesto (1) a partir del compuesto (2).

- 5 Se lleva a cabo la reacción del compuesto (13) con un derivado tiol (10a) o (10b) según la reacción del compuesto (8) con un derivado tiol (10a) o (10b). Esto indica que el compuesto (13), que es N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridin-3-il]-2-[4-(2-hidroxietyl)piperadin-1-il]acetamida, es útil como intermediario en la producción del compuesto (1) de la presente invención.

10 El aislamiento y la purificación del compuesto (1) de la presente invención pueden ser realizados por cualquier combinación adecuada de lavado, extracción, recristalización, cualquier tipo de cromatografía, etc. Se puede producir la sal de adición de ácido por un método rutinario.

15 Se estudió la resistencia al metabolismo en el microsoma hepático humano *in vitro*. La Fig. 1 muestra el porcentaje que queda del compuesto 30 inalterado minutos después de la incubación. Como se muestra en la Fig. 1, el compuesto (B) (clorhidrato) resultó exhibir un porcentaje restante del 16%, mientras que el compuesto (1a) resultó exhibir porcentajes restantes del 27% y el compuesto (1b) exhibía un porcentaje restante incluso mayor, del 62%. Es decir, los compuestos de la presente invención exhiben un porcentaje restante mayor que el del compuesto (B) (clorhidrato). Por lo tanto, se vio que el compuesto (1) de la presente invención tenía una resistencia metabólica dramáticamente mejorada en el microsoma hepático humano.

20 Además, se estudió la solubilidad en agua. Tal como se muestra en la Tabla 3, la solubilidad en agua del compuesto (1) de la presente invención es mucho menor que la del compuesto (B) (clorhidrato). Por lo tanto, se anticipó que el compuesto (1) de la presente invención tenía una baja absorbabilidad por administración oral.

25 Sin embargo, los datos obtenidos en una prueba de administración oral en ratas macho y hembra han revelado resultados bastante diferentes. Contrariamente a lo que esperábamos, se vio que el compuesto (1) de la presente invención exhibía una concentración doble o triple en sangre (C_{máx}) y un valor AUC de doble a cuádruple en comparación con el caso en que se empleó el compuesto (B) (clorhidrato). Por lo tanto, se ha constatado que el compuesto (1) de la presente invención tiene una absorción oral superior en comparación con el compuesto (B) (clorhidrato).

30 Además, se estudió la actividad inhibitoria de la ACAT *in vitro*. Tal como se muestra en la Tabla 1, se vio que el compuesto (1) de la presente invención exhibía una fuerte actividad inhibitoria de la ACAT, equivalente a la del compuesto (B) (clorhidrato).

Los resultados anteriores -el compuesto (1) de la presente invención exhibe una fuerte actividad inhibitoria de la ACAT comparable a la del compuesto (B), una mayor resistencia metabólica en los microsomas hepáticos humanos que la del compuesto (B) y una elevada absorción oral- indican que el compuesto (1) de la presente invención es útil como agente preventivo o terapéutico para la hiperlipemia o la arteriosclerosis.

- 35 El compuesto (1) de la presente invención tiene una excelente acción inhibitoria de la ACAT y, por lo tanto, es útil como fármaco preventivo o terapéutico para, por ejemplo, la hiperlipemia, la arteriosclerosis, la arteriosclerosis cervical o cerebral, los trastornos cerebrovasculares, la cardiopatía isquémica, la enteropatía isquémica, la arteriosclerosis coronaria, la nefrosclerosis, la nefrosclerosis arteriosclerótica, la nefrosclerosis maligna, la oclusión vascular mesentérica aguda, la angina intestinal crónica, la colitis isquémica, al aneurisma aórtico o la

arteriosclerosis obliterante (ASO).

5 Cuando se usa el compuesto (1) de la presente invención como fármaco, se puede formar el compuesto (1) o una sal del mismo, ya sea solo o en combinación con uno o más soportes farmacológicamente aceptables, (v.g., un excipiente, un ligante y un diluyente), en una forma de dosificación tal como tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, inyecciones o supositorios. Dicha preparación de fármaco puede ser producida por métodos conocidos. Por ejemplo, se puede producir una preparación de fármaco para administración oral formulando el compuesto (1) de la presente invención con uno o más soportes adecuados, incluyendo un excipiente, tal como almidón, manitol o lactosa; un ligante, tal como carboximetilcelulosa sódica o hidroxipropilcelulosa; un desintegrante, tal como celulosa cristalina o carboximetilcelulosa cálcica; un lubricante, tal como talco o estearato de magnesio; o un agente mejorador de la fluidez, tal como ácido silícico anhidro ligero.

10 El fármaco de la presente invención es administrado oral o parenteralmente, pero se prefiere la administración oral.

La dosis del fármaco de la presente invención difiere dependiendo de, por ejemplo, el peso corporal, la edad, el sexo o el síntoma del paciente. La dosis diaria del compuesto (1) de la presente invención para un adulto es típicamente de 1 a 500 mg, preferiblemente de 5 a 200 mg. El compuesto (1) es preferiblemente administrado una vez al día o dos o tres veces al día de manera dividida.

Ejemplos

Se describirá a continuación la presente invención con más detalle por medio de ejemplos, que no habrán de ser considerados como limitantes del alcance técnico de la invención.

Ejemplo de producción 1

20 Producción de 5,6-difluoro-2-mercaptobencimidazol:

Se disolvió 4,5-difluoro-2-nitroanilina (5,75 g, 33,03 mmol) en ácido acético (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2,3 ml) y, mientras se agitaba la mezcla vigorosamente en un baño de hielo, se añadió polvo de zinc (6,91 g, 105,6 mmol) a lo largo de 10 minutos. Se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos a la misma temperatura y luego durante 130 minutos a temperatura ambiente. Se añadió además polvo de zinc (1,20 g, 18,35 mmol) a lo largo de 5 minutos a la misma temperatura y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos a la misma temperatura. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se neutralizó el residuo con bicarbonato acuoso saturado, seguido de filtración utilizando Celite. Se extrajo el filtrado con cloroformo y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada. Se secó el producto sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró después a presión reducida, para obtener así un aceite marrón (4,73 g).

30 Se disolvió el aceite marrón en etanol (200 ml) y se añadió O-etilxantato de potasio (15,75 g, 98,25 mmol), seguido de reflujo durante 14 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se extrajo el residuo con acetato de etilo – 1 mol/l de ácido clorhídrico y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada. Se secó el producto sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró después a presión reducida, y se cristalizó el residuo con cloroformo-hexano, para obtener así 5,6-difluoro-2-mercaptobencimidazol (5,58 g, rendimiento total 91%) como un polvo marrón claro.

Ejemplo de producción 2

Producción de 1-terc-butoxicarbonil-4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazina:

40 A una solución de 1-terc-butoxicarbonil-4-(2-hidroxietil)piperazina (7,40 g, 32,13 mmol) en THF (100 ml), mientras se agitaba en un baño de hielo, se le añadieron secuencialmente trietilamina (4,36 g, 43,09 mmol), 4-dimetilaminopiridina (200 mg, 1,64 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (7,40 g, 38,76 mmol). Se dejó que la temperatura de la mezcla retornase a la temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 50 minutos. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en DMF (200 ml) y, a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente 5,6-difluoro-2-mercaptobencimidazol (5,00 g, 26,86 mmol), carbonato de potasio (8,64 g, 62,51 mmol) y 18-corona-6 (500 mg, 1,92 mmol) a la solución, seguido de agitación durante 90 minutos a 80°C. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 200 g, hexano:acetona = 8:1 a 1:1). Se cristalizó el producto con acetona-éter-hexano, para obtener así 1-terc-butoxicarbonil-4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazina (7,26 g, rendimiento 68%) como cristales incoloros.

P.f.: 192,3-193,0°C.

50 IR (KBr): 3061, 2976, 2836, 1672, 1475, 1427(cm^{-1}).

^1H -RMN (400MHz, 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).

Ejemplo 1

Producción de la sal de 1-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazina del tris(ácido trifluoroacético):

5 Bajo agitación en un baño de hielo, se añadió 1-terc-butoxicarbonil-4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazina (7,26 g, 18,22 mmol) a ácido trifluoroacético (50 ml) a lo largo de 15 minutos y se disolvió. Después de haber agitado la mezcla durante 10 minutos enfriando con hielo, se añadieron a la misma éter (100 ml) y hexano (100 ml) y se recogieron los cristales formados por filtración. Se recrystalizaron los cristales con etanol-éter, para obtener así la sal de 1-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazina del tris(ácido trifluoroacético) (9,58 g, rendimiento 82%) como un polvo amarillo claro.

10 P.f.: 141,2-142,9°C.

IR (KBr): 3417, 3026, 2749, 2483, 1671, 1484 (cm⁻¹).

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) 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).

Ejemplo de producción 3

Producción de 1-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-iltio)etil]-4-formilpiperazina:

15 Se disolvieron 1-formil-4-(2-hidroxi)etil]piperazina (1,11 g, 7,0 mmol), 5,6-difluoro-2-mercaptobencimidazol (1,30 g, 7,0 mmol) y diisopropiletilamina (3,62 g, 28,0 mmol) en propionitrilo (50 ml) y se añadió yoduro de cianometiltrimetilfosfonio (6,80 g, 28,0 mmol), seguido de agitación durante 1 hora a 92°C bajo argón. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara y se vertió luego en agua (100 ml), seguido de extracción con cloroformo (100 ml x 3). Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró el producto a presión reducida. Se cristalizó el producto bruto con acetona-éter, para obtener así 1-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-iltio)etil]-4-formilpiperazina (1,78 g, rendimiento 78%) como un polvo cristalino amarillo.

20 P.f.: 197,0-198,0°C.

IR (KBr) cm⁻¹: 3441, 2825, 1648, 1476, 1431, 1363.

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,38 (2H, t, J = 5,1 Hz), 2,44 (2H, t, J = 5,0 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,23-3,38 (4H, m), 3,41 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,38-7,58 (2H, m), 7,97 (1H, s), 12,8 (1H s).

MS (m/z): 326 (M⁺), 140 (100).

Ejemplo 2

Producción de 1-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazina:

30 Se disolvió 1-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-iltio)etil]-4-formilpiperazina (1,70 g, 5,2 mmol) en metanol (20 ml) y se añadió ácido clorhídrico 12N (2 ml) a la solución, seguido de agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió a la misma amoníaco saturado-metanol, seguido de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:amoníaco saturado-metanol = 100:3), para obtener así 1-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazina (1,40 g, rendimiento 90%) como un aceite marrón.

35 IR (KBr) cm⁻¹: 2925, 2853, 1664, 1602, 1478, 1435, 1364.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,61-2,82 (4H, m), 3,00 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,10 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,16 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,16-7,42 (2H, m).

MS (m/z): 298 (M⁺), 70 (100).

Ejemplo de producción 4

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

5 Se disolvió 2,4-dicloro-6-metil-3-nitropiridina (30 g, 144,9 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (250 ml) y se añadió carbonato de potasio (50 g, 361,8 mmol), seguido de reflujo durante 21 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se la sometió entonces a extracción con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida, para obtener así 2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-nitropiridina (45,40 g, rendimiento 94%) como un sólido amarillo claro.

P.f.: 72,8-73,2°C.

IR (KBr): 3432, 3111, 2975, 1610, 1585, 1535 (cm⁻¹).

10 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) 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 como C₁₀H₈F₆N₂O₄:

Calculado: C, 35,94; H, 2,41; N, 8,38

Encontrado: C, 35,94; H, 2,45; N, 8,49

Ejemplo 3

15 Producción de 3-amino-2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridina:

Se disolvió 2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-nitropiridina (45,00 g, 134,7 mmol) en isopropanol (300 ml) y se añadió una solución de ditionito de sodio (78,00 g, 448,0 mmol) en agua (300 ml) bajo agitación a 80°C. 15 minutos después de iniciarse la reacción, se añadió una solución de ditionito de sodio (16,50 g, 94,8 mmol) en agua (51 ml) a la mezcla de reacción. Además, 25 minutos después de iniciarse la reacción, se añadió una solución de ditionito de sodio (11,10 g, 63,8 mmol) en agua (51 ml) a la mezcla de reacción y se agitó luego durante 10 minutos. Tras completarse la reacción, se añadieron 4 mol/l de ácido sulfúrico acuoso (201 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 30 minutos a 90°C. Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriase, se añadió amoníaco acuoso al 28% (360 ml) a la misma enfriando con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo luego con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. Se recrystalizaron los cristales así obtenidos con hexano, para obtener de este modo 3-amino-2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridina (32,91 g, rendimiento 80%) como agujas de color amarillo claro.

25 P.f.: 53,5-53,8°C.

IR (KBr): 3453, 3314, 2968, 1603, 1505, 1456 (cm⁻¹).

30 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) 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 como C₁₀H₁₀F₆N₂O₂·0,55H₂O:

Calculado: C, 38,24; H, 3,56; N, 8,92

Encontrado: C, 37,96; H, 3,19; N, 8,94

Ejemplo 4

Producción de 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridin-3-il]acetamida:

Se añadió N,N-dimetilanilina (20,46 g, 168,8 mmol) a una solución de 3-amino-2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridina (42,29 g, 139,0 mmol) en diclorometano (600 ml). Mientras se agitaba la mezcla enfriando con hielo, se añadió a la misma una solución de bromuro de bromoacetilo (28,73 g, 142,3 mmol) en diclorometano (100 ml), seguido de agitación durante 10 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo después con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó luego sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. Se recrystalizaron los cristales así obtenidos con cloroformo-hexano, para obtener de este modo 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridin-3-il]acetamida (50,25 g, rendimiento 85%) como agujas incoloras.

45 P.f.: 152,8-154,0°C.

de reacción a presión reducida y se añadió agua al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 150 g, hexano:acetato de etilo = 2:1 a 1:1 a 1:2), para obtener así 1-terc-butoxicarbonil-4-[2-(5-fluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazina (7,28 g, rendimiento 73%).

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,49 (9H, s), 2,63 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,94 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,29 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,58 (4H, t, J = 4,9 Hz), 6,93 (1H, td, J = 9,2, 2,5 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,2, 2,5 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 9,2, 4,9 Hz).

Ejemplo 6

Producción de sal de 1-[2-(5-fluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazina de tris(ácido trifluoroacético):

Mientras se agitaba ácido trifluoroacético (17 ml) enfriando con hielo, se añadió 1-terc-butoxicarbonil-4-[2-(5-fluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazina (6,50 g, 17,08 mmol) al ácido a lo largo de 30 minutos y se disolvió en el mismo. Se dejó que la temperatura de la mezcla retornase a la temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A continuación, se añadieron éter y hexano a la misma y se recogió el sólido formado por filtración. Se lavó el producto recogido con éter, para obtener así sal de 1-[2-(5-fluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazina de tris(ácido trifluoroacético) (10,50 g, rendimiento 99%) como un polvo marrón.

P.f.: 127,7-129,3°C.

IR (KBr): 3143, 3032, 2731, 1789, 1747, 1660 (cm^{-1}).

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3,29-3,47 (8H, m), 3,48 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,62 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 9,0, 4,4 Hz), 9,36 (2H, ancho), 13,76 (3H, ancho).

20 Ejemplo de producción 7

Producción de 1-[2-(5-fluorobencimidazol-2-iltio)etil]-4-formilpiperazina:

Se disolvieron 1-formil-4-(2-hidroxietil)piperazina (1,20 g, 7,6 mmol), 5-fluoro-2-mercaptobencimidazol (1,28 g, 7,6 mmol) y diisopropiletilamina (3,93 g, 30,4 mmol) en propionitrilo (50 ml) y se añadió yoduro de cianometiltrimetilfosfonio (7,39 g, 30,4 mmol) a la mezcla, seguido de agitación durante 1 hora a 92°C bajo argón. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara y se vertió luego en agua (100 ml), seguido de extracción con cloroformo (100 ml x 3). Se lavó la capa orgánica resultante con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. Se cristalizó el producto bruto con acetona-éter, para obtener así 1-[2-(5-fluorobencimidazol-2-iltio)etil]-4-formilpiperazina (1,87 g, rendimiento 80%) como un polvo cristalino marrón.

30 P.f.: 173,0-175,0°C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 3051, 2953, 2825, 1648, 1503, 1446.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 2,38 (2H, t, J = 5,2 Hz), 2,44 (2H, t, J = 5,0 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,22-3,38 (4H, m), 3,42 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,87-6,98 (1H, m), 7,23 (1H, s ancho), 7,39 (1H, s ancho), 7,97 (1H, s), 12,6 (1H s).

MS (m/z): 308 (M^+), 140 (100).

35 Ejemplo 7

Producción de 1-[2-(5-fluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazina:

Se disolvió 1-[2-(5-fluorobencimidazol-2-iltio)etil]-4-formilpiperazina (1,80 g, 5,8 mmol) en metanol (20 ml) y se añadió ácido clorhídrico 12N (2 ml), seguido de agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió amoníaco saturado-metanol a la misma, seguido de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:amoníaco saturado-metanol = 100:3), para obtener así 1-[2-(5-fluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazina (1,33 g, rendimiento 81%) como un aceite marrón.

IR (KBr) cm^{-1} : 3059, 2947, 2815, 1626, 1602, 1482, 1444, 1408.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 2,30-2,45 (4H, m), 2,62 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,67 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,39 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,90-6,98 (1H, m), 7,23 (1H, dd, J = 9,5, 2,5 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz).

MS (m/z): 280 (M^+), 70 (100).

Ejemplo 8

Producción de 2-[4-[2-(5-fluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridin-3-il]acetamida (compuesto 1a):

5 Se suspendieron sal de 1-[2-(5-fluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazina de tris(ácido trifluoroacético) (6,92 g, 11,12 mmol) y 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridin-3-il]acetamida (4,50 g, 10,59 mmol) en acetonitrilo (90 ml) y se añadió gradualmente carbonato de potasio (5,85 g, 42,33 mmol) a la suspensión. Se agitó la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente y se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1). Se recristalizaron los cristales así obtenidos con acetona-éter, para obtener de este modo 2-[4-[2-(5-fluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridin-3-il]acetamida (4,72 g, rendimiento 71%) como prismas de color marrón claro.

P.f.: 182,0-182,7°C.

IR (KBr): 3282, 2824, 1509, 1413, 1272, 1166 (cm⁻¹).

15 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ: 2,41 (3H, s), 2,66-2,91 (8H, m), 2,97 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,25 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,29 (2H, s), 4,41 (2H, c, J = 8,0 Hz), 4,75 (2H, c, J = 8,5 Hz), 6,45 (1H, s), 6,93 (1H, td, J = 9,0, 2,3 Hz), 7,10-7,56 (2H, m), 8,28 (1H, s), 13,14 (1H, s ancho).

Análisis elemental como C₂₅H₂₇F₇N₆O₃S:

Calculado: C, 48,08; H, 4,36; N, 13,46

20 Encontrado: C, 47,98; H, 4,38; N, 13,31

Ejemplo 9

Producción de N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridin-3-il]-2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]acetamida:

25 Se disolvieron 1-(2-hidroxietil)piperazina (1,95 g, 15,0 mmol) y 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridin-3-il]acetamida (5,00 g, 12,5 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y se añadió carbonato de potasio (2,25 g, 16,3 mmol) a la solución. Se agitó la mezcla durante cinco horas a temperatura ambiente y se diluyó la mezcla de reacción agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de revelado: metanol saturado en amoníaco/cloroformo = 1/20), para obtener así N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridin-3-il]-2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]acetamida (5,40 g, rendimiento: 91%) como cristales incoloros.

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,42 (3H, s), 2,48-2,82 (8H, m), 2,57 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,17 (2H, s), 3,63 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,41 (2H, c, J = 8,0 Hz), 4,75 (2H, c, J = 8,5 Hz), 6,47 (1H, s), 8,38 (1H, s ancho)

Ejemplo 10

35 Producción de 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridin-3-il]acetamida (compuesto 1b):

40 Bajo atmósfera de argón, se disolvieron N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridin-3-il]-2-[4-[2-hidroxietil]piperazin-1-il]acetamida (4,0 g, 8,43 mmol), 5,6-difluoro-2-mercaptobencimidazol (5,8 g, 31,2 mmol) y trifetilfosfina (7,8 g, 29,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (170 ml) y, enfriando con hielo, se añadió gota a gota a la mezcla azodicarbonato de dietilo (solución al 40% p/v en tolueno, 11,0 ml, 25,3 mmol), seguido de agitación durante 1,5 horas a la misma temperatura. Se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo y 1 mol/l de ácido clorhídrico y se separó la capa acuosa. Se volvió a extraer la capa orgánica con 1 mol/l de ácido clorhídrico. Se combinaron las capas acuosas y se alcalinizó la mezcla resultante con hidróxido de sodio (1 mol/l), seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de revelado: cloroformo:metanol saturado en amoníaco = 100:3), para obtener así 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-iltio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridin-3-il]acetamida (4,9 g, rendimiento: 90,1%) como cristales incoloros.

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo para la actividad inhibitoria de la ACAT en células J774A

Se sembraron células J774 (2 × 10⁵ células/pocillo) en una placa de 24 pocillos y se incubaron durante 24 horas en

DMEM (FBS al 10%, 500 μ L). Después de reemplazar con un nuevo medio, se añadieron 25-hidroxicolesterol (10 μ g/ml) e inhibidor de la ACAT (concentración final: 0, 10^{-9} a 10^{-5} mol/l), seguido de incubación durante 18 horas. Después de lavar con cloruro de sodio al 0,9%, se extrajo el lípido con hexano-isopropanol (3:2) (250 μ L) y luego con hexano-isopropanol (3:2) (250 μ L) de nuevo. Se combinaron los extractos y se eliminó el solvente. Se cuantificó el éster de colesterol (EC) así obtenido por el ensayo de enzimas fluorescentes. Se sometieron las células de las que se había extraído el lípido a ensayo de proteínas (microensayo BCA), para determinar de este modo la cantidad de EC por mg de proteína. A partir del índice de producción de EC del compuesto de ensayo con respecto al del control, se calculó la CI_{50} (concentración del compuesto que inhibe el 50% de la producción de EC) a N=4.

En la Tabla 1 se muestran los resultados. Tal como se muestra en la Tabla 1, se confirmó que los compuestos (1a) y (1b) tenían una elevada actividad inhibitoria de la ACAT.

Tabla 1

	Actividad inhibitoria de la ACAT: células J774A: CI_{50} (nM)
Compuesto (1a)	87
Compuesto (1b)	75
Compuesto (B)-HCl	59

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo sobre la estabilidad metabólica en el microsoma hepático humano

Según la Tabla 2 descrita a continuación, se añadieron una solución de NRS (sistema de regeneración del NADPH) y seroalbúmina humana al 16% a 0,1 mol/l de tampón fosfato (pH 7,4), y se añadió una solución de un compuesto de ensayo (100 μ M) en acetonitrilo (0,01 ml). Se preincubó la mezcla durante 5 minutos en un baño templado a 37°C y se añadió microsoma hepático humano (POOLED HUMAN LIVER MICROSOMES, Lote N° 20, producto de GENTEST), dejando reaccionar a continuación durante 30 minutos en un baño templado a 37°C. Se recogió una alícuota (0,25 ml) de la mezcla de reacción 0 y 30 minutos después del inicio de la reacción, seguido de extracción*. Se determinó la cantidad del compuesto de ensayo por HPLC. Se calculó el porcentaje residual del compuesto inalterado después de 30 minutos en base a la siguiente ecuación: (área pico tras 30 minutos/área pico en el minuto 0) \times 100.

En la Fig. 1 se muestran los resultados. Tal como se muestra en la Fig. 1, se confirmó que los compuestos (1a) y (1b) habían mejorado drásticamente la resistencia metabólica en el microsoma hepático humano en comparación con el compuesto (B) (clorhidrato).

Tabla 2

Composición de la mezcla de reacción del microsoma hepático humano (1 ml)	
Microsomos hepáticos humanos (colección): que contienen 1 mg de proteína en 0,05 ml	0,05 ml
Solución de NRS (sistema de regeneración del NADPH): que contiene, en 0,25 ml de la misma, 2 mg de dinucleótido de β -nicotinamida-adenina, tipo forma oxidada, 2 mg de D-glucosa-6-fosfato disódico y 0,8 unidades de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	0,25 ml
Seroalbúmina humana al 16%	0,25 ml
0,1 mol/l de tampón fosfato (pH 7,4)	0,44 ml
Solución en acetonitrilo del compuesto de ensayo (100 μ M)	0,01 ml
Total	1 ml
* Procedimiento de extracción	

Se añadieron a cada muestra tampón glicina (pH 10, 1,0 ml), una sustancia de patrón interno (0,1 ml) y terc-butil

metil éter (5,0 ml). Se agitó la mezcla durante 10 minutos y se centrifugó después a 2.500 rpm durante 10 minutos, y se recogió la capa orgánica.

Ejemplo de ensayo 3: Ensayo de solubilidad (Solución I de la Farmacopea Japonesa)

5 Se disolvió cada compuesto de ensayo en acetonitrilo para formar una solución 100 µM y se añadió la solución a la Solución I de la Farmacopea Japonesa, para formar una solución de 1.000 ng/ml. Se agitó la solución resultante durante 10 minutos y se puso una alícuota (1 ml) en un tubo de inyección, y se pasó entonces a través de un filtro de 0,2 µm (HLC-DISK 13, agua/solvente, Kanto Kagaku Kabushiki-kaisyu). Se sometió el filtrado (0,5 ml) al procedimiento de extracción* y se determinó la cantidad del compuesto de ensayo por HPLC.

10 En la Tabla 3 se muestran los resultados. Tal como se muestra en la Tabla 3, se vio que el compuesto (1a) y el compuesto (1b) tenían una solubilidad menor en comparación con la del compuesto (B) (clorhidrato). En base a la menor solubilidad antes descrita, se esperaba que los compuestos de la presente invención tuvieran una baja absorbabilidad por administración oral.

Tabla 3

	Solubilidad: Solución I de la Farmacopea Japonesa (pH 1,2) (ng/ml)
Compuesto (1a)	562
Compuesto (1b)	422
Compuesto (B)·HCl	12.500.000

15 * Procedimiento de extracción

Se realizó la extracción de un modo similar al de la prueba de estabilidad metabólica en el microsoma hepático humano.

Ejemplo de ensayo 4: Prueba de administración oral en ratas

20 Se disolvió cada compuesto de ensayo en una solución de ácido clorhídrico 0,01N y se administró la solución peroralmente a ratas macho o hembra a 10 mg/5 ml/kg. Se recogieron muestras de sangre (0,25 ml cada una) 30, 60, 120, 180, 240 y 360 minutos después de la administración. Se centrifugaron las muestras de sangre recogidas durante 5 minutos a 4°C y 9.000 g, para preparar así muestras de plasma. Se guardaron las muestras de plasma a -30°C antes de la medición. Se sometieron las muestras al procedimiento de extracción* y se determinaron los niveles plasmáticos del compuesto de ensayo por LC/MS/MS. En la Tabla 4 se muestran los resultados. Tal como se muestra en la Tabla 4, se vio que el compuesto (1a) y el compuesto (1b) exhibían una mayor C_{máx} y una mayor AUC (área bajo la curva) en comparación con el compuesto (B) (clorhidrato), lo que confirma que el compuesto (1a) y el compuesto (1b) tienen una buena absorbabilidad por administración oral en comparación con el compuesto (B) (clorhidrato).

Tabla 4

	C _{máx} (ng/ml)		AUC (µg.min/ml)	
	Rata macho	Rata hembra	Rata macho	Rata hembra
Compuesto (1a)	418	3.411	22	306
Compuesto (1b)	614	2.836	55	393
Compuesto (B)·HCl	207	1.167	12	148

30 (10 mg/kg·p.o.)

* Procedimiento de extracción

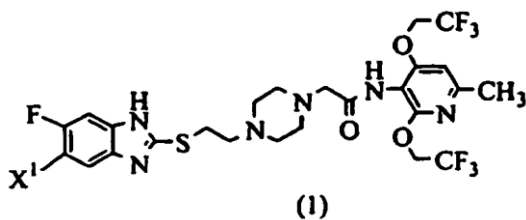
Se realizó la extracción de un modo similar al de la prueba de estabilidad frente al metabolismo en el microsoma

hepático humano.

5 En comparación con el compuesto (B) descrito en la Publicación de Patente Internacional WO98/54153, se vio que el compuesto (1) de la presente invención exhibía una excelente estabilidad frente al metabolismo en el microsoma hepático humano y una elevada actividad inhibitoria de la ACAT. Aunque el compuesto (1) de la presente invención tiene una menor solubilidad en agua en comparación con el compuesto (B) (clorhidrato), exhibe una buena absorción oral, como indica la prueba de administración oral en ratas. Por lo tanto, se espera que el compuesto (1) de la presente invención tenga una excelente biodisponibilidad en humanos.

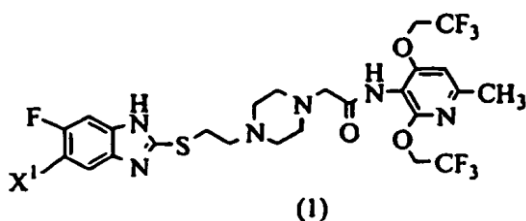
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto 2,4-bis(trifluoroetoxi)piridina representado por la fórmula (1):



(donde X¹ representa un átomo de flúor o un átomo de hidrógeno) o una sal del mismo.

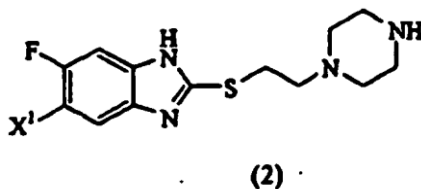
5 2. Una composición medicamentosa que contiene un compuesto 2,4-bis(trifluoroetoxi)piridina representado por la fórmula (1) como principio activo:



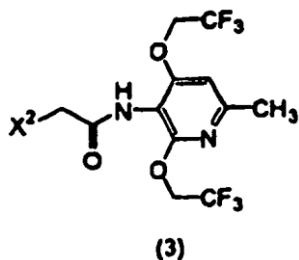
(donde X¹ representa un átomo de flúor o un átomo de hidrógeno) o una sal del mismo y un soporte farmacológicamente aceptable para éste.

10 3. La composición medicamentosa descrita en la reivindicación 2, que es un agente preventivo o terapéutico para la hiperlipemia y/o la arteriosclerosis.

4. Un método para producir un compuesto o una sal del mismo según se indica en la reivindicación 1, consistente en la reacción de un compuesto de piperazina representado por la fórmula (2) o una sal del mismo:

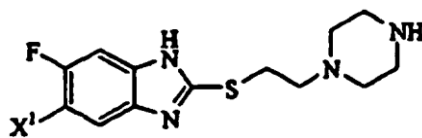


15 (donde X¹ representa un átomo de flúor o un átomo de hidrógeno) con un compuesto de piridina representado por la fórmula (3):



(donde X² representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo).

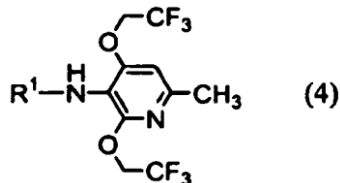
5. Un compuesto de piperazina representado por la fórmula (2):



(2)

(donde X¹ representa un átomo de flúor o un átomo de hidrógeno) o una sal del mismo.

6. Un compuesto de piridina representado por la fórmula (4):



(4)

5 (donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo cloroacetilo, un grupo bromoacetilo o un grupo yodoacetilo) o una sal del mismo.

7. 2,4-Bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-nitropiridina.

8. N-[2,4-Bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metilpiridin-3-il]-2-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]acetamida.

Fig. 1

