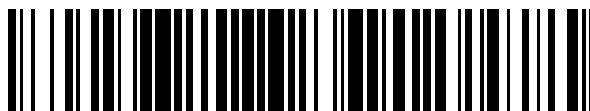


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 611**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07849849 .0**
96 Fecha de presentación: **18.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2103608**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

54 Título: **Agente de erradicación de Helicobacter pylori que tiene actividad inhibidora sobre la secreción de ácido gástrico**

30 Prioridad:
18.12.2006 JP 2006340323

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.11.2012

73 Titular/es:
ARIGEN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1-5-12/5F, Kita AoyamaMinato-ku
Tokyo107-0061, JP

72 Inventor/es:
ITO, MASAHARU y
YAMAMOTO, MASAICHI

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 390 611 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

Agente de erradicación de *Helicobacter pylori* que tiene actividad inhibidora sobre la secreción de ácido gástrico

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente de erradicación de *Helicobacter pylori* que tiene también una acción inhibidora de la secreción de ácido gástrico excelente.

10 **Técnica antecedente**

La gastritis, la úlcera gástrica y la úlcera duodenal son enfermedades que se desarrollan como resultado de un complicado entramado de factores tales como el estrés, la predisposición genética y los hábitos del estilo de vida. En los últimos años se está prestando atención a la bacteria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) como una de las causas principales. Desde el éxito de Warren y Marshall en el aislamiento y cultivo de bacterias de forma espiral a partir de especímenes de biopsia gástrica en 1983, se han llevado a cabo investigaciones rotundas sobre la relación entre la bacteria objeto y la gastritis, la úlcera gástrica, la úlcera duodenal y el cáncer gástrico. Como resultado, se describe que la tasa de infección de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es tal que, mientras que la tasa positiva en el estómago normal era de aproximadamente el 4%, la tasa positiva era tan elevada como de aproximadamente el 83% para la gastritis crónica, de aproximadamente el 69% para la úlcera gástrica, de aproximadamente el 92% para la úlcera duodenal y de aproximadamente el 51% para el síndrome de dispepsia no ulcerosa (véase el documento no de patente 1). Además, la infección por la bacteria *Helicobacter pylori* está fuertemente correlacionada con la tasa de incidencia del cáncer gástrico, y en 1994, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer de la OMS declaró la bacteria *Helicobacter pylori* como un carcinógeno, lo que indica una fuerte relación causal.

La corriente principal del tratamiento para la gastritis, la úlcera gástrica, la úlcera duodenal y similares ha estado representada por la terapia sintomática, en la que se utilizan inhibidores de la secreción de ácido gástrico que inhiben la secreción de ácido gástrico, tales como bloqueantes H2 e inhibidores de la bomba de protones, y agentes protectores de la mucosa, con el fin de mejorar los síntomas subjetivos, tales como el dolor epigástrico, y de acelerar la cicatrización de la úlcera gástrica. Sin embargo, se describe que aun cuando las lesiones se cicatrizan temporalmente mediante estos fármacos, si se interrumpe el tratamiento, aproximadamente el 80% de los pacientes tienen una recaída en el plazo de un año (véase el documento no de patente 1). Por otro lado, también se describe que cuando se erradican bacterias *Helicobacter pylori*, la tasa de reaparición en un año era del 10% o menos para la úlcera duodenal, y la tasa era también reducida para el caso de la úlcera gástrica (véase el documento no de patente 2).

Actualmente, como un método para erradicar bacterias *Helicobacter pylori*, se lleva a cabo un tratamiento, tal como usando un inhibidor de la bomba de protones (PPI) en combinación con agentes antibacterianos tales como amoxicilina y claritromicina, en grandes cantidades a lo largo de una semana o más y, en algunos casos, añadiendo al mismo metronidazol. Sin embargo, la administración de agentes antibacterianos en grandes cantidades también causa la desinfección de bacterias útiles en el intestino y, como resultado, existe la preocupación de efectos secundarios adversos tales como heces sueltas, diarrea y alteraciones del gusto, glositis, estomatitis, anomalía de la función hepática y enteritis hemorrágica, así como la posibilidad de promover la emergencia de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA).

Hasta la fecha se han presentado un gran número de solicitudes de patente con respecto a derivados de piridina para las aplicaciones como agentes antiulcerosos, inhibidores de la secreción de ácido gástrico, agentes antibacterianos contra bacterias *Helicobacter pylori* y similares (véanse los documentos de patente 1 a 8). Sin embargo, no se ha encontrado ningún compuesto que combine una acción anti-*Helicobacter pylori* y una acción inhibidora de la secreción de ácido gástrico de una forma bien equilibrada, y que sea capaz de erradicar bacterias *Helicobacter pylori* cuando se use como agente único.

Además, se ha descubierto un compuesto que tiene una acción anti-*Helicobacter pylori in vitro* y una acción inhibidora de la secreción de ácido gástrico (véase el documento no de patente 3). Sin embargo, en un modelo infectado con *Helicobacter pylori* usando jerbo de Mongolia, que se considera que refleja la infección humana por bacterias *Helicobacter pylori*, no pudo verificarse la eficacia y el desarrollo del agente se ha abandonado.

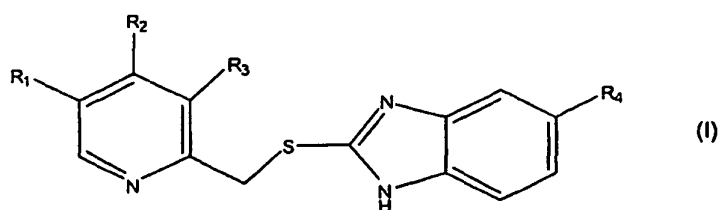
A pesar de dichos exhaustivos esfuerzos que se han descrito anteriormente, en la actualidad todavía se aplica ampliamente la terapia triple para la erradicación de bacterias *Helicobacter pylori*. La razón es que los inhibidores de la bomba de protones, tales como omeprazol, lansoprazol y rabeprazol, y la claritromicina son todos extremadamente inestables en ácido, y es difícil que la amoxicilina presente actividad antibacteriana en condiciones ácidas. Es decir, existía la necesidad de administrar grandes cantidades de las sustancias antibióticas lábiles en ácido mencionadas anteriormente mientras que el ácido gástrico se había inhibido fuertemente mediante inhibidores de la bomba de protones que se administraban como preparación entérica.

65

Documento de patente 1: JP-A N° 61-50979

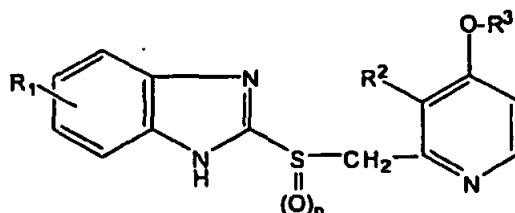
Documento de patente 2: JP-A Nº 3-173817
 Documento de patente 3: JP-A Nº 5-247035
 Documento de patente 4: JP-A Nº 59-181277
 Documento de patente 5: JP-A Nº 7-69888
 Documento de patente 6: JP-A Nº 3-48680
 Documento de patente 7: JP-A Nº 2-209809
 Documento de patente 8: JP-A Nº 58-39622
 Documento no de patente 1: Martin J. Blaser: Clin. Infectious Disease, 15; 386-393, 1992
 Documento no de patente 2: Graham D.Y., et al.: Ann. Intern. Med., 116; 705-708, 1992
 Documento no de patente 3: Thomas C. Kuehler, et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1777-1778.

El documento EP-A-1411053 proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula



en la que cada uno de R₁, R₃ y R₄, independientemente entre sí, es hidrógeno, un alquilo, alcoxi o alcoxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono, y R₂ es nitro, halógeno, alcoxi o alcoxi halogenado de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo -OR-(CH₂)_n-OR₈, donde n es un número entero entre 1 y 6 y R₈ representa hidrógeno o un grupo alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono. Los compuestos así preparados son útiles como intermedios en la preparación de ciertos compuestos de [[(piridil-sustituido)metil]sulfinil]bencimidazol.

El documento EP-A-0175464 proporciona compuestos de fórmula



en la que R¹ es hidrógeno, flúor, metoxi o trifluorometilo, R² es hidrógeno o metilo, R³ es un alquilo C₃₋₈ de cadena lineal o ramificada y n indica 0 ó 1. Los compuestos son útiles como agentes antiulcerosos.

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

La presente invención proporciona una nueva composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades que implican a bacterias *Helicobacter pylori* y/o enfermedades que implican una secreción de ácido gástrico, que es eficaz en la prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas a bacterias *Helicobacter pylori* y que también actúa específicamente contra bacterias *Helicobacter pylori*, y que no ejerce una acción sobre bacterias intestinales, al tiempo que es estable frente al ácido y que tiene una acción inhibitora de la secreción de ácido gástrico; y un compuesto o una sal de la misma, que es útil como ingrediente activo para la composición.

Medios para resolver los problemas

Los inventores han realizado una búsqueda de un compuesto que satisfaga las condiciones siguientes como objetivo:

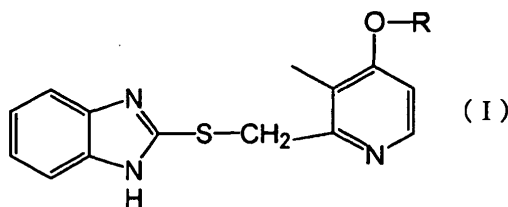
- 1) Ser estable frente a ácido; 2) tener una acción antibacteriana satisfactoria frente a bacterias *Helicobacter pylori*; 3) actuar específicamente frente a bacterias *Helicobacter pylori*, al tiempo que no ejerza una acción sobre bacterias intestinales; 4) presentar efectos incluso sobre aquellas bacterias que muestran resistencia a los agentes antibacterianos usados en el tratamiento de enfermedades asociadas a bacterias *Helicobacter pylori*; 5) tener una acción inhibitora de la secreción de ácido gástrico; y 6) presentar un efecto de erradicación de bacterias en un modelo animal para la infección por bacterias *Helicobacter pylori*, cuando se usa como agente

único (Hirayama et al.; J. Gastroenterol., 1996. 31, (Supl. 9), 24-8).

Como resultado, los inventores encontraron una familia de compuestos que son estables en ácido, tienen una fuerte actividad anti-*Helicobacter pylori* con una CIM de 0,1 µg/ml o menos, no tienen una acción sobre las bacterias autóctonas para el ser humano, presentan una acción antibacteriana específicamente contra bacterias *Helicobacter pylori*, presentan eficacia incluso contra bacterias resistentes a antibióticos tales como la claritromicina, que se usa ampliamente clínicamente en la erradicación de bacterias *Helicobacter pylori*, y también ofrecen efectos de funcionamiento específicos en combinación con una acción inhibitoria de la secreción de ácido gástrico. Los inventores de la presente invención también encontraron que los compuestos pertinentes presentan un efecto de erradicación en un modelo animal infectado con bacterias *Helicobacter pylori* cuando se usan como agentes individuales. Basándose en estos descubrimientos, los inventores completaron la presente invención.

En concreto, la presente invención se refiere a un derivado de piridina representado por la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[Fórmula Química I]



en la que R representa un grupo alquilo lineal que tiene de 4 a 8 átomos de carbono.

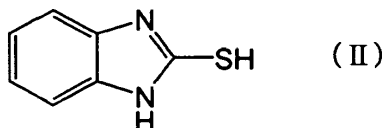
La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que incluye el derivado de piridina representado por la fórmula (I) anterior, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y, más particularmente, a una composición farmacéutica que incluye un derivado de piridina representado por la fórmula (I) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención se refiere al derivado de piridina representado por la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad que implique bacterias *Helicobacter pylori* y/o una enfermedad que implique secreción de ácido gástrico.

Convenientemente, una cantidad eficaz del derivado de piridina representado por la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se administra a un paciente que tiene una enfermedad que implica bacterias *Helicobacter pylori* y/o una enfermedad que implica secreción de ácido gástrico, o a un paciente que tiene un riesgo de contraer la enfermedad.

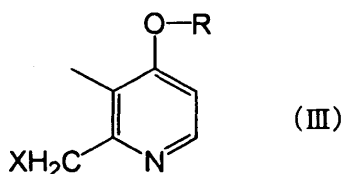
La presente invención también se refiere a un método para producir el derivado de piridina representado por la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, incluyendo el método hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II) siguiente:

[Fórmula Química 2]



con un compuesto representado por la fórmula (III) siguiente:

[Fórmula Química 3]



en la que R representa un grupo alquilo lineal que tiene de 4 a 8 átomos de carbono; y X representa un átomo de halógeno.

La presente invención también se refiere a un compuesto representado por la fórmula (III) descrita anteriormente.

5

La presente invención puede describirse en más detalle de la forma siguiente.

(1) Un derivado de piridina representado por la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

10

(2) El derivado de piridina de acuerdo con el (1) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R en la fórmula (I) es un grupo alquilo lineal que tiene de 5 a 7 átomos de carbono.

(3) Una composición farmacéutica que incluye el derivado de piridina de acuerdo con el (1) o el (2) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

(4) Un derivado de piridina o una sal del mismo de acuerdo con el (1) o el (2) anteriores, o una composición farmacéutica de acuerdo con el (3) anterior, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad que implique bacterias *Helicobacter pylori* y/o una enfermedad que implique una secreción de ácido gástrico.

20

(5) El derivado de piridina o sal del mismo o la composición farmacéutica de acuerdo con el (4) anterior, en el que la enfermedad es gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia no ulcerosa, linfoma de TLAM gástrico, pólipo hiperplásico gástrico, cáncer del sistema digestivo o pancreatitis como resultado de una hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, una enfermedad inflamatoria del intestino causada por *Helicobacter pylori* o cáncer gástrico después de la resección endoscópica de un cáncer gástrico incipiente.

(6) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera del (3) al (5) anteriores, que incluye además otro inhibidor de la secreción de ácido gástrico y/o un agente antibacteriano como ingrediente activo.

25

(7) Un método para producir el derivado de piridina representado por la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, incluyendo el método hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II) descrita anteriormente con un compuesto representado por la fórmula (III) descrita anteriormente.

(8) Una composición farmacéutica que incluye el derivado de piridina de acuerdo con el (1) o el (2) anteriores, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

30

(9) La composición farmacéutica de acuerdo con el (8) anterior, destinada a la erradicación o bacteriostasis de *Helicobacter pylori* y a la inhibición de la secreción de ácido gástrico.

(10) La composición farmacéutica de acuerdo con el (8) o el (9) anteriores, que incluye solamente el derivado de piridina de acuerdo con el (1) o el (2) anteriores, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

35

(11) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera del (8) al (10) anteriores, que incluye además otro inhibidor de la secreción de ácido gástrico y/o un agente antibacteriano como ingrediente activo.

(12) Un agente anti-*Helicobacter pylori* que incluye el derivado de piridina de acuerdo con el (1) o el (2) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(13) Un inhibidor de la secreción de ácido gástrico que incluye el derivado de piridina de acuerdo con el (1) o el (2) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

40

(14) Un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad o afección que implique *Helicobacter pylori* y/o secreción de ácido gástrico, que incluye el derivado de piridina de acuerdo con el (1) o el (2) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

45

(15) El agente profiláctico o terapéutico de acuerdo con el (14) anterior, en el que la enfermedad o afección es gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia no ulcerosa, linfoma de TLAM gástrico, pólipo hiperplásico gástrico o cáncer gástrico después de la resección endoscópica de un cáncer gástrico incipiente.

(16) Un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad o afección que implique *Helicobacter pylori*, que incluye el nuevo derivado de piridina de acuerdo con el (1) o el (2) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

50

(17) El agente profiláctico o terapéutico de acuerdo con el (15) o el (16), en el que la enfermedad o afección es cáncer del sistema digestivo o pancreatitis como resultado de una hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, o una enfermedad inflamatoria del intestino causada por *Helicobacter pylori*.

Efectos de la invención

55

El derivado de piridina o una sal del mismo de la presente invención no sólo tiene una excelente acción anti-bacterias *Helicobacter pylori*, sino que también es extremadamente estable en ácido, de modo que el compuesto no se descompone ni siquiera en presencia de ácido gástrico y presenta eficacia. Además, el compuesto tiene también una acción inhibidora de la secreción de ácido gástrico, tiene una acción de erradicación específica contra bacterias *Helicobacter pylori* cuando se usa como agente único, y es útil como fármaco profiláctico y/o terapéutico para diversas enfermedades que implican bacterias *Helicobacter pylori* o diversas enfermedades asociadas con un exceso de secreción de ácido gástrico, por ejemplo, gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia no ulcerosa, linfoma de TLMA gástrico, pólipo hiperplásico gástrico, cáncer gástrico después de la resección endoscópica de un cáncer gástrico incipiente, cáncer del sistema digestivo o pancreatitis como resultado de una hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, enfermedades inflamatorias del intestino causadas por *Helicobacter pylori* o similares.

65

El derivado de piridina y las sales del mismo de la presente invención se caracterizan por que los compuestos pueden usarse como fármacos profilácticos y/o terapéuticos eficaces para estas enfermedades, particularmente cuando se usan como agente único.

5 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una gráfica que muestra los resultados de un ensayo de estabilidad para un compuesto de la presente invención y un compuesto de Ejemplo Comparativo en una solución ácida de ácido clorhídrico (pH 2). El eje vertical de la Fig. 1 representa la estabilidad (proporción residual) (%), mientras que el eje horizontal representa el tiempo transcurrido (minutos).

La Fig. 2 es una gráfica que muestra los resultados de un ensayo para la actividad antibacteriana (CIM) contra bacterias *Helicobacter pylori* basado en la presente o ausencia de oxidación del grupo tioéter del compuesto de la presente invención y del compuesto del Ejemplo Comparativo, y la diferencia en el número de átomos de carbono del grupo alquilo en el grupo alcoxi en la posición 4 de la piridina. El eje vertical de la Fig. 2 representa la CIM ($\mu\text{g/ml}$), mientras que el eje horizontal representa el número de átomos de carbono del grupo alquilo. La marca circular negra en la Fig. 2 (azul oscuro en el diagrama original) indica el caso de la forma SH, mientras que la marca circular gris (rojo en el diagrama original) indica el caso de la forma SO.

20 Mejor modo de llevar a cabo la invención

Los inventores de la presente invención han realizado una investigación en detalle sobre compuestos de 2-(4-alcoxi-3-metilpiridin-2-ilmetiltio)bencimidazol y derivados sulfinilo de los mismos, y han obtenido los hallazgos siguientes. Se descubrió que se ofrecen efectos de funcionamiento altamente extraordinarios tales como que: (1) en un derivado sulfinilo, la actividad contra bacterias *Helicobacter pylori* tiene una CIM de $3,0 \mu\text{g/ml}$ y, aunque el derivado muestra la actividad en cierta medida, el derivado es extremadamente inestable frente a ácido (véanse la Tabla 1 y la Fig. 1); (2) cuando el número de átomos de carbono en el grupo alcoxi es de 4 a 8 y, preferentemente, de 5 a 7, la actividad frente a bacterias *Helicobacter pylori* es extraordinariamente excelente, y la CIM se reduce hasta de 1/3 a 1/10 (véanse la Tabla 2 y la Fig. 2); (3) en el caso en el que el átomo de carbono en la posición α del grupo alcoxi esté formando una cadena ramificada, es decir, en el caso en el que el grupo alcoxi es un grupo isoalcoxi, la actividad frente a bacterias *Helicobacter pylori* está extremadamente disminuida (véanse la Tabla 3 y la Tabla 6); (4) el compuesto de la presente invención presenta una potente actividad antibacteriana frente a cepas resistentes a claritromicina y cepas insensibles a amoxicilina (véase la Tabla 4); (5) no se reconoce que el compuesto de la presente invención tenga una acción antibacteriana contra diversas bacterias Gram negativas y bacterias Gram positivas (véase la Tabla 5); y (6) el compuesto de la presente invención presenta un efecto inhibidor de la secreción de ácido gástrico (véase la Tabla 7).

Como resultado, el compuesto de la presente invención es equivalente a o mejor que la combinación triple de omeprazol + amoxicilina + claritromicina, que se utiliza ampliamente en todo el mundo como terapia para erradicar bacterias *Helicobacter pylori* y, particularmente, el compuesto de la presente invención tiene una eficacia equivalente a o mejor que la de dicha terapia de combinación triple, incluso cuando se usa como agente único. Además, el compuesto inventado presenta una actividad antibacteriana específica contra bacterias *Helicobacter pylori* y presenta una acción antibacteriana contra las bacterias que son insensibles o resistentes a amoxicilina y claritromicina. Además, el compuesto tiene una acción inhibidora de la secreción de ácido gástrico, también es extremadamente estable frente al ácido, de modo que el compuesto no se descompone ni siquiera en presencia de ácido gástrico y ofrece efectos de funcionamiento altamente excelentes desde el punto de vista de aspectos clínicos. Estos efectos de funcionamiento característicos se originan desde el punto de que el resto metiltio no está en forma de un grupo sulfinilo en un estado oxidado, sino en la forma de tioéter, y el punto de que el grupo alcoxi en la posición 4 del anillo de piridina es un grupo alquilo particular.

Además, el derivado de piridina representado por la fórmula (I) descrita anteriormente o una sal del mismo de la presente invención es un compuesto novedoso que no está descrito en la bibliografía.

R en la fórmula (I) de la presente invención es un grupo alquilo lineal que tiene de 4 a 8 y, preferentemente, de 5 a 7 átomos de carbono. En cuanto al grupo alquilo lineal de acuerdo con la presente invención, se prefiere un grupo n-alquilo, y puede mencionarse un grupo alquilo que es $-\text{CH}_2-\text{R}'$ (en el que R' representa un grupo alquilo lineal que tiene de 3 a 7 y, preferentemente, de 4 a 6 átomos de carbono) y que no está ramificado en la posición α del grupo alcoxi. En cuanto a grupos alquilo preferidos, pueden mencionarse un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo n-heptilo, un grupo n-octilo y similares, y en cuanto a grupos alquilo más preferidos, pueden mencionarse un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo y un grupo n-heptilo.

Más específicamente, como compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención, pueden mencionarse

2-[(4-n-butiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol;
 2-[(9-n-pentiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol;
 2-[(4-n-hexiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol;

2-[(4-n-heptiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol; y
2-[(4-n-octiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol.

Además, como compuestos más preferidos de la presente invención, pueden mencionarse

2-[(4-n-pentiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol;
2-[(4-n-hexiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol; y
2-[(4-n-heptiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol.

El derivado de piridina representado por la fórmula (I), o una sal del mismo de la presente invención, puede producirse haciendo reaccionar, como compuestos de materia prima, un derivado mercapto representado por la fórmula (II) descrita anteriormente con un derivado piridilo representado por la fórmula (III) descrita anteriormente. En el derivado piridilo representado por la fórmula (III), X no está particularmente limitado siempre que sea un grupo saliente, pero como grupo saliente preferido puede mencionarse un átomo de halógeno. En cuanto al átomo de halógeno pueden mencionarse cloro, bromo, yodo y similares.

El compuesto representado por la fórmula (III) es un compuesto novedoso y es útil como intermedio para la producción de la fórmula (I) de la presente invención. La presente invención es para proporcionar un compuesto representado por dicha fórmula (III).

Esta reacción se realiza preferentemente en presencia de una base. Como la base usada en esta reacción pueden mencionarse, por ejemplo, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcoholatos de sodio tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio; aminas orgánicas tales como trietilamina; y similares. Además, como disolvente usado en la reacción pueden mencionarse, por ejemplo, alcoholes tales como metanol y etanol, dimetilsulfóxido y similares. La cantidad de la base usada en la reacción es habitualmente una cantidad ligeramente en exceso en comparación con una cantidad equivalente, pero también puede usarse un gran exceso de base. Por ejemplo, la cantidad es de aproximadamente 2 a 10 equivalentes y, más preferentemente, de aproximadamente 2 a 4 equivalentes. La temperatura de reacción es habitualmente desde 0°C hasta casi el punto de ebullición del disolvente usado y, más preferentemente, puede mencionarse una temperatura de aproximadamente 20°C a 80°C. El tiempo de reacción puede seleccionarse apropiadamente, pero habitualmente el tiempo es, por ejemplo, de aproximadamente 0,2 a 24 horas y, más preferentemente, de aproximadamente 0,5 a 2 horas.

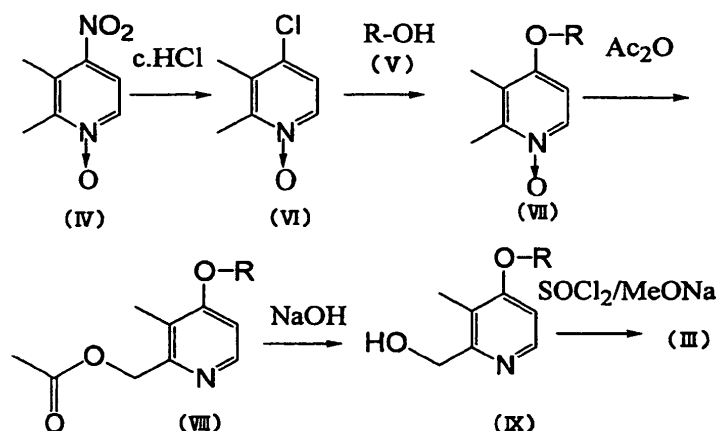
El compuesto diana (I) producido por la reacción descrita anteriormente puede aislarse y purificarse por medios convencionales tales como recristalización y cromatografía.

El derivado de piridina representado por la fórmula (I) de la presente invención puede prepararse en una sal farmacéuticamente aceptable mediante un medio usado convencionalmente. Los ejemplos de dicha sal incluyen clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, fosfato, nitrato, sulfato, acetato, citrato y similares.

El compuesto de materia prima representado por la fórmula (III), que se usa en la producción del derivado de piridina representado por la fórmula (I) de la presente invención, puede producirse por el proceso de reacción mostrado a continuación.

[Fórmula Química 4]

Método de producción 1



En primer lugar, un compuesto nitro representado por la fórmula (IV) se hace reaccionar con ácido clorhídrico concentrado para producir un derivado de cloro (VI), y cuando este derivado de cloro (VI) se hace reaccionar con un derivado de alcohol ROH (V) en presencia de una base, puede obtenerse un derivado alcoxi representado por la fórmula (VII). Como la base usada en este caso, por ejemplo, pueden mencionarse metales alcalinos tales como litio, sodio y potasio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcoholatos tales como t-butoxipotasio, propoxisodio, etoxisodio y metoxisodio; carbonatos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; y similares. Como el disolvente usado en la reacción pueden mencionarse alcoholes inferiores representados por ROH, así como éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares. Para la temperatura de reacción, se selecciona una temperatura apropiada desde una temperatura helada hasta casi el punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a 48 horas.

El derivado alcoxi (VII) así obtenido se calienta a de aproximadamente 80 a 120°C en presencia de anhídrido acético solamente, o con un ácido mineral tal como ácido sulfúrico o ácido perclórico, y de este modo se obtiene un derivado de 2-acetoximetilpiridina representado por la fórmula (VIII). El tiempo de reacción es habitualmente de aproximadamente 0,1 a 10 horas.

Posteriormente, puede producirse un derivado de 2-hidroximetilpiridina representado por la fórmula (IX) sometiendo al compuesto (VIII) a hidrólisis alcalina. En cuanto al álcali en este caso pueden mencionarse, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio y similares. En cuanto al disolvente usado, por ejemplo, pueden mencionarse metanol, etanol, agua y similares. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 a 2 horas.

Posteriormente, por halogenación del compuesto (IX) con un agente de halogenación, tal como un agente de cloración como cloruro de tionilo, puede producirse un derivado de 2-halogenometilpiridina representado por la fórmula (III). En cuanto al disolvente usado pueden mencionarse, por ejemplo, cloroformo, diclorometano, tetracloroetano y similares. La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 20°C a 80°C, y el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 a 2 horas.

El compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, es estable frente a ácido y es capaz de someter bacterias *Helicobacter pylori* a erradicación o bacteriostasis incluso en el cuerpo de un animal que pertenece a los mamíferos (típicamente un ser humano). Es decir, el compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, es eficaz como un agente anti-*Helicobacter pylori*.

El compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, también puede inhibir la secreción de ácido gástrico en un animal que pertenece a los mamíferos (típicamente un ser humano), además de la acción mencionada anteriormente. Es decir, el compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, también es eficaz como inhibidor de la secreción de ácido gástrico.

La presente invención también proporciona un uso del compuesto de la presente invención o una sal del mismo para la producción de un agente anti-*Helicobacter pylori* y/o un inhibidor de la secreción de ácido gástrico.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que combina una acción anti-*Helicobacter pylori* y una acción inhibidora de la secreción de ácido gástrico, conteniendo la composición el compuesto de la presente invención o una sal del mismo como ingrediente activo. El compuesto de la presente invención se caracteriza por proporcionar una acción anti-*Helicobacter pylori* y una acción inhibidora de la secreción de ácido gástrico cuando se usa como agente único. Por lo tanto, es preferible que la composición farmacéutica incluya el compuesto de la presente invención o una sal del mismo solamente como ingrediente activo. Además, la composición farmacéutica puede incluir además otro inhibidor de la secreción de ácido gástrico y/o un agente antibacteriano como ingrediente activo. Como el otro inhibidor de la secreción de ácido gástrico pueden mencionarse bloqueantes H₂, inhibidores de la bomba de protones y similares. Los ejemplos de los bloqueantes H₂ que pueden usarse en la presente invención incluyen cimetidina, famotidina, ranitidina y similares, mientras que los ejemplos de los inhibidores de la bomba de protones que pueden usarse en la presente invención incluyen lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol y similares, pero los ejemplos no se limitan a los mismos.

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención o una sal del mismo es eficaz para la prevención o tratamiento de una enfermedad que implica a *Helicobacter pylori* y/o la secreción de ácido gástrico (preferentemente, *Helicobacter pylori* y secreción de ácido gástrico). Una enfermedad que implica a *Helicobacter pylori* se refiere a una enfermedad que está causada o agravada por la infección, supervivencia o desarrollo de *Helicobacter pylori* *in vivo*. Una enfermedad que implica la secreción de ácido gástrico se refiere a una enfermedad que está causada o agravada por la secreción de ácido gástrico. Los ejemplos de dicha enfermedad incluyen gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia no ulcerosa, linfoma de TLMA gástrico, pólipo hiperplásico gástrico, cáncer del sistema digestivo o pancreatitis como resultado de una hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, enfermedades inflamatorias del intestino causadas por *Helicobacter pylori*, cáncer gástrico

después de la resección endoscópica de un cáncer gástrico incipiente y similares. Con respecto al cáncer gástrico después de la resección endoscópica de un cáncer gástrico incipiente, la carcinogénesis del mismo puede retrasarse u obstaculizarse mediante el compuesto de la presente invención o una sal del mismo.

- 5 El medicamento que contiene el compuesto de la presente invención o una sal del mismo también es eficaz para la prevención o tratamiento de una enfermedad que implica a *Helicobacter pylori*. Los ejemplos de dicha enfermedad incluyen cáncer del sistema digestivo o pancreatitis como resultado de una hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, o enfermedades inflamatorias del intestino causadas por *Helicobacter pylori*. Con respecto al
10 cáncer del sistema digestivo, el avance del mismo puede retrasarse u obstaculizarse mediante el compuesto de la presente invención o una sal del mismo.

Al usar el compuesto de la presente invención o una sal del mismo como medicina, pueden emplearse diversas formas de dosificación de acuerdo con el propósito de prevención o tratamiento, y los ejemplos de las formas de dosificación pueden incluir preparaciones sólidas orales (por ejemplo, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos,
15 comprimidos recubiertos y cápsulas), preparaciones líquidas orales (por ejemplo, jarabes secos, jarabes, preparaciones líquidas internas y elixires), preparaciones inyectables (por ejemplo, preparaciones inyectables subcutáneas, intramusculares e intravenosas) y similares. Estas medicinas pueden contener de forma apropiada excipientes, vehículos y similares farmacéuticamente aceptables, además de los ingredientes activos.

- 20 En el caso de preparar una preparación sólida oral, puede añadirse un excipiente, y según sea necesario un aglutinante, un disgregante, un agente emoliente, un colorante, un agente saborizante/aromatizante y similares, al compuesto de la presente invención, y después pueden producirse comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, cápsulas y similares por métodos de rutina. Dichos aditivos pueden ser aquellos usados en general en la técnica relacionada y puede hacerse uso de, por ejemplo, como excipiente, almidón de maíz, lactosa, sacarosa,
25 cloruro sódico, manitol, sorbitol, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, ácido silícico y similares; y como el aglutinante, agua, etanol, goma arábiga, tragacanto, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, gelatina, hidroxipropil almidón, metilcelulosa, etilcelulosa, goma laca, fosfato de calcio, alcohol polivinílico, éter polivinílico, polivinilpirrolidona y similares. Se permite añadir, como disgregante, gelatina en polvo, celulosa cristalina, almidón seco, alginato de sodio, pectina, agar en polvo, carboximetilcelulosa, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, citrato de calcio, lauril sulfato sódico, monoglicérido de ácido esteárico, lactosa y similares; como el agente emoliente, sílice, talco purificado, sales de ácido esteárico, bórax, polietilenglicol y similares; y como el colorante, óxido de titanio, óxido de hierro y similares. El agente saborizante/aromatizante puede ejemplificarse por sacarosa, corteza de naranja, ácido cítrico, ácido tartárico y similares.

- 35 En el caso de preparar una preparación líquida oral, pueden añadirse un agente saborizante, un tampón, un estabilizante, un agente aromatizante y similares al compuesto de la presente invención, y pueden producirse una preparación líquida interna, un jarabe, un elixir y similares por métodos de rutina. En este caso, como el agente saborizante/aromatizante pueden usarse los materiales mencionados previamente, y pueden mencionarse, como
40 tampón, citrato de sodio y similares; y como el estabilizante, tragacanto, goma arábiga, gelatina y similares.

- En el caso de preparar una preparación inyectable, pueden añadirse un agente de ajuste del pH, un tampón, un estabilizante, un agente isotónico, un agente anestésico local y similares al compuesto de la presente invención, y pueden producirse preparaciones inyectables subcutáneas, intramusculares e intravenosas por métodos de rutina.
45 Como el agente de ajuste de pH y tampón en este caso pueden mencionarse citrato de sodio, acetato de sodio, fosfato de sodio y similares. Como el estabilizante pueden mencionarse piro sulfato de sodio, EDTA, ácido tioglicólico, ácido tioláctico y similares. Como el agente anestésico local pueden mencionarse clorhidrato de procaína, clorhidrato de lidocaína y similares. Como el agente isotónico pueden mencionarse como ejemplos cloruro de sodio, glucosa y similares.

- 50 La cantidad del compuesto de la presente invención que debería incorporarse en cada una de las formas de dosificación unitaria mencionadas anteriormente no es constante, dependiendo del paciente al que se debería aplicar este compuesto, o de los síntomas del paciente, o dependiendo de la formulación; sin embargo, generalmente es deseable fijar la cantidad en de aproximadamente 1 a 1200 mg para preparaciones orales y de aproximadamente 0,1 a 500 mg para preparaciones inyectables por forma de dosificación unitaria. Además, la
55 cantidad diaria de administración de un medicamento que tiene la forma de dosificación mencionada anteriormente varía con los síntomas, el peso corporal, la edad, el género y similares del paciente y, por lo tanto, no puede determinarse en su conjunto; sin embargo, la cantidad puede ser habitualmente de aproximadamente 0,1 a 5000 mg y, preferentemente, de 1 a 1200 mg por día para un adulto, y es preferible que ésta se administre una vez, o en porciones divididas de aproximadamente dos a cuatro al día.

- 60 A continuación, los compuestos de materia prima usados en el método de la presente invención y el método para producir el compuesto de la presente invención se describirán específicamente por medio de los Ejemplos de Síntesis y de los Ejemplos, respectivamente.

- 65 El análisis de HPLC del compuesto de los Ejemplos se llevó a cabo en las condiciones siguientes.

Columna Inertsil ODS-3 150 mm × 4,6 mm DI
 Eluyente 0,05 MK H₂PO₄/acetonitril = 50/50 (v/v)
 Caudal 1,0 ml/min
 Temperatura de columna 40°C
 Cantidad de inyección 2 µl
 Longitud de onda de detección 254 nm

Ejemplo de Síntesis 1: Producción de 4-metoxi-2,3-dimetilpiridin-1-óxido

10 A una solución preparada por dilución de 41,6 g (2,0 eq.) de una solución acuosa al 28% de metóxido de sodio con
 200 ml de dimetilsulfóxido se añadió gota a gota un líquido que contenía 17,0 g de 4-clor-2,3-dimetilpiridin-1-óxido
 disuelto en dimetilsulfóxido (70 ml). La mezcla se dejó reaccionar durante 3 horas a de 40 a 50°C, y después se dejó
 reposar durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 15 ml de agua al líquido de reacción, y la mezcla
 se concentró para obtener un residuo en forma de una pasta negra. Posteriormente, el residuo se disolvió en 500 ml
 15 de agua y, después, la solución acuosa se extrajo tres veces con 670 ml de cloroformo. El extracto se secó sobre
 sulfato de magnesio anhidro y después se concentró hasta sequedad a presión reducida para obtener 37,2 g de 4-
 metoxi-2,3-dimetilpiridin-1-óxido.

Ejemplo de Síntesis 2: Producción de 2-acetoximetil-3-metil-4-metoxi-piridina

20 A 37,2 g de 4-metoxi-2,3-dimetilpiridin-1-óxido, se añadieron 55,0 g (5,0 eq) de anhídrido acético y la mezcla se dejó
 reaccionar durante 3 horas a de 90 a 100°C. El anhídrido acético se eliminó por destilación y, después, el residuo
 concentrado resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice para obtener 15,8 g de 2-acetoximetil-3-metil-
 4-metoxi-piridina como una sustancia oleosa.

Ejemplo de Síntesis 3: Producción de 2-hidroximetil-3-metil-4-metoxi-piridina

25 Se añadieron gota a gota 15,8 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-metoxi-piridina a una solución acuosa al 25% de
 hidróxido de sodio, y se dejó que la mezcla reaccionara durante una hora a temperatura ambiente. Posteriormente,
 30 el líquido de reacción se diluyó con tolueno y después la fase de tolueno se lavó con agua, se secó sobre sulfato de
 magnesio anhidro y, después se concentró para obtener 5,7 g de 2-hidroximetil-3-metil-4-metoxi-piridina como una
 sustancia oleosa.

Ejemplo de Síntesis 4: Producción de 4-etoxi-2,3-dimetilpiridin-1-óxido

35 A una solución preparada por dilución de 8,6 g (2,0 eq.) de hidruro de sodio al 60% con 200 ml de dimetilsulfóxido se
 añadieron 9,9 g (2,0 eq.) de etanol anhidro, y la mezcla se dejó reaccionar durante una hora a 60°C. El líquido de
 reacción se enfrió a 30°C y después se añadió gota a gota un líquido que contenía 17,0 g de 4-clor-2,3-dimetilpiridin-
 1-óxido disuelto en dimetilsulfóxido (70 ml). La mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a de 40 a 50°C y después
 40 se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 16 ml de agua al líquido de reacción y la
 mezcla se concentró para obtener un residuo en forma de una pasta negra. Posteriormente, el residuo se disolvió en
 500 ml de agua y, después, la solución acuosa se extrajo tres veces con 670 ml de cloroformo. El extracto se secó
 sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo obtenido
 se purificó en una columna de gel de sílice para obtener 22,9 g de 4-etoxi-2,3-dimetilpiridin-1-óxido.

Ejemplo de Síntesis 5: Producción de 2-acetoximetil-3-metil-4-etoxi-piridina

45 A 22,9 g de 4-etoxi-2,3-dimetilpiridin-1-óxido se añadieron 55,0 g (5,0 eq.) de anhídrido acético, y la mezcla se dejó
 reaccionar durante 6 horas a de 90 a 100°C. El anhídrido acético se eliminó por destilación y el residuo concentrado
 50 resultante se purificó en una columna de gel de sílice para obtener 28,2 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-etoxi-piridina
 como una sustancia oleosa.

Ejemplo de Síntesis 6: Producción de 2-hidroximetil-3-metil-4-etoxi-piridina

55 Se añadieron gota a gota 28,2 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-etoxi-piridina a una solución acuosa al 25% de hidróxido
 de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar durante una hora a temperatura ambiente. Posteriormente, el líquido de
 reacción se diluyó con tolueno y después la fase de tolueno se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio
 anhidro y después se concentró hasta sequedad para obtener 10,7 g de 2-hidroximetil-3-metil-4-etoxi-piridina como
 una sustancia oleosa.

Ejemplo de Síntesis 7: Producción de 4-propoxi-2,3-dimetilpiridin-1-óxido

60 A una solución preparada por dilución de 8,6 g (2,0 eq.) de hidróxido de sodio al 60% con 200 ml de dimetilsulfóxido
 se añadieron 13,0 g de 1-propanol (2,0 eq.), y la mezcla se dejó reaccionar durante una hora a 60°C. El líquido de
 65 reacción se enfrió a 30°C y después se añadió gota a gota una solución que contenía 17,0 g de 4-clor-2,3-
 dimetilpiridin-1-óxido disuelto en dimetilsulfóxido (70 ml). La mezcla se dejó reaccionar durante 3 horas a de 40 a

50°C y después se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 15 ml de agua al líquido de reacción y la mezcla se concentró para obtener un residuo en forma de una pasta negra. Posteriormente, el residuo se disolvió en 500 ml de agua y después la solución acuosa se extrajo tres veces con 670 ml de cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró hasta sequedad a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó en una columna de gel de sílice para obtener 20,3 g de 4-propoxi-2,3-dimetilpiridin-1-óxido.

Ejemplo de Síntesis 8: Producción de 2-acetoximetil-3-metil-4-propoxi-piridina

10 A 20,3 g de 4-propoxi-2,3-dimetilpiridin-1-óxido se añadieron 44,0 g (4,0 eq.) de anhídrido acético, y la mezcla se dejó reaccionar durante 4 horas a 90°C. El anhídrido acético se eliminó por destilación y después el residuo concentrado resultante se purificó en una columna de gel de sílice para obtener 27,8 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-propoxi-piridina como una sustancia oleosa.

15 Ejemplo de Síntesis 9: Producción de hidroximetil-3-metil-4-propoxi-piridina

Se añadieron gota a gota 27,8 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-propoxi-piridina en una solución acuosa al 25% de hidróxido de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar durante una hora a temperatura ambiente. Posteriormente, el líquido de reacción se diluyó con tolueno y después la fase de tolueno se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró hasta sequedad para obtener 11,0 g de 2-hidroximetil-3-metil-4-propoxi-piridina como una sustancia oleosa.

Ejemplo de Síntesis 10: Producción de 4-butoxi-2,3-dimetilpiridin-1-óxido

25 A una solución preparada por dilución de 8,6 g (2,0 eq.) de hidruro de sodio al 60% con 200 ml de dimetilsulfóxido se añadieron 16,0 g (2,0 eq.) de 1-butanol, y la mezcla se dejó reaccionar durante una hora a 60°C. El líquido de reacción se enfrió a 30°C y después se añadió gota a gota un líquido que contenía 17,0 g de 4-clor-2,3-dimetilpiridin-1-óxido disuelto en dimetilsulfóxido (70 ml). La mezcla se dejó reaccionar durante 3 horas a de 40 a 50°C y se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 15 ml de agua al líquido de reacción y la mezcla se concentró para obtener un residuo en forma de una pasta negra. Posteriormente, el residuo se disolvió en 500 ml de agua y, después, la solución acuosa se extrajo tres veces con 670 ml de cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en una columna de gel de sílice para obtener 20,3 g de 4-butoxi-2,3-dimetilpiridin-1-óxido.

35 Ejemplo de Síntesis 11: Producción de 2-acetoximetil-3-metil-4-butoxi-piridina

A 24,1 g de 4-butoxi-2,3-dimetilpiridin-1-óxido, se añadieron 44,0 g (4,0 eq.) de anhídrido acético y la mezcla se dejó reaccionar durante 4 horas a 90°C. El anhídrido acético se eliminó por destilación y, después, el residuo concentrado resultante se purificó en una columna de gel de sílice para obtener 13,4 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-butoxi-piridina como una sustancia oleosa.

Ejemplo de Síntesis 12: Producción de 2-hidroximetil-3-metil-4-butoxi-piridina

45 Se añadieron gota a gota 13,4 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-butoxi-piridina a una solución acuosa al 25% de hidróxido de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con tolueno y, después, la fase de tolueno se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después, se concentró hasta sequedad para obtener 8,3 g de 2-hidroximetil-3-metil-4-butoxi-piridina como una sustancia oleosa.

50 Ejemplo de Síntesis 13: Producción de 4-pentiloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido

Se añadieron 17,0 g (0,11 mol, 1,0 eq.) de 4-clor-2,3-dimetilpiridin-N-óxido, 8,6 g (0,225 mol, 2,0 eq.) de sosa cáustica y 19,0 g (0,22 mol, 2,0 eq.) de 1-pentanol a 68 ml de tolueno, y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 15 ml de agua al líquido de reacción y la mezcla se concentró para obtener un residuo en forma de una pasta negra. Posteriormente, el residuo se disolvió en 500 ml de agua y, después, la solución acuosa se extrajo tres veces con 670 ml de cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró hasta sequedad a presión reducida para obtener 28,8 g de 4-pentiloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido.

60 Ejemplo de Síntesis 14: Producción de 4-pentiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina

A 26,7 g (0,11 mol, 1,0 eq.) de 4-pentiloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido se añadieron 44,0 g (0,43 mol, 4,0 eq.) de anhídrido acético y la mezcla se dejó reaccionar durante 7 horas a de 90 a 100°C. El anhídrido acético se eliminó por destilación y, después, el residuo concentrado resultante se purificó en una columna de gel de sílice para obtener 22,0 g de 4-pentiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa (rendimiento del 79,6%).

Ejemplo de Síntesis 15: Producción de 4-pentiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina

Se añadieron gota a gota 22,0 g (0,088 mol, 1,0 eq.) de 4-pentiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina a una solución acuosa al 25% de hidróxido de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar durante una hora a temperatura ambiente.
 5 Posteriormente, el líquido de reacción se diluyó con tolueno y después la fase de tolueno se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró hasta sequedad para obtener 11,2 g de 4-pentiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa (rendimiento del 60,8%).

Ejemplo de Síntesis 16: Producción de 4-hexiloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido

10 Se añadieron 15,8 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-clor-2,3-dimetilpiridin-N-óxido, 8,0 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de sosa cáustica y 20,4 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de 1-hexanol a 64 ml de tolueno, y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 15 ml de agua al líquido de reacción, y después la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado (8 ml). Posteriormente, lo resultante se extrajo tres veces con 670 ml de
 15 cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró hasta sequedad para obtener 33,1 g de 4-hexiloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido como una sustancia oleosa marrón oscura.

Ejemplo de Síntesis 17: Producción de 4-hexiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina

20 A 32,6 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-hexiloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido se añadieron 40,8 g (0,4 mol, 4,0 eq.) de anhídrido acético, y la mezcla se dejó reaccionar durante 5 horas a de 87 a 93°C. El anhídrido acético se eliminó por destilación y, después, el residuo concentrado resultante se purificó en una columna de gel de sílice para obtener 17,6 g de 4-hexiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa (rendimiento del 74,3%).

Ejemplo de Síntesis 18: Producción de 4-hexiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina

Se añadieron gota a gota 17,3 g (0,065 mol, 1,0 eq.) de 4-hexiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina a una solución acuosa al 25% de hidróxido de sodio a de 5 a 22°C y la mezcla se dejó reaccionar durante una hora a temperatura ambiente y después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio
 30 anhidro y después se concentró hasta sequedad para obtener 12,7 g de 4-hexiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa marrón (rendimiento del 87,6%).

Ejemplo de Síntesis 19: Producción de 4-heptiloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido

35 Se añadieron 15,8 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-clor-2,3-dimetilpiridin-N-óxido, 8,0 g (0,2 mol., 2,0 eq.) de sosa cáustica y 23,2 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de 1-heptanol a 64 ml de tolueno, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 15 ml de agua al líquido de reacción y, después, la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado (8 ml). Posteriormente, lo resultante se extrajo tres veces con 670 ml de
 40 cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 37,3 g de 4-heptiloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido como una sustancia oleosa marrón oscura.

Ejemplo de Síntesis 20: Producción de 4-heptiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina

45 A 36,8 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-heptiloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido se añadieron 40,8 g (0,4 mol, 4,0 eq.) de anhídrido acético y la mezcla se dejó reaccionar durante 5 horas a de 87 a 93°C. El anhídrido acético se eliminó por destilación y, después, el residuo concentrado resultante se purificó en una columna de gel de sílice para obtener 19,5 g de 4-heptiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa (rendimiento del 69,9%).

Ejemplo de Síntesis 21: Producción de 4-heptiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina

50 Se añadieron gota a gota 19,0 g (0,068 mol, 1,0 eq.) de 4-heptiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina a una solución acuosa al 25% de hidróxido de sodio a de 13 a 25°C, y la mezcla se dejó reaccionar durante una hora a temperatura ambiente y después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio
 55 anhidro y después se concentró hasta sequedad para obtener 15,0 g de 4-heptiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa marrón (rendimiento del 92,9%).

Ejemplo de Síntesis 22: Producción de 4-octiloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido

60 Se añadieron 15,8 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-clor-2,3-dimetilpiridin-N-óxido, 8,0 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de sosa cáustica y 26,0 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de 1-octanol a 64 ml de tolueno y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 15 ml de agua al líquido de reacción y después la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado (8 ml). Posteriormente, lo resultante se extrajo tres veces con 670 ml de
 65 cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró hasta sequedad a presión reducida para obtener 39,2 g de 4-octiloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido como una sustancia oleosa marrón oscura.

Ejemplo de Síntesis 23: Producción de 4-octiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina

5 A 38,7 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-octiloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido, se añadieron 40,8 g (0,4 mol, 4,0 eq.) de anhídrido acético y la mezcla se dejó reaccionar durante 5 horas a de 88 a 92°C. El anhídrido acético se eliminó por destilación y, después, el residuo concentrado resultante se purificó en una columna de gel de sílice para obtener 17,6 g de 4-octiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa (rendimiento del 60,0%).

Ejemplo de Síntesis 24: Producción de 4-octiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina

10 Se añadieron gota a gota 17,3 g (0,059 mol, 1,0 eq.) de 4-octiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina a una solución acuosa al 25% de hidróxido de sodio a de 11 a 22°C y la mezcla se dejó reaccionar durante una hora a temperatura ambiente y después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró hasta sequedad para obtener 12,2 g de 4-octiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa marrón claro (rendimiento del 82,3%).

15

Ejemplo de Síntesis 25: Producción de 4-noniloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido

20 Se añadieron 15,8 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-clor-2,3-dimetilpiridin-N-óxido, 8,0 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de sosa cáustica y 28,9 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de 1-nonanol a 64 ml de tolueno, y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 160 ml de agua al líquido de reacción y después la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado (8,5 g). Posteriormente, lo resultante se extrajo con 160 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 42,4 g de 4-noniloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido como una sustancia oleosa marrón oscura.

Ejemplo de Síntesis 26: Producción de 4-noniloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina

25 A 41,4 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-noniloxi-2,3-dimetilpiridina se añadieron 40,8 g (0,4 mol, 4,0 eq.) de anhídrido acético, y la mezcla se dejó reaccionar durante 7 horas a de 88 a 92°C. El anhídrido acético se eliminó por destilación y, después, el residuo concentrado resultante se purificó en una columna de gel de sílice para obtener 16,7 g de 4-noniloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa marrón oscura (rendimiento total de dos procesos del 54,4%).

30

Ejemplo de Síntesis 27: Producción de 4-noniloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina

35 Se añadieron gota a gota 15,4 g (0,05 mol, 1,0 eq.) de 4-noniloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina a una solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio (20,0 g) a de 11 a 21°C, y la mezcla se dejó reaccionar durante una hora a temperatura ambiente y después se extrajo con agua (77 ml) y tolueno (128 ml). El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró hasta sequedad para obtener 16,8 g de 4-noniloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa marrón.

40

Ejemplo de Síntesis 28: Producción de 4-deciloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido

45 Se añadieron 15,8 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-clor-2,3-dimetilpiridin-N-óxido, 8,0 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de sosa cáustica y 28,5 g de 1-decanol (0,18 mol, 1,8 eq.) a 64 ml de tolueno, y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 160 ml de agua al líquido de reacción y, después, la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado (7,3 g). Posteriormente, lo resultante se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después, se concentró hasta sequedad a presión reducida para obtener 42,2 g de 4-deciloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido como una sustancia oleosa marrón oscura.

50

Ejemplo de Síntesis 29: Producción de 4-deciloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina

55 A 41,2 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-deciloxi-2,3-dimetilpiridin-N-óxido se añadieron 40,8 g (0,4 mol, 4,0 eq.) de anhídrido acético, y la mezcla se dejó reaccionar durante 8,5 horas a de 88 a 92°C. El anhídrido acético se eliminó por destilación y, después, el residuo concentrado resultante se purificó en una columna de gel de sílice para obtener 19,8 g de 4-deciloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa marrón oscura (rendimiento total de dos procesos del 61,7%).

Ejemplo de Síntesis 30: Producción de 4-deciloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina

60

65 Se añadieron gota a gota 18,6 g (0,058 mol, 1,0 eq.) de 4-deciloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina a una solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio (23 g) a de 11 a 22°C, y la mezcla se dejó reaccionar durante una hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua (93 ml) y, después, la mezcla se extrajo con tolueno (130 ml). El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después, se concentró hasta sequedad para obtener 20,6 g de 4-deciloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa marrón.

Ejemplo 1

En lo sucesivo, la presente invención se describirá específicamente por medio de Ejemplos de la presente invención.

5 Producción de 2-[(4-n-pentiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol

Se disolvieron 11,0 g (0,054 mol, 1,0 eq.) de 4-pentiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina en 620 ml de cloroformo y se añadieron gota a gota 24,9 g (0,281 mol, 4 eq.) de cloruro de tionilo a de 22 a 30°C. Posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo durante una hora y después se concentró para obtener 4-pentiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa marrón.

A un líquido preparado por disolución con agitación de 7,5 g (0,052 mol, 1,0 eq.) de 2-mercaptobencimidazol y 61,5 g (0,319 mol, 5,8 eq.) de una solución de metóxido de sodio al 28% en 120 ml de metanol, se añadió un líquido preparado por disolución de la cantidad total de 4-pentiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina en 180 ml de metanol a 30°C. Posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo durante una hora y se enfrió, y después el metanol se secó a sólido a presión reducida. Un residuo oleoso marrón amarillento resultante de lo mismo se disolvió en 250 ml de acetato de etilo y, después, la fase orgánica se lavó con 100 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y, después, se concentró hasta sequedad para obtener 6,9 g de producto solidificado amorfo. El producto se recrystalizó a partir de un líquido mixto de acetato de etilo/1-hexano para obtener 4,3 g de cristales incoloros (HPLC: 98,5% Área, rendimiento del 10,6%).

¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t J = 6 Hz), 1,37-1,48 (4H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,26 (3H, s), 4,02 (2H, t J = 6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1H, d J = 6 Hz), 7,17-7,18 (2H, m), 7,53 (2H, m), 8,33 (1H, d J = 6 Hz), 13,04 (1H, sa)

EM m/z: 341 (M⁺)

Ejemplo 230 Producción de 2-[(4-n-hexiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol

Se disolvieron 12,2 g (0,055 mol, 1,0 eq.) de 4-hexiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina en 620 ml de cloroformo y se añadieron gota a gota 33,4 g (0,281 mol, 5,1 eq.) de cloruro de tionilo a de 23 a 29°C. Posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo durante una hora y después se concentró para obtener 24,7 g de 4-hexiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa marrón.

A un líquido preparado por disolución con agitación de 7,8 g (0,052 mol, 0,95 eq.) de 2-mercaptobencimidazol y 61,5 g (0,319 mol, 5,8 eq.) de una solución de metóxido de sodio al 28% en 360 ml de metanol se añadió un líquido preparado por disolución de la cantidad total de 4-hexiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina en 180 ml de metanol a 30°C. Posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y se enfrió y, después, el metanol se secó a sólido a presión reducida. Un residuo oleoso marrón amarillento resultante de lo mismo se disolvió en 200 ml de acetato de etilo y, después, la fase orgánica se lavó con 80 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y, después, se concentró hasta sequedad para obtener 15,2 g de una sustancia oleosa de color naranja. El producto se recrystalizó a partir de acetato de etilo (5 vol.) para obtener 5,0 g de cristales incoloros (HPLC: 99,1% Área, rendimiento del 25,5%). ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃) δ:

0,91 (3H, t J = 7 Hz), 1,34-1,37 (4H, m), 1,44-1,50 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 2,26 (3H, s), 4,02 (2H, t J = 6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1 H, d J = 6 Hz), 7,15-7,20 (2H, m), 7,45-7,62 (2H, m), 8,34 (1H, d J = 6 Hz), 13,04 (1H, sa)

EM m/z: 355 (M⁺)

Ejemplo 355 Producción de 2-[(4-n-heptiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol

Se disolvieron 14,5 g (0,061 mol, 1,0 eq.) de 4-heptiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina en 700 ml de cloroformo, y se añadieron gota a gota 37,0 g (0,311 mol, 5,1 eq.) de cloruro de tionilo a de 22 a 30°C. Posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y después se concentró para obtener 28,2 g de 4-heptiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa negra.

A un líquido preparado por disolución con agitación de 8,7 g (0,058 mol, 0,95 eq.) de 2-mercaptobencimidazol y 68,2 g (0,354 mol, 5,8 eq.) de una solución de metóxido de sodio al 28% en 400 ml de metanol se añadió un líquido preparado por disolución de la cantidad total de 4-heptiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina en 210 ml de metanol a 28°C. Posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo durante una hora y se enfrió, y después el metanol se secó a sólido a

presión reducida. Un residuo oleoso marrón amarillento resultante de lo mismo se disolvió en 250 ml de acetato de etilo y, después, la fase orgánica se lavó con 100 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y, después, se concentró hasta sequedad para obtener 17,8 g de una sustancia oleosa de color naranja. La sustancia oleosa de color naranja se recrystalizó a partir de acetato de etilo (7 vol.) para obtener 8,7 g de cristales incoloros (HPLC: 99,0% Área, rendimiento del 38,7%).

¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃) δ:

0,90 (3H, t J = 6 Hz), 1,29-1,40 (6H, m), 1,44-1,51 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,26 (3H, s), 4,02 (2H, t J = 6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1H, d J = 6 Hz), 7,15-7,20 (2H, m), 7,45-7,62 (2H, m), 8,34 (1H, d J = 6 Hz), 13,04 (1H, sa)

EM m/z: 369 (M⁺)

Ejemplo 4

Producción de 2-[(4-n-butoxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol

Se disolvieron 8,3 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-butoxi-piridina en cloroformo y se añadieron 21,6 g (4 eq.) de cloruro de tionilo. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora y después se concentró, y un residuo resultante de lo mismo se disolvió en metanol. La solución se añadió por adelantado a 6,1 g (1 eq.) de 2-mercaptobencimidazol, 230 ml de una solución de metóxido de sodio al 28% y 120 ml de metanol, y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. El metanol se eliminó por destilación, se añadió hielo al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Posteriormente, la solución de acetato de etilo se concentró hasta sequedad, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y después se concentró hasta sequedad para obtener 12,2 g de cristales amarillos. 12,2 g de los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo/1-hexano para obtener 4,2 g de cristales incoloros. Rendimiento total del 10,8% (pureza por HPLC: 97,0%).

¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃) δ:

0,99 (3H, t J = 7 Hz), 1,51-1,56 (2H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 2,26 (3H, s), 4,03 (2H, t J = 7 Hz), 4,37 (2H, s), 6,74 (1H, d J = 6 Hz), 7,17-7,19 (2H, m), 7,54 (2H, m), 8,34 (1H, d J = 6 Hz), 13,044 (1H, sa)

EM m/z: 327 (M⁺)

Ejemplo 5

Producción de 2-[(4-n-octiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol

Se disolvieron 11,8 g (0,047 mol, 1,0 eq.) de 4-octiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina en 600 ml de cloroformo y se añadieron gota a gota 28,6 g (0,240 mol, 5,1 eq.) de cloruro de tionilo a de 19 a 27°C. Posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo durante una hora y después se concentró para obtener 23,8 g de 4-octiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa negra.

A un líquido preparado por disolución con agitación de 6,7 g (0,045 mol, 0,95 eq.) de 2-mercaptobencimidazol y 52,5 g (0,273 mol, 5,8 eq.) de una solución de metóxido de sodio al 28% en 350 ml de metanol, se añadió un líquido preparado por disolución de la cantidad total de 4-octiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina en 180 ml de metanol a 27°C. Posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo durante una hora y se enfrió y, después, el metanol se secó a sólido a presión reducida. Un residuo oleoso marrón resultante de lo mismo se disolvió en 250 ml de acetato de etilo y, después, la fase orgánica se lavó con 100 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y, después, se concentró hasta sequedad para obtener 14,9 g de una sustancia oleosa de color naranja. La sustancia oleosa de color naranja se recrystalizó a partir de acetato de etilo (5 vol.) para obtener 5,8 g de cristales incoloros (HPLC: 98,8% Área, rendimiento del 32,2%).

¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃) δ:

0,89 (3H, t J = 6 Hz), 1,29-1,35 (8H, m), 1,44-1,49 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,26 (3H, s), 4,02 (2H, t J = 6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1H, d J = 6 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,45-7,62 (2H, m), 8,34 (1H, d J = 6 Hz), 13,04 (1H, sa)

EM m/z: 383 (M⁺)

A continuación se mostrarán como Ejemplos de Referencia Ejemplos de Producción para los compuestos usados como Ejemplos Comparativos.

Ejemplo de Referencia 1: Producción de 2-[(4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol

Se disolvieron 5,7 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-metoxi-piridina en cloroformo y se añadieron 18 g (4 eq.) de cloruro

de tionilo. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora y después se concentró, y un residuo resultante de lo mismo se disolvió en metanol. La solución se añadió por adelantado a 5,3 g (~1 eq.) de 2-mercaptobencimidazol, 45 ml de una solución de metóxido de sodio al 28% y 100 ml de metanol, y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. El metanol se eliminó por destilación y se añadió hielo y acetato de etilo al residuo para lavar el residuo por suspensión. Los cristales producidos se recogieron por filtración y, después, se lavaron por suspensión en agua para obtener 7,1 g de cristales incoloros. Rendimiento total del 20,9% (pureza por HPLC: 98,2%).

¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃) δ:

2,27 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,40 (2H, s), 6,76 (1 H, d J = 6 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,44-7,63 (2H, m), 8,36 (1H, d J = 6 Hz), 12,96 (1H, sa)

EM m/z: 285 (M⁺)

Ejemplo de Referencia 2: Producción de 2-[(4-etoxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol

Se disolvieron 10,7 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-etoxi-piridina en cloroformo y se añadieron 28,2 g (4 eq.) de cloruro de tionilo. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora y después se concentró, y un residuo resultante de lo mismo se disolvió en metanol. La solución se añadió por adelantado a 8,4 g (1 eq.) de 2-mercaptobencimidazol, 71 ml de una solución de metóxido de sodio al 28% y 150 ml de metanol, y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. El metanol se eliminó por destilación, y se añadió hielo y acetato de etilo al residuo para lavar el residuo por suspensión. Los cristales producidos se recogieron por filtración y se disolvieron en metanol, y la solución se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Posteriormente, la solución de metanol se concentró hasta sequedad y lo resultante se disolvió en cloroformo. La fase de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró hasta sequedad para obtener un sólido amorfo. El sólido se lavó por suspensión en acetato de etilo para obtener 2,8 g de cristales incoloros. Rendimiento total del 7,9% (pureza por HPLC: 98,2%).

¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃) δ:

1,43 (3H, t J = 7 Hz), 2,28 (3H, s), 4,11 (2H, q J = 7 Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1H, d J = 6 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,44-7,63 (2H, m), 8,33 (1H, d J = 6 Hz), 13,01 (1H, sa)

EM m/z: 299 (M⁺)

Ejemplo de Referencia 3: Producción de 2-[(4-n-propoxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol

Se disolvieron 11,0 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-propoxi-piridina en cloroformo y se añadieron 30 g (4 eq.) de cloruro de tionilo. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora y después se concentró, y un residuo resultante de lo mismo se disolvió en metanol. La solución se añadió por adelantado a 8,7 g (1 eq.) de 2-mercaptobencimidazol, 73 ml de una solución de metóxido de sodio al 28% y 300 ml de metanol, y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. El metanol se eliminó por destilación, se añadió hielo al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Posteriormente, la solución de acetato de etilo se concentró hasta sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y después se concentró hasta sequedad para obtener 15,5 g de cristales amarillos. Los cristales amarillos se recrystalizaron a partir de acetato de etilo para obtener 6,3 g de cristales incoloros. Rendimiento total del 17% (pureza por HPLC: 98,1%).

¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃) δ:

1,07 (3H, t J = 7 Hz), 1,83-1,89 (2H, m), 2,27 (3H, s), 3,99 (2H, t J = 7 Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1H, d J = 6 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,44-7,62 (2H, m), 8,35 (1H, d J = 6 Hz), 13,02 (1H, sa)

EM m/z: 313 (M⁺)

Ejemplo de Referencia 4: Producción de 2-[(4-n-noniloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol

Se disolvieron 16,0 g (0,05 mol, 1,0 eq.) de 4-noniloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina en 320 ml de acetato de etilo y se añadieron gota a gota 6,5 g (0,055 mol, 1,1 eq.) de cloruro de tionilo a de 8 a 12°C. Posteriormente, la mezcla se dejó reaccionar durante 0,5 horas a temperatura ambiente, y después se añadió una solución acuosa al 7% de bicarbonato de sodio (200 g) para ajustar el líquido de reacción a pH 7,5. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio (160 g), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró hasta sequedad a presión reducida para obtener 12,8 g de 4-noniloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa negra.

A un líquido preparado por disolución con agitación de 5,7 g (0,038 mol, 0,9 eq.) de 2-mercaptobencimidazol y 9,7 g (0,0504 mol, 1,2 eq.) de una solución de metóxido de sodio al 28% en 120 ml de metanol, se añadió un líquido que contenía 12,0 g de 4-noniloxi-2-clorometil-3-metilpiridina disuelta en 60 ml de metanol a 29°C. Posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 horas y se enfrió, y después el metanol se secó a sólido a presión reducida. Un residuo oleoso marrón resultante de lo mismo se disolvió en 240 ml de acetato de etilo y, después, la fase

orgánica se lavó con 120 ml de agua. Se añadieron 36 g de gel de sílice con agitación a la fase orgánica, posteriormente el gel de sílice se retiró por filtración y, después, el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para obtener 16,4 g de cristales marrón verdoso claro. Los cristales marrón verdoso claro se recrystalizaron a partir de acetato de etilo (10 vol.) para obtener 5,5 g de cristales marrón claro (HPLC: 98,8% Área, rendimiento del 32,9%).

¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃) δ:

0,89 (3H, t J = 6 Hz), 1,29-1,35 (8H, m), 1,44-1,49 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,26 (3H, s), 4,02 (2H, t J = 6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1H, d J = 6 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,45-7,62 (2H, m), 8,34 (1H, d J = 6 Hz), 13,04 (1H, sa)

EM m/z: 397 (M⁺)

Referencia 5: Producción de 2-[(4-n-deciloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol

19,8 g (0,058 mol, 1,0 eq.) de 4-deciloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina de disolvieron en 300 ml de acetato de etilo y se añadieron gota a gota 7,6 g (0,064 mol, 1,1 eq.) de cloruro de tionilo a de 12 a 18°C. Posteriormente, la mezcla se dejó reaccionar durante 0,5 horas a temperatura ambiente y, después, se añadió una solución acuosa al 7% de bicarbonato de sodio (220 g) para ajustar el líquido de reacción a pH 7,5. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio (160 g), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró hasta sequedad a presión reducida para obtener 15,8 g de 4-deciloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como una sustancia oleosa negra.

A un líquido preparado por disolución con agitación de 6,8 g (0,045 mol, 0,9 eq.) de 2-mercaptobencimidazol y 11,6 g (0,06 mol, 1,2 eq.) de una solución de metóxido de sodio al 28% en 150 ml de metanol se añadió un líquido que contenía 15,0 g de 4-deciloxi-2-clorometil-3-metilpiridina disuelta en 75 ml de metanol a 30°C. Posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 horas y se enfrió, y después el metanol se secó a sólido a presión reducida. Un residuo oleoso de color naranja resultante de lo mismo se disolvió en 300 ml de acetato de etilo y, después, la fase orgánica se lavó con 150 ml de agua. Se añadieron 45 g de gel de sílice con agitación a la fase orgánica, posteriormente el gel de sílice se eliminó por filtración y, después, el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para obtener 18,5 g de cristales naranja claro. Los cristales naranja claro se recrystalizaron a partir de acetato de etilo (10 vol.) para obtener 9,7 g de cristales naranja claro (HPLC: 99,6% Área, rendimiento del 47,1%).

¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃) δ:

0,89 (3H, t J = 6 Hz), 1,29-1,35 (8H, m), 1,44-1,49 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,26 (3H, s), 4,02 (2H, t J = 6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1H, d J = 6 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,45-7,62 (2H, m), 8,34 (1H, d J = 6 Hz), 13,04 (1H, sa)

EM m/z: 411 (M⁺)

Ejemplo de Referencia 6: Producción de (±)-2-[(4-n-pentiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metilsulfiniil]-1H-bencimidazol

Se disolvieron 3,00 g (8,8 mmol, 1,0 eq.) de 2-[(4-pentiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol en 24,5 ml de diclorometano, y la mezcla se enfrió a -10°C o a una temperatura inferior en una atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, una solución de 2,01 g (9,9 mmol, 1,1 eq.) de ácido m-cloroperbenzoico (pureza del 85%) disuelto en 19,4 ml de diclorometano se añadió gota a gota a lo largo de una hora a -10°C o a una temperatura inferior. Mientras que la temperatura se mantuvo a -10°C o a una temperatura inferior, la mezcla se agitó durante 2,5 horas. Puesto que la reacción no se había completado, se añadió además una solución de 0,45 g (2,2 mmol, 0,3 eq.) de ácido m-cloroperbenzoico (pureza del 85%) en 5,0 ml de diclorometano a -10°C o a una temperatura inferior, y la mezcla se agitó adicionalmente durante una hora a -10°C o a una temperatura inferior. Después de que la temperatura del líquido hubiera alcanzado 20°C, se añadieron 9,41 g de una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio y 36 ml de agua para ajustar la fase acuosa a pH 13,04. Con la fase de diclorometano eliminada, la fase acuosa se ajustó a pH 10,49 por adición de 11,21 g de una solución acuosa al 10% de acetato de amonio, y después se extrajo con 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se concentró a presión reducida a 40°C o a una temperatura inferior, y después se añadió un líquido mixto de 1,35 g de acetona y 27,0 g de n-hexano. Un precipitado sólido de lo mismo se recogió por filtración para obtener 1,86 g de (±)-2-[(4-n-pentiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metilsulfiniil]-1H-bencimidazol como un polvo amorfo verde grisáceo (HPLC: 97,7% Área, rendimiento del 59,2%).

¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t J = 7 Hz), 1,35-1,45 (4H, m), 1,76-1,81 (2H, m), 2,13 (3H, s), 3,97 (2H, t J = 6 Hz), 4,71 (1H, d J = 14 Hz), 4,82 (1H, d J = 14 Hz), 6,69 (1H, d J = 6 Hz), 7,33-7,28 (2H, m), 7,63 (2H, m), 8,30 (1H, d J = 6 Hz)

EM m/z: 357 (M⁺)

Ejemplo de Referencia 7: Producción de (±)-2-[(4-n-hexiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metilsulfiniil]-1H-bencimidazol

Se disolvieron 1,00 g (2,8 mmol, 1,0 eq.) de 2-[(4-hexiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-bencimidazol en 7,8 ml de

diclorometano, y la mezcla se enfrió a -18°C o a una temperatura inferior en una atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, una solución de 0,63 g (3,1 mmol, 1,1 eq) de ácido m-cloroperbenzoico (pureza del 85%) disuelto en 6,2 ml de diclorometano se añadió gota a gota a lo largo de 0,5 horas a -18°C o a una temperatura inferior. Mientras que la temperatura se mantuvo a -18°C o a una temperatura inferior, la mezcla se agitó durante una hora. Después de que la temperatura del líquido hubiera alcanzado 20°C , se añadieron 4,77 g de una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio y 22 ml de agua para ajustar la fase acuosa a pH 13,11. Con la fase de diclorometano eliminada, la fase acuosa se ajustó a pH 10,47 por adición de 16,56 g de una solución acuosa al 10% de acetato de amonio, y después se extrajo con 30 ml de diclorometano. La fase orgánica se concentró a presión reducida a 40°C o a una temperatura inferior para obtener un concentrado, y después se añadieron 20 ml de n-hexano para solidificar el concentrado. Posteriormente, el sólido se recogió por filtración para obtener 0,538 g de (\pm)-2-[(4-n-hexiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metilsulfonil]-1H-benzimidazol como un polvo amorfo verde grisáceo (HPLC: 97,3% Área, rendimiento del 51,5%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3) δ :

0,91 (3H, t J = 7 Hz), 1,32-1,47 (6H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 2,16 (3H, s), 3,97 (2H, t J = 6 Hz), 4,70 (1H, d J = 14 Hz), 4,82 (1H, d J = 14 Hz), 6,70 (1H, d J = 6 Hz), 7,29-7,33 (2H, m), 7,63 (2H, m), 8,30 (1H, d J = 6 Hz)

EM m/z: 371 (M^+)

20 Ejemplo de Referencia 8: Producción de (\pm)-2-[(4-n-heptiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metilsulfonil]-1H-benzimidazol

Se disolvió 1,00 g (2,7 mmol, 1,0 eq.) de 2-[(4-heptiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltilio]-1H-benzimidazol en 7,6 ml de diclorometano y la mezcla se enfrió a -20°C o a una temperatura inferior en una atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, una solución de 0,61 g (5,8 mmol, 2,1 eq) de ácido m-cloroperbenzoico disuelto en 6,0 ml de diclorometano se añadió gota a gota a lo largo de 0,5 horas a -20°C o a una temperatura inferior. Mientras que la temperatura se mantuvo a -20°C o a una temperatura inferior, la mezcla se agitó durante 40 minutos. Después de que la temperatura del líquido hubiera alcanzado 20°C , se añadieron 6,0 g de una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio y 30 ml de agua para ajustar la fase acuosa a pH 13,16. Con la fase de diclorometano eliminada, la fase acuosa se lavó adicionalmente con 12 ml de diclorometano. Posteriormente, se añadieron 30 ml de diclorometano recién preparado y, después, se añadieron 9,42 g de una solución acuosa al 10% de acetato de amonio para ajustar el pH de la fase acuosa a pH 10,49. La fase orgánica se lavó con 12 ml de agua y después se concentró a presión reducida a 40°C o a una temperatura inferior para obtener un concentrado. Se añadieron 20 ml de n-hexano para solidificar el concentrado y, después, el sólido se recogió por filtración para obtener 0,729 g de (\pm)-2-[(4-n-heptiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metilsulfonil]-1H-benzimidazol como un polvo amorfo verde grisáceo (HPLC: 97,4% Área, rendimiento del 69,8%).

Ensayo de estabilidad

Se llevó a cabo un ensayo para determinar la estabilidad de compuestos de tioéter (en lo sucesivo denominados forma SH) y compuestos de sulfóxido (en lo sucesivo denominados forma SO) a pH 2,0.

(Método) Cada uno de los especímenes producidos en los Ejemplos 1 a 3 y en los Ejemplos de Referencia 6 a 8 (productos de sulfonilo de los Ejemplos 1 a 3) se mantuvo en una solución ajustada a pH 2 con HCl 0,5 ó 1,0 mmol/l (37°C) durante un periodo de tiempo predeterminado. Posteriormente, la solución se ajustó a pH 8 con trietilamina y, después, se realizó un análisis de HPLC para calcular la proporción residual.

Los resultados se presentan en la Tabla 1 y en la Fig. 1 en términos de estabilidad en una solución ácida de ácido clorhídrico (pH 2).

[Tabla 1]

Estabilidad frente a ácido				
n	Número de átomos de carbono de R	Proporción residual a pH 2		
		0 min	30 min	2 horas
0 (-S-)	5 (Ejemplo 1)	100	100	100
	6 (Ejemplo 2)	100	100	100
	7 (Ejemplo 3)	100	100	100
1 (-S=O)	5 (óxido del Ejemplo 1)	100	0	0
	6 (óxido del Ejemplo 2)	100	0	0
	7 (óxido del Ejemplo 3)	100	0	0

Estabilidad frente a ácido				
n	Número de átomos de carbono de R	Proporción residual a pH 2		
		0 min	30 min	2 horas
PPI existente	OMZ	100	0	0
	LAZ	100	0	0
	RAZ	100	0	0

OMZ: Omeprazol, LAZ: Lansoprazol, RAZ: Rabepirazol

En la tabla, OMZ indica omeprazol, LAZ indica lansoprazol y RAZ indica rabepirazol. El "óxido del Ejemplo 1" es el compuesto mostrado en el Ejemplo de Referencia 6, el "óxido del Ejemplo 2" es el compuesto mostrado en el Ejemplo de Referencia 7 y el "óxido del Ejemplo 3" es el compuesto mostrado en el Ejemplo de Referencia 8.

5 El eje vertical de la Fig. 1 representa la estabilidad (proporción residual) (%), mientras que el eje horizontal representa el tiempo transcurrido (minutos). En la Fig. 1, la marca en forma de rombo negra (azul oscuro en el diagrama original) indica el caso del compuesto del Ejemplo 1; la marca rectangular negra (roja en el diagrama original) indica el caso del compuesto del Ejemplo 2; la marca triangular blanca (amarilla en el diagrama original) indica el caso del compuesto del Ejemplo 3; la marca X gris (azul en el diagrama original) indica el caso del compuesto del Ejemplo de Referencia 6; la marca X negra (roja en el diagrama original) indica el caso del compuesto del Ejemplo de Referencia 7; la marca circular negra (roja en el diagrama original) indica el caso del compuesto del Ejemplo de Referencia 8; la barra vertical gris (azul en el diagrama original) indica el caso del omeprazol (OMZ); la marca gruesa superior negra (azul oscura en el diagrama original) indica el caso del lansoprazol (LAZ); y la marca gruesa superior gris (azul en el diagrama original) indica el caso del rabepirazol (RAZ).

A partir de los resultados del presente ensayo, los compuestos de los Ejemplos 1, 2 y 3, que eran compuestos SH, eran todos estables frente al ácido y tenían todos proporciones residuales del 100% después de 30 minutos y 2 horas. Por otro lado, los compuestos de forma SO de los Ejemplos 1, 2 y 3 con los restos SH oxidados, es decir, los ejemplos de los Ejemplos de Referencia 6, 7 y 8, eran todos extremadamente inestables frente al ácido y tenían todos proporciones residuales del 0% después de 30 minutos y 2 horas. Además, el omeprazol, el lansoprazol y el rabepirazol, que son inhibidores de la bomba de protones ampliamente usados en todo el mundo en la actualidad, son todos compuestos de forma SO, y los compuestos eran inestables frente al ácido y todos tenían proporciones residuales del 0% después de 30 minutos y 2 horas. A partir de los resultados anteriores se descubrió que, sorprendentemente, los compuestos de forma SH de la presente invención eran estables frente al ácido.

Ejemplo de Ensayo Farmacológico 1

Ensayo de potencia antibacteriana

Se realizó un ensayo para ver si existe una diferencia en la actividad anti-*Helicobacter pylori* dependiendo del número de átomos de carbono del grupo alquilo lineal para un sustituyente en la posición 4 del anillo de piridina.

(Método)

Para la bacteria *Helicobacter pylori*, se usó una cepa patrón ATCC 43504 para realizar ensayos *in vitro* en medio de agar Columbia. Cada uno de los especímenes se disolvió en una solución de DMSO al 1% y las bacterias se cultivaron a 37°C y pH 7,0 durante 3 días. El 4º día se determinó la concentración inhibitoria mínima del crecimiento (CIM, µg/ml).

Los resultados se presentan en la Tabla 2 y en la Fig. 2.

[Tabla 2]

Número de átomos de carbono y actividad anti- <i>Helicobacter pylori</i>	
Número de átomos de carbono de R	CIM (µg/ml)
1 (Ejemplo de Referencia 1)	3,0
2 (Ejemplo de Referencia 2)	1,0
3 (Ejemplo de Referencia 3)	1,0
4 (Ejemplo 4)	0,3
5 (Ejemplo 1)	0,1
6 (Ejemplo 2)	0,1
7 (Ejemplo 3)	0,1
8 (Ejemplo 5)	0,3
9 (Ejemplo de Referencia 4)	1,0

Número de átomos de carbono y actividad anti- <i>Helicobacter pylori</i>	
Número de átomos de carbono de R	CIM ($\mu\text{g/ml}$)
10 (Ejemplo de Referencia 5)	3,0
5 (Ejemplo de Referencia 6)	3,0
6 (Ejemplo de Referencia 7)	3,0
7 (Ejemplo de Referencia 8)	3,0

En la Fig. 2, el eje vertical representa la CIM ($\mu\text{g/ml}$), mientras que el eje horizontal representa el número de átomos de carbono del grupo alquilo. La marca circular negra (azul oscuro en el diagrama original) en la Fig. 2 indica el caso de la forma SH y la marca circular gris (roja en el diagrama original) indica el caso de la forma SO.

5

A partir de los resultados del presente ensayo, como es evidente en la Tabla 2 y la Fig. 2, se descubrió que con respecto a los compuestos de forma SH, la actividad anti-HP se vuelve específicamente más intensa cuando el número de átomos de carbono de una cadena lineal particular está en el intervalo de 2 a 9 y, particularmente, en el intervalo de 4 a 8. Además, la actividad alcanzaba el máximo cuando el número de átomos de carbono de la cadena lineal era de 5, 6 ó 7, presentando un valor de 0,1 $\mu\text{g/ml}$. Además, cuando el número de átomos de carbono de la cadena lineal aumentaba hasta 8 ó 9, la acción anti-*Helicobacter pylori* se atenuaba, pero incluso en ese caso, la CIM era de 0,3 y 1,0 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, siendo dichos valores de respectivamente 1/10 y 1/3 en comparación con el caso en el que el número de átomos de carbono es de 1. Por otro lado, la actividad anti-HP de los compuestos de forma SO, que correspondían a los Ejemplos 1, 2 y 3 que presentaban esta actividad anti-*Helicobacter pylori* máxima, era en todos los casos débil, presentando 3,0 $\mu\text{g/ml}$ independientemente del número de átomos de carbono.

Como tal, la presente invención consiste en descubrir por primera vez que la actividad anti-*Helicobacter pylori* fluctúa enormemente con el número de átomos de carbono del grupo alquilo lineal para un sustituyente en la posición 4 del anillo de piridina, y también se descubrió que la fluctuación se maximiza en el caso en el que el número de átomos de carbono de la cadena lineal es de 5, 6 ó 7 y, por lo tanto, la fluctuación no depende del número de átomos de carbono de una manera sencilla. El valor máximo es incluso aproximadamente 30 veces el valor del caso en el que el número de átomos de carbono es de 1 ó 10. Además, también pudo confirmarse que se obtiene un resultado sorprendente de que la actividad es más intensa en aproximadamente 30 veces, incluso en comparación con los compuestos de forma SO correspondientes.

Ejemplo de Ensayo Farmacológico 2

(Método)

30

Para la bacteria *Helicobacter pylori*, se usaron las cepas patrón ATCC 43504, ATCC 43629 y ATCC 43570 para realizar ensayos *in vitro* en medio de agar Columbia. Las bacterias se cultivaron a 37°C y a pH 7,0 durante 3 días. El 4° día, se determinó la concentración inhibitoria mínima del crecimiento (CIM, $\mu\text{g/ml}$). Cada uno de los especímenes se disolvió en una solución de DMSO al 1%. Además, se usó amoxicilina y claritromicina como fármacos de sustancia antibacteriana de control. Además, el compuesto descrito en el artículo Thomas C. Kuehler (J. Med. Chem. 1998, 41, 1777-1788) (Ejemplo Comparativo 1) y el compuesto descrito en el Documento de Patente 2 (Ejemplo Comparativo 2) se sintetizaron y se usaron para la comparación.

35

Los resultados se presentan en la Tabla 3 (actividad anti-*Helicobacter pylori* de derivados de tioéter (CIM: $\mu\text{g/ml}$)).

40

[Tabla 3]

Actividad anti- <i>Helicobacter pylori</i> de derivados de tioéter (CIM: $\mu\text{g/ml}$)								
	Cepa	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2	Fármaco de Control AMPC	Fármaco de Control CAM
Cepa patrón	ATCC 43504	0,1	0,1	0,1	3	10	0,06	0,1
	ATCC 43629	0,06	0,1	0,1	1	10	0,06	0,1
	ATCC 43570	<0,015	0,03	0,1	1	5	<0,015	<0,015
Cepa separada clínicamente	PT1045 482	0,1	0,1	0,1	3	10	0,05	0,3
	PT1045 483	0,06	0,1	0,1	3	10	0,06	0,3
	PT1045 484	0,06	0,1	0,1	1	10	0,06	0,3

En la Tabla 3, AMPC indica amoxicilina y CAM indica claritromicina. Además, el compuesto del Ejemplo Comparativo 1 es 2-[(4-isobutoxi-3-metilpiridin-2-il)metiltio]-1H-bencimidazol y el compuesto del Ejemplo Comparativo 2 es 2-[(4-isobutoxi-piridin-2-il)metiltio]-1H-bencimidazol.

5 A partir de los resultados del presente ensayo se reconoció que los compuestos de los Ejemplos 1, 2 y 3 tenían una intensa actividad antibacteriana frente a las cepas patrón respectivas y a las cepas separadas clínicamente de la bacteria *Helicobacter pylori*. También se hizo evidente que los compuestos de los Ejemplos tenían una actividad anti-bacterias *Helicobacter pylori* obviamente intensa en comparación con los Ejemplos Comparativos, y se demostró una actividad anti-bacterias *Helicobacter pylori* que es equivalente a la del agente antibacteriano amoxicilina o claritromicina.

Ejemplo de Ensayo Farmacológico 3

15 Se realizó un ensayo sobre la potencia antibacteriana de los compuestos de la presente invención contra las cepas resistentes a claritromicina y las cepas insensibles a amoxicilina de la bacteria *Helicobacter pylori*.

(Método)

20 Se realizó un ensayo sobre la potencia antibacteriana de los compuestos de la presente invención usando cepas resistentes a claritromicina y cepas insensibles a amoxicilina separadas clínicamente de la bacteria *Helicobacter pylori*. Para las cepas respectivas, se realizaron ensayos *in vitro* en medio de agar Columbia. Cada uno de los especímenes se disolvió en una solución de DMSO al 1%. Las bacterias se cultivaron a 37°C y pH 7,0 durante 3 días, y el 4º día se determinó la concentración inhibidora mínima del crecimiento (CIM, µg/ml).

25 Los resultados se presentan en la Tabla 4 siguiente (Efectos de derivados de tioéter sobre bacterias *Helicobacter pylori* resistentes (CIM: µg/ml)).

[Tabla 4]

Efectos de derivados de tioéter sobre bacterias <i>Helicobacter pylori</i> resistentes (CIM: µg/ml)						
	Nº	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	CAM	AMPC
Cepa resistente a CAM	1	0,06	0,06	0,1	32	<0,015
	2	0,06	0,06	0,1	8	<0,015
	3	0,06	0,06	0,1	64	<0,015
	4	0,06	0,06	0,1	32	<0,015
Cepa insensible a AMO	1	0,06	0,06	0,12	0,06	0,25
	2	0,06	0,12	0,12	0,03	0,25
	3	0,06	0,12	0,12	0,06	0,25
	4	0,06	0,12	0,25	0,03	0,12
CAM: Claritromicina AMPC: Amoxicilina						

30 En la Tabla 4, CAM indica claritromicina y AMPC indica amoxicilina.

A partir de los resultados mostrados anteriormente, los compuestos de los Ejemplos 1, 2 y 3 presentaban una intensa actividad antibacteriana contra las cepas resistentes a claritromicina y las cepas insensibles a amoxicilina. Puesto que la amoxicilina y la claritromicina se usan ampliamente en la actualidad como terapia para la erradicación de bacterias *Helicobacter pylori* y, en particular, están aumentando las cepas resistentes a claritromicina, podía observarse que la presente invención también es eficaz contra bacterias resistentes, y la utilidad clínica también es muy elevada.

Ejemplo de Ensayo Farmacológico 4

40 Se realizó un ensayo antibacteriano frente a bacterias Gram negativas y bacterias Gram positivas con los compuestos de la presente invención.

(Método)

45 En cuanto a las bacterias Gram negativas, se usaron *E. coli* (ATCC 10536, ATCC 25922), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 10031), *Proteus vulgaris* (ATCC 13315), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027) y *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311), y en cuanto a las bacterias Gram positivas, se usaron *Staphylococcus aureus*, MRSA (ATCC 33591), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Streptococcus pneumonia* (ATCC 6301), *Mycobacterium ranae* (ATCC 110) y *Enterococcus faecalis* (VRE, ATCC 51575). Las diversas bacterias se cultivaron a 37°C durante de 20 a 48 horas por métodos convencionales, y se determinó la concentración inhibidora mínima del crecimiento (CIM, µg/ml). Cada uno de los especímenes se disolvió en una solución de DMSO al 1%. Además, se usó amoxicilina, claritromicina y gentamicina como fármacos de sustancia antibacteriana de control.

Los resultados se presentan en la Tabla 5 (Efectos de derivados de tioéter sobre bacterias Gram negativas y bacterias Gram positivas (CIM: µg/ml)).

[Tabla 5]

Efectos de derivados de tioéter sobre bacterias Gram negativas y bacterias Gram positivas (CIM: µg/ml)							
	Especie bacteriana	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	AMPC	CAM	GEM
Bacterias Gram negativas	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 10536)	>100	>100	>100	6,25	50	0,3
	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	>100	>100	>100	6,25	50	1,0
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC 10031)	>100	>100	>100	-	-	1,0
	<i>Proteus vulgaris</i> (ATCC 13315)	>100	>100	>100	6,25	100	0,3
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 9027)	>100	>100	>100	100<	100<	0,3
	<i>Salmonella typhimurium</i> (ATCC 13311)	>100	>100	>100	0,3	25	1,0
Bacterias Gram positivas	<i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA (ATCC 33591)	>100	>100	>100	0,1	0,1	1,0
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , (ATCC 12228)	>100	>100	>100	-	-	-
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (ATCC 6301)	>100	>100	>100	0,01	0,02	-
	<i>Mycobacterium ranae</i> (ATCC 110)	>100	>100	>100	-	-	0,3
	<i>Enterococcus faecalis</i> (VRE, ATCC 51575)	>100	>100	>100	0,3	0,1	-

AMPC: Amoxicilina CAM. Claritromicina GEM: Gentamicina

5

En la Tabla 5, AMPC indica amoxicilina, CAM indica claritromicina y GEM indica gentamicina.

A partir de los resultados de este ensayo, no se reconoció que ninguno de los compuestos de la presente invención tuviera acción antibacteriana frente a diversas bacterias Gram negativas y bacterias Gram positivas. Por otro lado, la amoxicilina, la claritromicina y la gentamicina presentaban una intensa acción antibacteriana frente a diversas bacterias Gram negativas y bacterias Gram positivas. A partir de estas cuestiones, se demostró que los compuestos de la presente invención no ejercen influencia sobre las bacterias intestinales.

10

Ejemplo de Ensayo Farmacológico 5

15

Jerbos de Mongolia se infectaron experimentalmente con bacterias *Helicobacter pylori* y se ensayó la acción antiulcerosa y la acción de erradicación de bacterias *Helicobacter pylori* de los compuestos de la presente invención.

(Método)

20

Jerbos de Mongolia machos (de 30 a 40 g), cinco animales en cada grupo, se inocularon por vía oral con bacterias *Helicobacter pylori* (ATCC 43504) a $1,6 \times 10^7$ UFC/0,5 ml/ratón y se criaron durante una semana y, después, el fármaco se administró dos veces al día durante dos semanas. Después de eso, las ratas se criaron durante tres semanas y, después, las ratas se dejaron en ayunas durante 18 horas y se sometieron a una sección abdominal, seguida de autopsia. Se midió la gravedad de la úlcera gástrica, el número de bacterias *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica y el título de anticuerpos.

25

Los resultados se presentan en la Tabla 6 (Acción antiulcerosa y acción de erradicación de bacterias en ratones infectados con *H. pylori*).

30

[Tabla 6]

Acción antiulcerosa y acción de erradicación de bacterias en ratones infectados con <i>H. pylori</i>				
	Número de úlceras descubiertas	Índice de erradicación (%)	Número de bacterias (promedio) (log UFC)	Título de anticuerpos (promedio)
Grupo de control (0,5% CMC)	5/5	0	5,6	0,43
Ejemplo 1 30 mg/kg	0/5	100	<3	0,05
Ejemplo 1 10 mg/kg	0/5	100	<3	0,07
Ejemplo 2 30 mg/kg	0/5	100	<3	0,17
Ejemplo 3 30 mg/kg	0/5	100	<3	0,22
Ejemplo Comparativo 1 30 mg/kg	5/5	0	6,3	0,49
Ejemplo Comparativo 2 30 mg/kg	5/5	0	5,9	0,55
Omeprazol (OMZ) 10 mg/kg	5/5	0	6,0	0,52
Claritromicina (CAM) 30 mg/kg	4/5	20	5,2	0,35
Amoxicilina (AMPC) 10 mg/kg	4/5	20	5,0	0,40
OMZ + CAM + AMPC	0/5	100	<3	0,08
Ejemplo Comparativo 1: 2-[(4-isobutoxi-3-metilpiridin-2-il)metiltio]-1H-bencimidazol				
Ejemplo Comparativo 2: 2-[(4-isobutoxi-piridin-2-il)metiltio]-1H-bencimidazol				

En la Tabla 6, el compuesto del Ejemplo Comparativo 1 es 2-[(4-isobutoxi-3-metilpiridin-2-il)metiltio]-1H-bencimidazol y el compuesto del Ejemplo Comparativo 2 es 2-[(4-isobutoxi-piridin-2-il)metiltio]-1H-bencimidazol. Además, OMZ indica omeprazol, CAM indica claritromicina y AMPC indica amoxicilina.

Como es evidente a partir de los resultados descritos anteriormente, no se reconoció que el omeprazol, que es un inhibidor de la secreción de ácido gástrico, la claritromicina y la amoxicilina, que son agentes antibacterianos, y los compuestos de los Ejemplos Comparativos tuvieran una acción antiulcerosa y una acción de erradicación de bacterias en el modelo infectado con bacterias *Helicobacter pylori* cuando se usaban individualmente. Por otro lado, se reconoció claramente que la combinación triple (omeprazol, claritromicina y amoxicilina), que es un control activo, tenía una acción antiulcerosa y una acción de erradicación de bacterias *Helicobacter pylori*. A partir de esto, podía observarse que los compuestos de la presente invención tienen una eficacia comparable a la terapia de combinación triple que se aplica ampliamente clínicamente en la actualidad como una terapia de erradicación de bacterias *Helicobacter pylori*, incluso cuando se usan individualmente.

A partir de los resultados del presente experimento, los compuestos de la presente invención presentaban una acción antiulcerosa y una acción de erradicación de bacterias *Helicobacter pylori* que eran similares a las del control activo, cuando se usaban individualmente. En particular, el compuesto del Ejemplo 1 inhibía la generación de úlceras incluso a una cantidad de administración reducida de 10 mg/kg, y presentaba una intensa acción de erradicación de bacterias *Helicobacter pylori*. A partir de esto, se indicaba firmemente que el presente agente es clínicamente muy útil como agente de erradicación de bacterias *Helicobacter pylori*.

Ejemplo de Ensayo Farmacológico 6

Se ensayó la acción de inhibición de la secreción de ácido gástrico de los compuestos de la presente invención.

(Método)

Se usó un grupo de cinco animales de ratas SD macho (aproximadamente 200 g), y los medicamentos se

disolvieron respectivamente en CMC al 0,5% y se administraron todos en el duodeno, respectivamente a 30 mg/kg. Las ratas se dejaron en ayunas durante una noche desde el día antes de la administración de la sustancia de ensayo hasta el momento de la administración, y se realizó la ligación del píloro. Después de 4 horas, el estómago se extrajo bajo anestesia con éter y la cantidad de jugo gástrico y la acidez total se midieron de acuerdo con métodos convencionales.

Los resultados se presentan en la Tabla 7 (Acción de inhibición de la secreción de ácido gástrico de nuevos derivados de piridina (% promedio)).

[Tabla 7]

Acción de inhibición de la secreción de ácido gástrico de nuevos derivados de piridina (% promedio)				
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Fármaco de control
Cantidad de ácido gástrico	57	44	44	54
Acidez total	60	34	44	41
Cantidad de secreción de ácido gástrico	82	65	70	74
Fármaco de control: Cimetidina				

El fármaco de control en la Tabla 7 es cimetidina.

A partir de los resultados anteriores, los compuestos de la presente invención presentaban todos un efecto de inhibición de la secreción de ácido gástrico y la potencia era casi igual a la de la cimetidina.

Un resumen de los resultados del ensayo de estabilidad y de los Ejemplos de Ensayos Farmacológicos descritos anteriormente se presenta en la Tabla 8 siguiente (Resumen)

[Tabla 8]

Tabla 8. Resumen					
n	Número de átomos de carbono de R	Estabilidad en ácido (proporción residual a pH = 2; %)	Actividad anti-HP (CIM: µg/ml)	Erradicación de HP basada en el modelo de infección de jerbo de Mongolia	
				Cantidad de administración (mg)	Índice de erradicación (%)
0 (-S-)	5 (Ejemplo 1)	100	0,1	10	100
	6 (Ejemplo 2)	100	0,1	30	100
	7 (Ejemplo 3)	100	0,1	30	100
1 (S=O)	5 (Ejemplo de Referencia 6) (óxido del Ejemplo 1)	0	3,0	30	0
	6 (Ejemplo de Referencia 7) (óxido del Ejemplo 2)	0	3,0	30	0
	7 (Ejemplo de Referencia 8) (óxido del Ejemplo 3)	0	3,0	30	0
PPI	OMZ	0	128	30	0
	LAZ	0	16	30	0
	RAZ	0	8	30	0
Triple	OME + AMPC + CAM	-	-	10 + 10 + 30	100

OMZ: Omeprazol, LAZ: Lansoprazol, RAZ: Rabeprazol,

Tabla 8. Resumen					
n	Número de átomos de carbono de R	Estabilidad en ácido (proporción residual a pH = 2; %)	Actividad anti-HP (CIM: µg/ml)	Erradicación de HP basada en el modelo de infección de jerbo de Mongolia	
				Cantidad de administración (mg)	Índice de erradicación (%)
AMPC: Amoxicilina, CAM: Claritromicina					

En la Tabla 8, OMZ indica omeprazol, LAZ indica lansoprazol, RAZ indica rabeprazol, AMPC indica amoxicilina y CAM indica claritromicina.

- 5 Como se ha analizado en lo anterior, se descubrió que aunque las formas SO (compuestos en forma de sulfóxido) son muy inestables en ácido, las formas SH (compuestos en forma de tioéter) son estables en ácido, y que cuando el número de átomos de carbono de la cadena lineal para R es de 5, 6 ó 7, se presenta específicamente una actividad anti-bacterias *Helicobacter pylori* muy intensa. Además, estas tres clases de compuestos presentaban una acción de erradicación de bacterias *Helicobacter pylori* cuando se usaban como agente único, también en un modelo de infección *in vivo* que utilizaba jerbo de Mongolia. La potencia de la acción era igual o superior a la de la combinación triple de omeprazol + amoxicilina + claritromicina que se aplica ampliamente en todo el mundo como terapia para la erradicación de bacterias *Helicobacter pylori*. Además, se confirmó que los compuestos de la presente invención presentan una actividad antibacteriana específica contra bacterias *Helicobacter pylori*, presentan una acción antibacteriana incluso frente a las bacterias que son insensibles o resistentes a amoxicilina y claritromicina, y tienen una acción de inhibición de la secreción de ácido gástrico.

A continuación se describirán Ejemplos de Preparación usando el compuesto de la presente invención.

Ejemplo de Preparación 1: Preparación de comprimido

20

Compuesto 1 (compuesto producido en el Ejemplo 1)	50,0 mg
Manitol	20,3 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,5 mg
Celulosa cristalina	10,0 mg
Almidón de maíz	10,0 mg
Carboximetilcelulosa cálcica	5,0 mg
Talco	2,0 mg
Estearato de magnesio	0,2 mg

Se preparó una preparación de comprimido que pesaba 100 mg por comprimido a la proporción de mezcla descrita anteriormente, de acuerdo con un método de rutina.

Ejemplo de Preparación 2: Preparación de gránulos

25

Compuesto 2 (compuesto producido en el Ejemplo 2)	300 mg
Lactosa	540 mg
Almidón de maíz	100 mg
Hidroxipropilcelulosa	50 mg
Talco	10 mg

Se preparó una preparación de gránulos que pesaba 1000 mg por bolsa a la proporción de mezcla descrita anteriormente, de acuerdo con un método de rutina.

30

Ejemplo de Preparación 3: Preparación de cápsula

Compuesto 1	50 mg
Lactosa	15 mg
Almidón de maíz	25 mg

ES 2 390 611 T3

Celulosa microcristalina	5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg

Se preparó una preparación de cápsula que pesaba 96,5 mg por cápsula a la proporción de mezcla descrita anteriormente, de acuerdo con un método de rutina.

5 Ejemplo de Preparación 4: Preparación inyectable

Compuesto 1	100 mg
Cloruro de sodio	3,5 mg
Agua destilada para inyección (2 ml por ampolla)	Cantidad adecuada

Se preparó una preparación inyectable a la proporción de mezcla descrita anteriormente, de acuerdo con un método de rutina.

10

Ejemplo de Preparación 5: Preparación de jarabe

Compuesto 1	200 mg
Sacarosa purificada	6,0 g
Parahidroxibenzoato de etilo	5 mg
Parahidroxibenzoato de butilo	5 mg
Fragancia	Cantidad adecuada
Sustancia colorante	Cantidad adecuada
Agua purificada	Cantidad adecuada

Se preparó una preparación de jarabe a la proporción de mezcla descrita anteriormente, de acuerdo con un método de rutina.

15

Ejemplo de Preparación 6: Preparación de comprimido

Compuesto 1	50 mg
Famotidina	20 mg
Ciclodextrina	26 mg
Celulosa microcristalina	5 mg
Hidroxipropilcelulosa	5 mg
Talco	2 mg
Estearato de magnesio	2 mg

20 Se preparó una preparación de comprimido que pesaba 120 mg por comprimido a la proporción de mezcla descrita anteriormente, de acuerdo con un método de rutina.

Aplicabilidad Industrial

25 La presente invención es para proporcionar un compuesto que es estable frente a ácido, tiene una acción antibacteriana frente a bacterias *Helicobacter pylori*, presenta una acción antibacteriana suficiente cuando se usa como agente único, no afecta a las bacterias intestinales, tiene una acción antibacteriana incluso sobre las bacterias resistentes a agentes antibacterianos, y tiene una acción de inhibición de la secreción de ácido gástrico, y una composición farmacéutica que hace uso del compuesto y la invención es útil para la industria farmacéutica y similares, mientras que tiene una aplicabilidad industrial.

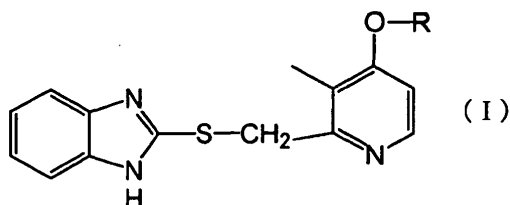
30

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de piridina representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

[Fórmula Química 5]



en la que R representa un grupo alquilo lineal que tiene de 4 a 8 átomos de carbono.

10 2. Un derivado de piridina o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R en la fórmula (I) es un grupo alquilo lineal que tiene de 5 a 7 átomos de carbono.

3. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de piridina de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad que implica a bacterias *Helicobacter pylori* y/o una enfermedad que implica la secreción de ácido gástrico.

20 5. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la enfermedad es gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia no ulcerosa, linfoma de TLAM gástrico, pólipo hiperplásico gástrico, cáncer del sistema digestivo o pancreatitis como resultado de una hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, una enfermedad inflamatoria del intestino causada por *Helicobacter pylori* o cáncer gástrico después de la resección endoscópica de un cáncer gástrico incipiente.

25

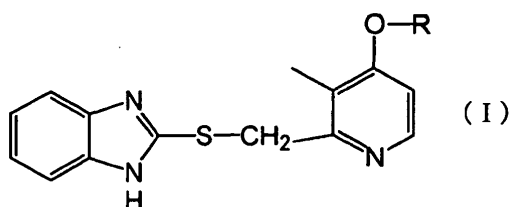
6. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, en la que la composición comprende además otro inhibidor de la secreción de ácido gástrico y/o agente antibacteriano como ingrediente activo.

30 7. Un derivado de piridina de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad que implica a bacterias *Helicobacter pylori* y/o una enfermedad que implica la secreción de ácido gástrico.

35 8. Un derivado de piridina o sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad es gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia no ulcerosa, linfoma de TLAM gástrico, pólipo hiperplásico gástrico, cáncer del sistema digestivo o pancreatitis como resultado de una hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, una enfermedad inflamatoria del intestino causada por *Helicobacter pylori* o cáncer gástrico después de la resección endoscópica de un cáncer gástrico incipiente.

40 9. Un método para producir un derivado de piridina representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

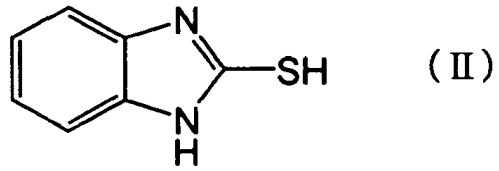
[Fórmula Química 8]



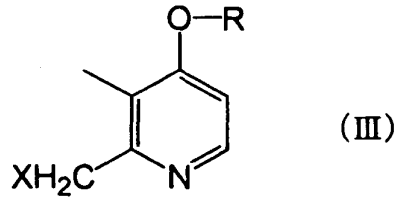
45 en la que R representa un grupo alquilo lineal que tiene de 4 a 8 átomos de carbono,

comprendiendo el método hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III):

[Fórmula Química 6]



[Fórmula Química 7]

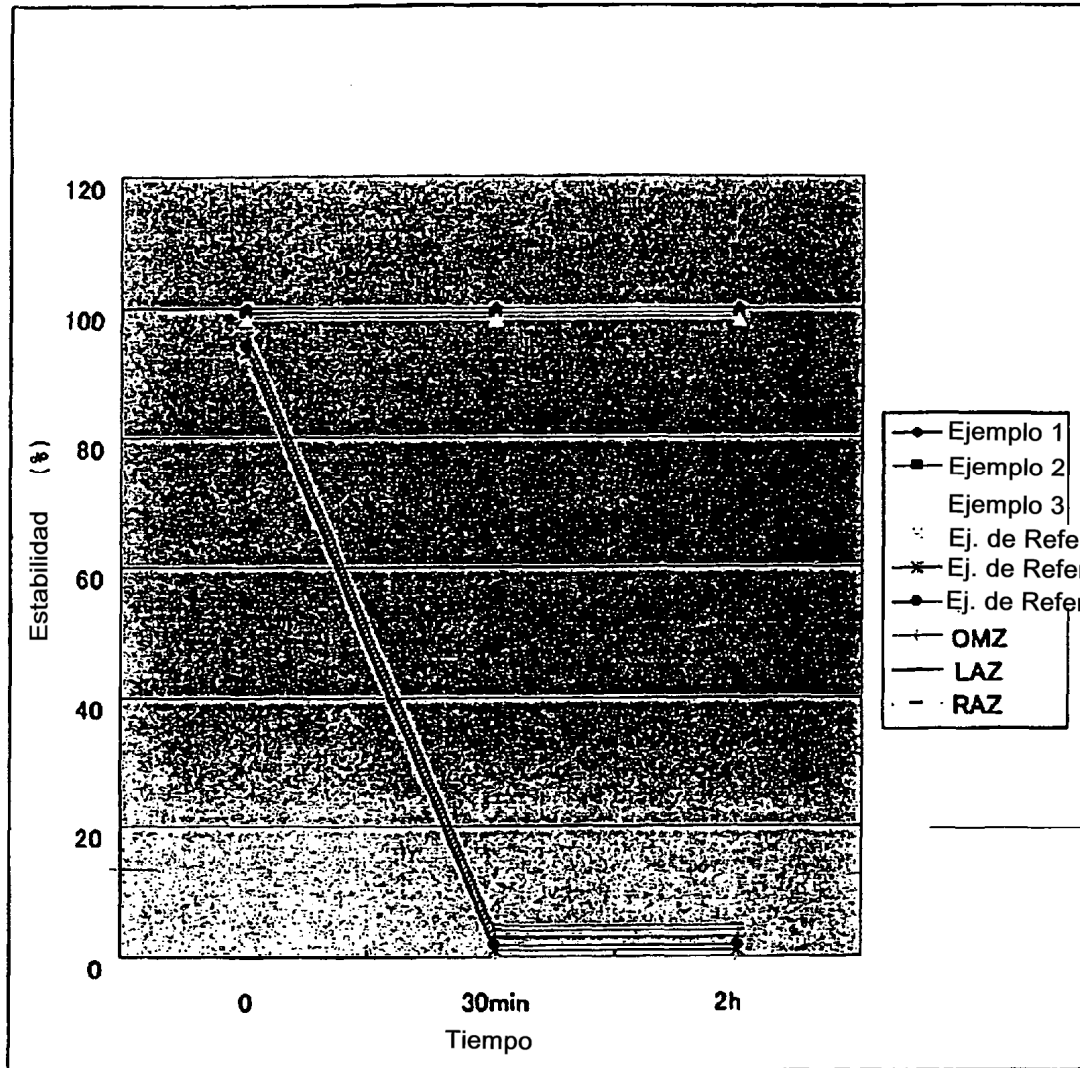


5

en la que R representa un grupo alquilo lineal que tiene de 4 a 8 átomos de carbono; y X representa un átomo de halógeno.

10

[Fig. 1]



[Fig. 2]

