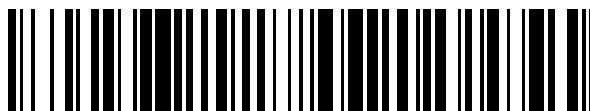


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 410 812**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2003 E 03754116 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 1553929**

54 Título: **Preparación de liberación controlada**

30 Prioridad:

**16.10.2002 JP 2002301876**

**12.03.2003 JP 2003066336**

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

**03.07.2013**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.0%)**

**1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU  
OSAKA 540-08645, JP**

72 Inventor/es:

**AKIYAMA, YOHKO;  
KURASAWA, TAKASHI;  
BANDO, HIROTO y  
NAGAHARA, NAOKI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 410 812 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Preparación de liberación controlada.

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una preparación de liberación controlada, en particular a una cápsula que comprende un comprimido, un gránulo o un gránulo fino en donde la liberación del ingrediente activo es controlada, y a un polímero formador de gel que demora la velocidad de migración en el tubo digestivo.

**Antecedentes de la técnica**

10 Una formulación oral es una forma farmacéutica que se usa más frecuentemente entre los agentes farmacéuticos. En estos años, se han creado muchas preparaciones para administración oral en las que la eficacia de su fármaco es sostenida con la administración de una o dos veces al día con el fin de mejorar la calidad de vida. El compuesto que tiene una cinética de eficacia del fármaco sostenida con la administración de una o dos veces al día intenta sintetizarse en la etapa sintética del compuesto propiamente dicho, mientras que se hacen bastantes intentos de modificar la cinética diseñando preparaciones de liberación controlada inventando una formulación. Al igual que con la forma farmacéutica de preparación de liberación controlada oral se desarrollan y aplican diversos sistemas de liberación controlada tales como un control de liberación por una capa de recubrimiento de control de la liberación o un control de difusión del compuesto por una matriz, un control de liberación del compuesto, por erosión de matriz (material base), un control de liberación dependiente del pH del compuesto y un control de liberación dependiente de la sustentabilidad se hace posible combinando el sistema de control de la liberación anteriormente mencionado con un control de la velocidad de migración en el tubo digestivo.

15 La preparación que contiene el medicamento que tiene una propiedad ácida-lábil como un ingrediente activo tal como un compuesto de bencimidazol que tiene una acción de inhibidor de la bomba de protones (en lo sucesivo a veces PPI) debe tener recubrimiento entérico. Es decir, se necesita una composición que contenga un compuesto de bencimidazol que tenga una acción inhibidora de la bomba de protones para desintegrarse rápidamente en el intestino delgado, de modo que se prefiere formular la composición en un gránulo o gránulo fino que tenga un área de superficie más amplia que un comprimido y sea fácil de desintegrarse o disolverse rápidamente. En el caso de un comprimido, es conveniente reducir el tamaño del comprimido (por ejemplo, véase el documento JP-A 62-277322).

20 Después de la administración oral, el comprimido, gránulo o gránulo fino migra a través del tubo digestivo liberando un ingrediente activo hacia el estómago, el duodeno, yeyuno, íleon y colon secuencialmente. Mientras tanto, el ingrediente activo es absorbido en cada sitio de absorción. Una preparación de liberación controlada está diseñada para controlar la absorción, demorando de alguna manera la liberación del ingrediente activo. Se considera que otra extensión de sustentabilidad se torna posible combinando un sistema de liberación controlada con una función para controlar la velocidad de migración en el tubo digestivo, tal como capacidad de adhesión, capacidad de flotación, etc. Estas técnicas anteriores se describen en los documentos WO 01/89483, JP-A 2001-526213, USP 6.274.173, USP 6.093.734, USP 4.045.563, USP 4. 686.230, USP 4.873.337, USP 4.965.269, USP 5.021.433 y similares.

25 El documento US 6391342 B1 se refiere a una formulación farmacéutica formada por una técnica de recubrimiento con fusión, en donde se utiliza un ácido graso o similar en lugar de agua o un disolvente orgánico, que puede afectar adversamente la estabilidad de un bencimidazol.

30 El documento EP 0247983 A se refiere a una formulación de omeprazol estable y resistente al ácido que tiene un recubrimiento entérico que se disuelve rápidamente en un intervalo de pH neutro.

El documento WO 03/061584 A se refiere a una formulación de una combinación de un inhibidor de la bomba de protones (PPI) y un agente tampón.

El documento DE 19801811 A se refiere a una formulación de microcápsula recubierta entérica que comprende una disolución o suspensión PPI.

35 El documento WO 02/26210 A se refiere a una formulación de cápsula recubierta que comprende un núcleo de PPI entérico recubierto y comprimido.

El documento US 2002/076435 A1 se refiere a una cápsula en la que la capa exterior de la cápsula se recubre con un recubrimiento entérico después de sellar los contenidos de la cápsula.

40 El documento US 5814338 A se refiere a mejorar la estabilidad de los contenidos de una cápsula rellena usando una cápsula cuyas capas externas e internas están recubiertas.

El documento WO 98/50019 A se refiere a una cápsula cuya cubierta tiene una barrera separada entre un comprimido de núcleo y un recubrimiento entérico exterior, en donde el recubrimiento entérico está dispuesto en la cápsula.

- 5 El documento US 6159499 A se refiere a una formulación en la que la estabilización de un fármaco PPI se logra sin un reaccionante alcalino. No obstante, es silencioso sobre la solubilidad del pH del recubrimiento entérico, y los Ejemplos se refieren todos a formulaciones recubiertas con un polímero entérico convencional (Eudragit L30D-55), que se disuelve a pH 5,5.

El documento US 5817338 A se refiere a un comprimido obtenido comprimiendo una pluralidad de gránulos recubiertos entéricos de un material sensible a ácido, previniendo la pérdida de las propiedades de los gránulos.

- 10 El documento US 6077541 A se refiere a una formulación entérica obtenida preparando una mezcla de esferas de una mezcla de omeprazol y un agente alcalino, que no requiere una capa intermedia.

El documento US 6306435 B1 se refiere a una cápsula rellena con un ingrediente médicamente activo y una matriz oleosa, en donde se provee un recubrimiento entérico en la cápsula.

- 15 El documento US 5840737 A se refiere a una composición farmacéutica en la forma de una disolución o una suspensión.

## Descripción de la invención

### (Objeto de la invención)

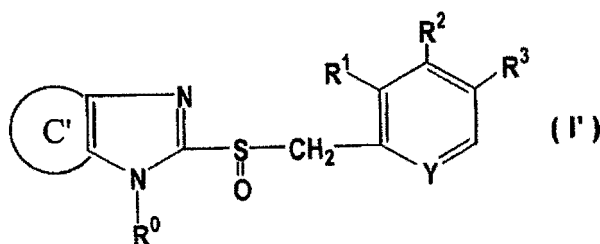
- 20 Un objeto de la presente invención es dar a conocer una preparación de liberación controlada en la que la liberación del ingrediente activo del fármaco es controlada, que libera un ingrediente activo por un periodo de tiempo extendido en donde permanece o migra lentamente en el tubo digestivo.

### (Compendio de la invención)

Es decir, la presente invención da a conocer:

(1) Una cápsula que comprende

- 25 (i).un comprimido, un gránulo o un gránulo fino en el que la liberación del ingrediente activo es controlada; donde dicho comprimido, gránulo o gránulo fino comprende una partícula del núcleo que contiene un compuesto de imidazol representado por la fórmula (I):



- 30 en la que el anillo C' es (1) un anillo benceno que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o un grupo carbamoilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o grupo carbamoilo; un grupo arilo C<sub>6-14</sub>; un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>; un grupo carboxi; un grupo acilo seleccionado entre formilo, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, N,N-di-alquil C<sub>1-6</sub> carbamoilo, alquilsulfino C<sub>1-7</sub> y alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>; un grupo aciloxi  
 35 seleccionado entre un grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxicarboniloxi C<sub>1-6</sub>, grupo carbamoiloxi, grupo alquilcarbamoiloxi C<sub>1-6</sub>, grupo alquilsulfinoiloxi C<sub>1-7</sub> y grupo alquilsulfinoiloxi C<sub>1-7</sub>; y un grupo heterocíclico seleccionado entre el grupo 2 o 3-tienilo, grupo 2, 3 o 4-piridilo, grupo 2 o 3-furilo, grupo 1, 2 o 3-pirrolilo, grupo 2, 3, 4, 5 u 8-quinolilo, grupo 1, 3, 4 o 5-isoquinolilo y grupo 1, 2 o 3-indolilo, o (2) un anillo piridina que opcionalmente tiene 1 a 4  
 40 sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo nitro; un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o un grupo carbamoilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o grupo carbamoilo; un grupo arilo C<sub>6-14</sub>; un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>; un grupo carboxi; un grupo acilo seleccionado entre formilo, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo

5 C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, N,N-di-alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-7</sub> y alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>; un grupo aciloxi seleccionado entre grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxycarboniloxi C<sub>1-6</sub>, grupo carbamoiloxi, grupo alquilcarbamoiloxi C<sub>1-6</sub>, grupo alquilsulfiniloxi C<sub>1-7</sub> y grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1-7</sub>; y un grupo heterocíclico seleccionado entre grupo 2 o 3-tienilo, grupo 2, 3 o 4-piridilo, grupo 2 o 3-furilo, grupo 1, 2 o 3-pirrolilo, grupo 2, 3, 4, 5 u 8-quinolilo, grupo 1, 3, 4 o 5-isoquinolilo y grupo 1, 2 o 3-indolilo,

10 R<sup>0</sup> es un átomo de hidrógeno; un grupo aralquilo C<sub>7.16</sub> opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub> o un grupo carbamoilo seleccionado entre formilo, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, N,N- di-alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-7</sub> alquilsulfinilo y alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>; o grupo aciloxi seleccionado entre grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxycarboniloxi C<sub>1-6</sub>, grupo carbamoiloxi, grupo alquilcarbamoiloxi C<sub>1-6</sub>, grupo alquilsulfiniloxi C<sub>1-7</sub> y grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1-7</sub>,

15 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub> o un grupo carbamoilo; un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> o un grupo carbamoilo; o un grupo amino, un grupo mono-alquilamino C<sub>1-6</sub>, un grupo mono-arilamino C<sub>6-14</sub>, un grupo di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, o un grupo di-arilamino C<sub>6-14</sub>, y

Y representa un átomo de nitrógeno o CH; o su sal o su isómero ópticamente activo como ingrediente activo, y

20 una capa de recubrimiento de liberación controlada soluble dependiente del pH que comprende una mezcla de dos o más clases de sustancias poliméricas que tienen diferentes propiedades de liberación seleccionadas del grupo que consiste en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, carboximetilcelulosa, copolímero de metilmetacrilato-ácido metacrílico, copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metilacrilato-metil metacrilato, hidroxipropil celulosa acetato succinato, ftalato de polivinilacetato y goma laca, dicha sustancia polimérica es soluble en el intervalo de pH de 6,0 a 7,5, y

25 (ii) un comprimido, gránulo o gránulo fino que comprende una partícula del núcleo que contiene un ingrediente activo y un recubrimiento entérico que se disuelve, liberando así un ingrediente activo en el intervalo de pH de no menos de 5,0, no más de 6,0;

(2) La cápsula de acuerdo con lo mencionado antes en (1), en donde la capa de recubrimiento de liberación controlada soluble dependiente del pH se forma en una capa intermedia que se forma en la partícula del núcleo que contiene el ingrediente activo;

30 (3) La cápsula de acuerdo con lo mencionado antes en (1) o (2), en donde el ingrediente activo es lansoprazol;

La cápsula de acuerdo con lo mencionado antes en (1) o (2), en donde el ingrediente activo es un isómero R ópticamente activo de lansoprazol;

(5) La cápsula de acuerdo con lo mencionado antes en (1) o (2), en donde el ingrediente activo es un isómero R ópticamente activo de lansoprazol;

35 (6) La cápsula de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (5) anteriormente mencionados, en donde la partícula del núcleo que contiene el ingrediente activo contiene una sal inorgánica básica como estabilizador;

40 (7) La cápsula de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (6) anteriormente mencionados, en donde la capa de recubrimiento de liberación controlada soluble dependiente del pH del comprimido, gránulo o gránulo fino en donde se controla la liberación del ingrediente activo es una capa soluble en el intervalo de pH de no menos de 6,5, no más de 7,0;

(8) La cápsula de acuerdo con lo mencionado antes en (7), en donde la capa de recubrimiento de liberación controlada soluble dependiente del pH contiene una mezcla de dos o más clases de copolímeros de metil metacrilato-ácido metacrílico que tienen diferentes propiedades de liberación; y

45 (9) La cápsula de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (8) anteriormente mencionados, que además contiene un polímero formador de gel.

#### **(Descripción detallada de la invención)**

50 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un comprimido, gránulo o gránulo fino en donde la liberación de los ingredientes activos es controlada, o a una composición farmacéutica que contiene el comprimido, gránulo o gránulo fino y un polímero formador de gel que demora la velocidad de migración del tubo digestivo. La composición farmacéutica de la presente invención es una cápsula. Se ha aclarado que la persistencia

de concentraciones en sangre después de la administración oral es notablemente prolongada por estas combinaciones.

- 5 El control de la liberación del ingrediente activo en "un comprimido, gránulo o gránulo fino en donde la liberación del ingrediente activo es controlada" de la presente invención se lleva a cabo recubriendo el ingrediente activo en un comprimido, gránulo o gránulo fino con una capa que controla la liberación del ingrediente activo, o dispersando el ingrediente activo en matrices de liberación controlada. Además, el "comprimido, gránulo o gránulo fino en el que la liberación del ingrediente activo es controlada" de la presente invención incluye también un comprimido, gránulo o gránulo fino recubierto con un recubrimiento entérico usual que se disuelve a un pH de aproximadamente 5,5, y comprimidos que contienen estos gránulos o gránulos finos.
- 10 Por otra parte, cuando se menciona la "capa de recubrimiento de liberación controlada" en la presente memoria, se indica una capa de recubrimiento que tiene una función de demorar o extender más la liberación del ingrediente activo, tal como una capa soluble dependiente del pH que se disuelve en una región de pH mayor que un recubrimiento entérico usual que se disuelve a un pH de aproximadamente 5,5, y una capa de difusión controlada cuya capa propiamente dicha no se disuelve y que libera un ingrediente activo a través de poros que se forman en la
- 15 capa. No incluye una capa de recubrimiento entérico usual que se disuelve a un pH de aproximadamente 5,5, se disuelve rápidamente en el jugo intestinal y libera un ingrediente activo. A su vez, el pH mencionado aquí significa un pH de la disolución McIlvaine o la disolución Clark-Lubs. En lo sucesivo, el pH de una capa soluble dependiente del pH significa el pH de estas disoluciones.
- 20 La capa de recubrimiento de la "capa de recubrimiento de liberación controlada" incluye capas de recubrimiento en una forma de película y aquellas que tienen espesores mayores. Además, la capa de recubrimiento incluye no solamente una capa de recubrimiento que recubre completamente el núcleo o la capa interior, sino también las capas de recubrimiento en las que no está cubierta una parte del núcleo o la capa interior, sino que la mayoría del núcleo o la capa interior está recubierta (capa de recubrimiento que cubre por lo menos 80% o más de la superficie del núcleo o la capa interior, y preferiblemente que cubre toda la superficie).
- 25 La absorción desde el tubo digestivo del ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención se controla con dos clases de sistemas que utilizan (1) un control de liberación del ingrediente activo mediante un comprimido, gránulo o gránulo fino de liberación controlada, y (2) la prolongación retentiva en el tubo digestivo de un comprimido, gránulo o gránulo fino mediante un polímero formador de gel, o sus combinaciones. Entre la composición farmacéutica de la presente invención, la composición que contiene un polímero formador de gel forma
- 30 geles adhesivos que absorben agua mediante el polímero formador de gel en el tubo digestivo cuando se administra oralmente, y el comprimido, gránulo o gránulo fino es retenido en la superficie de los geles o en los geles para migrar gradualmente a través del tubo digestivo. La liberación del ingrediente activo es mientras tanto controlada, el ingrediente activo es liberado continuamente o en un modo pulsátil desde el comprimido, gránulo o gránulo fino por un sistema controlado, y como consecuencia, se obtienen absorción prolongada y eficacia del fármaco.
- 35 El sistema anteriormente mencionado, que permite la persistencia de niveles terapéuticos eficaces, controlando la liberación durante un largo periodo, tiene las ventajas de eficacia terapéutica en una baja dosis y de reducción de efectos colaterales causados por la elevación inicial de la concentración sanguínea y similares, como también de reducción de los tiempos de administración.
- 40 El polímero formador de gel puede ser un polímero que forma rápidamente geles altamente viscosos entrando en contacto con agua y que prolonga el tiempo de retención en el tubo digestivo. Dicho polímero formador de gel es preferiblemente un polímero que tiene una viscosidad de aproximadamente 3000 mPa\*s o más, para una disolución acuosa al 5% a 25°C. A su vez, el polímero formador de gel es preferiblemente un polímero que usualmente tiene un peso molecular de aproximadamente 400000 a 10000000 en general. Como el polímero formador de gel, se prefiere un polímero en polvo, granular o granular fino para producir las formulaciones. El polímero formador de gel incluye
- 45 un óxido de polietileno (PEO, por ejemplo, Polyox WSR 303 (peso molecular: 7000000), Polyox WSR Coagulant (peso molecular: 5000000), Polyox WSR 301 (peso molecular: 4000000), Polyox WSR N-60K (peso molecular: 2000000) y Polyox WSR 205 (peso molecular: 600000); fabricados por Dow Chemical Co., Ltd.), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000 y Metlose 90SH30000; fabricadas por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMC- Na, Sanlose F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC, por ejemplo, HPC-H, fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímero de carboxivinilo (HIVISWAKO (R) 103, 104 y 105 fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.; CARBOPOL 943 fabricado por Goodrich Co., Ltd.), quitosán, alginato sódico, pectina y similares. Se pueden usar solos o como mezcla de por lo menos 2 o más polvos mezclando en una proporción apropiada. En particular, se prefiere el uso de PEO, HPMC, HPC, CMC-Na, polímero de carboxivinilo y similares como el polímero formador de gel.
- 50 Una forma preferida de comprimido, gránulo o gránulo fino en la que la liberación del ingrediente activo es controlada incluye un comprimido, gránulo o gránulo fino en el que una partícula del núcleo que contiene por lo menos un ingrediente activo está recubierta con una capa de recubrimiento de control de la liberación y un

comprimido que contiene estos gránulos o gránulos finos. Con el fin de preparar dicho comprimido, gránulo o gránulo fino que posee un núcleo, como una partícula del núcleo puede usarse el comprimido, gránulo o gránulo fino en el que el ingrediente activo se recubre sobre un núcleo que es un vehículo inactivo tal como NONPAREIL (NONPAREIL-101 (diámetro de partícula: 850- 710, 710-500 y 500-355), NONPAREIL-103 (diámetro de partícula: 850-710, 710-500 y 500-355), NONPAREIL-105 (diámetro de partícula: 710-500, 500-355 y 300-180); fabricados por Freund Industrial Co., Ltd.) y Celphere (CP-507 (diámetro de partícula: 500-710) y CP-305 (diámetro de partícula: 300-500); fabricados por Asahi Kasei Corporation); o el comprimido preparado usando estos gránulos o gránulos finos; o la partícula obtenida por granulación usando un ingrediente activo y un excipiente generalmente utilizado para formulación. Por ejemplo, pueden producirse por el método descrito en el documento JP-A 63-301816. Por ejemplo, cuando una partícula del núcleo se prepara recubriendo un ingrediente activo sobre un núcleo de un vehículo inactivo, las partículas del núcleo que contienen un ingrediente activo pueden producirse por granulación húmeda, usando, por ejemplo, un granulador de lecho fluido centrífugo (CF-mini, CF-360, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) o un granulador de recubrimiento fluidizado centrífugo (POWREX MP-10) o similar. Asimismo, el recubrimiento puede llevarse a cabo rellenando de polvo un ingrediente activo mientras se añade una disolución que contiene un aglutinante y similar sobre el núcleo de un vehículo inactivo por pulverización y similar. Los aparatos de producción no están limitados y, por ejemplo, es preferible para el último recubrimiento mencionado, producirlo usando un granulador de lecho fluido centrífugo y similares. Un ingrediente activo puede ser recubierto en dos etapas, llevando a cabo el recubrimiento con el uso de los dos aparatos anteriormente mencionados combinados. Si no se utiliza un núcleo de vehículo inactivo, una partícula del núcleo puede producirse granulando excipientes tales como lactosa, azúcar blanca, manitol, almidón de maíz y celulosa cristalina, y un ingrediente activo, usando aglutinantes tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico, Macrogol, Pullronic F68, goma arábiga, gelatina y almidón, si es necesario añadiendo disgregantes tales como carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmetilcelulosa sódica (Ac-Di-Sol, fabricada por FMC International Co., Ltd.), polivinilpirrolidona e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, con un granulador en agitación, un granulador de extrusión en húmedo, un granulador de lecho fluidizado y similares.

Las partículas que tienen los tamaños deseados pueden obtenerse tamizando los gránulos o gránulos finos obtenidos. La partícula del núcleo puede prepararse por granulación en seco con un compactador de rodillo y similar. Se utilizan partículas que tienen un tamaño de partícula de 50 µm a 5 mm, preferiblemente 100 µm a 3 mm y más preferiblemente 100 µm a 2 mm.

La partícula del núcleo que contiene el ingrediente activo así obtenido puede además recubrirse para proveer una capa de recubrimiento intermedia, y la partícula puede usarse como partícula del núcleo. Es preferible, desde el punto de vista de mejorar la estabilidad de los fármacos, que se provea la capa de recubrimiento intermedia para interceptar el contacto directo de la partícula del núcleo que contiene el ingrediente activo con la capa de recubrimiento de liberación controlada cuando el ingrediente activo es un fármaco inestable contra un ácido, tal como PPI y similares, etc. La capa de recubrimiento intermedia puede formarse mediante una pluralidad de capas.

Los materiales de recubrimiento para la capa de recubrimiento intermedia incluyen aquellos obtenidos combinando apropiadamente materiales poliméricos tales como hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, TC-5 y similares), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, metilcelulosa e hidroxietilmetilcelulosa con sacáridos tales como sacarosa [sacarosa purificada ((azúcar en polvo) pulverizada, no pulverizada), y similares], almidón, sacáridos tales como almidón de maíz, lactosa, alcohol azucarado (D-manitol, eritritol y similares). Los excipientes (por ejemplo, agentes de enmascaramiento (óxido de titanio y similares) y agentes antiestática (óxido de titanio, talco y similares) pueden añadirse adecuadamente a la capa de recubrimiento intermedio para las preparaciones mencionadas a continuación, si es necesario.

La cantidad de recubrimiento de la capa de recubrimiento intermedia es por lo general aproximadamente 0,02 parte en peso a aproximadamente 1,5 partes en peso en base a 1 parte en peso de gránulos que contienen un ingrediente activo, y preferiblemente aproximadamente 0,05 parte en peso a aproximadamente 1 parte en peso. El recubrimiento puede llevarse a cabo por métodos convencionales. Por ejemplo, preferiblemente, los componentes de la capa de recubrimiento intermedia se diluyen con agua purificada y se pulverizan para recubrir en forma líquida. Luego, es preferible realizar el recubrimiento mientras se pulveriza un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa.

Como el comprimido, gránulo o gránulo fino de liberación controlada contenido en la composición farmacéutica de la presente invención, es preferible recubrir la partícula del núcleo anteriormente mencionada con un material de recubrimiento que se disuelva/eluya dependiente del pH para controlar la liberación, y preparar un comprimido, gránulo o gránulo fino que tenga una capa de recubrimiento de control de la liberación, o un comprimido que contenga estos gránulos o gránulos finos de liberación controlada. En la presente memoria, "dependiente del pH" significa que el material de recubrimiento se disuelve/eluye bajo circunstancias de más de un valor de pH determinado para liberar un ingrediente activo. Un recubrimiento entérico usual se eluye a un pH de aproximadamente 5,5 para iniciar la liberación del fármaco, mientras que el material de recubrimiento de la presente invención es preferiblemente una sustancia que se disuelve a un pH mayor (preferiblemente un pH de 6,0 o más y

de 7,5 o menos, y más preferiblemente un pH de 6,5 o más y debajo de 7,2) y controla más favorablemente la liberación del fármaco en el estómago.

5 Como material de recubrimiento para controlar la liberación dependiente del pH del ingrediente activo médico, se emplean polímeros tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP-55, HP-50 fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), celulosa acetato ftalato, carboximetilcelulosa (CMEC fabricada por Freund Industrial Co., Ltd.), copolímero de metilmetacrilato/ácido metacrílico (Eudragit L100 (copolímero de ácido metacrílico L) o Eudragit S100 (copolímero de ácido metacrílico S); fabricados por Rohm Co.), copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo (Eudragit L100-55 (copolímero de ácido metacrílico seco LD) o Eudragit L30D-55 (copolímero de ácido metacrílico LD); fabricados por Rohm Co.), copolímero de ácido metacrílico-metilacrilato-metilmetacrilato (Eudragit FS30D fabricado por Rohm Co.), hidroxipropil celulosa acetato succinato (HPMCAS fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), ftalato de polivinilacetato y goma laca. El comprimido, gránulo o gránulo fino puede consistir en aquellos que tienen dos o más clases de capas de recubrimiento para control de liberación con diferentes propiedades de liberación del ingrediente activo. El polímero como el material de recubrimiento previamente mencionado puede usarse solo o pueden usarse por lo menos 2 o más clases de polímeros combinadas para recubrir, o por lo menos 2 o más clases de los polímeros pueden recubrirse secuencialmente para preparar múltiples capas. Es conveniente que el material de recubrimiento se use solo o, si es necesario, combinado de modo que el polímero se disuelva preferiblemente a un pH de 6,0 o más, más preferiblemente a un pH de 6,5 o más, e incluso más preferiblemente a un pH de 6,75 o más. A su vez, más preferiblemente, un polímero soluble a un pH de 6,0 o más y un polímero soluble a un pH de 7,0 o más se usan combinados, y además convenientemente, un polímero soluble a un pH de 6,0 o más y un polímero soluble a un pH de 7,0 o más se usan combinados en una relación de 1:0,5 a 1:5.

Asimismo, se pueden emplear estabilizadores tales como polietilenglicol, dibutilsebacato, dietilftalato, triacetina y trietil citrato y similares para recubrimiento, si es necesario. La cantidad de material de recubrimiento es 5% a 200% en base a la partícula del núcleo, preferiblemente 20% a 100% y más preferiblemente 30% a 60%. La velocidad de elución del ingrediente activo del comprimido, gránulo o gránulo fino de control de liberación del ingrediente activo así obtenido es convenientemente 10% o menos durante 5 horas en una disolución de pH 6,0, y 5% o menos durante una hora y 60% o más durante 8 horas en una disolución de pH 6,8.

El comprimido, gránulo o gránulo fino de liberación controlada (en lo sucesivo a veces denominado simplemente gránulo de liberación controlada) puede ser un comprimido, gránulo o gránulo fino en el que un material que se torna viscoso por el contacto con el agua, tal como óxido de polietileno (PEO, por ejemplo, Polyox WSR 303 (peso molecular: 7000000), Polyox WSR Coagulant (peso molecular: 5000000), Polyox WSR 301 (peso molecular: 4000000), Polyox WSR N-60K (peso molecular: 2000000) y Polyox WSR 205 (peso molecular: 600000); fabricados por Dow Chemical Co., Ltd.), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000; fabricadas por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC, por ejemplo, HPC-H fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímero de carboxivinilo (HIVISWAKO (R) 103, 104, 105; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.; CARBOPOL 943 fabricado por Goodrich Co., Ltd.), quitosán, alginato sódico y pectina, se recubre sobre el comprimido, gránulo o gránulo fino de control de liberación del ingrediente activo así obtenido.

El gránulo de liberación controlada puede estar en una forma en que la partícula del núcleo, que contiene un ingrediente activo esté recubierta con una capa controladora de difusión que tenga una acción de controlar la liberación del ingrediente activo por difusión. Los materiales para esta capa de control de difusión incluyen copolímero de etilacrilato-cloruro de metilmetacrilato-trimetilamonio metacrilato (Eudragit RS (copolímero de aminoalquilmetacrilato RS) o Eudragit RL (copolímero de aminoalquilmetacrilato RL); fabricados por Rohm Co.), copolímero de metilmetacrilato-etilacrilato (Eudragit NE30D fabricado por Rohm Co.), etilcelulosa y similares. Además, estos materiales para la capa pueden mezclarse en una relación apropiada, y pueden usarse mezclando con sustancias hidrófobas formadoras de poros tales como HPMC, HPC, polímero de carboxivinilo, polietilenglicol 6000, lactosa, manitol y ácido orgánico en una relación fija.

A su vez, con el fin de preparar el comprimido, gránulo o gránulo fino en el que se controla el inicio de la liberación del ingrediente activo después de un tiempo de latencia fijo, se provee una capa de disgregante entre la partícula del núcleo que contiene un ingrediente activo y la capa de recubrimiento de control de liberación, recubriendo una sustancia de expansión tal como un disgregante antes de recubrir la capa de control de difusión anteriormente mencionada. Por ejemplo, preferiblemente, una sustancia de expansión tal como croscarmelosa sódica (Ac-Di- Sol, fabricada por FMC International Co.), carmelosa sódica (ECG 505, fabricada por Gotoku Chemicals Co.), CROSOVIDONA (ISP Inc.) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) se recubre primariamente en una partícula del núcleo, y luego la partícula recubierta resultante se cubre secundariamente con una capa de control de difusión que se prepara mezclando en una relación fija una o más clases de polímeros seleccionados entre copolímero de etilacrilato-metilmetacrilato-cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato (Eudragit RS o Eudragit RL; fabricados por Rohm Co.), copolímero de metilmetacrilato-etilacrilato (Eudragit NE30D fabricado por Rohm Co.), etilcelulosa y similares; con sustancias hidrófilas formadoras de poros tales como HPMC, HPC, polímero de carboxivinilo, polietilenglicol 6000, lactosa, manitol y un ácido

orgánico. El material de recubrimiento secundario puede consistir en polímeros entéricos que liberan un ingrediente activo dependiente del pH, tal como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP-55, HP-50; fabricados por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), celulosa acetato ftalato, carboximetilcelulosa (CMC; fabricada por Freund Industrial Co., Ltd.), copolímero de metilmetacrilato-ácido metacrílico (Eudragit L100 (copolímero de ácido metacrílico L) o Eudragit S100 (copolímero de ácido metacrílico S); fabricado por Rohm Co.), copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato (Eudragit L100-55 (copolímero de ácido metacrílico seco LD) o Eudragit L30D-55 - (copolímero de ácido metacrílico LD); fabricado por Rohm Co.), copolímero de ácido metacrílico-metilacrilato-metilmetacrilato (Eudragit FS30D; fabricado por Rohm Co.), hidroxipropilcelulosa acetato succinato (HPMCAS; fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), acetato de polivinilo y goma laca. La cantidad de material de recubrimiento es 1% a 200% en base a la partícula del núcleo, preferiblemente 20% a 100% y más preferiblemente 30% a 60%.

Los plastificantes tales como polietilenglicol, dibutil sebacato, dietilftalato, triacetina y trietilcitrate, los estabilizadores y similares pueden usarse para recubrimiento, si es necesario. El comprimido, gránulo o gránulo fino de liberación controlada puede ser un comprimido, gránulo o gránulo fino en el que un material que se torna viscoso por contacto con el agua, tal como óxido de polietileno (PEO, por ejemplo, Polyox WSR 303 (peso molecular: 7000000), Polyox WSR Coagulant (peso molecular: 5000000), Polyox WSR 301 (peso molecular: 4000000), Polyox WSR N-60K (peso molecular: 2000000) y Polyox WSR 205 (peso molecular: 600000); fabricado por Dow Chemical Co., Ltd.), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000; fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC, por ejemplo, HPC-H fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímero de carboxivinilo (HIVISWAKO (R) 103, 104, 105; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.; CARBOPOL 943 fabricado por Goodrich Co., Ltd.), quitosán, alginato sódico y pectina, se recubre sobre el comprimido, gránulo o gránulo fino de control de liberación del ingrediente activo así obtenido.

En el comprimido, gránulo o gránulo fino que tiene 2 o más clases de capas de recubrimiento de control de liberación que tienen distintas propiedades de liberación del ingrediente activo, una capa que contiene un ingrediente activo puede disponerse entre dichas capas de recubrimiento para control de la liberación. Una forma de esta estructura de múltiples capas que contienen un ingrediente activo entre las capas de recubrimiento de control de liberación incluye un comprimido, gránulo o gránulo fino preparado recubriendo un ingrediente activo en el comprimido, gránulo o gránulo fino donde la liberación del ingrediente activo es controlada por la capa de recubrimiento de control de la liberación de la presente invención, seguida por otro recubrimiento con la capa de recubrimiento de control de liberación de la presente invención.

Otra forma de comprimido, gránulo o gránulo fino en la que la liberación de por lo menos uno de los ingredientes activos es controlada puede ser un comprimido, gránulo o gránulo fino en el que los ingredientes activos se dispersan en una matriz de control de la liberación. Este comprimido, gránulo o gránulo fino de liberación controlada puede producirse dispersando homogéneamente los ingredientes activos en vehículos hidrófobos tales como ceras tales como aceite de ricino hidrogenado, aceite de colza hidrogenado, ácido esteárico y alcohol estearílico, y éster de ácido graso de poliglicerina. La matriz es una composición en la que los ingredientes activos se dispersan homogéneamente en un vehículo. Si es necesario, los excipientes tales como lactosa, manitol, almidón de maíz y celulosa cristalina que usualmente se utilizan para la preparación de un fármaco pueden dispersarse con los ingredientes activos. Además, los polvos de óxido polioxietileno, polímero de ácido acrílico reticulado (HIVISWAKO (R) 103, 104 y 105, CARBOPOL), HPMC, HPC, quitosán y similares que forman geles viscosos por contacto con agua pueden dispersarse en la matriz junto con los ingredientes activos y excipientes.

Como el método de preparación, pueden prepararse por métodos tales como secado por aspersión, enfriamiento por aspersión y granulación en fundido.

El comprimido, gránulo o gránulo fino de liberación controlada puede ser un comprimido, gránulo o gránulo fino en el que un material que se torna viscoso por contacto con el agua, tal como óxido de polietileno (PEO, por ejemplo, Polyox WSR 303 (peso molecular: 7000000), Polyox WSR Coagulant (peso molecular: 5000000), Polyox WSR 301 (peso molecular: 4000000), Polyox WSR N-60K (peso molecular: 2000000) y Polyox WSR 205 (peso molecular: 600000); fabricados por Dow Chemical Co., Ltd.), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000; fabricadas por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC, por ejemplo, HPC-H fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímero de carboxivinilo (HIVISWAKO (R) 103, 104, 105; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.; CARBOPOL 943 fabricado por Goodrich Co., Ltd.), quitosán, alginato sódico y pectina, se recubre sobre el comprimido, gránulo o gránulo fino de control de liberación del ingrediente activo así obtenido. Estos materiales que se tornan viscosos por contacto con agua pueden coexistir en una preparación tal como una cápsula y similar, como también usarse para recubrimiento.

El comprimido, gránulo o gránulo fino de la presente invención en donde la liberación del ingrediente activo es controlada puede ser en una forma que tenga las diversas clases anteriormente mencionadas de capas de recubrimiento de control de liberación, matrices de control de liberación y similares combinadas.



Como el tamaño del comprimido, gránulo o gránulo fino en el que la liberación del ingrediente activo es controlado, se utilizan partículas que tienen un tamaño de partícula de 50 µm a 5 mm, preferiblemente 100 µm a 3 mm y más preferiblemente 100 µm a 2 mm. Los gránulos o gránulos finos que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 100 µm a 1500 µm son los que más se prefieren.

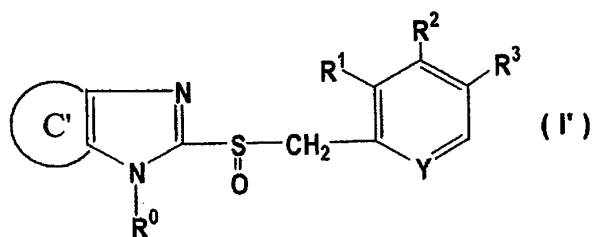
- 5 Además, se pueden usar aditivos tales como excipientes para proveer preparaciones (por ejemplo, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, D-manitol, eritritol, multitol, trehalosa, sorbitol, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, celulosa cristalina, anhídrido de ácido silícico, metafosforato de calcio, carbonato de calcio sedimentado, silicato de calcio y similar), aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa sódica, almidón, alginato sódico, pululán, goma arábiga en polvo, gelatina y similares), disgregantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carmelosa, carmelosa sódica, almidón de carboximetilo sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón de hidroxipropilo y similares), saporíferos (por ejemplo ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido málico, aspartamo, acesulfamo potásico, taumatina, sacarina sódica, glicilrrizina dipotasio, glutamato de sodio, 5'-inosinato de sodio, 5'-guanilato de sodio y similares), tensioactivos (por ejemplo, polisolvato (polisolvato 80 y similares), copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, laurilsulfato sódico y similares), perfumes (por ejemplo, aceite de limón, aceite de naranja, mentol, aceite de menta y similares), lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, sacarosa, ácido graso, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y similares), colorantes (por ejemplo, óxido de titanio, Amarillo núm. 5 comestible, Azul núm. 2 comestible, óxido de hierro (III), óxido de hierro amarillo (III) y similares), antioxidantes (por ejemplo ascorbato sódico, L-cisteína, bisulfato sódico y similares), agentes de enmascaramiento (por ejemplo, óxido de titanio y similares), y agentes antiestática (por ejemplo talco, óxido de titanio y similares).

El diámetro de partícula de la materia prima utilizada aquí no está particularmente limitado, y se prefieren partículas que tengan un diámetro de aproximadamente 500 µm o menos desde el punto de vista de productividad y dosificación.

- 25 El comprimido, gránulo o gránulo fino así obtenido puede administrarse tal como está, mezclando con un polímero formador de gel de retención en el tubo digestivo, o puede formularse como una cápsula, rellenando cápsulas. La cantidad de polímero formador de gel de retención en el tubo digestivo es de 0,1% a 100% en relación con el comprimido, gránulo o gránulo fino de liberación controlada, preferiblemente de 2% a 50%, más preferiblemente de 10% a 40% e incluso más preferiblemente de 10% a 35%.
- 30 La composición farmacéutica de la presente invención así obtenida es una composición que tiene una actividad extendida del fármaco mediante un sistema de control de la liberación en donde el efecto terapéutico se revela durante por lo menos 6 horas, preferiblemente 8 horas, más preferiblemente 12 horas e incluso más preferiblemente 16 horas.

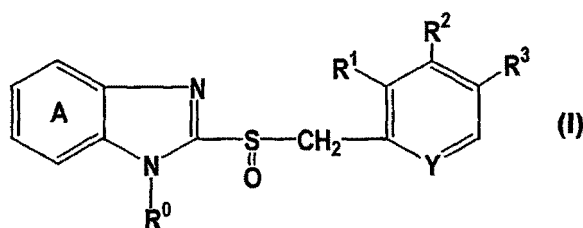
- 35 Los ingredientes activos no están particularmente limitados y pueden aplicarse independientemente de la región de eficacia del fármaco. Los ejemplos incluyen fármacos antiinflamatorios tales como indometacina y acetaminofeno, analgésicos tales como morfina, agonistas cardiovasculares tales como diazepam y diltiazepam, antihistaminas tales como maleato de clorfenilamina, antitumorales tales como fluorouracil y aclarrubicina, narcóticos tales como midazolam, agentes anti-hemostasis tales como efedrina, diuréticos tales como hidroclorotiazida y furosemida, broncodilatadores tales como teofilina, antitúxicos tales como codeína, agentes antiarrítmicos tales como quinidina y dizoxina, antiabéticos tales como tolbutamida, pioglitazona y troglitazona, vitaminas tales como ácido ascórbico, anticonvulsionantes tales como fenitoína, anestésicos locales tales como lidocaína, hormonas adrenocorticales tales como hidrocortisona, fármacos eficaces para los nervios centrales tales como eisai, fármacos hipolipidémicos tales como pravastatina, antibióticos tales como amoxicilina y cefalexina, agentes exitomotores del tubo digestivo tales como mosapride y cisapride, bloqueantes de H2 tales como famotidina, ranitidina y cimetidina que son remedios para la gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático y úlceras gástricas y duodenales, e inhibidores de la bomba de protones de bencimidazol (PPI) representados por lansoprazol y sus isómeros ópticamente activos (isómero R e isómero S, preferiblemente isómero R (en lo sucesivo ocasionalmente denominado Compuesto A)), omeprazol y sus isómeros ópticamente activos (isómero S: omeprazol S), rabeprazol y sus isómeros ópticamente activos, pantoprazol y sus isómeros ópticamente activos y similares, y PPI de imidazopiridina PPI representados por tenatoprazol y similares.

- 50 De acuerdo con la presente invención, las preparaciones que contienen, como ingrediente activo, un PPI tal como compuestos de imidazol lábiles de ácido representados por la siguiente fórmula general (I'), tales como lansoprazol y sus isómeros ópticamente activos, en particular, compuestos de bencimidazol lábiles de ácido representados por la fórmula general (I), y derivados del compuesto imidazol relativamente lábiles de ácido (PPI de tipo profármaco) representados por la siguiente fórmula general (II) o (III) o sus sales o sus isómeros ópticamente activos, tienen excelente sustentabilidad de la eficacia del fármaco. Como consecuencia, el cumplimiento de la dosis también se mejora y se aumenta el efecto terapéutico



5 en donde el anillo C' indica un anillo benceno que opcionalmente tiene un grupo sustituyente o un anillo piridina que opcionalmente tiene un grupo sustituyente; R<sup>0</sup> indica un átomo de hidrógeno, un grupo aralquilo que opcionalmente tiene un grupo sustituyente, un grupo acilo o un grupo aciloxi; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes e indican un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que opcionalmente tiene un grupo sustituyente, un grupo alcoxi que tiene un grupo sustituyente o un grupo amino que opcionalmente tiene un grupo sustituyente, respectivamente; y Y indica un átomo de nitrógeno o CH.

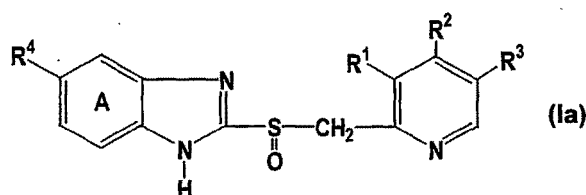
Entre los compuestos representados por la fórmula (I') anteriormente definida, el compuesto en el que el anillo C' es un anillo benceno que tiene un grupo sustituyente está particularmente representado por la siguiente fórmula (I).



10 A saber, en la fórmula (I), el anillo A indica un anillo benceno que opcionalmente tiene un grupo sustituyente, y R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y Y tienen el mismo significado que en la fórmula (I') anteriormente mencionada.

15 En la fórmula (I) anteriormente mencionada, el compuesto preferido es un compuesto en el que el anillo A es un anillo benceno que puede tener un grupo sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente halogenado, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente halogenado y un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros; R<sup>0</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo o un grupo aciloxi; R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> alcoxi-C<sub>1-6</sub> o un grupo di-alquilamino C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> alcoxi C<sub>1-6</sub>, o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado; R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y Y es un átomo de nitrógeno.

20 En particular, el compuesto preferido es un compuesto representado por la fórmula (Ia);



25 en la que R<sup>1</sup> indica un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>; R<sup>2</sup> indica un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> que puede estar halogenado o sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>; R<sup>3</sup> indica un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, y R<sup>4</sup> indica un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente halogenado o un grupo pirrolilo (por ejemplo, grupo 1, 2- o 3- pirrolilo).

En la fórmula (Ia), el compuesto en el que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>; R<sup>2</sup> es un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente halogenado; R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente halogenado, se prefiere particularmente.

30 En el compuesto representado por la fórmula (I) anteriormente mencionada (en lo sucesivo el Compuesto (I)), el "grupo sustituyente" del "anillo benceno que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" representado por el anillo A se selecciona entre un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo que opcionalmente tiene un grupo

- sustituyente, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que opcionalmente tiene un grupo sustituyente, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo carboxi, un grupo acilo, un grupo aciloxi y un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros. El anillo benceno puede estar sustituido con 1 a 3 de estos grupos sustituyentes. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente. Entre estos grupos sustituyentes, se prefieren un átomo de halógeno, un grupo alquilo que opcionalmente tiene un grupo sustituyente, un grupo alcoxi que opcionalmente tiene un grupo sustituyente y similares.
- El átomo de halógeno incluye átomos de flúor, cloro, bromo y similares. Entre éstos, se prefiere el flúor.
- El "grupo alquilo" del "grupo alquilo que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" es un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares). El "grupo sustituyente" del "grupo alquilo que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" se selecciona entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares), un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y similares) y un grupo carbamoilo, y el número de estos grupos sustituyentes puede ser aproximadamente 1 a 3. Cuando el número de grupos sustituyentes es 2 o más, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente.
- El "grupo alcoxi" del "grupo alcoxi que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" es un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi y similares). El "grupo sustituyente" del "grupo alcoxi que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" se selecciona entre aquellos para el "grupo sustituyente" anteriormente mencionado del "grupo alquilo que opcionalmente tiene un grupo sustituyente", y el número del grupo sustituyente es el mismo.
- El "grupo arilo" es un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, un grupo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-antrilo y similares). El "grupo ariloxi" es un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> (por ejemplo un grupo feniloxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi y similares). El "grupo acilo" se selecciona entre un grupo formilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilo. El "grupo alquilcarbonilo" es un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, por ejemplo, un grupo acetilo, propionilo y similar).
- El "grupo alcoxicarbonilo" es un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo y similares). El "grupo alquilcarbamoilo" se selecciona entre un grupo N-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo un grupo metilcarbamoilo, etilcarbamoilo y similar), y un grupo N,N-di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, un grupo N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo y similares).
- El "grupo alquilsulfonilo" es un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo y similares). El "grupo alquilsulfonilo" es un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo y similares).
- El "grupo aciloxi" se selecciona entre un grupo alquilcarboniloxi, un grupo alcoxicarboniloxi, un grupo carbamoiloxi, un grupo alquilcarbamoiloxi, un grupo alquilsulfoniloxi y un grupo alquilsulfoniloxi. El "grupo alquilcarboniloxi" es un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, un grupo acetiloxi, propioniloxi y similares). El "grupo alcoxicarboniloxi" es un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, un grupo metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi y similares).
- El "grupo alquilcarbamoiloxi" es un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoiloxi (por ejemplo un grupo metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi y similares). El "grupo alquilsulfoniloxi" es un grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un grupo metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, propilsulfoniloxi, isopropilsulfoniloxi y similares) El "grupo alquilsulfoniloxi" es un grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1-7</sub> (por ejemplo un grupo metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, propilsulfoniloxi, isopropilsulfoniloxi y similares). El grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros se selecciona entre un grupo 2 o 3-tienilo, un grupo 2-, 3- o 4-piridilo, un grupo 2- o 3-furilo, un grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo, un grupo 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinolilo, un grupo 1-, 3-, 4- o 5- isoquinolilo y un grupo 1-, 2- o 3-indolilo. Entre éstos, se prefieren los grupos heterocíclicos de 5 o 6 miembros tales como los grupos 1-, 2- o 3-pirrolilo.

El anillo A es preferiblemente un anillo benceno que puede tener 1 o 2 grupos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente halogenado, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente halogenado y un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros.

5 El "anillo piridina que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" representado por el anillo C' puede tener 1 a 4 de los mismos grupos sustituyentes que se ejemplifican con respecto al "anillo benceno que puede tener un grupo sustituyente" representado por el anillo A anteriormente mencionado en posiciones sustituibles.

La posición en la que el "anillo piridina" del "anillo piridina que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" se condensa con un resto imidazol no está específicamente limitada.

10 En la fórmula (I') o (I) anteriormente mencionada, el "grupo aralquilo" del "grupo aralquilo que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" representado por R<sup>0</sup> es un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, un grupo arilo, C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> tal como bencilo y fenetilo y similares). El "grupo sustituyente" del "grupo aralquilo que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" incluye los mismos grupos que aquellos ejemplificados con respecto al "grupo sustituyente" del "grupo alquilo que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" anteriormente mencionado, y el número de grupos sustituyentes es 1 a aproximadamente 4. Cuando el número de grupos sustituyentes es 2 o más, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente.

15 El "grupo acilo" representado por R<sup>0</sup> es el "grupo acilo" descrito como el grupo sustituyente del anillo A anteriormente mencionado.

El "grupo aciloxi" representado por R<sup>0</sup> es el "grupo aciloxi" descrito como el grupo sustituyente del anillo A anteriormente mencionado.

20 El R<sup>0</sup> preferible es un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (I') o (I) anteriormente mencionada, el "grupo alquilo que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" representado por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> es el "grupo alquilo que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" descrito como el grupo sustituyente del anillo A anteriormente mencionado.

25 El "grupo alcoxi que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" representado por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> es el "grupo alcoxi que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" descrito como el grupo sustituyente del anillo A anteriormente mencionado.

30 El "grupo amino que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" representado por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> se selecciona entre un grupo amino, un grupo mono-alquilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo metilamino, etilamino y similares), un grupo mono-arilamino C<sub>6-14</sub> (por ejemplo fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino y similares), un grupo di-alquilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo dimetilamino, dietilamino y similares), y un grupo di-arilamino C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, difenilamino y similar).

El grupo R<sup>1</sup> preferido es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub> y un grupo di-alquilamino C<sub>1-6</sub>. Otro R<sup>2</sup> preferido es un grupo alquilo o un grupo alcoxi.

35 El R<sup>2</sup> preferido es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado. Otro R<sup>3</sup> preferido es un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> que puede estar opcionalmente halogenado o puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>.

El R<sup>3</sup> preferido es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>. Otro R<sup>3</sup> preferido es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (en particular, un átomo de hidrógeno).

El Y preferido es un átomo de hidrógeno.

Como ejemplo específico del compuesto (I), se ejemplifican los siguientes compuestos.

40 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (lansoprazol), 2-[[[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridinil)metil]sulfinil]-5-metoxi-1H-bencimidazol, sal de sodio 2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, 5-difluorometoxi-2-[[[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol y similares.

Entre estos compuestos, se prefiere lansoprazol, a saber 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol en particular.

45 La presente invención se aplica preferiblemente al PPI del compuesto imidazopiridina además del PPI del compuesto de bencimidazol anteriormente mencionado. Como el PPI del compuesto imidazopiridina, por ejemplo, se ejemplifica tenatoprazol.

5 A su vez, el compuesto (I) y el compuesto (I') anteriormente mencionados, incluido el compuesto de imidazopiridina, pueden ser compuestos racémicos y ópticamente activos, tales como el isómero R y el isómero S. Por ejemplo, los compuestos ópticamente activos tales como el compuesto ópticamente activo de lansoprazol, es decir, (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol y (S)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, se prefieren para la presente invención en particular. Además, para el isómero R de lansoprazol y el isómero S de lansoprazol, por lo general se prefieren cristales, pero ya que se estabilizan con la preparación propiamente dicha como se describirá luego y se estabilizan combinando una sal inorgánica básica y proporcionando una capa intermedia, también se pueden usar las formas amorfas además de las cristalinas.

10 La sal del compuesto (I') y el compuesto (I) es preferiblemente una sal farmacológicamente aceptable, y por ejemplo, se menciona una sal con una base inorgánica, una sal con un aminoácido básico y similares.

La sal que se prefiere con una base inorgánica incluye, por ejemplo, sales de metal alcalino tales como sal de sodio y sal de potasio, sales de metal alcalino térreo tales como sal de calcio y sal de magnesio, sal de amonio y similares.

15 El ejemplo preferido de la sal con una base orgánica incluye sales con una alquilamina (trimetilamina, trietilamina y similar), una amina heterocíclica (piridina, picolina y similar), una alcanolamina (etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y similar), dicitohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina y similar.

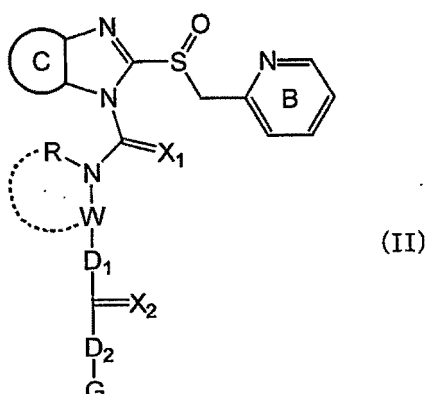
El ejemplo preferido de la sal con un aminoácido básico incluye, por ejemplo, sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

Entre estas sales, se prefieren una sal de metal alcalino y una sal de metal terroso alcalino. Se prefiere particularmente una sal de sodio.

20 El compuesto (I') o (I) puede producirse por métodos conocidos, y se produce con los métodos descritos, por ejemplo, en los documentos JP-A 61-5.0978, USP 4628098, JP-A 10-195068, WO 98/21201, JP-A 52-62275, JP-A 54-141783 y similares, o métodos análogos a éstos. Asimismo, el compuesto ópticamente activo (I) puede obtenerse por métodos de resolución óptica (un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereómero, un método que usa microorganismos o enzimas y similares) y un método de oxidación asimétrica, etc. Además, el isómero R del lansoprazol puede producirse de acuerdo con los métodos de producción que se describen, por ejemplo, en los documentos WO 00-78745, WO 01/83473 y similares.

30 El compuesto de bencimidazol que tiene actividad antitumoral utilizado en la presente invención es preferiblemente lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol, leminoprazol, tenatoprazol (TU-199) y similares, o sus compuestos ópticamente activos y sales farmacológicamente aceptables. Se prefiere lansoprazol o su compuesto ópticamente activo, en particular el isómero R. Lansoprazol o su compuesto ópticamente activo, en particular el isómero R, es preferible en una forma de cristal, pero puede estar en forma amorfa. A su vez, se aplican también adecuadamente al profármaco de estos PPI.

Los ejemplos de estos profármacos preferidos incluyen el compuesto representado por la siguiente fórmula general (II) y (III) además del profármaco que se incluye en el compuesto (I) o (I').



35 En el compuesto representado por la fórmula (II) anterior (en lo sucesivo el compuesto (II)), el anillo B designa un "anillo piridina que opcionalmente tiene sustituyentes".

El anillo piridina del "anillo piridina que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por el anillo B puede tener 1 a 4 sustituyentes en sus posiciones sustituibles. Como el sustituyente, por ejemplo, pueden mencionarse un átomo

de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo etilo, grupo n-propilo, etc., y similares), un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., amino; grupo amino mono o disustituido con grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, etc., y similar), un grupo amida (p. ej., grupo acilamino tal como formamida, acetamida, etc., y similar), un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3-metoxipropoxi y similar), un grupo alquilenodioxi inferior (p. ej., grupo alquilenodioxi tal como metilenodioxi, etilenodioxi etc., y similares) y similares.

Como el sustituyente, que es el sustituyente del "anillo piridina que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por el anillo B, puede tener, por ejemplo, un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alquilo inferior (p. ej., grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metilo, etilo, propilo y similar), un grupo alqueno inferior (p. ej., un grupo alqueno que tiene 2 a 6 átomos de carbono tal como un grupo vinilo, alilo y similar), un grupo alquino inferior (p. ej., grupo alquino que tiene 2 a 6 átomos de carbono tal como un grupo etinilo, propargilo y similar), un grupo cicloalquilo (p. ej., un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similar), un grupo alcoxi inferior (p. ej., un grupo alcoxi inferior que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metoxi, etoxi y similar), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo carboxilo, un grupo alcanóilo inferior (p. ej., formilo; grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo tal como un grupo acetilo, propionilo, butirilo y similar), un grupo alcanóilo inferior (p. ej., formiloxi; grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carboniloxi, tal como un grupo acetiloxi, propioniloxi y similar), un grupo alcoxycarbonilo inferior (p. ej., un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo inferior, tal como un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo y similar), un grupo aralquilocarbonilo (p. ej., un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>-carbonilo, tal como un grupo benciloxycarbonilo y similar), un grupo arilo (p. ej., un grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono tal como un grupo fenilo, naftilo y similar), un grupo ariloxi (p. ej., un grupo ariloxi que tiene 6 a 14 átomos de carbono tal como un grupo feniloxi, naftiloxi y similar), un grupo arilcarbonilo (p. ej., un grupo aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-carbonilo, tal como un grupo bencilo, naftilo y similar), un grupo arilcarboniloxi (p. ej., grupo aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-carboniloxi, tal como un grupo benciloxi, naftiloxi y similar), un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., un grupo carbamoilo; grupo carbamoilo mono- o di-sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, etc., y similares), un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., amino; grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, etc., y similar) y similares pueden mencionarse, en donde el número de sustituyentes y la posición de la sustitución no están particularmente limitados.

Si bien el número de sustituyente y la posición de la sustitución del "anillo piridina que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por el anillo B no están particularmente limitados, se prefieren los sustituyentes 1 a 3 previamente mencionados para sustituir cualquiera de las posiciones 3-, 4- y 5 del anillo piridina.

Como el "anillo piridina que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por el anillo B, se prefiere 3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo.

El anillo C representa un "anillo benceno que opcionalmente tiene sustituyentes" o un "anillo piridina que opcionalmente tiene sustituyentes", que se condensa con una parte de imidazol.

De éstos, se prefiere el primero.

El anillo benceno del "anillo benceno que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por el anillo C puede tener 1 a 4 sustituyentes en posiciones sustituibles del mismo. Como el sustituyente, por ejemplo, pueden mencionarse un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono seleccionado entre grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, etc. y similares), un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., grupo amino; amino mono- o di-sustituido con alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, etc. y similares), un grupo amida (p. ej., grupo acilamino C<sub>1-3</sub> tal como formamida, acetamida, etc., y similar), un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metoxi, etoxi, difluorometoxi, etc., y similar), un grupo alquilendioxi inferior (p. ej., grupo alquilendioxi C<sub>1-3</sub> tal como metilendioxi, etilendioxi, etc., y similar), y similares.

Como el sustituyente, cuyo sustituyente del "anillo benceno que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por el anillo C, pueden mencionarse, por ejemplo, un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alquilo inferior (p. ej., grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tales como grupo metilo, etilo, propilo y similares), un grupo alqueno inferior (p. ej., grupo alqueno que tiene 2 a 6 átomos de carbono tal como grupo vinilo, alilo y similar), un grupo alquino inferior (p. ej., grupo alquino que tiene 2 a 6 átomos de carbono tal como un grupo etinilo, propargilo y similar), un grupo cicloalquilo (p. ej., grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similar), un grupo alcoxi inferior (p. ej., un grupo

alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metoxi, etoxi y similar), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo carboxilo, un grupo alcanóilo inferior (p. ej., formilo; grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub>, tal como un grupo acetilo, propionilo, butirilo y similar), un grupo alcanóilo inferior (p. ej., un grupo formiloxi; alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxi, tal como un grupo acetiloxi, propioniloxi y similar), un grupo alcoxycarbonilo inferior (p. ej., alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, tal como un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y similar), un grupo aralquilocarbonilo (p. ej., un grupo aralquilo C<sub>7-17</sub>-carbonilo, tal como un grupo benciloxycarbonilo y similar), un grupo arilo (p. ej., grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono tal como un grupo fenilo, naftilo y similar), un grupo ariloxi (p. ej., grupo ariloxi que tiene 6 a 14 átomos de carbono tal como un grupo feniloxi, naftiloxi y similar), un grupo arilcarbonilo (p. ej., grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo tal como un grupo benzoílo, naftoílo y similar), un grupo arilcarboniloxi (p. ej., grupo aril C<sub>6-14</sub>-carboniloxi, tal como un grupo benzoiloxi, naftoiloxi y similar), un grupo carbamoílo que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., grupo carbamoílo; carbamoílo mono- o di-sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, etc., y similar), un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., grupo amino; amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, etc., y similar) y similares, en donde el número de sustituyentes y la posición de la sustitución no están particularmente limitados.

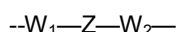
Como el "anillo benceno que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por el anillo C se prefiere un anillo benceno.

La "piridina" representada por el anillo C puede tener, en sus posiciones sustituibles, 1 a 4 sustituyentes similares a aquellos para el "anillo benceno que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por el anillo C.

La posición en la que la "piridina" de la "piridina que opcionalmente tiene sustituyentes" se condensa con la parte de imidazol no está particularmente limitada.

X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> representan un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, respectivamente. Tanto X<sub>1</sub> como X<sub>2</sub> preferiblemente representan un átomo de oxígeno.

W representa un "grupo hidrocarbonado de cadena divalente que opcionalmente tiene sustituyentes", o la fórmula:



en la que W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> son cada uno un "grupo hidrocarbonado de cadena divalente" o un enlace, y Z es un grupo divalente tal como un "grupo de anillo hidrocarbonado divalente que opcionalmente tiene sustituyentes", un "grupo heterocíclico divalente que opcionalmente tiene sustituyentes", un átomo de oxígeno, SO<sub>n</sub> en donde n es 0, 1 o 2 o >N-E en donde E es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes, un grupo alcanóilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo aralquilocarbonilo, un grupo tiocarbamoílo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoílo, un grupo monoalquilsulfamoílo inferior, un grupo di-alquilsulfamoílo inferior, un grupo arilsulfamoílo, un grupo arilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo arilcarbonilo, o un grupo carbamoílo que opcionalmente tiene sustituyentes, cuando Z es un átomo de oxígeno, SO<sub>n</sub> o >N-E, W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> son cada uno un "grupo hidrocarbonado de cadena divalente". Particularmente, W es preferiblemente un "grupo hidrocarbonado de cadena divalente que opcionalmente tiene sustituyentes".

Como el "grupo hidrocarbonado de cadena divalente" del "grupo hidrocarbonado de cadena divalente que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por W y el "grupo hidrocarbonado de cadena divalente" representado por W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub>, por ejemplo, pueden mencionarse, un grupo alquilenilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metileno, etileno, trimetileno, etc.), un grupo alquilenilo C<sub>2-6</sub> (p. ej., etenileno, etc.), un grupo alquilenilo C<sub>2-6</sub> (p. ej., etinileno, etc.) y similares. El grupo hidrocarbonado de cadena divalente para W puede tener 1 a 6 sustituyentes similares a aquellos para el "anillo benceno que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por el anillo C en sus posiciones sustituibles.

Como el "grupo hidrocarbonado de cadena divalente" del "grupo hidrocarbonado de cadena divalente que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por W y el "grupo hidrocarbonado de cadena divalente" representado por W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub>, se prefieren un grupo metileno y un grupo etileno. Como W, es particularmente preferible un grupo etileno. Cuando Z es un átomo de oxígeno, SO<sub>n</sub> o >N-E (n y E son como se definió anteriormente), el "grupo hidrocarbonado de cadena divalente" representado por W<sub>1</sub> es preferiblemente un grupo hidrocarbonado que tiene 2 o más átomos de carbono.

Como el "anillo hidrocarbonado" del "grupo de anillo hidrocarbonado divalente que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por Z, pueden mencionarse, por ejemplo, un anillo hidrocarbonado alicíclico, un anillo hidrocarbonado aromático y similares, dándose preferencia a uno que tenga 3 a 16 átomos de carbono, que pueden tener 1 a 4 sustituyentes similares a aquellos para el "anillo benceno que opcionalmente tiene sustituyentes"

representado por el anillo C en sus posiciones sustituibles. Como el anillo hidrocarbonado, se emplean, por ejemplo, cicloalcano, cicloalqueno, areno y similares.

5 Como un cicloalcano en el "grupo de anillo hidrocarbonado divalente que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por Z, por ejemplo, se prefieren un cicloalcano inferior y similares, y, por ejemplo, se usan en general cicloalcano C<sub>3-10</sub> tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, biciclo[2.2.1]heptano, adamantano, etc., y similares.

10 Como un cicloalqueno en el "grupo de anillo hidrocarbonado divalente que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por Z, por ejemplo, se prefiere un cicloalqueno inferior y, por ejemplo, en general se utilizan cicloalqueno C<sub>4-9</sub> tal como ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, etc., y similares.

Como un areno en el "grupo de anillo hidrocarbonado divalente que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por Z, por ejemplo, se prefiere un areno C<sub>6-14</sub> tal como benceno, naftaleno, fenantreno, etc., y similares, y, por ejemplo, en general se utilizan fenileno y similares.

15 Como un heterociclo en el "grupo heterocíclico divalente que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por Z, pueden mencionarse un "heterociclo aromático" o "heterociclo no aromático saturado o insaturado" de 5 a 12 miembros que contiene, como átomo que constituye el anillo (átomo de anillo), 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) clases de por lo menos 1 (preferiblemente 1 a 4, más preferiblemente 1 o 2) heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, etc., y similares, que pueden tener 1 a 4 sustituyentes similares a aquellos para el "anillo benceno que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por el anillo C en sus posiciones sustituibles.

20 Como un heterociclo aromático en el "grupo heterocíclico divalente que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por Z, pueden mencionarse un heterociclo monocíclico aromático, un heterociclo aromático condensado y similares.

25 Como el "heterociclo monocíclico aromático", puede mencionarse, por ejemplo, un heterociclo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros tal como furan, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, furazan, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina etc., y similares.

30 Como el "heterociclo condensado aromático", por ejemplo, puede mencionarse un heterociclo condensado aromático de 8 a 12 miembros tal como benzofuran, isobenzofuran, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indol, isoindol, 1H-indazol, bencimidazol, benzoxazol, 1,2-bencisoxazol, benzotiazol, 1,2-bencisotiazol, 1H-benzotriazol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, naftiridina, purina, pteridina, carbazol, carbolina, acridina, fenoxazina, fenotiazina, fenazina, fenoxatina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, indolizina, pirrolo[1,2-b]piridazina, pirazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-b]piridazina, imidazo[1,2-a]pirimidina, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina etc., y similares.

35 Como heterociclo no aromático saturado o insaturado en el "grupo heterocíclico divalente que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por Z, por ejemplo, puede mencionarse un heterociclo de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 o 6 miembros) saturado o insaturado (preferiblemente saturado) no aromático (heterociclo alifático) tal como oxilana, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofuran, tetrahidrotiofeno, piperidina, tetrahidropiran, tetrahidrotiopiran, morfolina, tiomorfolina, piperazina, azepano, oxepano, tieno, oxazepano, tiazepano, azocano, oxocano, tiocano, oxazocano, tiazocano, etc., y similares.

40 Estos pueden estar oxo-sustituídos, por ejemplo, 2-oxoazetidina, 2-oxopirrolidina, 2-oxopiperidina, 2-oxazepano, 2-oxazocano, 2-oxotetrahidrofuran, 2-oxotetrahidropiran, 2-oxotetrahidrotiofeno, 2-oxotiano, 2-oxopiperazina, 2-oxooxepano, 2-oxooxazepano, 2-oxotiepano, 2-oxotiazepano, 2-oxooxocano, 2-oxotiocano, 2-oxooxazocano, 2-oxotiazocano y similares.

45 Los dos enlaces en el "grupo de anillo hidrocarbonado" del "grupo de anillo hidrocarbonado divalente que opcionalmente tiene sustituyentes" o el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico divalente que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por Z pueden estar presentes en cualquier posición posible.

El "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes" y el "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por E son como se definen a continuación.

50 Como el "grupo alcanoílo inferior" representado por E, por ejemplo, formilo, se usan un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc., y similares.

Como el "grupo alcoxicarbonilo inferior" representado por E, por ejemplo, se usa un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, etc., y similares.



Como el "aralquilocarbonilo" representado por E, por ejemplo, se usa un grupo aralquiloxi C<sub>7-11</sub>-carbonilo tal como benciloxicarbonilo, etc., y similares.

Como el "grupo alquilsulfino inferior" representado por E, por ejemplo, se usa un grupo alquilsulfino tal como metilsulfino, etilsulfino, etc., y similares.

- 5 Como el "grupo alquilsulfonilo inferior" representado por E, por ejemplo, se usa un grupo alquilsulfonilo inferior C<sub>1-6</sub> tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc., y similares.

Como el "grupo monoalquilsulfamoilo inferior" representado por E, por ejemplo, se usa un grupo monoalquilsulfamoilo C<sub>1-6</sub> tal como metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, etc., y similares.

- 10 Como el "grupo dialquilsulfamoilo inferior" representado por E, por ejemplo, se usa un grupo dialquilsulfamoilo C<sub>1-6</sub> tal como dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, etc., y similares.

Como el "grupo arilsulfamoilo" representado por E, por ejemplo, se usa un grupo arilsulfamoilo C<sub>6-10</sub> tal como fenilsulfamoilo, naftilsulfamoilo, y similares.

Como el "grupo arilsulfino" representado por E, por ejemplo, se usa un grupo arilsulfino C<sub>6-10</sub> tal como fenilsulfino, naftilsulfino, etc., y similares.

- 15 Como el "grupo arilsulfonilo" representado por E, por ejemplo, se usa un grupo arilsulfonilo C<sub>6-10</sub> tal como fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, etc., y similares.

Como el "grupo arilcarbonilo" representado por E, por ejemplo, se usa un grupo aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo tal como benzoilo, naftoilo, etc., y similares.

- 20 El "grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por E es, por ejemplo, un grupo de la fórmula - CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes, y en la fórmula - CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y similares.

- 25 R es un "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes" o un "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes", y R puede estar unido a W. De éstos, se prefiere un grupo hidrocarbonado C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene sustituyentes y se prefiere particularmente un grupo alquilo (C<sub>1-6</sub>) inferior. El "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes" y el "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes" representados por R son como se definen a continuación. A continuación se expone una explicación detallada del caso en donde R está unido a W.

- 30 D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> son cada uno un enlace, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o >NR<sub>1</sub>, y en la fórmula, R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes. No obstante, se excluye el caso en el que D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> son ambos respectivamente un enlace. Entre otros, cada uno de D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> es preferiblemente un enlace o un átomo de oxígeno, y particular y preferiblemente, D<sub>1</sub> es un átomo de oxígeno y D<sub>2</sub> es un átomo de oxígeno o un enlace. El "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por R<sub>1</sub> es como se define a continuación.

- 35 G es un "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes" o un "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes". De éstos, se prefiere un grupo hidrocarbonado C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene sustituyentes o un grupo heterocíclico saturado que opcionalmente tiene sustituyentes, que contiene, como átomo que constituye el anillo, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, azufre y nitrógeno. Como G, entre otros, se prefiere un grupo hidrocarbonado C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene sustituyentes o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno saturado que opcionalmente tiene sustituyentes, que además contiene, como átomo constituyente, 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno. El "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes" y "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por G son como se define a continuación.

- 45 Como el "grupo hidrocarbonado" del "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por E, R, R<sub>1</sub> y G anteriormente mencionados, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo hidrocarbonado alifático saturado o insaturado, un grupo hidrocarbonado alicíclico saturado o insaturado, un grupo hidrocarbonado alifático-alicíclico saturado o insaturado, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo hidrocarbonado alicíclico aromático saturado o insaturado y similares, con preferencia por aquellos que tienen 1 a 16, más preferiblemente 1 a 6, átomos de carbono. Sus ejemplos específicos incluyen grupo alquilo, grupo alquenilo, grupo alquinilo, grupo cicloalquilo, grupo cicloalquenilo, grupo cicloalquilalquilo, grupo cicloalquenalquilo, grupo arilo y grupo arilalquilo y similares.

- 50 Por ejemplo, el "grupo alquilo" es preferiblemente un grupo alquilo inferior (grupo alquilo C<sub>1-6</sub>) y similares, y, por ejemplo, se utiliza un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-

butilo, pentilo, etilpropilo, hexilo, etc., y similares. Para R, es preferible un grupo alquilo inferior (grupo alquilo inferior C<sub>1-6</sub>), y se prefiere particularmente un grupo metilo.

Por ejemplo, el "grupo alquenilo" es preferiblemente un grupo alquenilo inferior y similar, y, por ejemplo, en general se utiliza un grupo alquenilo inferior C<sub>2-7</sub> tal como vinilo, 1-propenilo, alilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, 2,2-dimetil-pent-4-enilo, etc., y similares.

Por ejemplo, el "grupo alquinilo" es preferiblemente un grupo alquinilo inferior y similar, y por ejemplo, se utiliza en general un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub> tal como etinilo, propargilo, 1-propinilo, etc., y similares.

Por ejemplo, el "grupo cicloalquilo" es preferiblemente un grupo cicloalquilo inferior y similar, y, por ejemplo, en general se utiliza un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptanilo y adamantilo, etc., y similares.

Por ejemplo, el "grupo cicloalquenilo" es preferiblemente un grupo cicloalquenilo inferior, y, por ejemplo, en general se utiliza un grupo cicloalquenilo C<sub>3-10</sub> tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo, etc., y similares.

Por ejemplo, el "grupo cicloalquilalquilo" es preferiblemente un grupo cicloalquilalquilo inferior y, por ejemplo, en general se utiliza un grupo cicloalquilalquilo C<sub>4-9</sub> tal como ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y ciclohexiletilo, etc., y similares.

Por ejemplo, el "grupo cicloalquenilalquilo" es preferiblemente un grupo cicloalquenilalquilo, y, por ejemplo, se usa en general cicloalquenilalquilo C<sub>4-9</sub> tal como ciclopentenilmetilo, ciclohexenilmetilo, ciclohexeniletilo, ciclohexenilpropilo, cicloheptenilmetilo, ciclohepteniletilo y biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetilo, etc., y similares.

Por ejemplo, el "grupo arilo" es preferiblemente un grupo arilo C<sub>6-14</sub> tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-antrilo, etc., y similares, y, por ejemplo, en general se utiliza un grupo fenilo y similar.

El "grupo arilalquilo" contiene, como el resto arilo, el "grupo arilo" anteriormente definido, y como el resto alquilo, el "grupo alquilo" anteriormente definido. De éstos, se prefiere un grupo aril C<sub>6-14</sub>-alquilo -C<sub>1-6</sub>, y, por ejemplo, en general se utilizan bencilo, fenetilo y similares.

Como el sustituyente para el "grupo hidrocarbonado" del "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por E anteriormente mencionado, R, R<sub>1</sub> y G pueden tener, por ejemplo, un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo fosfono, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado (p. ej., alquilo tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 1-etilpropilo, hexilo y similares, un grupo mono-, di- o tri- halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> tal como clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo, etc., y similares), un grupo oxo, un grupo amidino, un grupo imino, un grupo alquilendioxo (p. ej., grupo alquilendioxo C<sub>1-3</sub> tal como metilendioxo, etilendioxo, etc., y similares), un grupo alcoxi inferior (p. ej., grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentiloxi, hexiloxi etc., y similares), un grupo alcoxi inferior opcionalmente halogenado (p. ej., un grupo mono-, di- o tri- halógeno-alcoi C<sub>1-6</sub> tal como clorometiloxi, diclorometiloxi, triclorometiloxi, fluorometiloxi, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-bromoetiloxi, 2,2,2-trifluoroetiloxi, pentafluoroetiloxi, 3,3,3-trifluoropropiloxi, 4,4,4-trifluorobutiloxi, 5,5,5-trifluoropentiloxi, 6,6,6-trifluorohexiloxi etc., y similares), un grupo alquiltio inferior (p. ej., un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, pentiltio, hexiltio, etc., y similares), un grupo carboxilo, un grupo alcanilo inferior (p. ej., formilo; un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc., y similares), un grupo alcaniloxi inferior (p. ej., formiloxi; un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxi tal como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi etc., y similares), un grupo alcoxycarbonilo inferior (p. ej., un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, etc., y similares), grupo aralquiloxicarbonilo (p. ej., un grupo aralquiloxi C<sub>7-11</sub>-carbonilo tal como benciloxicarbonilo, etc., y similares), un grupo tiocarbamoilo, un grupo alquilsulfino inferior (p. ej., un grupo alquilsulfino C<sub>1-6</sub> tal como metilsulfino, etilsulfino, etc., y similares), un grupo alquilsulfonilo inferior (p. ej., un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc., y similares), un grupo sulfamoilo, un grupo monoalquilsulfamoilo inferior (p. ej., un grupo monoalquilsulfamoilo C<sub>1-6</sub> tal como metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, etc., y similares), grupo di-alquilsulfamoilo inferior (p. ej., un grupo di-alquilsulfamoilo C<sub>1-6</sub> tal como dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, etc., y similares), un grupo arilsulfamoilo (p. ej., un grupo arilsulfamoilo C<sub>6-10</sub> tal como fenilsulfamoilo, naftilsulfamoilo, y similares), un grupo arilo (p. ej., un grupo arilo C<sub>6-10</sub> tal como fenilo, naftilo, etc., y similares), un grupo ariloxi (p. ej., un grupo ariloxi C<sub>6-10</sub> tal como feniloxi, naftiloxi, etc., y similares), un grupo ariltio (p. ej., un grupo ariltio C<sub>6-10</sub> tal como feniltio, naftiltio, etc., y similares), un grupo arilsulfino (p. ej., un grupo arilsulfino C<sub>6-10</sub> tal como fenilsulfino, naftilsulfino, etc., y similares), un grupo arilsulfonilo (p. ej., un grupo arilsulfonilo C<sub>6-10</sub> tal como fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, etc., y similares), un grupo arilcarbonilo (p. ej., un grupo aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo tal como benzoilo, naftoilo, etc., y similares), un grupo arilcarboniloxi (p. ej., un grupo aril C<sub>6-10</sub>-carboniloxi tal como benzoiloxi, naftoiloxi, etc., y similares), y un grupo

alquilcarbonilamino inferior opcionalmente halogenado (p. ej., un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino inferior opcionalmente halogenado tal como acetilamino, trifluoroacetilamino, etc., y similares), un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., un grupo de la fórmula -CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> en donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes o un grupo heterocíclico que

5 opcionalmente tiene sustituyentes y en la fórmula -CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno adyacente), un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., un grupo de la fórmula -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se definieron anteriormente y en la fórmula -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno adyacente), un grupo ureido que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., un grupo de la fórmula -NHCONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se definieron anteriormente y en la fórmula -NHCONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno adyacente), un grupo carboxamida que

10 opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., un grupo de la fórmula -NR<sub>2</sub>COR<sub>3</sub> en la que R y R<sub>3</sub> son como se definieron anteriormente), un grupo sulfonamida que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., un grupo de la fórmula -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub> en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se definieron anteriormente), un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes (como se define para R y R<sub>3</sub>) y similares.

15 Como el "grupo hidrocarbonado" del "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes" para R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo alquilo inferior (p. ej., grupo alquilo inferior que tiene 1 a 6 átomos de carbono tales como un grupo metilo, etilo, propilo y similares), un grupo alquenilo inferior (p. ej., grupo alquenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono tales como un grupo vinilo, alilo y similar), un grupo alquinilo inferior (p. ej., grupo alquinilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono tales como grupo etinilo, propargilo y similar), un grupo cicloalquilo (p. ej., grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono tal como grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similar), un grupo cicloalquenilo (p. ej., grupo cicloalquenilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono tal como grupo ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similar), un grupo cicloalquilalquilo (p. ej., grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> – alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y similar), un grupo cicloalquenilalquilo (p. ej., cicloalquenil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> – alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como grupo ciclobutenilmetilo, ciclopentenilmetilo, ciclohexenilmetilo y similar), un grupo arilo (p. ej., grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono tal como grupo fenilo, naftilo y similar), un grupo arilalquilo (p. ej., grupo aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> – alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como grupo bencilo, naftilmetilo y similar), y similares.

Como el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, puede mencionarse un grupo heterocíclico monocíclico o condensado de 5 a 12 miembros que contiene 1 o 2

30 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, tal como piridilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, 2-oxazepinilo, furilo, decahidroisoquinolilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, morfolinilo, etc., y similares. Como el sustituyente para el "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes" y el "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes" para R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, por ejemplo, pueden mencionarse un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alquilo inferior

35 (p. ej., grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tales como un grupo metilo, etilo, propilo y similar), un grupo alquenilo inferior (p. ej., grupo alquenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono tales como un grupo vinilo, alilo y similar), un grupo alquinilo inferior (p. ej., grupo alquinilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono tal como un grupo etinilo, propargilo y similar), un grupo cicloalquilo (p. ej., grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similar), un grupo alcoxi inferior (p. ej., grupo alcoxi que tiene

40 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metoxi, etoxi y similar), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo carboxilo, un grupo alcanóilo inferior (p. ej., grupo formilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, tal como un grupo acetilo, propionilo, butirilo y similar), un grupo alcanóiloxi inferior (p. ej., grupo formiloxi; alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxi, tal como un grupo acetiloxi, propioniloxi y similar), un grupo alcóxicarbonilo inferior (p. ej., grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, tal como grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y similar), un grupo aralquiloxicarbonilo (p. ej., grupo aralquiloxi C<sub>7-17</sub>-carbonilo, tal como grupo benciloxicarbonilo y similar), un grupo arilo (p. ej., grupo arilo C<sub>6-14</sub> tal como grupo fenilo, naftilo y similar), un grupo ariloxi (p. ej., grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> que tiene dicho grupo feniloxi, naftiloxi y similar), un grupo arilcarbonilo (p. ej., grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, tal como grupo benzoílo, naftoílo y similar), un grupo arilcarboniloxi (p. ej., grupo aril C<sub>6-14</sub>-carboniloxi, tal como grupo benciloxi, naftoíloxi y similar), un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., grupo carbamoílo; carbamoílo mono- o disustituido con un

50 grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como grupo metilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo etc., y similar), un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyentes (p. ej., grupo amino; amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino etc., y similar) y similares. El número y la posición de las sustituciones no están particularmente limitados.

55 Como el anillo formado por R, y R<sub>3</sub> junto con el átomo de nitrógeno adyacente, por ejemplo, pueden mencionarse pirrolidina, piperidina, homopiperidina, morfolina, piperazina, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina y similares.

El "grupo hidrocarbonado" del "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por E, R, R<sub>1</sub> y G anteriormente mencionados puede tener 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, del sustituyente anteriormente mencionado en posiciones sustituibles del grupo hidrocarbonado, en donde el número de sustituyentes no es menor que 2, cada sustituyente es igual o diferente.

Como el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por E, R y G anteriormente mencionados, pueden mencionarse un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros y un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado que contiene, como átomo que constituye el anillo (átomo de anillo), 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) clases de por lo menos 1 (preferiblemente 1 a 4, más preferiblemente 1 a 3) heteroátomos seleccionados entre átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno y similares. Como se mencionó anteriormente, como el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por G se prefiere un grupo heterocíclico que contiene oxígeno saturado, como átomos de anillo, 1 a 4, más preferiblemente 1 a 3, heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, átomo de azufre, átomo de nitrógeno, etc., y similares, particularmente un grupo heterocíclico que contiene oxígeno saturado de 5 a 12 miembros y similares.

Como el "grupo heterocíclico aromático" pueden mencionarse un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico aromático condensado y similares.

Como el "grupo heterocíclico monocíclico aromático", por ejemplo, puede mencionarse un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 o 6 miembros, tal como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y similares.

Como el "grupo heterocíclico condensado aromático", por ejemplo, puede mencionarse un grupo heterocíclico condensado aromático de 8 a 12 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico en el que el grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 o 6 miembros anteriormente mencionado se condensa con un anillo benceno, o un grupo heterocíclico en el que los mismos o diferentes dos grupos heterocíclicos del grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 o 6 miembros anteriormente mencionado se condensan), tal como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiazolilo, 1,2-benzisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo,  $\alpha$ -carbolinilo,  $\beta$ -carbolinilo,  $\gamma$ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizínilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo, etc., y similares.

Como el "grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado", por ejemplo, puede mencionarse un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 o 6 miembros) saturado o insaturado (preferiblemente saturado) (grupo heterocíclico alifático) tal como oxilano, azetidino, oxetano, tietano, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolano, piperidinilo, tetrahidropirano, tiano, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepano, oxepano, tiepano, oxazepano, tiazepano, azocano, oxocano, tiocano, oxazocano, tiazocano y similares. Estos pueden estar oxo-sustituídos y sus ejemplos incluyen 2-oxoazetidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxazepano, 2-oxazocano, 2-oxotetrahidrofurilo, 2-oxotetrahidropirano, 2-oxotiolano, 2-oxotiano, 2-oxopiperazinilo, 2-oxooxepano, 2-oxooxazepano, 2-oxotiepano, 2-oxotiazepano, 2-oxooxocano, 2-oxotiocano, 2-oxooxazocano, 2-oxotiazocano y similares. Se prefiere un grupo heterocíclico no aromático de 5 miembros tal como 2-oxopirrolidinilo y similar.

Como el sustituyente que puede tener el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por E, R y G anteriormente mencionados, por ejemplo, se usan aquellos similares al "sustituyente" del "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por E, R, R<sub>1</sub> y G anteriormente mencionado y similares.

El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes" representado por E, R y G puede tener 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, sustituyentes mencionados anteriormente en posiciones sustituibles del grupo heterocíclico, y cuando el número de sustituyentes es dos o más, los sustituyentes son iguales o diferentes.

El enlace entre R y W en el compuesto de la presente invención se explica a continuación. Cuando R y W están enlazados, la posición del enlace entre R y W no está particularmente limitada siempre y cuando R y W puedan enlazarse.

La posición enlazable de R es la posición en donde el "grupo hidrocarbonado" y el "sustituyente" del "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes" definido anteriormente para R puede enlazarse, y la posición en donde el "grupo heterocíclico" y "sustituyente" del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes" anteriormente definido para R puede enlazarse.

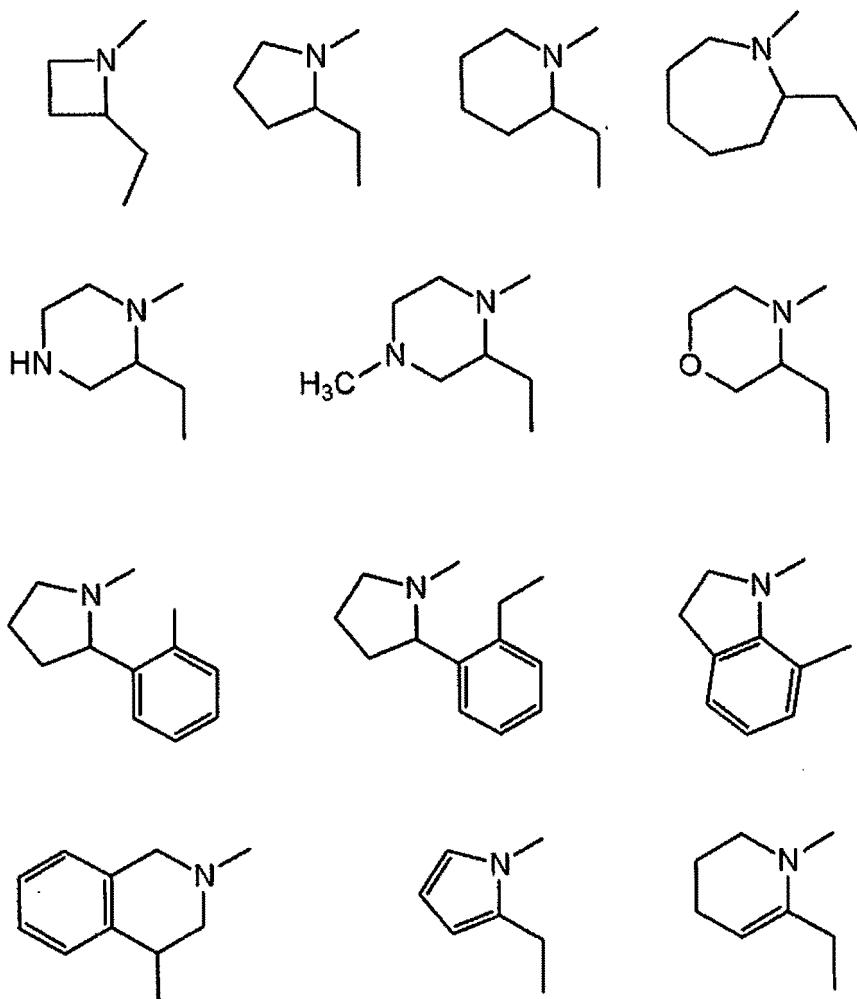
Como posición enlazable de W, pueden mencionarse una posición enlazable del "grupo hidrocarbonado de cadena divalente" del "grupo hidrocarbonado de cadena divalente que opcionalmente tiene sustituyentes" definido anteriormente para W, una posición enlazable del "grupo hidrocarbonado de cadena divalente" definido anteriormente para W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub>, una posición enlazable del "anillo hidrocarbonado" del "anillo hidrocarbonado que

opcionalmente tiene sustituyentes" definido anteriormente para Z, y una posición enlazable del "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes" definido anteriormente para el anillo Z.

5 R y W pueden enlazarse en una posición enlazable de los mismos y pueden formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno adyacente. Como dicho anillo, por ejemplo, pueden mencionarse un anillo que contiene nitrógeno saturado (p. ej., azetidina, pirrolidina, piperidina, homopiperidina, etc.), un anillo que contiene nitrógeno insaturado (p. ej., tetrahidropiridina, etc.), un anillo que contiene nitrógeno aromático (p. ej., pirrol, etc.), un anillo hetero (p. ej., piperazina, morfolina, etc.) que contiene, además del átomo de nitrógeno al que R y W son adyacentes, por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo condensado (p. ej., indol, indolina, isoindol, isoindolina, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, etc.) y similares. De éstos, se prefiere un anillo de 4 a 7 miembros.

10 El anillo formado por R y W, que están enlazados en cada una de sus posiciones enlazables, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, puede tener 1 a 4 sustituyentes en sus posiciones sustituibles. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes son iguales o diferentes. Como el sustituyente, pueden mencionarse los sustituyentes del "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes" y del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes" definidos para R, y los sustituyentes del "grupo hidrocarbonado de cadena divalente que opcionalmente tiene sustituyentes" definido para W. Específicamente, pueden mencionarse un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alquilo tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 1-etilpropilo, hexilo etc., y similares.

Por el enlace entre R y W, se forman, por ejemplo,



20

y similares, pero el anillo no está limitado a éstos. Éstos pueden tener sustituyentes como los anteriormente definidos, y el experto en la técnica entenderá que pueden también tener un isómero.

X representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, un grupo benzotriazolilo, un grupo (2,5-dioxipirrolidin-1-il)oxi y similares. De éstos, se prefiere particularmente un átomo de halógeno, tal como flúor, cloro, bromo, yodo y similares.

M representa un átomo de hidrógeno, un catión de metal o un ión de amonio cuaternario.

- 5 El "catión de metal" se ejemplifica con un ión de metal alcalino (p. ej., Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup> y similar), con preferencia por Na<sup>+</sup>.

El "ión de amonio cuaternario" se ejemplifica con ión de tetrametilamonio, ión de tetraetilamonio, ión de tetrapropilamonio, ión de tetrabutilamonio y similares, dándose preferencia al ión de tetrabutilamonio.

- 10 En el compuesto (II), una sal básica farmacológicamente aceptable puede formarse entre un grupo ácido en una molécula y una base inorgánica o una base orgánica, etc., y una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable puede formarse entre un grupo básico en una molécula y un ácido inorgánico o un ácido orgánico, etc.

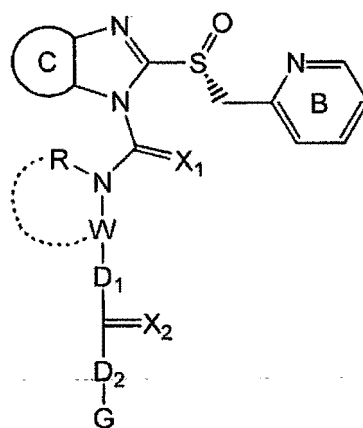
- 15 Los ejemplos de la sal básica inorgánica del compuesto (II) incluyen sal con metal alcalino (p. ej., sodio, potasio y similar), metal alcalino térreo (p. ej., calcio y similar), amoniaco, etc., y similares, y los ejemplos de la sal básica orgánica del compuesto (II) incluyen sal con dimetilamina, trietilamina, piperazina, pirrolidina, piperidina, 2-feniletilamina, bencilamina, etanolamina, dietanolamina, piridina, colidina, etc., y similares.

Los ejemplos de la sal de adición de ácido del compuesto (II) incluyen sal de ácido inorgánico (p. ej., sulfato de hidrocloreuro, fosfato de hidrobromuro y similares), sal de ácido orgánico (p. ej., acetato, trifluoroacetato, succinato, maleato, fumarato, propionato, citrato, tartrato, lactato, oxalato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y similar) y similares.

- 20 El compuesto (II) abarca hidratos. Los ejemplos del "hidrato" incluyen 0,5 hidrato – 5,0 hidrato. De éstos, se prefieren 0,5 hidrato, 1,0 hidrato, 1,5 hidrato y 2,0 hidrato,

El compuesto (II) abarca racematos y compuestos ópticamente activos. Como el compuesto ópticamente activo, es preferible dicho compuesto en el que un enantiómero es un exceso de enantiómero (e.e.) de no menos de 90%, más preferiblemente un exceso de enantiómero de no menos de 99%.

- 25 Como forma ópticamente activa, se prefiere una forma (R) representada por la fórmula:



en la que cada símbolo es como se definió anteriormente.

Como los compuestos preferidos abarcados en el compuesto (II), por ejemplo, pueden mencionarse los siguientes compuestos específicos.

- 30 Es decir, pueden mencionarse acetato de 2-[metil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo, trimetilacetato de 2-[metil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo, ciclohexanocarboxilato de 2-[metil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo, benzoato de 2-[metil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo, benzoato de 2-[metil[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo,
- 35



metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etilo, 2-[[[2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etilcarbonato de etilo, acetato de 2-[[[2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](fenil)amino]etilo, carbonato de 2-[[[5-(difluorometoxi)-2-[[[3,4-dimetoxi-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etil etilo, 2-  
 5 [metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etil 1-metilpiperidina-4-carboxilato, acetato de 2-[[4-(aminocarbonil)fenil][[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo, 1-metil-4-piperidinil carbonato de 2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo, acetato de 2-[[4-(aminocarbonil)fenil][[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo,  
 10 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]carbonil](metil)amino]etil carbonato de (-)-etilo o y 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]carbonil](metil)amino]etil carbonato de (+)-etilo, sus sales y similares.

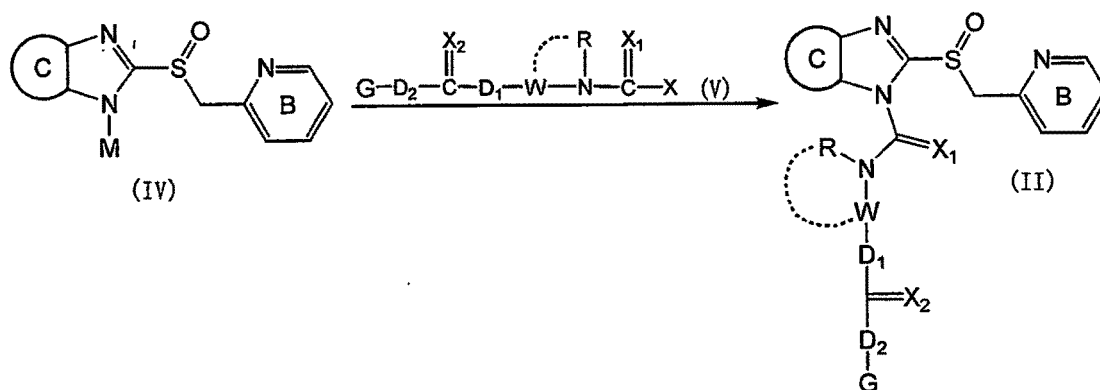
De éstos se prefieren los siguientes compuestos y sus sales.

acetato de 2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo, 2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilcarbonato de etilo, 2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etil tetrahidropiran-4-il carbonato, carbonato de 2-[metil[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etil tetrahidropiran-4-ilo, 2-[metil[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilcarbonato de etilo, 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]carbonil](metil)amino]etil carbonato de etilo, acetato de 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]carbonil](metil)amino]etilo, acetato de 2-[metil[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo, 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etilcarbonato de etilo, 2-[[[(S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etil carbonato de etilo, 2-[[[2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etilcarbonato de etilo, y 2-[[[5-(difluorometoxi)-2-[[[3,4-dimetoxi-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etil carbonato de etilo.

El compuesto (II) puede producirse mediante el siguiente método A o B.

(Método A)

30 El compuesto (II) o su sal pueden obtenerse por condensación del compuesto (IV) o su sal con el compuesto (V) o su sal en presencia o ausencia de una base. La sal del compuesto (IV) y la sal del compuesto (V) se ejemplifican aquí con las sales anteriormente mencionadas del compuesto (II). Por ejemplo, pueden mencionarse las sales de adición de ácido tales como una sal de ácido inorgánica (p. ej., hidrocloreuro, sulfato, hidrobromo, fosfato y similares), sal de ácido orgánica (p. ej., acetato, trifluoroacetato, succinato, maleato, fumarato, propionato, citrato, tartrato, lactato, oxalato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y similar), y similares.



40 en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente. La reacción del Método A en general se lleva a cabo en un disolvente, y se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción del Método A, según corresponda. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen éteres (p. ej., dioxano, tetrahydrofurano, éter dietílico, éter metil terc-butílico, éter diisopropílico, etilenglicol dimetiléter y similares), ésteres (p. ej., formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de butilo y similares), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, trietano, 1,2-dicloroetano y similares), hidrocarburos (p. ej., n-hexano, benceno y similares), amidas (p. ej., formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares), cetonas (p. ej., acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y



similares), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo y similares) y similares, como también sulfóxido de dimetilo, sulfolano, hexametilfosforamida, agua y similares, que pueden utilizarse solos o como una mezcla de disolventes. La cantidad del disolvente que se va a utilizar no está particularmente limitada siempre y cuando la mezcla de reacción pueda agitarse, que en general es de una cantidad de 2 a 100 veces la cantidad en peso, preferiblemente 5 a 50 veces la cantidad en peso, en relación con 1 mol del compuesto (IV) o su sal.

La cantidad del compuesto (IV) o su sal que se va a utilizar es en general 1-10 mol, preferiblemente 1-3 mol, en relación con 1 mol del compuesto (IV) o su sal.

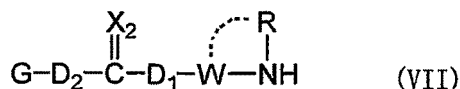
La reacción del Método A se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a 100°C, preferiblemente 20°C a 80°C.

El tiempo de reacción del Método A varía dependiendo de la clase de compuestos (IV), (V) o sus sales y disolvente, la temperatura de reacción y similares, pero esto es en general 1 min. - 96 h., preferiblemente 1 min. - 72 h., más preferiblemente 15 min. - 24 h.

La base en el Método A es, por ejemplo, una base inorgánica (p. ej., carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de hidrógeno sódico, etc.), una amina terciaria (p. ej., trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, piridina, lutidina, y-colidina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 4-dimetilaminopiridina y similar); óxidos de alquileo (p. ej., óxido de propileno, epíclorohidrina, etc.) y similares. La cantidad de la base que se va a utilizar es en general 1 mol - 10 mol, preferiblemente 1 mol - 3 mol, en relación con 1 mol del compuesto (V) o su sal.

El compuesto (IV) o su sal puede producirse de acuerdo con el método descrito en los documentos JP-A-61-50978, USP 4,628,098 y similares, o un método similar a éste.

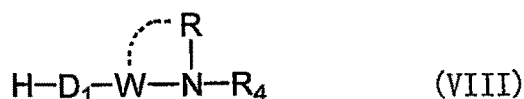
El compuesto (V) o su sal puede producirse de acuerdo con un método conocido per se o por un método análogo a ese. Por ejemplo, cuando X es un átomo de cloro, el compuesto (V) puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (VII):



en donde cada símbolo es como se definió anteriormente, o su sal con fosgeno, cloroformiato de triclorometilo, bis(triclorometil)carbonato, tiosfosgeno y similares en presencia de un depurador de ácido en un disolvente (p. ej., tetrahydrofurano, acetonitrilo, diclorometano, etc.).

Alternativamente, el compuesto (V) puede también obtenerse tratando etilcarbamato, que se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (VII) o su sal con cloroformiato de etilo, con oxícloruro de fósforo de acuerdo con el método descrito en Synthetic Communications, vol. 17, pág. 1887 (1987) o un método análogo a éste. Como la sal del compuesto (VII), por ejemplo, pueden mencionarse sales de adición de ácido (p. ej., hidrocloreuro, sulfato, hidrobromuro, fosfato, etc.), sales de ácidos orgánicas (p. ej., acetato, trifluoroacetato, succinato, maleato, fumarato, propionato, citrato, tartrato, lactato, oxalato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, etc.), y similares.

Como el depurador de ácido utilizado aquí, pueden mencionarse, por ejemplo, bases inorgánicas (p. ej., carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato cálcico, carbonato de hidrógeno sódico, etc.), amina terciaria (p. ej., trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, piridina, lutidina y-colidina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 4-dimetilaminopiridina, etc.) y similares. El compuesto (VII) y su sal pueden producirse de acuerdo con un método conocido per se o un método análogo a ese. Por ejemplo, cuando D<sub>1</sub> es distinto de un enlace, el compuesto (VII) puede obtenerse condensando un compuesto representado por la fórmula (VIII):

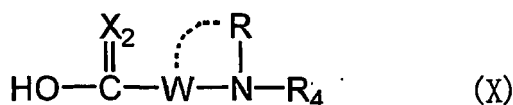


en la que R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, y otros símbolos son como se definieron anteriormente, o su sal con ácido carboxílico o ácido tiónico representada por la fórmula (IX):



5 en la que cada símbolo es como se definió anteriormente, o su derivado reactivo (p. ej., anhídrido, haluro, etc.), o su sal en un disolvente adecuado (p. ej., acetato de etilo, tetrahydrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, etc., seguido de desprotección, según sea necesario. Como la sal del compuesto (VIII), por ejemplo, pueden mencionarse sales de adición de ácido tales como sales de ácido inorgánicas (p. ej., hidrocloreto, sulfato, hidrobromuro, fosfato, etc.), sales de ácido orgánicas (p. ej., acetato, trifluoroacetato, succinato, maleato, fumarato, propionato, citrato, tartrato, lactato, oxalato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, etc.) etc., y similares.

Alternativamente, cuando D<sub>1</sub> es un enlace, el compuesto (VII) puede obtenerse condensando ácido carboxílico o ácido tiónico representado por la fórmula (X):



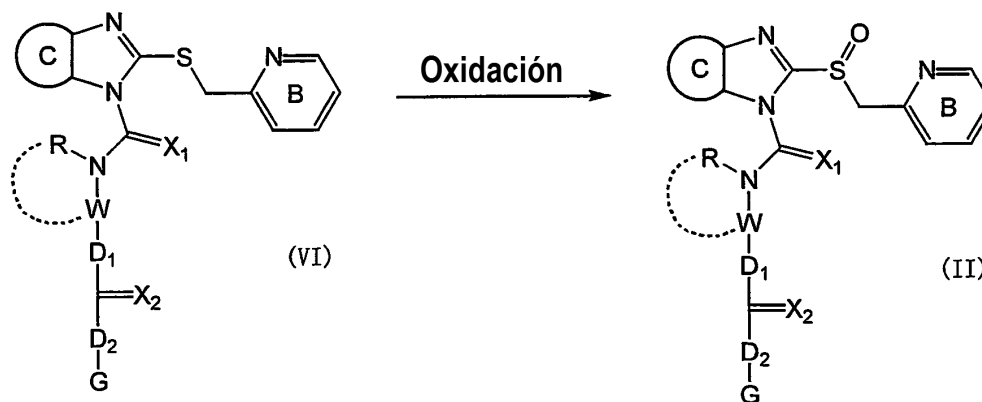
10 en donde cada símbolo es como se definió anteriormente, o su derivado reactivo (p. ej., anhídrido, haluro, etc.), o su sal con un compuesto representado por G-D<sub>2</sub>-H en un disolvente adecuado (p. ej., acetato de etilo, tetrahydrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, etc.), seguido por desprotección, según sea necesario. Como la sal del compuesto (X) pueden mencionarse, por ejemplo, sales de adición ácido tales como sales de ácido inorgánicas (p. ej., hidrocloreto, sulfato, hidrobromuro, fosfato, etc.), sales de ácido orgánicas (p. ej., acetato, trifluoroacetato, succinato, maleato, fumarato, propionato, citrato, tartrato, lactato, oxalato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, etc.) y similares, sales con metal alcalino (p. ej., sodio, potasio, etc.), sales de metal alcalino térreo (p. ej., calcio, etc.), amoníaco, etc., y similares, y por ejemplo, una base orgánica tal como dimetilamina, trietilamina, piperazina, pirrolidina, piperidina, 2-feniletilamina, bencilamina, etanolamina, dietanolamina, piridina, colidina, etc., y similares.

20 Como el grupo protector representado por R<sub>4</sub> en la fórmula (VIII) y en la fórmula (X), por ejemplo, se utilizan un grupo formilo, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (p. ej., acetilo, etilcarbonilo, etc.), un grupo bencilo, un grupo terc-butiloxycarbonilo, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo aliloxycarbonilo, un grupo aralquil C<sub>7-10</sub>-carbonilo (p. ej., bencilcarbonilo, etc.), un grupo tritilo y similares. Estos grupos pueden sustituirse con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, etc.), un grupo nitro y similares.

25 Como método para eliminar dichos grupos protectores, se utiliza un método conocido per se o un método análogo a éste, que es, por ejemplo, un método que emplea un ácido, una base, reducción, luz UV, acetato de paladio, etc., y similares.

(Método B)

El compuesto (II) y su sal pueden obtenerse sometiendo el compuesto (VI) o su sal a una reacción de oxidación.



30 en la que cada símbolo es como se define arriba.

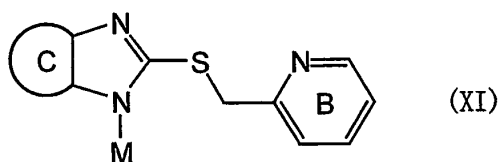
La reacción en el Método B puede llevarse a cabo usando un oxidante tal como ácido nítrico, peróxido de hidrógeno, éster de peroxiácido, ozono, tetraóxido de nitrógeno, yodobenceno, N-halosuccinimida, 1-clorobenzotriazol, hipoclorito de terc-butilo, complejo de diazabicyclo[2.2.2]octano-bromo, metaperyodato de sodio, dióxido de selenio, dióxido de manganeso, ácido crómico, nitrato de cerio y amonio, bromo, cloro, cloruro de sulfurilo, monoperoxifalato de magnesio y similares. La cantidad del oxidante que se ha de utilizar oscila en general entre 0,5 mol - 2 mol, preferiblemente 0,8 mol - 1,2 mol, por 1 mol del compuesto (VI) o su sal. La oxidación puede llevarse a cabo usando el oxidante anteriormente mencionado tal como peróxido de hidrógeno y peroxiácidos en presencia de un catalizador tal como acetato de vanadio, óxido de vanadio acetilacetato, tetraisopropóxido de titanio y similares.

La reacción del Método B en general se lleva a cabo en un disolvente inerte a la reacción de oxidación anteriormente mencionada. Los ejemplos del "disolvente inerte" incluyen agua, alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol etc.), cetonas (p. ej., acetona, metil etil cetona, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo, etc.), amidas (p. ej., formamida, N,N-dimetilformamida etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter metil-terc-butílico, éter diisopropílico, dioxano, tetrahydrofurano, etc.), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo, etc.) y disolventes polares (p. ej., sulfolano, hexametilfosforamida, etc.), que se pueden usar solos o como su disolvente mixto. El "disolvente inerte" se usa en general en 1 a 100 veces la cantidad en peso del compuesto (VI) o su sal.

La temperatura de reacción oscila en general entre -80°C y 80°C, preferiblemente entre 0°C y 30°C.

El tiempo de reacción oscila en general entre 1 min. - 6 h., preferiblemente 15 min. - 1 h.

El compuesto (VI), que es un material de partida en el Método B, puede obtenerse por una reacción similar a aquella del Método A, con el uso de, por ejemplo, un compuesto representado por la siguiente fórmula (XI):



en la que cada símbolo es como se define arriba, en lugar del compuesto (IV).

El compuesto (XI) puede sintetizarse de acuerdo con los métodos descritos en las siguientes referencias o con un método análogo a éste: JP-A-61-50978, JP-A-54-141783, JP-A-61- 22079, JP-A-1-6270, JP-A-63-146882.

La sal del compuesto (VI) se ejemplifica con las sales anteriormente mencionadas del compuesto (II), que son sales de adición de ácido tales como sal de ácido inorgánica (p. ej., hidrocloreto, sulfato, hidrobromuro, fosfato y similares), sal de ácido orgánica (p. ej., acetato, trifluoroacetato, succinato, maleato, fumarato, propionato, citrato, tartrato, lactato, oxalato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y similares) y similares.

El compuesto (II) o su sal obtenida con los métodos anteriormente mencionados A o B puede aislarse y purificarse de la mezcla de reacción por un medio de separación conocido per se (p. ej., concentración, concentración a presión reducida, extracción de disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares). Ya que el compuesto (II) y su sal obtenida por los métodos anteriormente mencionados A o B abarcan cualquiera de sus isómeros, pueden obtenerse el compuesto (II) ópticamente puro y su sal, por ejemplo, sometiendo el compuesto (II) o su sal a resolución óptica u oxidación asimétrica del compuesto (VI) o su sal.

El método de resolución óptica incluye métodos conocidos per se, tales como un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereómero, etc. La oxidación asimétrica incluye métodos conocidos per se, tales como el método descrito en el documento WO96/02535 y similares.

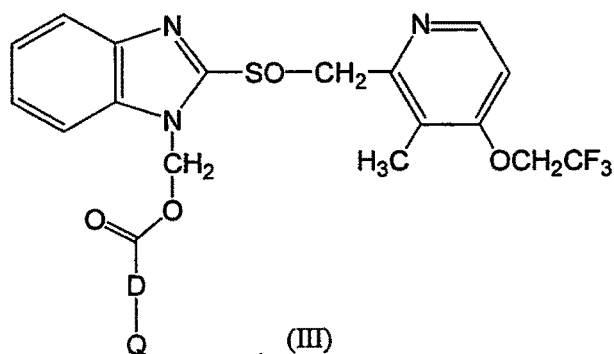
El "método de recristalización fraccionada" incluye un método en el que se forma una sal entre un racemato y un compuesto ópticamente activo [p. ej., (+)-ácido mandélico, (-)- ácido mandélico, (+)-ácido tartárico, (-)-ácido tartárico, (+)-l- fenetilamina, (-)-l-fenetilamina, cinconina, (-)- cinconidina, brucina, etc.], cuya sal se separa por recristalización fraccionada, etc., y, si se desea, se somete a un procedimiento de neutralización para dar un isómero óptico libre.

El "método de columna quiral" incluye un método en el que un racemato o su sal se aplica a una columna para separación de isómeros ópticos (columna quiral). En el caso de la cromatografía de líquidos, por ejemplo, los isómeros ópticos se separan añadiendo un racemato a una columna quiral tal como ENANTIO-OVM (producida por Tosoh Corporation), la serie DAICEL CHIRAL (producida por Daicel Corporation) y similares, y desarrollando el racemato en agua, un tampón (p. ej., tampón de fosfato), un disolvente orgánico (p. ej., hexano, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, trietilamina, etc.), o una mezcla disolvente de los mismos.

En el caso de cromatografía de gases, por ejemplo, se utiliza una columna quirál tal como CP-Chirasil-DeX CB (producida por GL Science) y similar para separar los isómeros ópticos.

5 El "método de diastereómero" incluye un método en el que un racemato y un reactivo ópticamente activo se hacen reaccionar para dar una mezcla diastereomérica, que luego se somete a medios de separación habituales (p. ej., recristalización fraccionada, cromatografía, etc.) para obtener o bien el diastereómero, que se somete a una reacción química (p. ej., hidrólisis ácida, hidrólisis de base, hidrogenólisis, etc.) para separar el resto del reactivo ópticamente activo, mediante lo cual se obtiene el isómero óptico deseado. Dicho "reactivo ópticamente activo" incluye, por ejemplo, ácidos orgánicos ópticamente activos tales como MTPA [un ácido -metoxi-a- (trifluorometil)fenilacético], ácido (-)-metoxiacético y similares, alcoximetilhaluros ópticamente activos, tales como (1R-endo)-2-(clorometoxi)-1,3,3-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano, etc., y similares.

10 A su vez, un compuesto bencimidazol representado por la siguiente fórmula general (III) o su sal también se menciona como el ejemplo específico del profármaco anteriormente mencionado.



15 En la fórmula (III) de arriba, D indica un átomo de oxígeno o un enlace, y Q indica un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene un grupo sustituyente.

20 El "grupo hidrocarbonado" del "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" representado por Q incluye un grupo hidrocarbonado alifático o aromático, y un grupo hidrocarbonado alifático mencionado aquí significa un grupo hidrocarbonado saturado o insaturado, lineal, ramificado o cíclico. El grupo hidrocarbonado es preferiblemente un grupo hidrocarbonado que tiene 1 a 14 átomos de carbono, y por ejemplo, se ejemplifican un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo alquino C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y un grupo arilo C<sub>6-14</sub>. Se prefieren más un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, y más preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>.

25 El "grupo alquilo" anteriormente mencionado es un grupo alquilo lineal o ramificado, preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono ("grupo alquilo C<sub>1-6</sub>") y por ejemplo, se ejemplifican metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-metilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilpropilo, 2-etilbutilo y similares. Se prefiere un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Entre éstos, en Q, se prefieren metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo, y se prefiere particularmente terc-butilo.

30 El "grupo alqueno C<sub>2-6</sub>" anteriormente mencionado es un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de esto incluyen vinilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, isobutenilo, sec-butenilo, terc-butenilo, n-pentenilo, isopentenilo, neopentenilo, 1-metilpropenilo, n-hexenilo, isohexenilo, 1,1-dimetilbutenilo, 2,2-dimetilbutenilo, 3,3-dimetilbutenilo, 3,3-dimetilpropenilo, 2-etilbutenilo y similares. Se prefiere un grupo alqueno que tiene 2 a 4 átomos de carbono, y se prefieren particularmente vinilo, n-propenilo e isopropenilo.

35 El "grupo alquino C<sub>2-6</sub>" anteriormente mencionado es un grupo alquino lineal o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen etinilo, n-propinilo (1-propinilo), isopropinilo (2-propinilo), n-butinilo, isobutinilo, sec-butinilo, terc-butinilo, n-pentinilo, isopentinilo, neopentinilo, 1-metilpropinilo, n-hexinilo, isohexinilo, 1,1-dimetilbutinilo, 2,2-dimetilbutinilo, 3,3-dimetilbutinilo, 3,3-dimetilpropinilo, 2-etilbutinilo y similares. Se prefiere un grupo alquino que tiene 2 a 3 átomos de carbono, y se prefieren particularmente etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo.

40 El "grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" anteriormente mencionado es un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Se prefiere un grupo cicloalquilo que tiene 5 a 7 átomos de carbono y, entre ellos, se prefieren particularmente ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefiere particularmente ciclohexilo.

El "grupo arilo" anteriormente mencionado es un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o condensado policíclico, y preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono ("grupo arilo C<sub>6-14</sub>"). Sus ejemplos incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo y acenaftilenilo. Se prefiere un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 10 átomos de carbono, y se prefiere particularmente fenilo en Q.

- 5 El "grupo hidrocarbonado" anteriormente mencionado puede estar sustituido, y los ejemplos del grupo sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo hidroxilo, un halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, un grupo aralquiloxi C<sub>7-12</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-5</sub>-carbonilo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y similares.

- 10 Los ejemplos del grupo sustituyente en el "grupo alquilo que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" incluyen, por ejemplo, un grupo arilo, un grupo hidroxilo, un halógeno, un grupo alcoxi que puede estar sustituido con 1 a 5 halógenos, un grupo aralquiloxi C<sub>7-12</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-5</sub>-carbonilo y similares. El número de dicho grupo sustituyente es 1 a 5 y preferiblemente 1 a 3.

- 15 Los ejemplos del grupo sustituyente en el "grupo arilo que opcionalmente tiene un grupo sustituyente" incluyen un halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido con 1 a 5 halógenos, un grupo arilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que puede estar sustituido con 1 a 5 halógenos, un grupo aralquiloxi C<sub>7-12</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-5</sub>-carbonilo y similares. El número de dicho grupo sustituyente es 1 a 5 y preferiblemente 1 a 3.

- 20 El "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>", "grupo alqueno C<sub>2-6</sub>" y "grupo alquino C<sub>2-6</sub>" anteriormente mencionados pueden estar sustituidos, y los ejemplos del grupo sustituyente incluyen (i) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un halógeno, (iv) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, (v) un grupo aralquiloxi C<sub>7-12</sub>, (vi) un grupo alcoxi C<sub>1-5</sub>-carbonilo, (vii) un grupo acilamino, (viii) un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y similares, y entre éstos, se prefieren (i) a (vii). El número de dicho grupo sustituyente es 1 a 5 y preferiblemente 1 a 3.

- 25 El "grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" y el "grupo arilo C<sub>6-14</sub>" anteriormente mencionados pueden estar sustituidos, y los ejemplos del grupo sustituyente incluyen (i) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un halógeno, (iv) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, (v) un grupo aralquiloxi C<sub>7-12</sub>, (vi) un grupo alcoxi C<sub>1-5</sub>-carbonilo, (vii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con halógeno, (viii) un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y similares, y entre éstos, se prefieren particularmente (i) a (vii). El número de dicho grupo sustituyente es 1 a 5 y preferiblemente 1 a 3.

- 30 En la fórmula (III), Q es preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> y un grupo alquino C<sub>2-6</sub>, que pueden tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (i) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un halógeno, (iv) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, (v) un grupo aralquiloxi C<sub>7-12</sub>, (vi) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (vii) un grupo acilamino, o un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, que pueden tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (i) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un halógeno, (iv) un grupo alcoxi opcionalmente halogenado, (v) un grupo aralquiloxi C<sub>7-12</sub>, (vi) un grupo alcoxi C<sub>1-5</sub>-carbonilo y (vii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado.

- 35 Q es más preferiblemente (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener 1 a 5 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (i) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un halógeno, (iv) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con 1 a 5 halógenos, (v) un grupo aralquiloxi C<sub>7-12</sub> y (vi) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, o (2) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> que puede tener 1 a 5 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con 1 a 5 halógenos, (iii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, (iv) un grupo hidroxilo, (v) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con 1 a 5 halógenos, (vi) un grupo aralquiloxi C<sub>7-12</sub> y (vii) un grupo alcoxi-carbonilo.

- 40 Q es además más preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (i) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un halógeno, (iv) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, (v) un grupo aralquiloxi C<sub>7-12</sub>, (vi) un grupo alcoxi-carbonilo y (vii) un grupo acilamino; o un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (i) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un halógeno, (iv) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, (v) un grupo aralquiloxi C<sub>7-12</sub>, (vi) un grupo alcoxi C<sub>1-5</sub>-carbonilo y (vii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado.

- 45 Entre éstos, Q es preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, y Q es preferiblemente un grupo fenilo, un grupo metilo o terc-butilo en particular.

En el compuesto (III), un grupo ácido en la molécula puede formar una base farmacológicamente aceptable con una sal inorgánica o una sal orgánica o similar, y un grupo básico en la molécula puede formar una sal aditiva de ácido farmacológicamente aceptable con una sal inorgánica o una sal orgánica o similar.

Una forma preferible del compuesto (III) de la presente invención incluye un compuesto en el que D es un enlace y Q es un grupo alquilo que opcionalmente tiene un grupo sustituyente o un grupo arilo que opcionalmente tiene un grupo sustituyente.

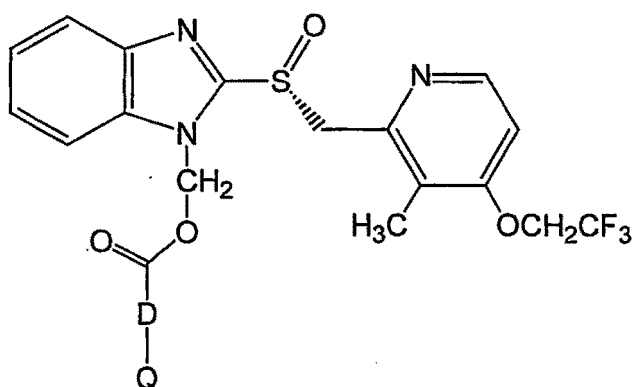
5 Los ejemplos de la sal de base inorgánica del compuesto (III) incluyen, por ejemplo, sales con un metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio y similar), metal alcalino térreo (por ejemplo, calcio y similar); amoníaco y similar, y los Ejemplos de la sal de base orgánica del compuesto (III) incluyen, por ejemplo, sales con dimetilamina, trietilamina, piperazina, pirrolidina, piperidina, 2-feniletilamina, bencilamina, etanolamina, dietanolamina, piridina, colidina y similar.

10 La sal aditiva del ácido del compuesto (III) incluye, por ejemplo, sales de ácido inorgánicas (por ejemplo, hidrocloruro, sulfato, hidrobromuro, fosfato y similar), sales de ácido orgánicas (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, succinato, maleato, fumarato, propionato, citrato, tartrato, lactato, oxalato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y similares), etc.

El compuesto (III) de la presente invención incluye un hidrato. Dicho "hidrato" incluye un 0,5 hidrato a 5,0 hidratos. Entre éstos, se prefieren 0,5 hidrato, 1,0 hidrato, 1,5 hidratos y 2,0 hidratos.

15 El compuesto (III) de la presente invención incluye un compuesto racémico y un compuesto ópticamente activo.

Como el compuesto ópticamente activo se prefiere dicho compuesto en el que un enantiómero tiene un exceso de enantiómero (e.e.) de no menos de 90%, más preferiblemente un exceso de enantiómero de no menos de 99%. Como forma ópticamente activa es preferible un isómero (R) representado por la fórmula:



20 en la que cada símbolo es como se definió anteriormente.

El compuesto (III) puede producirse por métodos conocidos per se, y se produce por los métodos descritos en, por ejemplo, los documentos JP-A 2002-187890, WO 02/30920 y similares, o por métodos análogos a éstos. Además, el compuesto ópticamente activo (III) puede obtenerse por métodos de resolución óptica (un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereómero, un método que usa microorganismos o enzimas, y similares) y un método de oxidación asimétrica, etc. Como el PPI de otro derivado de bencimidazol, la presente invención puede aplicarse al compuesto descrito en el documento WO 03/27098.

Si bien las cantidades para combinar el ingrediente activo representado por las fórmulas generales (I'), (I), (II) y (III) utilizadas en la presente invención difieren dependiendo de las clases y dosis del ingrediente activo, las cantidades son, por ejemplo, aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 60% en peso en base a la cantidad total de comprimidos o gránulos de la presente invención, preferiblemente aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 50% en peso y más preferiblemente aproximadamente 8% en peso a aproximadamente 40% en peso. Cuando el ingrediente activo es un PPI del compuesto de bencimidazol, en particular lansoprazol, la cantidad es aproximadamente 8% en peso a aproximadamente 40% en peso.

En el caso de cápsulas que contienen el PPI de imidazol, especialmente PPI de bencimidazol representado por la fórmula general (I') o (I) tal como lansoprazol o su compuesto ópticamente activo (isómero R y similar) y el PPI del derivado de imidazol representado por la fórmula (II) y (III), 2 clases o más de un comprimido, gránulo o gránulo fino que tienen diferentes conductas de liberación (por ejemplo, 2 clases de gránulos tales como los gránulos en los que el ingrediente activo se libera comparativamente más rápido y gránulos en los que el ingrediente activo se libera en tiempo prolongado) pueden rellenarse en combinación, usando capas de recubrimiento de control de la liberación que tienen diferentes propiedades de liberación y condiciones, respectivamente. A su vez, pueden apilarse 2 clases

de estas capas de recubrimiento de control de la liberación en 2 o más capas en los gránulos o gránulos finos respectivos. Puede proveerse una preparación que potencia los niveles en sangre en una etapa anterior después de la administración para revelar la eficacia del fármaco y luego sostener la eficacia del fármaco mediante la expresión de la eficacia del fármaco del gránulo de control de liberación, elaborando una preparación (preferiblemente una cápsula) que contenga un gránulo que tenga una capa intermedia en la partícula del núcleo que contiene el ingrediente activo antes mencionado y solamente una capa de recubrimiento entérico en dicha capa intermedia (por consiguiente, entre el gránulo o gránulo fino de control de la liberación ya mencionado de la presente invención, el gránulo en el que la liberación del ingrediente activo es comparativamente rápida.), además de un comprimido, gránulo o gránulo fino que tiene capas de recubrimiento de control de la liberación de la presente invención y el polímero formador de gel que se retiene en el tubo digestivo, o administrando cápsulas que contienen un comprimido, gránulo o gránulo fino que tiene la capa de control de la liberación de la presente invención y el polímero formador de gel de retención en el tubo digestivo, junto con una preparación que contiene solamente gránulos que tienen un recubrimiento entérico usual. Además, cuando el comprimido (en este caso se prefiere un comprimido de tamaño pequeño), gránulo o gránulo fino que se va a rellenar posee una función suficiente de control de la liberación, las cápsulas de la presente invención pueden no siempre contener el polímero formador de gel. Las cápsulas pueden prepararse usando solamente el comprimido, gránulo o gránulo fino de control de liberación, o combinando el comprimido, gránulo o gránulo fino de control de liberación con un gránulo de tipo liberación rápida que tenga solamente un recubrimiento entérico. En el caso de dichas preparaciones combinadas y de la administración combinada, pueden elaborarse preparaciones mediante las cuales el nivel en sangre preferiblemente se potencie en una etapa anterior para lograr la eficacia del fármaco y alcanzar el primero nivel en sangre máximo y luego alcanzar el segundo nivel en sangre máximo con la liberación del ingrediente activo de los gránulos en los que la liberación fue controlada, es decir, se expresan dos picos. Además, la preparación de liberación controlada tal como la cápsula de liberación controlada anteriormente mencionada de la presente invención y una cápsula usual en la que el ingrediente activo se libera en comparación rápidamente puede administrarse al mismo tiempo o en un intervalo. Un alto nivel en sangre del ingrediente activo puede mantenerse durante un largo periodo con dicha administración combinada.

Los gránulos de recubrimiento entérico usuales pueden producirse, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A 63-301826. Asimismo, es preferible elaborar una preparación estabilizada de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A 62- 277322.

A su vez, el gránulo que contiene lansoprazol o su forma ópticamente activa y similar en una concentración mayor y que está suficientemente estabilizado puede producirse de la siguiente manera: a saber, se producen gránulos que tienen una capa de ingrediente activo, una capa intermedia formada en dicha capa de ingrediente activo y una capa de recubrimiento entérico formada en dicha capa intermedia, en donde dicha capa de ingrediente activo contiene aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 40% en peso de lansoprazol y similar, en base a la cantidad total del gránulo y una sal inorgánica básica como estabilizador y un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 600  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 2500  $\mu\text{m}$ , usando métodos de granulación conocidos tales como un método de granulación de lecho fluido (por ejemplo, un método de granulación de lecho fluido centrífugo), un método de granulación de lecho fluidizado y un método de granulación con agitación (por ejemplo, un método de granulación fluidizado con lecho fluido).

Específicamente, la capa del ingrediente activo puede obtenerse, por ejemplo, recubriendo una partícula del núcleo con un polvo, polvo que contiene el PPI de imidazol, una sal metálica básica, un excipiente, un disgregante y similar, mientras se pulveriza con una disolución de unión tal como hidroxipropilcelulosa y similar sobre la partícula del núcleo. Como dicha partícula del núcleo, se ilustran, por ejemplo, Nonpareil preparado recubriendo sacarosa (75 partes en peso) con almidón de maíz (25 partes en peso) por un método conocido per se, un gránulo de núcleo esférico que usa celulosa cristalina y similares. Además, un gránulo del núcleo propiamente dicho puede ser el ingrediente activo del fármaco ya mencionado. El tamaño de partícula promedio de dichos gránulos es de malla 14 a 80 en general.

Como el núcleo, se ejemplifican un producto esféricamente granulado de sacarosa y almidón, un producto esféricamente granulado de celulosa cristalina, un producto esféricamente granulado de celulosa cristalina y lactosa, y similares.

La relación de capa de recubrimiento en relación con el núcleo puede seleccionarse dentro de un intervalo capaz de controlar la propiedad de elución del ingrediente activo y el tamaño de partícula de los gránulos. Por ejemplo, por lo general oscila entre aproximadamente 0,2 parte en peso y aproximadamente 5 partes en peso en base a 1 parte en peso del núcleo, y preferiblemente entre aproximadamente 0,1 parte en peso y aproximadamente 5 partes en peso.

Luego, la capa intermedia se forma sobre la capa de ingrediente activo por un método convencional. Por ejemplo, el componente de la capa intermedia se diluye con agua purificada y similar, y la mezcla se pulveriza en forma líquida para cubrir la capa de ingrediente activo.

En este momento, es preferible recubrir la capa mientras se pulveriza un agente de unión tal como hidroxipropilcelulosa. Los ejemplos de la capa intermedia incluyen, por ejemplo, una capa en la que azúcares tales como sacarosa (azúcar blanca purificada (aquellas pulverizadas (azúcar en polvo) y aquellas no pulverizadas) y similares), azúcar de almidón tal como almidón de maíz, lactosa, miel y alcohol de azúcar (D-manitol, eritritol y similares) se combinan apropiadamente con materiales de base polimérica tales como hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, TC-5 y similar), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, metilcelulosa e hidroxietilmetilcelulosa. Los excipientes (por ejemplo, agente de enmascaramiento (óxido de titanio y similar)) y agentes antiestática (óxido de titanio y similar) que se añaden para elaborar una preparación pueden también añadirse apropiadamente en la capa de recubrimiento intermedia, si es necesario.

La cantidad de recubrimiento de la capa de recubrimiento intermedia usualmente oscila, por ejemplo, entre aproximadamente 0,02 parte en peso y aproximadamente 1,5 partes en peso en base a 1 parte en peso de los gránulos que contienen el PPI de bencimidazol, y preferiblemente entre aproximadamente 0,05 parte en peso y aproximadamente 1 parte en peso.

A su vez, los gránulos que contienen lansoprazol y similar en una alta concentración y están suficientemente estabilizados pueden producirse formando una capa de recubrimiento entérico sobre la capa de recubrimiento intermedia por un método convencional. Como el componente de la capa de recubrimiento entérico, por ejemplo, pueden emplearse materiales de base de liberación sostenida tales como materiales de base de polímero entérico acuoso tales como celulosa acetato ftalato (CAP), hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroximetilcelulosa acetato succinato, copolímero de acrilato de etilo-metilmetacrilato-cloruro de trimetilamonio metacrilato (Eudragit RS o RL; fabricados por Rohm Co.), copolímero de metilmetacrilato-acrilato de etilo (Eudragit NE30D; fabricado por Rohm Co.), carboximetilcelulosa y goma laca; plastificantes tales como polímero soluble en agua, trietilcitrate, polietilenglicol (polietilenglicol 6000 (marca: Macrogol 6000 y similar), monoglicérido acetilado, triacetina y aceite de ricino. Éstos pueden usarse solos o mezclando dos clases o más.

La cantidad de recubrimiento de la capa de recubrimiento entérico oscila entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 70% en peso en base a la cantidad total de gránulos antes del recubrimiento entérico, preferiblemente entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 50% en peso y más preferiblemente entre aproximadamente 15% en peso y aproximadamente 30% en peso.

En el caso de un comprimido, por ejemplo, el compuesto de bencimidazol, un excipiente, un agente de unión, un disgregante, un lubricante y similares se mezclan para producir directamente comprimidos por compresión, o los gránulos que se producen del mismo modo que los gránulos previamente mencionados que pueden comprimirse en un comprimido. Además, alternativamente, se pueden preparar 2 comprimidos estratificados con una máquina de elaboración de comprimidos de múltiples capas disponible comercialmente que usa los gránulos granulados.

Entre las preparaciones de la presente invención, las preparaciones que contienen el PPI del compuesto de bencimidazol representado por la fórmula general (I'), tal como lansoprazol y su forma ópticamente activa, sobre todo el compuesto de PPI de bencimidazol representado por la fórmula general (I) y el PPI de un derivado del compuesto de imidazol de tipo profármaco representado por la fórmula general (II) y (III) previamente mencionadas y su compuesto ópticamente activo) tienen efecto anti-úlceras superior, mayor efecto supresor de la segregación de jugo gástrico, efectos protectores de la mucosa, efecto anti-*Helicobacter pylori* y similar *in vivo*, y son útiles como medicina debido a su baja toxicidad. En particular, ya que el compuesto de imidazol representado por la fórmula general (II) es estable a un ácido, no es necesario elaborar una preparación entérica para administración oral, el coste de elaborar preparaciones entéricas se reduce, y los pacientes con deglución débil, en particular personas mayores y niños, reciben la dosis fácilmente debido a que el tamaño de las preparaciones se vuelve pequeño. Asimismo, ya que la absorción es más rápida que con las preparaciones entéricas, el efecto de supresión de la segregación de jugo gástrico se expresa rápidamente, y dado que se convierte gradualmente a su compuesto original *in vivo*, tiene sustentabilidad y es útil como agente anti-úlceras y similar. El compuesto de PPI del compuesto (I') de la presente invención o su sal es menos tóxico y puede administrarse de modo seguro por vía oral o parenteral (por ejemplo, administración local, rectal, venosa) tal como está o como una composición farmacéutica, mezclando con un vehículo farmacológicamente aceptable de acuerdo con un método conocido per se, es decir, por ejemplo, como una preparación tal como un comprimido (incluido un comprimido recubierto de azúcar y un comprimido recubierto de película), polvo, gránulo, cápsula (incluida una cápsula blanda), comprimido de disgregación intraoral, inyección líquida, supositorio, agente de liberación sostenida y linimento.

El comprimido, gránulo o gránulo fino de la presente invención puede administrarse oralmente a mamíferos (por ejemplo, seres humanos, monos, ovejas, caballos, perros, gatos, conejos, ratones y similares) para el tratamiento y la prevención de úlcera digestiva (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera marginal y similares), síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, reflujo, esofagitis, reflujo gastroesofágico sintomático sin esofagitis, NUD (dispepsia no ulcerosa), cáncer gástrico (incluido cáncer gástrico acompañado por promoción de la producción de interleucina 1 $\beta$  causada por polimorfismo de genes de interleucina 1), linfoma MALT gástrico y similares; la erradicación de *Helicobacter pylori*, la supresión de hemorragia del tubo digestivo alto causada por úlceras



5 digestivas, úlcera de estrés agudo y gastritis hemorrágica; la supresión de hemorragia del tubo digestivo alto causada por estrés invasivo (estrés causado por una operación importante que requiere manejo intensivo después de la operación y por accidente cerebrovascular, lesión en la cabeza, trastorno multiorgánico y quemaduras de amplia gama que requiere cuidados intensivos), y el tratamiento y la prevención de úlcera causada por antiinflamatorios no esteroideos; el tratamiento y la prevención de hiperquilia y úlceras provocadas por estrés post-operatorio, etc. Los gránulos y las cápsulas de la presente invención se pueden usar en combinación con otros ingredientes activos (por ejemplo, 1 a 3 ingredientes activos) para la erradicación de *Helicobacter pilori* y similares.

10 Los ejemplos de los "otros ingredientes activos" incluyen, por ejemplo, un agente antibacteriano tal como una sustancia activa anti-*Helicobacter pilori*, un compuesto de imidazol y un compuesto de quinolona, y sales de bismuto. En particular, se prefieren los productos farmacéuticos obtenidos combinando los gránulos y las cápsulas de la presente invención con antibacterianos. Entre éstos, se prefiere la combinación con un antibacteriano tal como una sustancia activa anti-*Helicobacter pilori* y un compuesto de imidazol. Los ejemplos de la sustancia activa anti-*Helicobacter pilori* incluyen, por ejemplo, antibiótico de penicilina (por ejemplo, amoxicilina, bencilpenicilina, piperacilina, mecilinam y similares), antibiótico de cefem (por ejemplo, cefixima, cefaclor y similares), antibióticos de macrólido (por ejemplo, antibiótico de eritromicina tal como eritromicina y claritromicina), antibiótico de tetraciclina (por ejemplo, tetraciclina, minociclina, estreptomina y similares), antibiótico de aminoglucósido (por ejemplo, gentamicina, ampicilina y similares), imipenem etc. En particular, se prefiere el antibiótico de penicilina, el antibiótico de macrólido y similares.

20 Los ejemplos del "compuesto de imidazol" incluyen, por ejemplo, metronidazol, miconazol y similares. Los ejemplos de la "sal de bismuto" incluyen, por ejemplo, acetato de bismuto, citrato de bismuto y similares. También se prefiere el antibacteriano de "compuesto de quinolona", y por ejemplo, se ejemplifican ofloxacina, ciproxacina y similares. En particular, se prefiere el uso de los gránulos y las cápsulas de la presente invención junto con antibiótico de penicilina (por ejemplo, amoxicilina y similar) y/o antibiótico de eritromicina (por ejemplo, claritromicina y similar) para la erradicación de *Helicobacter pilori*.

25 Además, por ejemplo, en el caso de lansoprazol, con frecuencia se han rellenado cápsulas de 15 mg de lansoprazol cristalino en cápsulas núm.3, y cápsulas que contienen 30 mg se han rellenado en cápsulas núm.1. No obstante, los gránulos que contienen alta concentración de un ingrediente activo se obtienen inesperadamente proporcionando una capa de recubrimiento intermedia, combinando un estabilizador de una sal inorgánica básica y controlando el tamaño de partícula de los gránulos sin dañar la estabilidad del ingrediente activo y la preparación. Por consiguiente, ya que la cantidad de componentes que no sean el ingrediente activo puede reducirse, las cápsulas que contienen 30 mg pueden miniaturizarse hasta cápsulas núm. 4 o núm. 5, y las cápsulas que contienen 15 mg pueden miniaturizarse hasta cápsulas núm. 3 o núm. 5.

Asimismo, las cápsulas núm. 1 a núm. 3 pueden también utilizarse para la cápsula que contiene 60 mg.

35 A su vez, en el caso del compuesto ópticamente activo de lansoprazol, se pueden utilizar cápsulas núm. 3 a núm. 5, cápsulas núm. 2 a núm. 4 y cápsulas núm.1 a núm. 3 para la cápsula que contiene 30 mg, 40 mg y 60 mg, respectivamente.

Por ejemplo, ya que la cápsula que contiene 60 mg de lansoprazol o el isómero R de lansoprazol contiene el ingrediente activo en una alta concentración y la cápsula se miniaturiza, es fácil de tomar y adecuada para el tratamiento de síntomas de segregación excesiva de ácido incluyendo el síndrome de Zollinger-Ellison en particular.

40 La dosis diaria varía dependiendo del grado del síntoma, la edad para el objetivo de administración, el sexo, el peso corporal, el momento de administración, el intervalo, la clase de ingrediente activo y similares, y no está específicamente limitada. Por ejemplo, si el fármaco se administra oralmente a adultos (60 kg) como agente anti-úlceras, la dosis es de aproximadamente 0,5 a 1500 mg/día y preferiblemente de aproximadamente 5 a 150 mg/día como ingrediente activo. Estas preparaciones que contienen este compuesto de bencimidazol o imidazol pueden dividirse para administrarse una vez por día o 2 a 3 veces por día.

45 A su vez, la forma del envase puede también estabilizarse con el fin de mejorar la estabilidad de la preparación sólida de la presente invención durante el almacenamiento o el transporte. Por ejemplo, la estabilización de la preparación de la cápsula que contiene el compuesto de bencimidazol o imidazol de la presente invención puede mejorarse usando una forma de envase tal como un envase que suprima la penetración de oxígeno y humedad, un envase reemplazado con gas (a saber, un envase reemplazado con gas que no sea oxígeno), un envase a vacío y un envase cerrado con un desoxidante. La estabilización se mejora reduciendo la cantidad de oxígeno con el cual la preparación sólida se pone directamente en contacto usando estas formas de envasado. Cuando un desoxidante se cierra, la preparación sólida farmacéutica se envasa con un material que permea oxígeno, y entonces puede llevarse a cabo otro envasado junto con el envase.

55

**Ejemplos**

La presente invención se explica en detalle a continuación, haciendo referencia a los Ejemplos de Referencia, Ejemplos Sintéticos, Ejemplos, y Ejemplos Experimentales. La presente invención no se limita a los Ejemplos.

5 El almidón de maíz, la hidroxipropilcelulosa (HPC-L), el polietilenglicol 6000 y el óxido de titanio empleados en los siguientes Ejemplos de Preparación son los materiales conforme a la 14<sup>a</sup> Farmacopea Japonesa revisada.

En los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos Sintéticos, temperatura ambiente significa aproximadamente 15-30°C.

10 Los espectros de <sup>1</sup>H-NMR se determinaron con CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub> y CD<sub>3</sub>OD como el disolvente, usando Varian Gemini-200 y Mercury-300; los datos se indican en desplazamiento químico δ (ppm) a partir de tetrametilsilano estándar interno.

Otros símbolos en la presente memoria significan lo siguiente.

s: singulete

d: doblete

t: triplete

15 q: cuartete

m: multiplete

br: ancho

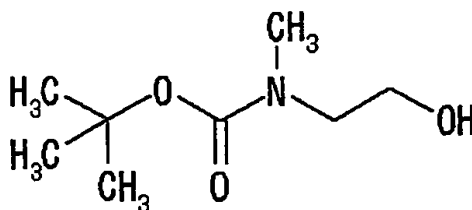
bs: singulete ancho

bm: multiplete ancho

20 J: constante de acoplamiento

Ejemplo de Referencia 1

2-Hidroxietil(metil)carbamato de terc-butilo



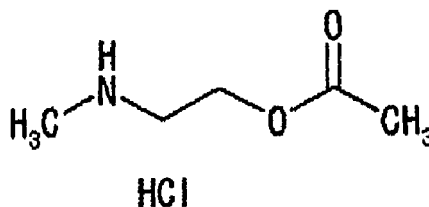
25 A una mezcla de 2-(metilamino) etanol (30,04 g) y acetato de etilo (90 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de dicarbonato de di-terc-butilo (87,30 g) y acetato de etilo (10 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración a presión reducida produjo el compuesto del título (66,19 g) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,47 (9H, s), 2,92 (3H, s), 3,40 (2H, t, J=5,1Hz), 3,72-3,80 (2H, m)

30

## Ejemplo de Referencia 2

Hidrocloruro de acetato de 2-(metilamino) de etilo

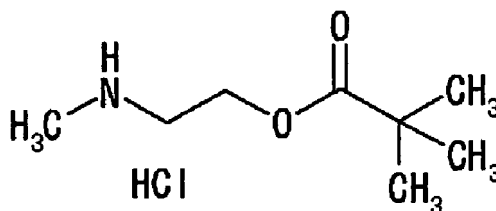


- 5 A una mezcla de 2-(metilamino) etanol (1,50 g) y acetato de etilo (20 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,37 g) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 h, se añadieron anhídrido acético (2,08 ml), piridina (1,78 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,12 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción (50 ml), y la mezcla se lavó con agua (50 ml), una disolución al 5% de ácido cítrico acuoso (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió disolución 4N de
- 10 cloruro de hidrógeno acetato de etilo (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió éter dietílico (10 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,93 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,07 (3H, s), 2,53 (3H, s), 3,12-3,17 (2H, m), 4,24-4,30 (2H, m), 9,29 (2H, br).

## Ejemplo de Referencia 3

- 15 Hidrocloruro de trimetilacetato de 2-(metilamino)etilo

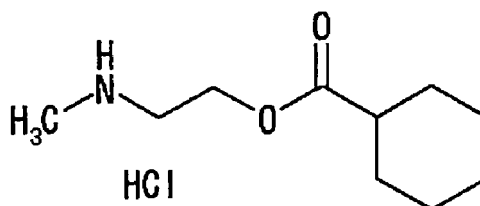


- 20 A una mezcla de 2-hidroxietil(metil)carbamato de terc-butilo (1,75 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y acetato de etilo (15 ml) se le añadieron trietilamina (1,67 ml) y una mezcla de cloruro de trimetilacetilo (1,35 ml), y se añadió acetato de etilo (5 ml) gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió piridina (1,62 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (50 ml), una disolución al 5% de ácido cítrico acuoso (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida,
- 25 se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml) al residuo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió éter dietílico (10 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,65 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1,18 (9H, s), 2,56 (3H, s), 3,17 (2H, t, J=10,5Hz), 4,22-4,28 (2H, m), 9,19 (2H, br).

## Ejemplo de Referencia 4

Hidrocloruro de ciclohexanocarboxilato de 2-(metilamino)etilo



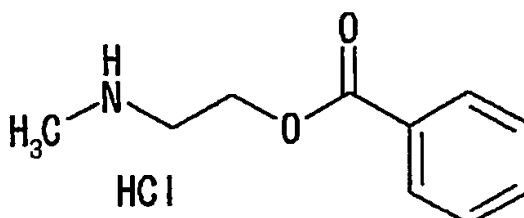
A una mezcla de 2-hidroxietil (metil)carbamato de terc-butilo (1,75 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y acetato de etilo (20 ml) se le añadieron piridina (0,97 ml) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y se añadió gota a gota cloruro de ciclohexanocarbonilo (1,60 ml).

5 Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadieron piridina (0,65 ml) y cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,58 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (50 ml), una disolución al 5% de ácido cítrico acuoso (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml) al residuo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió éter dietílico (10 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,88 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,10-1,45 (5H, m), 1,54-1,73 (3H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,29-2,42 (1H, m), 2,54 (3H, s), 3,12-3,18 (2H, m), 4,23-4,29 (2H, m), 9,23 (2H, br).

Ejemplo de Referencia 5

Hidrocloruro de benzoato de 2-(metilamino)etilo

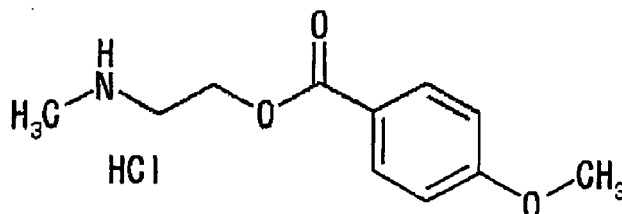


15 A una mezcla de 2-(metilamino) etanol (30,04 g) y acetato de etilo (90 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de dicarbonato de di-terc-butilo (87,30 g) y acetato de etilo (10 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron cloruro de benzoilo (61,8 g) y piridina (38,8 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se separó un sólido por filtración. El sólido se lavó con acetato de etilo (100 ml) y el filtrado y el lavado se combinaron, luego se lavó con agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (200 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió éter dietílico (100 ml) y se recogió un sólido por filtración. El sólido se lavó dos veces con acetato de etilo (100 ml) y se secó a presión reducida a 60°C para dar el compuesto del título (57,4 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2,62 (3H, s), 3,32 (2H, m), 4,53 (2H, t, J=9,9Hz), 7,51-7,57 (2H, m), 7,68 (1H, m), 8,11 (2H, d, J=7,8Hz), 9,26 (2H, bs).

Ejemplo de Referencia 6

Hidrocloruro de 4-metoxibenzoato de 2-(metilamino)etilo



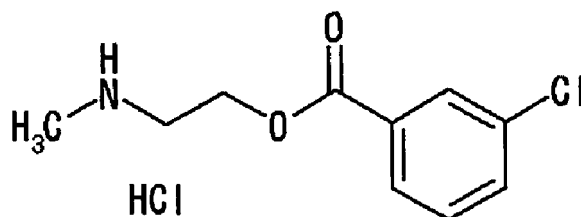
30 A una mezcla de 2-hidroxietil(metil)carbamato de terc-butilo (1,75 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y acetato de etilo (10 ml) se le añadieron cloruro de 4-metoxibenzoilo (1,88 g) y piridina (0,97 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 h, se añadieron cloruro de 4-metoxibenzoilo (0,70 g) y piridina (0,97 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (80 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (20 ml), una disolución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (20 ml) y agua (20 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), y se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml).

Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió éter dietílico (20 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó dos veces con acetato de etilo (15 ml) y se secó a presión reducida a 60°C para dar el compuesto del título (1,99 g) en forma de un sólido blanco.

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2,62 (3H, s), 3,32 (2H, m), 4,48 (2H, t,  $J=5,0\text{Hz}$ ), 7,07 (2H, d,  $J=8,7\text{Hz}$ ), 8,06 (2H, d,  $J=8,7\text{Hz}$ ), 9,04 (2H, bs).

Ejemplo de Referencia 7

Hidrocloruro de 3-clorobenzoato de 2-(metilamino)etilo



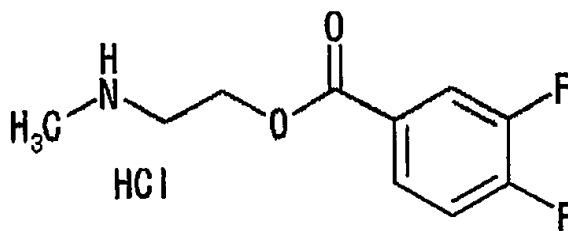
10 A una mezcla de 2-hidroxietil (metil)carbamato de terc-butilo (1,75 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y acetato de etilo (10 ml) se le añadieron cloruro de 3-clorobenzoilo (1,92 g) y piridina (0,97 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h., la mezcla se agitó a 60°C durante 6 h. Se añadió acetato de etilo (80 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (20 ml), una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (20 ml) y agua (20 ml), y secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml) al residuo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 22 h, se añadió éter dietílico (15 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración.

15 El sólido se lavó dos veces con acetato de etilo (15 ml) y se secó a presión reducida a 60°C para dar el compuesto del título (2,01 g) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 2,63 (3H,s), 3,32 (2H, m), 4,53 (2H, t,  $J=4,9\text{Hz}$ ), 7,60 (1H, t,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 7,78 (1H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 8,05 (1H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 8,15 (1H, s), 9,07 (2H, bs).

20 Ejemplo de Referencia 8

Hidrocloruro de 3,4-difluorobenzoato de 2-(metilamino)etilo

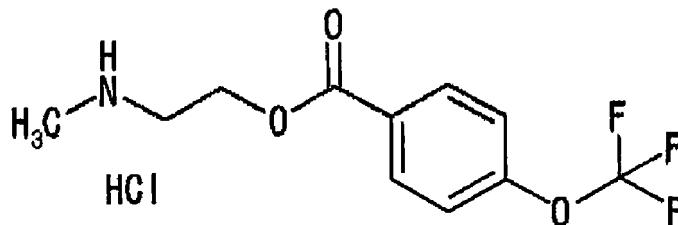


25 A una mezcla de 2-hidroxietil(metil)carbamato de terc-butilo (1,75 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y acetato de etilo (10 ml) se le añadieron cloruro de 3,4-difluorobenzoilo (1,77 g) y piridina (0,97 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, se añadió acetato de etilo (80 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se lavó con agua (20 ml), una disolución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (20 ml) y agua (20 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml) al residuo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo (15 ml) y se secó a presión reducida a 60°C para dar el compuesto del título (2,05 g) en forma de un sólido blanco.

30  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 2,62 (3H, s), 3,32 (2H, m), 4,53 (2H, t,  $J=5,0\text{Hz}$ ), 7,64 (1H, m), 8,00 (1H, m), 8,25 (1H, m), 9,25 (2H, bs).

## Ejemplo de Referencia 9

Hidrocioruro de 4-trifluorometoxibenzoato de 2-(metilamino)etilo

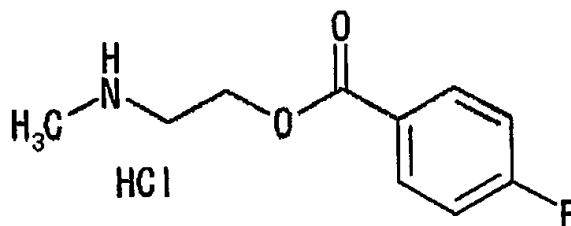


- 5 A una mezcla de 2-hidroxietil (metil)carbamato de terc-butilo (1,30 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y acetato de etilo (10 ml) se le añadieron cloruro de 4- trifluorometoxibenzoilo (1,83 g) y piridina (0,72 ml) . La mezcla se agitó a 60°C durante 25 h. Se añadió acetato de etilo (60 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (30 ml), una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (20 ml) y agua (20 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, se añadió una disolución 4N de
- 10 cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml) al residuo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 14,5 h, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó dos veces con acetato de etilo (15 ml) y se secó a presión reducida a 60°C para dar el compuesto del título (1,83 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2,63 (3H, s), 3,31 (2H, m), 4,54 (2H, t, J=4,9Hz), 7,55 (2H, d, J=8,5Hz), 8,24 (2H, d, J=8,5Hz) 9,02 (2H, bs).

## Ejemplo de Referencia 10

- 15 Hidrocioruro de 4-fluorobenzoato de 2-(metilamino)etilo

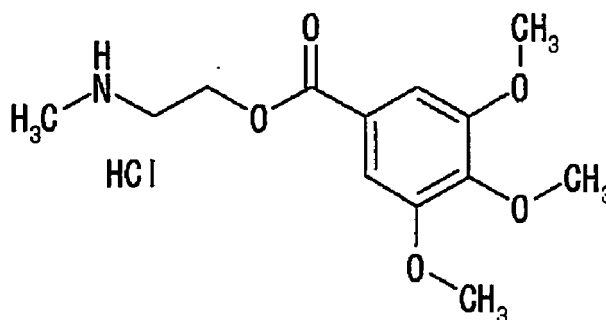


- 20 A una mezcla de 2-hidroxietil (metil)carbamato de terc-butilo (1,75 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y acetato de etilo (10 ml) se le añadieron cloruro de 4-fluorobenzoilo (1,74 g) y piridina (0,97 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h. Se añadió acetato de etilo (80 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (30 ml), una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (30 ml), agua (30 ml) y salmuera saturada (30 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml) al residuo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó dos veces con acetato de etilo (15 ml) y se secó a presión reducida a 60°C para dar el compuesto del título (1,89 g) en forma de un
- 25 sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,62 (3H, s), 3,32 (2H, m), 4,52 (2H, t, J=4,9Hz), 7,34-7,44 (2H, m), 8,16-8,24 (2H, m), 9,18 (2H, bs).

## Ejemplo de Referencia 11

Hidrocloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-(metilamino)etilo



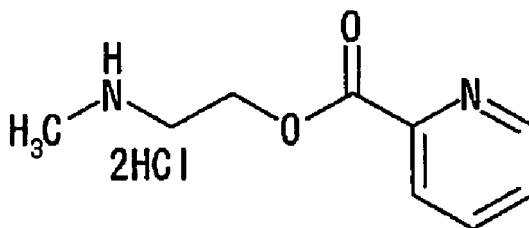
5 A una mezcla de 2-hidroxiethyl (metil)carbamato de terc-butilo (1,75 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y acetato de etilo (10 ml) se le añadieron cloruro de 3,4,5- trimetoxibenzoilo (2,54 g) y piridina (0,97 ml). Después de agitar a 60°C durante 14 h, se añadieron cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (1,30 g), piridina (0,97 ml) y acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml) al filtrado.

10 Después de repartir, la capa de acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico 1N (30 ml), agua (30 ml), una disolución acuosa de sulfato de cobre (II) (30 ml), agua (30 ml) y salmuera saturada (30 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:1). Se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml) al producto purificado. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno (10 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo, y el sólido se filtró. Después de lavar con acetato de etilo (15 ml), el sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,79 g) en forma de un sólido blanco.

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,61 (3H, s), 3,28-3,35 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,87 (6H, s), 4,48-4,54 (2H, m), 7,40 (2H, s), 9,43 (2H, br).

## Ejemplo de Referencia 12

20 Dihidrocloreto de 2-piridinacarboxilato de 2-(metilamino)etilo

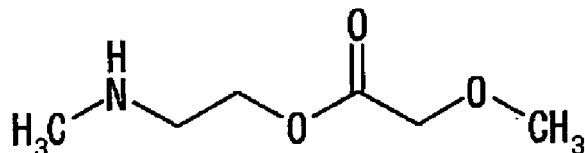


25 A una disolución (100 ml) de 2-hidroxiethyl (metil)carbamato de terc-butilo (1,75 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia, hidrocloreto de 1,2-piridinacarbonil cloruro (2,67 g), piridina (1,21 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,122 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota trietilamina (2,09 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa al 5% de sulfato de cobre (II) (100 ml), agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y etanol (100 ml), y se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó dos veces con acetato de etilo (100 ml) y se secó a presión reducida a 60°C para dar el compuesto del título (1,08 g) en forma de un sólido blanco.

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,62 (3H, t, J=5,4Hz), 3,35 (2H, m), 4,63(2H, t, J=5,0Hz), 5,26 (1H, bs), 7,77-7,84 (1H, m), 8,14-8,18 (1H, m), 8,36-8,40 (1H, m), 8,70-8,90 (1H, m), 9,48 (2H, br).

## Ejemplo de Referencia 13

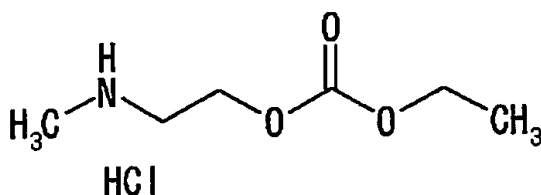
Metoxiacetato de 2-(metilamino)etilo



- 5 A una mezcla de 2-hidroxietil (metil)carbamato de terc-butilo (1,75 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y acetato de etilo (10 ml) se le añadieron cloruro de metoxiacetilo (1,20 g) y piridina (0,97 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió acetato de etilo (70 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se lavó con agua (20 ml), una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (20 ml) y agua (20 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml), y se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (60 ml) y éter dietílico (30 ml) al residuo. Después de agitar, la capa acuosa se separó y se recogió. La capa acuosa se convirtió a una base con hidrógeno carbonato sódico y se extrajo dos veces con acetato de etilo (40 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,00 g) en forma de un aceite incoloro.
- 10
- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,40 (1H,bs), 3,06 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,57 (2H, t,  $J=5,1\text{Hz}$ ), 3,75-3,82 (2H, m), 4,13 (2H, s).

## Ejemplo de Referencia 14

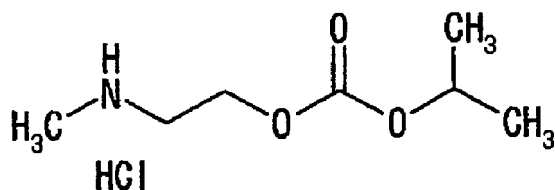
Hidrocloruro de 2-(metilamino)etil carbonato de etilo



- 20 A una mezcla de 2-hidroxietil (metil)carbamato de terc-butilo (1,75 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y acetato de etilo (20 ml) se le añadieron piridina (0,97 ml) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y se añadió gota a gota clorocarbonato de etilo (1,25 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó con agua (50 ml), una disolución acuosa al 5% de ácido cítrico (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml) al residuo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió éter dietílico (10 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,66 g) en forma de un sólido blanco.
- 25
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,23 (3H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 2,54 (3H,s), 3,16- 3,22 (2H, m), 4,15 (2H, q,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 4,32-4,37 (2H, m), 9,25(2H,br).

## Ejemplo de Referencia 15

- 30 Hidrocloruro de 2-(metilamino)etil carbonato de isopropilo



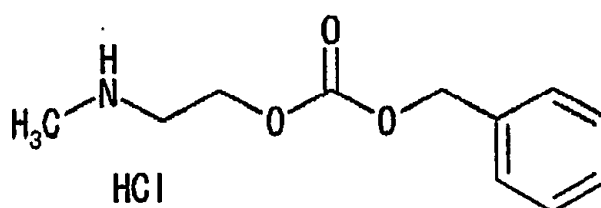


A una mezcla de 2-hidroxietil (metil)carbamato de terc-butilo (3,50 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y acetato de etilo (20 ml) se le añadieron clorocarbonato de isopropilo (1,35 g) y piridina (1,94 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 3,5 h, se añadió clorocarbonato de isopropilo (1,84 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió acetato de etilo (120 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml) al residuo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con acetato de etilo (15 ml) y se secó a presión reducida a 60°C para dar el compuesto del título (1,38 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,25 (6H, d, J=6,2Hz), 2,56 (3H,s), 3,20 (2H, t, J=5,1Hz), 4,32 (2H, t, J=5,1Hz), 4,80 (1H, m), 8,95(2H,bs).

Ejemplo de Referencia 16

Hidrocloreto de 2-(metilamino)etil carbonato de bencilo

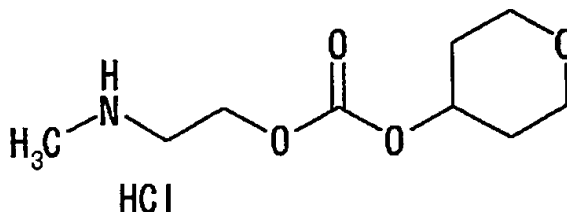


A una mezcla de 2-hidroxietil (metil)carbamato de terc-butilo (1,75 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y acetato de etilo (20 ml) se le añadieron piridina (0,97 ml) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y se añadió gota a gota clorocarbonato de bencilo (1,57 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadieron piridina (0,65 ml) y clorocarbonato de bencilo (1,28 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 días, se añadió piridina (0,81 ml) bajo enfriamiento con hielo y se añadió gota a gota y lentamente una disolución (5 ml) de clorocarbonato de bencilo (1,43 ml) en acetato de etilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla, se lavó con agua (50 ml), una disolución acuosa al 5% de ácido cítrico (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml) al residuo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió éter dietílico (10 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,99 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2,55 (3H, s), 3,21 (2H, t, J=5,1Hz), 4,37 (2H, t, J=5,1Hz), 5,18 (2H, s), 7,30-7,50 (5H,m), 9,07 (2H,br).

Ejemplo de Referencia 17

Hidrocloreto de 2-(metilamino)etil tetrahidropiran-4-il carbonato



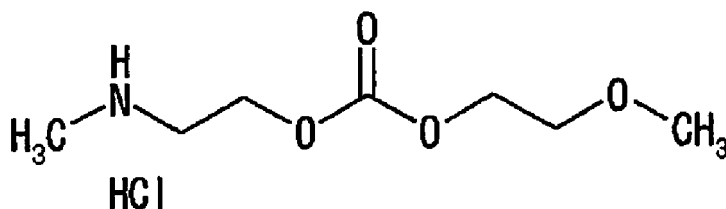
A una disolución (40 ml) de bis(triclorometil)carbonato (2,97 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (10 ml) de piridina (2,43 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 10 min, se añadió lentamente una disolución (20 ml) de tetrahidropiran-4-ol (1,91 g) en tetrahidrofurano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se concentró a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) al residuo. La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, se lavó con ácido clorhídrico 0,2N (20 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó clorocarbonato de tetrahidropiran-4-ilo (1,53 g).

5 A una mezcla de 2-hidroxiethyl(metil)carbamato de terc-butilo (1,40 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y tetrahydrofurano (20 ml) se le añadió piridina (0,78 ml), y se añadió gota a gota una disolución (10 ml) de clorocarbonato de tetrahydropiran-4-ilo (1,53 g) obtenido anteriormente en tetrahydrofurano, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió agua (50 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). El residuo se lavó con una disolución acuosa al 5% de ácido cítrico (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=4:1, luego 3:2). El aceite incoloro obtenido (2,03 g) se disolvió en éter dietílico (2 ml), y se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió éter dietílico (10 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,20 g) en forma de un sólido blanco.

10  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ : 1,50-1,65 (2H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,20 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,74-3,83 (2H, m), 4,36(2H, t, J=5,1Hz), 4,72-4,83 (1H, m), 9,32 (2H, br).

15 Ejemplo de Referencia 18

Hidrocloruro de 2-(metilamino)etil carbonato de 2-metoxietilo

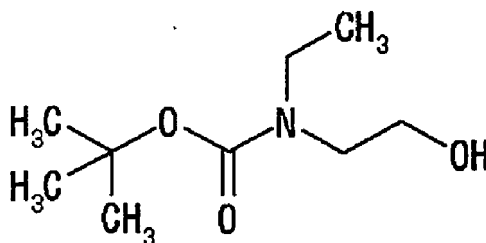


20 A una mezcla de 2-hidroxiethyl (metil)carbamato de terc-butilo (1,75 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y acetato de etilo (20 ml) se le añadió piridina (1,62 ml) y se añadió lentamente y gota a gota una disolución (5 ml) de clorocarbonato de 2-metoxietilo (2,77 g) en acetato de etilo, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió agua (50 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó con disolución acuosa al 5% de ácido cítrico (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en éter dietílico (2 ml), y se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno- acetato de etilo (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió éter dietílico (10 ml), y la mezcla se agitó durante una noche. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,56 g) en forma de un sólido blanco.

25  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ : 2,54 (3H, s), 3,19 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,52-3,57 (2H, m), 4,20-4,25 (2H, m), 4,33-4,39 (2H, m), 9,26 (2H, br).

30 Ejemplo de Referencia 19

Etil(2-hidroxiethyl)carbamato de terc-butilo

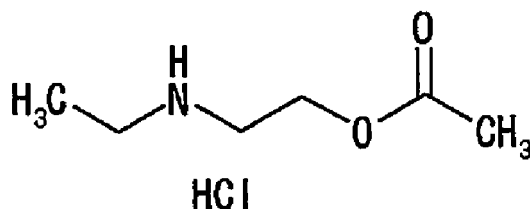


35 A una mezcla de 2-(etilamino)etanol (8,91 g) y acetato de etilo (100 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (21,8 g) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, la mezcla se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título (19,0 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,11 (3H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 1,47 (9H, s), 3,27 (2H, q,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 3,37 (2H, t,  $J=5,2\text{Hz}$ ), 3,73 (2H, q,  $J=5,2\text{Hz}$ ).

Ejemplo de Referencia 20

Hidrocloreto de 2-(etilamino)acetato de etilo



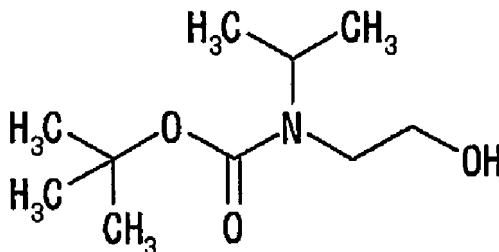
5

10 A una mezcla de etil (2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (1,89 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 19 y acetato de etilo (20 ml) se le añadieron anhídrido acético (1,04 ml), piridina (0,89 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,061 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió acetato de etilo (50 ml), y la mezcla se lavó con agua (50 ml), una disolución acuosa al 5% de ácido cítrico (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo (10 ml) y éter dietílico (20 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,54 g) en forma de un sólido blanco.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,22 (3H, t,  $J=7,3\text{Hz}$ ), 2,07 (3H, s), 2,95 (2H, q,  $J=7,3\text{Hz}$ ), 3,15 (2H, t,  $J=5,3\text{Hz}$ ), 4,24-4,30 (2H, m), 9,17 (2H, br).

Ejemplo de Referencia 21

2-Hidroxietil(isopropil)carbamato de terc-butilo



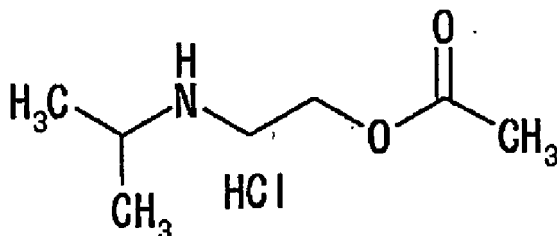
20 A una disolución (30 ml) de 2-(isopropilamino)etanol (10,0 g) en tetrahidrofurano se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (22,2 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (100 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (21,21 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,12 (6H, d,  $J=6,6\text{Hz}$ ), 3,30 (2H, t,  $J=5,0\text{Hz}$ ), 3,71 (2H, t,  $J=5,0\text{Hz}$ ), 3,80-4,30 (1H, m).

25

## Ejemplo de Referencia 22

Hidrocloruro de acetato de 2-(isopropilamino) etilo

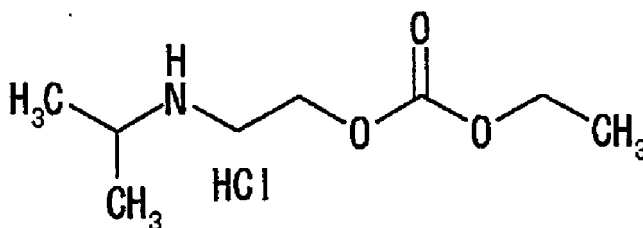


5 A una disolución (15 ml) de 2-hidroxiethyl (isopropil)carbamato de terc-butilo (5,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 en tetrahydrofurano se le añadieron piridina (6,0 ml) y anhídrido acético (2,79 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con una disolución acuosa al 5% de ácido cítrico (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El aceite incoloro obtenido se disolvió en una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,14 g) en forma de un sólido incoloro.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,25 (6H, d, J=6,6Hz), 2,08 (3H, s), 3,10- 3,40 (3H, m), 4,29 (2H, t, J=6,0Hz), 9,11(2H,br).

## Ejemplo de Referencia 23

15 Hidrocloruro de 2-(isopropilamino)etil carbonato de etilo

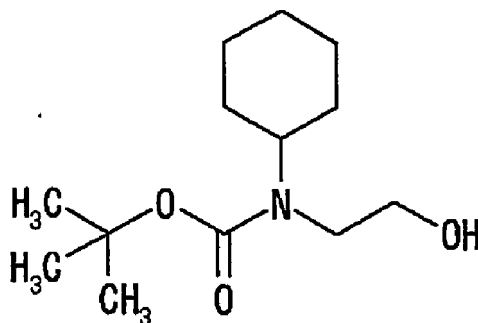


20 A una disolución (15 ml) de 2-hidroxiethyl (isopropil)carbamato de terc-butilo (5,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 en tetrahydrofurano se le añadieron piridina (6,0 ml) y clorocarbonato de etilo (2,81 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua (50 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con una disolución acuosa al 5% de ácido cítrico (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y la mezcla se concentró a presión reducida. El aceite incoloro obtenido se disolvió en una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,34 g) en forma de un sólido incoloro.

25 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1,20-1,30 (9H, m) , 3,10-3,40 (3H, m), 4,17 (2H, q, J=7,4Hz), 4,37 (2H, t, J=5,6Hz), 9,13 (2H, br).

## Ejemplo de Referencia 24

Ciclohexil(2-hidroxiethyl)carbamato de terc-butilo

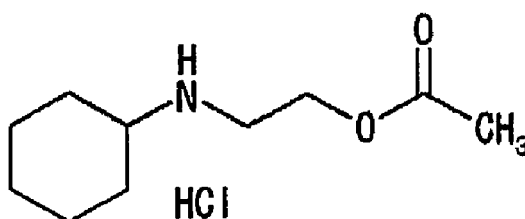


5 A una disolución (200 ml) de 2-(ciclohexilamino)etanol (14,3 g) en etanol se le añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (21,8 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título (24,2 g) en forma de un aceite incoloro.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,26-1,39 (4H, m), 1,47 (9H, s), 1,61-1,81 (6H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,69 (2H, t,  $J=5,4\text{Hz}$ ), 3,66-3,90 (2H, br).

## Ejemplo de Referencia 25

Hidrocioruro de acetato de 2-(ciclohexilamino) etilo



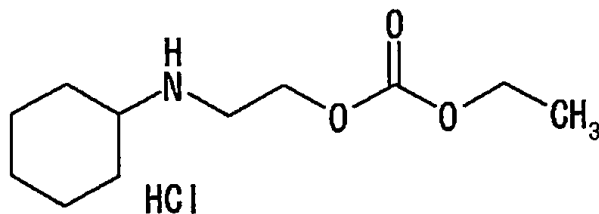
15 A una disolución (50 ml) de ciclohexil(2-hidroxiethyl)carbamato de terc-butilo (2,43 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 en tetrahidrofurano se le añadieron piridina (1,05 ml), anhídrido acético (1,23 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,122 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó sucesivamente con una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (100 ml), una disolución acuosa al 5% de sulfato de cobre (II) (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (15 ml), y se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió éter diisopropílico (20 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,78 g) en forma de un sólido blanco.

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,05-2,03 (10H, m), 2,07 (3H, s), 2,90- 3,10(1H, m), 3,17 (2H, t,  $J=5,2\text{Hz}$ ), 4,29 (2H, t,  $J=5,2\text{Hz}$ ), 9,19 (2H, br).

25

## Ejemplo de Referencia 26

Hidrocloruro de etil carbonato de 2-(ciclohexilamino)etilo

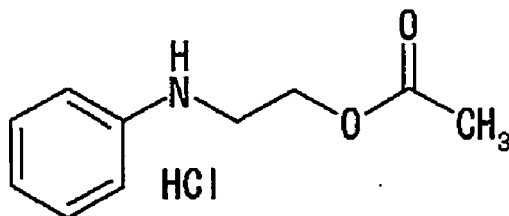


5 A una disolución (50 ml) de ciclohexil(2-hidroxi)etil)carbamato de terc-butilo (2,43 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 en tetrahidrofurano se le añadieron piridina (1,45 ml), clorocarbonato de etilo (1,71 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,122 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó sucesivamente con una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (100 ml), una disolución acuosa al 5% de sulfato de cobre (II) (100 ml), agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (15 ml). Se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió éter diisopropílico (20 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (2,12 g) en forma de un sólido blanco.

15  $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ : 1,01-2,08 (10H, m), 1,23 (3H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 2,90-3,10 (1H, m), 3,21 (2H, t,  $J=5,2\text{Hz}$ ), 4,16 (2H, q,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 4,39 (2H, t,  $J=5,2\text{Hz}$ ), 9,27 (2H, br).

## Ejemplo de Referencia 27

Hidrocloruro de acetato de 2-anilinoetilo

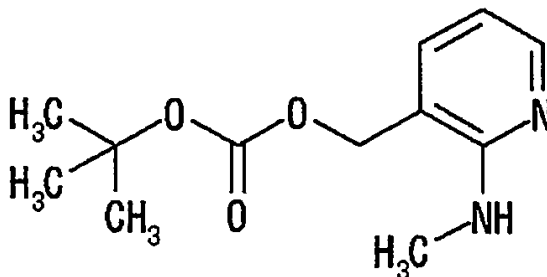


20 A una disolución (700 ml) de 2-anilinoetanol (137 g) en tetrahidrofurano se le añadieron piridina (97,1 ml), anhídrido acético (113,2 ml) y 4-dimetilaminopiridina (12,22 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió acetato de etilo (1L) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua (1L), una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato (1L), una disolución acuosa al 5% de sulfato de cobre (II) (1L) y salmuera saturada (1L), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. A una disolución del residuo obtenido en acetato de etilo (700 ml) se le añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (250 ml) bajo enfriamiento con hielo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (156 g) en forma de un sólido blanco.

25  $^1\text{H-NMR(CD}_3\text{OD)}$ : 2,11 (3H, s), 3,71-3,76 (2H, m), 4,32-4,37 (2H, m), 7,49-7,64 (5H, m).

## Ejemplo de Referencia 28

[2-(Metilamino)-3-piridil]metil carbonato de terc-butilo



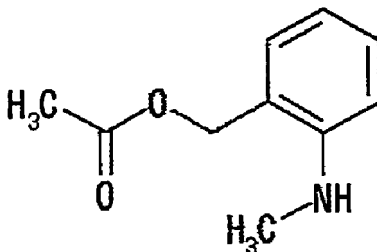
5 A una disolución (50 ml) de [2-(metilamino)-3- piridil]metanol (2 g: sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento WO 01/32652) en tetrahidrofurano se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (3,48 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,18 g), y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se purificó por

10 cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:5) para dar el compuesto del título (1,51 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,49 (9H, s), 3,02 (3H, d, J=4,8Hz), 4,99 (2H, s), 5,00 (1H, bs), 6,55 (1H, dd, J=7,0, 5,0Hz), 7,37 (1H, dd, J=7,0, 1,8Hz), 8,16 (1H, dd, J=5,0, 1,8Hz).

## Ejemplo de Referencia 29

Acetato de 2-(metilamino)bencilo



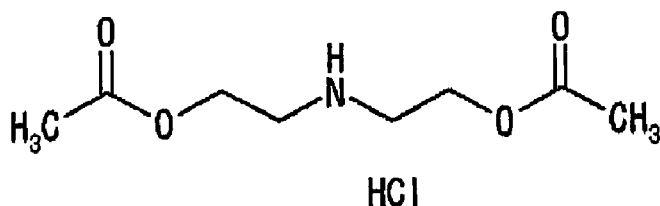
15 A una disolución (50 ml) de [2-(metilamino)fenil]metanol (1,37 g: sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento WO 01/32652) en tetrahidrofurano se le añadieron piridina (1,05 ml), anhídrido acético (1,23 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,18 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente

20 con una disolución acuosa al 5% de sulfato de cobre (II) (50 ml), una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:5, luego 1:3) para dar el compuesto del título (0,38 g) en forma de un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,08 (3H, s), 2,87 (3H,s), 4,40 (1H, br), 5,08 (2H, s), 6,64-6,74 (2H, m), 7,17-7,32 (2H, m).

## Ejemplo de Referencia 30

Hidrocloreto de acetato de 2-[(2-acetiloxietil)amino]etilo

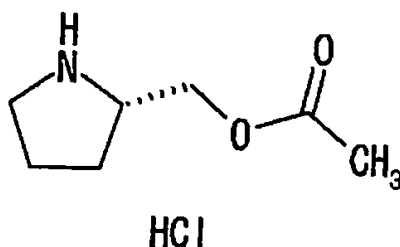


5 A una mezcla de 2,2'-iminodietanol (2,10 g) y acetato de etilo (20 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,37 g) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 1,5 h bajo enfriamiento con hielo, se añadieron anhídrido acético (2,08 ml), piridina (1,78 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,12 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (50 ml), una disolución acuosa al 5% de ácido cítrico (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (20 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió éter dietílico (10 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (6,18 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2,07 (6H, s), 3,23 (4H, t, J=5,3Hz), 4,27- 4,33 (4H, m), 9,40 (2H, br).

## Ejemplo de Referencia 31

15 Hidrocloreto de acetato de (S)-2-pirrolidinilmetilo



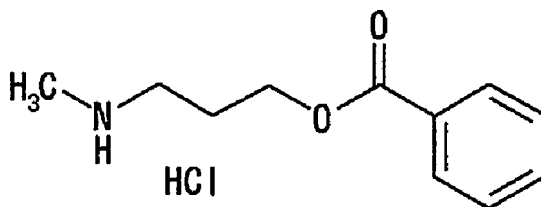
20 A una mezcla de (S)-2-pirrolidinilmetanol (1,01 g) y acetato de etilo (10 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,18 g) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 1 h bajo enfriamiento con hielo, se añadieron anhídrido acético (1,04 ml), piridina (0,89 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,061 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (50 ml), una disolución acuosa al 5% de ácido cítrico (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió éter dietílico (10 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,68 g) en forma de un sólido pardo pálido.

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,56-2,10 (4H, m), 2,06 (3H, s), 3,05-3,24 (2H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J=11,8, 8,1Hz), 4,26 (1H, dd, J=11,8, 4,1Hz), 9,21(1H, br), 9,87 (1H,br).



## Ejemplo de Referencia 32

Hidrocloreto de benzoato de 3-(metilamino)propilo

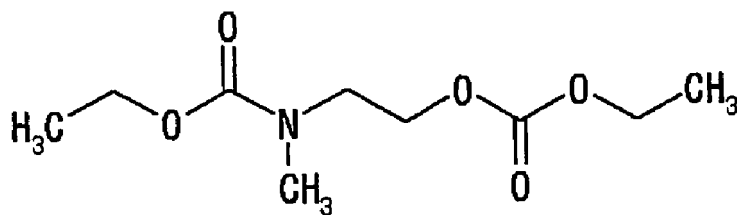


5 A una mezcla de 3-amino-1-propanol (0,75 g) y acetato de etilo (2,25 ml) se le añadió una disolución (0,25 ml) de dicarbonato de di-terc-butilo (2,18 g) en acetato de etilo bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 21,5 h, se añadieron cloruro de benzoilo (1,30 ml), piridina (0,98 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,012 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, se añadió acetato de etilo (32,5 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (12,5 ml) y salmuera saturada (12,5 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml), y se añadió yoduro de metilo (5 ml). Se añadió hidruro de sodio al 60% (0,4 g) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa de cloruro de amonio enfriada con hielo (60 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (80 ml) y se lavó con salmuera saturada (30 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=2:1, luego acetato de etilo, luego acetona:acetato de etilo=1:9) para dar benzoato de 3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]propilo (2,52 g) en forma de un aceite incoloro. Se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió acetato de etilo (10 ml) al residuo y el sólido precipitado se recogió por filtración. Después de lavar con éter dietílico (10 ml), el sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,73 g) en forma de un sólido incoloro.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,02-2,16 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,05 (2H, t, J=7,3Hz), 4,35 (2H, t, J=6,1Hz), 7,51 (2H, m), 7,65-7,73 (1H, m), 8,01 (2H, d, J=7,2Hz), 8,95 (2H, br).

## Ejemplo de Referencia 33

Etilcarbonato de 2-[(etoxicarbonil(metil)amino)etilo]

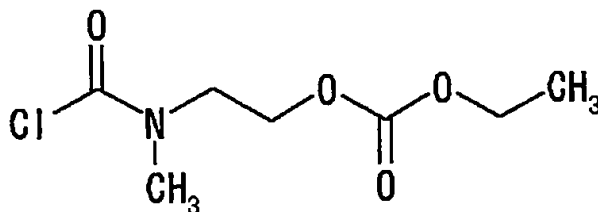


25 A una disolución (1000 ml) de 2-(metilamino)etanol (100 g) en acetato de etilo se le añadió piridina (222 ml), se agregó gota a gota clorocarbonato de etilo (240 ml) durante 2 h bajo enfriamiento con hielo. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (300 ml), y la capa de acetato de etilo se separó y se lavó con ácido clorhídrico 1N (200 ml) y salmuera saturada (200 ml). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (180 g) en forma de una fracción incolora que tenía un punto de ebullición de 95-100°C (presión: 0,1-0,2 mmHg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1,20-1,40 (6H, m), 2,97 (3H, s), 3,50-3,60 (2H, m), 4,05-4,35 (6H, m).

## Ejemplo de Referencia 34

Etilcarbonato de 2-[(clorocarbonil)(metil)amino]etilo

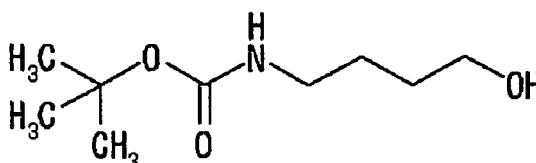


- 5 A una disolución (1500 ml) de etilcarbonato de 2-[(etoxicarbonil)(metil)amino]etilo (150 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 33 en acetonitrilo se le añadió oxiclورو de fósforo (200 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se añadió a una mezcla de agua (500 ml) – hielo (700 g) - acetato de etilo (300 ml) por porciones con agitación. Después de agitar durante 1 min., se añadió salmuera saturada (500 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa de acetato de etilo se lavó sucesivamente con salmuera saturada (300 ml), una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico
- 10 (300 ml) y salmuera saturada (300 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (77 g) en forma de una fracción incolora con un punto de ebullición de 100-105°C (presión: 0,1-0,2 mmHg).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,33 (3H, t, J=7,2Hz), 3,12 (3Hx0,4, s), 3,22 (3Hx0,6, s), 3,68 (2Hx0,6, t, J=4,8Hz), 3,78 (2Hx0,4, t, J=4,8Hz), 4,23 (2H, q, J=7,2Hz), 4,30-4,40 (2H, m).

## 15 Ejemplo de Referencia 35

4-Hidroxibutilcarbamato de terc-butilo

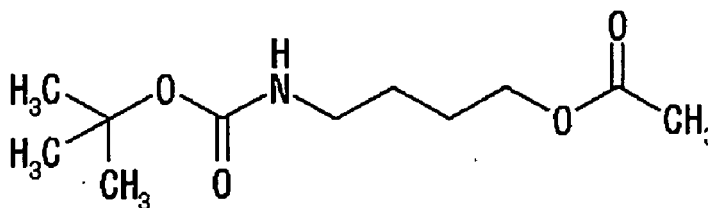


- 20 A una mezcla de 4-aminobutanol (3,57 g) y acetato de etilo (9 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de dicarbonato de di-terc-butilo (8,73 g) y acetato de etilo (1 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml), y la mezcla se lavó con agua (50 ml), ácido clorhídrico 1N (40 ml), agua (30 ml) y salmuera saturada (30 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título (7,54 g) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,44 (9H, s), 1,47-1,61 (4H, m), 3,07- 3,22 (2H, m), 3,61-3,76 (2H, m), 4,62 (1H, bs).

## 25 Ejemplo de Referencia 36

Acetato de 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butilo



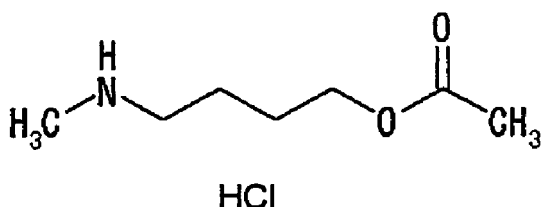
- 30 A una mezcla de 4-hidroxibutilcarbamato de terc-butilo (3,83 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 35 y acetato de etilo (20 ml) se le añadieron piridina (1,80 ml) y anhídrido acético (2,27 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua

(50 ml), una disolución acuosa de sulfato de cobre (30 ml), agua (30 ml) y salmuera saturada (30 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título (4,55 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,44 (9H, s), 1,51-1,69 (4H, m), 2,05 (3H,s), 3,15 (2H, m), 4,07 (2H, t,  $J=6,5\text{Hz}$ ), 4,55 (1H, bs).

5 Ejemplo de Referencia 37

Hidrocloreto de acetato de 4-(metilamino)butilo

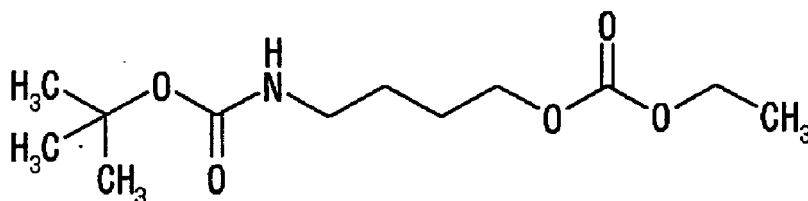


10 A una disolución (20 ml) de acetato de 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butilo (4,50 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 36 y yoduro de metilo (4,85 ml) en N,N- dimetilformamida se le añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite, 0,94 g) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de reacción se vertió en disolución de cloruro de amonio acuoso y hielo. La mezcla se extrajo con éter dietílico (120 ml), y la capa de éter dietílico se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:9). Al producto purificado se le añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió éter dietílico (40 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,28 g) en forma de un sólido blanco.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,58-1,70 (4H, m), 2,01 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,82-2,90 (2H, m), 4,00 (2H, t,  $J=6,0\text{Hz}$ ), 8,90 (2H, br).

20 Ejemplo de Referencia 38

Etilcarbonato de 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butilo

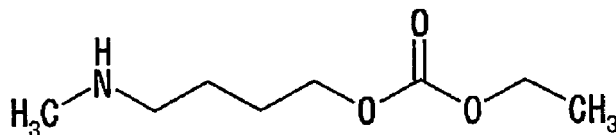


25 A una mezcla de 4-hidroxibutilcarbamato de terc-butilo (3,71 g) obtenida en el Ejemplo de Referencia 35 y acetato de etilo (20 ml) se le añadieron piridina (1,71 ml) y clorocarbonato de etilo (2,55 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (50 ml), una disolución acuosa de sulfato de cobre (30 ml), agua (30 ml) y salmuera saturada (30 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título (4,92 g) en forma de un aceite incoloro.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,31 (3H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 1,44 (9H, s), 1,46-1,80 (4H, m), 3,15 (2H, m), 4,11-4,25 (4H, m), 4,54 (1H, bs).

## Ejemplo de Referencia 39

Hidrocloreto de 4-(metilamino)butil carbonato de etilo



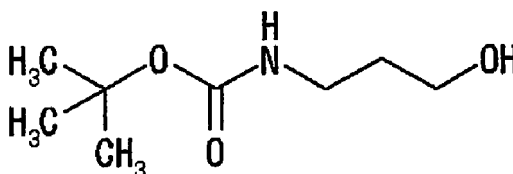
HCl

5 A una disolución (20 ml) de etilcarbonato de 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butilo (4,90 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 38 y yoduro de metilo (4,67 ml) en N,N-dimetilformamida se le añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite, 0,90 g) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 h, la mezcla de reacción se vertió en disolución de cloruro de amonio acuoso y hielo, y se extrajo con éter dietílico (120 ml). La capa de éter dietílico se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:9). Al producto purificado se le añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió éter dietílico (40 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,86 g) en forma de un sólido blanco.

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,21 (3H, t, J=7,1Hz), 1,51-1,73 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,82-2,94 (2H, m), 4,05-4,15 (4H, m), 8,88(2H, br).

## Ejemplo de Referencia 40

3-Hidroxipropilcarbamato de terc-butilo

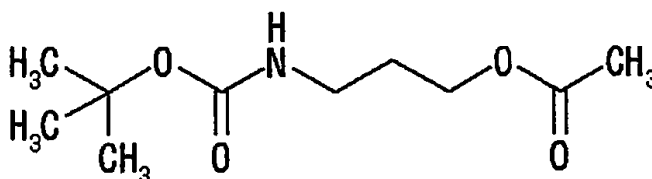


20 A una mezcla de 3-aminopropanol (7,51 g) y acetato de etilo (30 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de dicarbonato de di-terc-butilo (21,8 g) y acetato de etilo (3 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 22 h, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (80 ml), ácido clorhídrico 1N (60 ml), agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título (16,01 g) en forma de un aceite incoloro.

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (9H, s), 1,62-1,70 (2H, m), 3,24 (2H, q, J=6,6Hz), 3,66 (2H, q, J=5,1Hz), 4,73 (1H, bs).

## Ejemplo de Referencia 41

Acetato de 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propilo



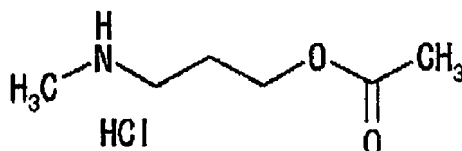
30 A una mezcla de 3-hidroxipropilcarbamato de terc-butilo (8,00 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 40 y acetato de etilo (50 ml) se le añadieron piridina (4,06 ml) y anhídrido acético (5,13 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua

(100 ml), una disolución acuosa de sulfato de cobre (40 ml), agua (60 ml) y salmuera saturada (60 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título (8,34 g) en forma de un aceite incoloro.

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,44 (9H, s), 1,77-1,86 (2H, m), 2,06 (3H, s), 3,20 (2H, q,  $J=6,3\text{Hz}$ ), 4,12 (2H, t,  $J=6,3\text{Hz}$ ), 4,67 (1H, bs).

Ejemplo de Referencia 42

Hidrocloreto de acetato de 3-(metilamino)propilo

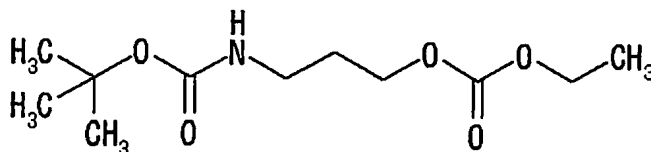


10 A una disolución (80 ml) de acetato de 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propilo (17,28 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 41 y yoduro de metilo (19,8 ml) en *N,N*-dimetilformamida se le añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite, 3,82 g) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en una disolución de cloruro de amonio acuoso y hielo y se extrajo con éter dietílico (300 ml). La capa de éter dietílico se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:8). Al producto purificado se le añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió éter dietílico (100 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,93 g) en forma de un sólido blanco.

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,85-1,97 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,87-2,96 (2H, m), 4,06 (2H, t,  $J=6,3\text{Hz}$ ), 8,87 (2H, br).

Ejemplo de Referencia 43

Etilcarbonato de 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propilo



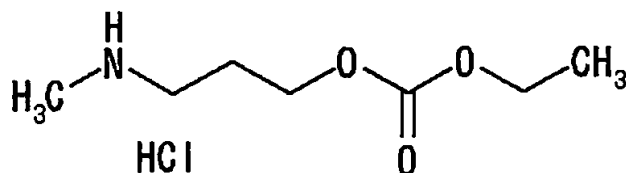
25 A una mezcla de 3-hidroxipropilcarbamato de terc-butilo (8,00 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 40 y acetato de etilo (50 ml) se le añadieron piridina (4,06 ml) y clorocarbonato de etilo (5,95 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (50 ml), una disolución acuosa de sulfato de cobre (30 ml), agua (30 ml) y salmuera saturada (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título (9,31 g) en forma de un aceite incoloro.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,31 (3H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 1,44 (9H, s), 1,82-1,90 (2H, m), 3,22 (2H, t,  $J=6,3\text{Hz}$ ), 4,15-4,23 (4H, m), 4,68 (1H, bs).

## Ejemplo de Referencia 44

Hidrocloruro de 3-(metilamino)propil carbonato de etilo

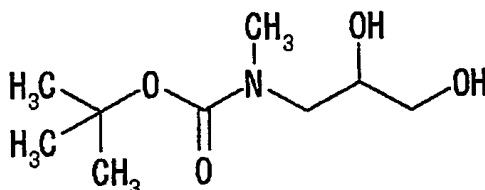


- 5 A una disolución (40 ml) de etilcarbonato de 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propilo (9,31 g) obtenida en el Ejemplo de Referencia 43 y yoduro de metilo (9,00 ml) en N,N-dimetilformamida se le añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite, 1,82 g) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se vertió en una disolución de hielo y cloruro de amonio acuoso y la mezcla se extrajo con éter dietílico (200 ml). La capa de éter dietílico se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de
- 10 concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:8). Al producto purificado se le añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió éter dietílico (200 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,98 g) en forma de un sólido blanco.

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,21 (3H, t, J=7,1Hz), 1,91-2,00 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,88-2,98 (2H, m), 4,08-4,16 (4H, m), 8,90 (2H, br).

## Ejemplo de Referencia 45

(2,3-Dihidroxi)propil)metilcarbamato de terc-butilo

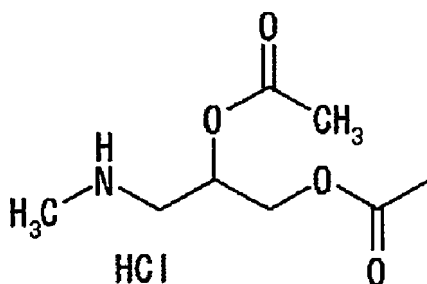


- 20 A una mezcla de 3-(metilamino)-1,2-propanodiol (24,5 g) y acetato de etilo (50 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de dicarbonato de di-terc-butilo (51,4 g) y acetato de etilo (10 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml), y la disolución se lavó con agua (80 ml), ácido clorhídrico 1N (60 ml), agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título (26,9 g) en forma de un aceite incoloro.

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,47 (9H, s), 2,92 (3H, s), 3,20-3,36 (2H, m), 3,41 (2H, bs), 3,50-3,62 (2H, m), 3,73-3,88 (1H, m).

## Ejemplo de Referencia 46

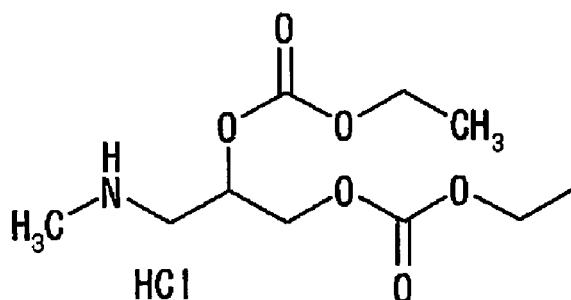
Hidrocloruro de diacetato de 3-(metilamino)propano-1,2-diilo



- 5 A una mezcla de (2,3-dihidroxipropil)metilcarbamato de terc-butilo (10,26 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 45 y acetato de etilo (50 ml) se le añadieron piridina (10,11 ml) y anhídrido acético (12,76 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió acetato de etilo (300 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (150 ml), una disolución acuosa de sulfato de cobre (100 ml), agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:8). Al producto purificado se le añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió éter dietílico (100 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,76 g) en forma de un sólido blanco.
- 10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2,03 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,18-3,22 (2H, m), 4,09-4,28 (2H, m), 5,20-5,27 (1H, m), 9,01 (2H, br).

## Ejemplo de Referencia 47

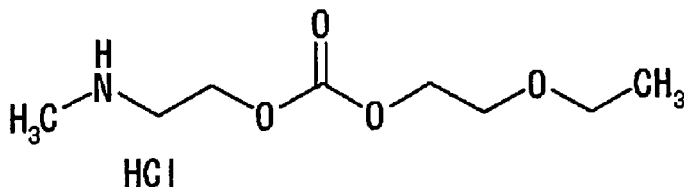
Hidrocloreto de bicarbonato de dietil 3-(metilamino)propano-1,2-diilo



- 15 A una mezcla de (2,3-dihidroxipropil)metilcarbamato de terc-butilo (15,53 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 45 y acetato de etilo (100 ml) se le añadieron piridina (18,35 ml) y clorocarbonato de etilo (24,62 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 96 h. Se añadió acetato de etilo (300 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (150 ml), una disolución acuosa de sulfato de cobre (100 ml), agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), y se secó sobre
- 20 sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:6). Al producto purificado se le añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (80 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió éter dietílico (200 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (5,93 g) en forma de un sólido blanco.
- 25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 1,20-1,28 (6H, m), 2,57 (3H, s), 3,12-3,28 (2H, m), 4,10-4,43 (6H, m), 5,13-5,22 (1H, m), 9,14 (2H, br).

## Ejemplo de Referencia 48

Hidrocloreto de 2-(metilamino)etil carbonato de 2-etoxietilo



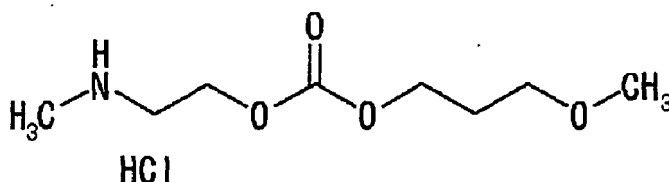
- 30 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (2,97 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (10 ml) de 2-etoxietanol (1,80 g) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Luego se añadió gota a gota una disolución (10 ml) de piridina (2,43 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico 0,2N (20 ml) y salmuera saturada (50 ml), secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar
- 35 clorocarbonato de 2-etoxietilo (1,29 g). A una disolución (15 ml) de 2-hidroxietil(metil)carbamato de terc-butilo (1,23

g) obtenida en el Ejemplo de Referencia 1 en tetrahidrofurano se le añadió piridina (0,68 ml), y se añadió gota a gota una disolución (5 ml) de clorocarbonato de 2-etoxietilo obtenida anteriormente en tetrahidrofurano a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió allí agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con una disolución acuosa al 5% de ácido cítrico (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:5, luego 2:3). El producto purificado (1,60 g) se disolvió en éter dietílico (3 ml) y se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (3 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,94 g) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ : 1,10 (3H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 2,57 (3H, s), 3,18- 3,25 (2H, m), 3,44 (2H, q,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 3,56-3,60 (2H, m), 4,19-4,24 (2H, m), 4,30-4,37 (2H, m), 8,79 (2H, br).

Ejemplo de Referencia 49

Hidrocloruro de 2-(metilamino)etil carbonato de 3-metoxipropilo



A una mezcla de hidruro de aluminio y litio (2,85 g) y éter dietílico (100 ml) se le añadió gota a gota lentamente una disolución (50 ml) de 3-metoxipropanoato de metilo (11,8 g) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se enfrió nuevamente con hielo y se añadieron gota a gota agua (3 ml) y disolución acuosa al 10% de hidróxido sódico (3 ml). La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente, y se añadió gota a gota agua (9 ml). La mezcla se agitó durante un rato. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-metoxipropanol (7,64 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}$ : 1,83 (2H, quinteto,  $J=5,8\text{Hz}$ ), 2,43 (1H, t,  $J=5,3\text{Hz}$ ), 3,36 (3H, s), 3,57 (2H, t,  $J=6,0\text{Hz}$ ), 3,77 (2H, q,  $J=5,5\text{Hz}$ ).

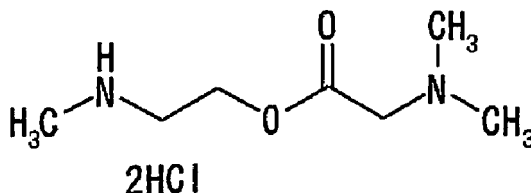
A una disolución (50 ml) de bis(triclorometil)carbonato (4,45 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota N-etildiisopropilamina (5,75 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar durante un rato, se añadió gota a gota una disolución (15 ml) de 3-metoxipropanol (2,70 g) obtenido anteriormente en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 30 min. bajo enfriamiento con hielo y a temperatura ambiente durante 1 día. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió allí ácido clorhídrico diluido (50 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico 0,2N (30 ml) y salmuera saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar clorocarbonato de 3-metoxipropilo (4,39 g). A una disolución (20 ml) de 2-hidroxietil(metil)carbamato de terc-butilo (1,75 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 en tetrahidrofurano se le añadió piridina (0,97 ml) y se añadió gota a gota una disolución (5 ml) de clorocarbonato de 3-metoxipropilo (1,83 g) obtenido anteriormente en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una disolución (5 ml) de piridina (0,65 ml) y clorocarbonato de 3-metoxipropilo (1,22 g) en tetrahidrofurano y la mezcla se siguió agitando durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml), y la capa de acetato de etilo se lavó con una disolución acuosa al 5% de ácido cítrico (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:9, luego 3:7). El producto purificado (3,40 g) se disolvió en éter dietílico (5 ml) y se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (5 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió éter dietílico para cristalización para dar el compuesto del título (2,06 g) en forma de un sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ : 1,78-1,90 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,15-3,25 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,33-3,42 (2H, m), 4,16 (2H, t,  $J=6,0\text{Hz}$ ), 4,36 (2H, t,  $J=6,0\text{Hz}$ ), 9,27 (2H, br).



## Ejemplo de Referencia 50

Dihidrocloruro de N,N-dimetilglicinato de 2-(metilamino)etilo

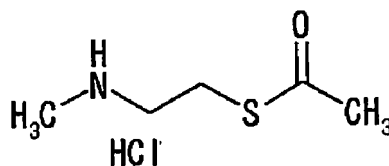


5 Una mezcla de 2-hidroxietil(metil)carbamato de terc-butilo (3,50 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (5,29 g), hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (7,67 g), trietilamina (5,58 ml), 4-dimetilaminopiridina (1,22 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con metanol:acetato de etilo=5:95, luego 20:80). Se añadió ácido clorhídrico 1N (24 ml) al producto purificado (2,46 g), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,14 g) en forma de un sólido incoloro.

15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2,52 (3H, s), 2,85 (6H, s), 3,20 (2H, m), 4,30 (2H, s), 4,43-4,49 (2H, m), 9,60 (2H, br), 10,81 (1H, br).

## Ejemplo de Referencia 51

Hidrocloreto de S-[2-(metilamino)etil] tioacetato



20 A una disolución (50 ml) de 2-hidroxietil(metil)carbamato de terc-butilo (3,50 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, ácido tioacético (1,72 ml) y trifetilfosfina (7,87 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota y lentamente una disolución (10 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (5,91 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente con hielo y se añadió una disolución (10 ml) de trifetilfosfina (7,87 g) y azodicarboxilato de diisopropilo (5,91 ml) en tetrahidrofurano.

25 La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min. Se añadió ácido tioacético (1,14 ml) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min y a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron hexano y éter diisopropílico al residuo. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Este paso se repitió y se añadió una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida.

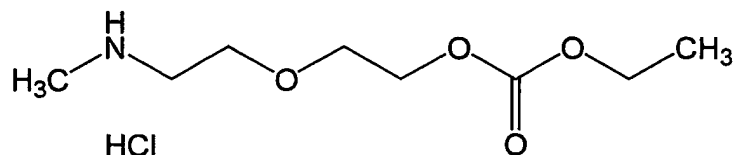
30 El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=5:95, y luego 15:85). Se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (10 ml) al producto purificado (4,47 g) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

35 La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y éter dietílico al residuo para cristalización para dar el compuesto del título (1,79 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2,38 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,96-3,08 (2H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 9,35 (2H, br).

## Ejemplo de Referencia 52

Hidrocloreto de 2-[2-(Metilamino)etoxi]etil carbonato de etilo



5 A una mezcla de 2-(2-aminoetoxi)etanol (99,52 g) y acetato de etilo (200 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de dicarbonato de di-terc-butilo (208,57 g) y acetato de etilo (50 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 60 h, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (200 ml), ácido clorhídrico 1N (200 ml), agua (300 ml) y salmuera saturada (300 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó [2-(2-hidroxi)etoxi]etil]carbamatato de terc-butilo (169,2 g) en forma de un aceite incoloro.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,45 (9H, s), 3,33 (2H, q,  $J=5,1\text{Hz}$ ), 3,54- 3,59 (4H, m), 3,74 (2H, q,  $J=5,1\text{Hz}$ ), 4,88 (2H, bs).

15 A una mezcla de [2-(2-hidroxi)etoxi]etil]carbamatato de terc-butilo (53,93 g) obtenido anteriormente y acetato de etilo (350 ml) se le añadieron piridina (53,78 ml) y clorocarbonato de etilo (70,57 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 96 h. Se añadió acetato de etilo (500 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (500 ml), una disolución acuosa de sulfato de cobre (200 ml), agua (300 ml) y salmuera saturada (300 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó etilcarbonato de 2-[2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etoxi]etilo (93,19 g) en forma de un aceite incoloro.

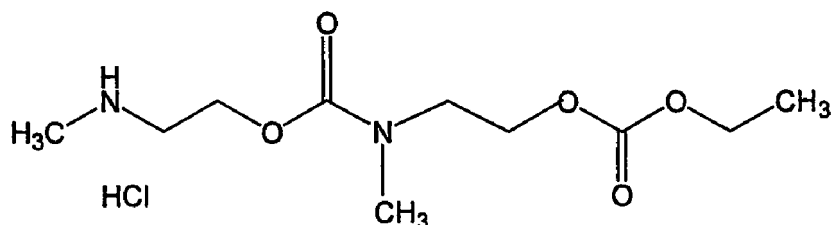
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,32 (3H, t,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 1,44 (9H, s), 3,32 (2H, t,  $J=5,1\text{Hz}$ ), 3,54 (2H, t,  $J=5,1\text{Hz}$ ), 3,67-3,74 (2H, m), 4,21 (2H, q,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 4,26-4,31 (2H, m), 4,91 (1H, bs).

20 A una disolución (350 ml) de etilcarbonato de 2-[2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etoxi]etilo (93,15 g) obtenido anteriormente y yoduro de metilo (83,6 ml) en N,N-dimetilformamida se le añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite, 16,12 g) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se vertió en una disolución de hielo – cloruro de amonio acuoso, y se extrajo con éter dietílico (800 ml). La capa de éter dietílico se lavó con salmuera saturada (300 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:8). Al producto purificado se le añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió éter dietílico (300 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (33,21 g) en forma de un sólido blanco.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,21 (3H, t,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 2,51 (3H, s), 3,02- 3,09 (2H, m), 3,65-3,72 (4H, m), 4,12 (2H, q,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 4,22 (2H, t,  $J=4,5\text{Hz}$ ), 9,06 (2H, br).

## Ejemplo de Referencia 53

Hidrocloreto de 2-[metil[[2-(metilamino)etoxi]carbonil]amino]etil carbonato de etilo



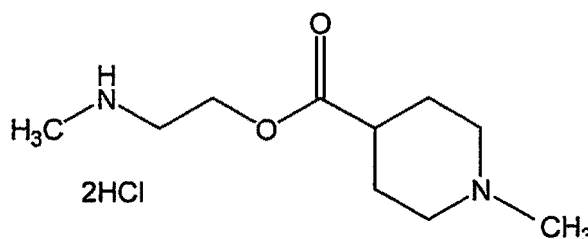
35 A una disolución (100 ml) de bis(triclorometil)carbonato (11,87 g) en tetrahidrofurano se le añadió una disolución (20 ml) de piridina (9,71 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió gota a gota una disolución (20 ml) de 2-hidroxi)etil(metil)carbamatato de terc-butilo (17,52 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron agua (500 ml) y sulfato de sodio anhidro al residuo. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron una

5 disolución (50 ml) de 2-(metilamino)etanol (5,00 g) en acetato de etilo y trietilamina (10,0 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió acetato de etilo (300 ml) a la mezcla de reacción, se lavó con agua (150 ml) y salmuera saturada (200 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, a una mezcla del residuo y acetato de etilo (100 ml) se le añadieron piridina (2,91 ml) y clorocarbonato de etilo (3,44 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la mezcla de reacción, se lavó con agua (100 ml), disolución acuosa de sulfato de cobre (50 ml), agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:3). Al producto purificado se le añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió éter dietílico (100 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,90 g) en forma de un sólido blanco.

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 1,21 (3H, t, J=7,2Hz), 2,57 (3H, bs), 2,86 (1,5H, s), 2,93 (1,5H, s), 3,16 (2H, bs), 3,34 (1H, bs), 3,48 (1H, t, J=5,1Hz), 3,58 (1H, t, J=5,1Hz), 4,12 (2H, q, J=7,2Hz), 4,16-4,24 (4H, m), 8,94 (1H, br).

15 Ejemplo de Referencia 54

Dihidrocloruro de 1-metilpiperidina-4-carboxilato de 2-(metilamino)etilo



20 Una mezcla de piperidina-4-carboxilato de etilo (4,72 g), yoduro de metilo (2,24 ml), carbonato de potasio (8,29 g) y acetonitrilo (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadió una disolución 1N acuosa de hidróxido sódico (20 ml) al residuo (2,64 g), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 1N (20 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió etanol al residuo, y el filtrado se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Este paso se repitió y se añadieron etanol y acetato de etilo al residuo para cristalización para dar ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico (1,79 g) en forma de un sólido incoloro.

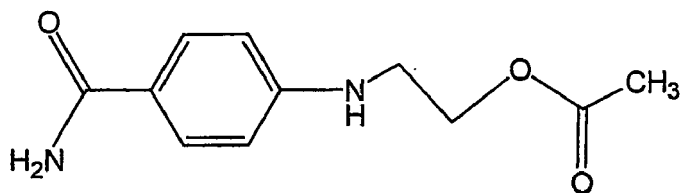
25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1,80-1,98 (2H, m), 2,00-2,14 (2H, m), 2,28-2,42 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,88-3,04 (2H, m), 3,32-3,44 (2H, m).

30 Una mezcla de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico (1,72 g) obtenido anteriormente, 2-hidroxiethyl(metil)carbamato de terc-butilo (1,75 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (2,30 g), 4-dimetilaminopiridina (0,24 g) y acetonitrilo (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=50:50, luego 80:20). Se añadió ácido clorhídrico 1N (25 ml) al producto purificado (2,73 g), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió isopropanol. La mezcla se concentró nuevamente a presión reducida y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,72 g) en forma de un sólido incoloro.

40  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 1,70-2,20 (4H, m), 2,40-3,50 (13H, m), 4,31 (2H, m), 9,25 (2H, br), 10,77 (1H, br).

## Ejemplo de Referencia 55

Acetato de 2-[[4-(aminocarbonil)fenil]amino]etilo



5 Una mezcla de 4-fluorobenzonitrilo (6,06 g), 2-aminoetanol (3,71 g), carbonato de potasio (8,29 g) y sulfóxido de dimetilo (50 ml) se agitó a 100°C durante una noche. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 4). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=30:70, luego 50:50, luego 80:20, luego acetato de etilo) para dar 4-[(2-hidroxi)etil]amino]benzonitrilo (5,89 g) en forma de un sólido amarillo,

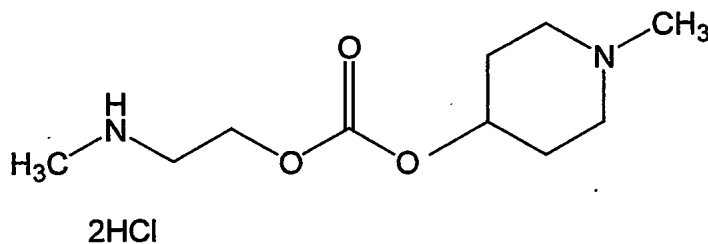
10 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2,04 (1H, t, J=4,8Hz), 3,33 (2H, m), 3,86 (2H, q, J=4,8Hz), 4,66 (1H, br), 6,58 (2H, d, J=8,7Hz), 7,39 (2H, d, J=8,7Hz).

15 Una mezcla de 4-[(2-hidroxi)etil]amino]benzonitrilo (0,81 g) obtenido anteriormente, hidróxido de potasio (1,12 g) y terc-butanol (20 ml) se agitó a 100°C durante 1 h. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (80 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. A una disolución (10 ml) del residuo (0,83 g), piridina (0,49 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,061 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de anhídrido acético (0,57 ml) en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h., se añadió agua (80 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (80 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=30:70, luego 60:40) para dar el compuesto del título (0,68 g) en forma de un sólido incoloro. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,08 (3H, s), 3,44 (2H, q, J=5,6Hz), 4,29 (2H, t, J=5,4Hz), 4,48 (1H, br), 6,59 (2H, d, J=8,9Hz), 7,43 (2H, d, J=8,9Hz).

20

## Ejemplo de Referencia 56

Dihidrocloreto de 1-metil-4-piperidinil carbonato de 2-(metilamino)etilo



A una disolución (40 ml) de N,N'-carbonildiimidazol (3,36 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota y lentamente una disolución (10 ml) de 2-hidroxi)etil(metil)carbomato de terc-butilo (3,30 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 40 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió N,N'-carbonildiimidazol (0,31 g) y la mezcla se siguió agitando durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo (150 ml) al residuo. La mezcla se lavó con salmuera saturada (100 ml x 2), agua (50 ml x 3) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 1H-imidazol-1-carboxilato de 2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]etilo (5,24 g) en forma de un aceite incoloro.

30

35 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,39 (9H x 0,5, s), 1,42 (9H x 0,5, s), 2,94 (3H, m), 3,63 (2H, m), 4,51 (2H, t, J=5,3Hz), 7,06 (1H, m), 7,42 (1H, m), 8,13 (1H, s).

Una mezcla de 1H-imidazol-1-carboxilato de 2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino] etilo (1,35 g) obtenido anteriormente, 1-metil-4-piperidinol (1,38 g) y acetonitrilo (20 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió 1-metil-4-piperidinol (0,92 g) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se

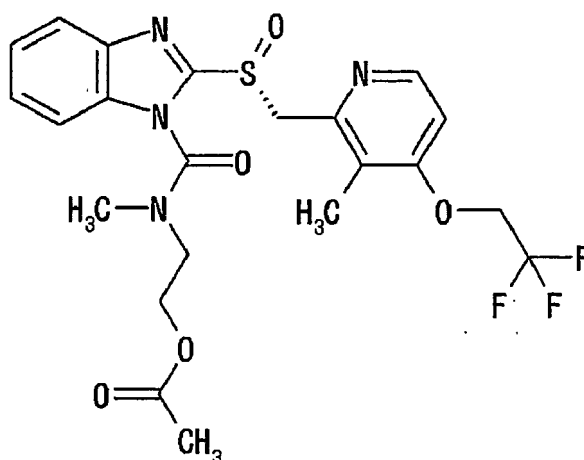
concentró a presión reducida y se añadió una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida.

- 5 Se añadió ácido clorhídrico 1N (12 ml) al residuo (1,60 g), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, agua, se añadieron isopropanol y acetato de etilo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,09 g) en forma de un sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 1,85-2,20 (4H, m), 2,55 (3H, s), 2,70 (3H x 0,5, s), 2,73 (3H x 0,5, s), 2,90-3,50 (6H, m), 4,38 (2H, m), 4,65-5,00 (1H, m), 9,21 (2H, br), 11,10 (1H, br).

#### 10 Ejemplo Sintético 1

Acetato de 2-[metil[[[*R*]-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo



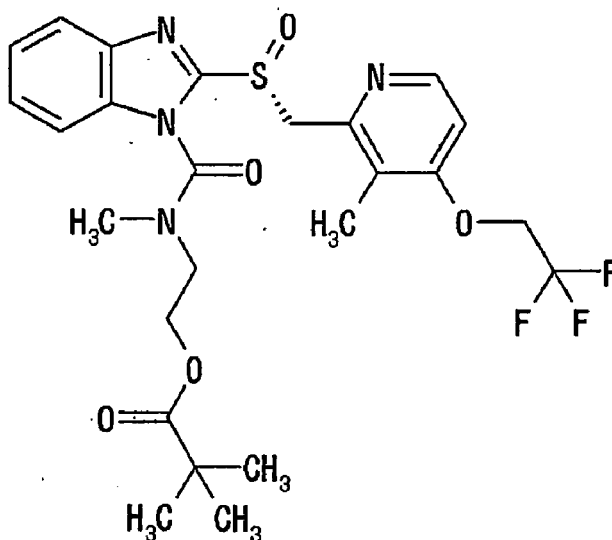
- 15 A una disolución (30 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,50 g) en tetrahydrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,40 ml) en tetrahydrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de acetato de 2-(metilamino)etilo (0,77 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,70 ml) en tetrahydrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahydrofurano (20 ml). Se añadieron (*R*)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,11 g), trietilamina (0,84 ml) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego acetato de etilo), y nuevamente con cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=2:1, luego acetato de etilo, luego acetona:acetato de etilo=1:4, luego 1:1) para dar el compuesto del título (1,13 g) en forma de un sólido amarillo amorfo,

- 30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,10 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,09 (3H, bs), 3,60- 4,00 (2H, br), 4,25-4,50 (4H, m), 4,89 (1H, d,  $J=13,3\text{Hz}$ ), 5,05 (1H, d,  $J=13,3\text{Hz}$ ), 6,65 (1H, d,  $J=5,5\text{Hz}$ ), 7,35-7,51 (3H, m), 7,80-7,90 (1H, m), 8,35 (1H, d,  $J=5,5\text{Hz}$ ).

## Ejemplo Sintético 2

Trimetilacetato de  
etil]carbonil]amino]etilo

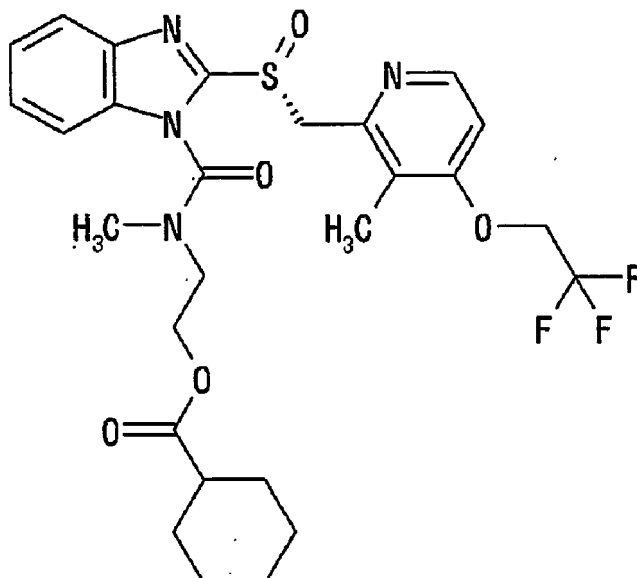
2-[metil[[[*R*]-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol-1-



- 5 A una disolución (30 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,50 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,40 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 1 h, se añadió hidrocloreuro de trimetilacetato de 2-(metilamino)etilo (0,98 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 3. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,70 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (*R*)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol (1,11 g), trietilamina (0,84 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,037 g), y la mezcla se agitó durante una noche a 60°C. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (elución con acetona:hexano=1:3, luego 3:2). La cristalización a partir de acetona-éter diisopropílico y la recristalización a partir de acetona-éter diisopropílico proporcionaron el compuesto del título (1,01 g) en forma de un sólido incoloro.
- 10
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,23 (9H, s), 2,23 (3H, s), 3,08 (3H, bs), 3,40- 4,30 (2H, br), 4,30-4,50 (4H, m), 4,80-5,20 (2H, br), 6,64 (1H, d, J=5,7Hz), 7,35-7,50 (3H, m), 7,78-7,88 (1H, m), ,35 (1H, d, J=5,7Hz).

## Ejemplo Sintético 3

Ciclohexanocarboxilato de 2-[metil[[[R]-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo

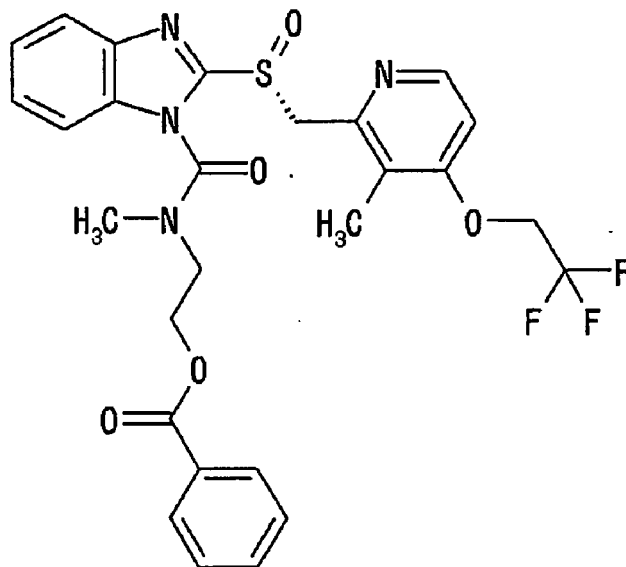


- 5 A una disolución (30 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,50 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,40 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de carboxilato de 2-(metilamino)etilciclohexano (1,11 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,70 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,11 g), trietilamina (0,84 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,037 g), y la mezcla se agitó durante una noche a 60°C. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml)
- 10 al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (elución con acetona:hexano=1:3, luego 3:2). La cristalización a partir de acetona-éter diisopropílico y la recrystalización a partir de acetona-éter diisopropílico proporcionaron el compuesto del título (1,11 g) en forma de un sólido incoloro.
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,10-1,55 (5H, m), 1,55-1,82 (3H, m), 1,84-1,98(2H, m), 2,23 (3H, s), 2,27-2,40 (1H, m), 3,08 (3H, bs), 3,40-4,30 (2H, br), 4,30-4,50 (4H, m), 4,80-5,15 (2H, br), 6,64 (1H, d, J=5,4Hz), 7,35-7,48 (3H, m), 7,84 (1H, d, J=6,9Hz), 8,34 (1H, d, J=5,4Hz).

## Ejemplo Sintético 4

Benzoato de  
etil]carbonil]amino]etilo

2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-

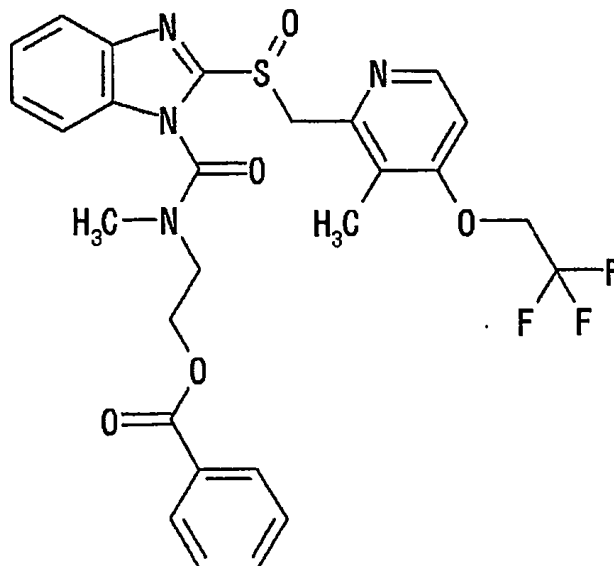


- 5 A una disolución (30 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,50 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,40 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 1 h, se añadió hidrocloreuro de benzoato de 2-(metilamino)etilo (1,08 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,70 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,11 g), trietilamina (0,84 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,037 g), y la mezcla se agitó durante una noche a 60°C. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (elución con acetona:hexano=1:3, luego 3:2). La cristalización a partir de acetona-éter dietílico y la recrystalización a partir de acetona-éter dietílico proporcionaron el compuesto del título (1,09 g) en forma de un sólido incoloro.
- 10
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2,22 (3H, s), 3,12 (3H, bs), 3,50-4,30 (2H, br), 4,37 (2H, q, J=7,8Hz), 4,68 (2H, m), 4,80-5,20 (2H, br), 6,63 (1H, d, J=5,7Hz), 7,26-7,48 (5H, m), 7,53-7,61 (1H, m), 7,82 (1H, d, J=8,1Hz), 8,04 (2H, d, J=7,2Hz), 8,33 (1H, d, J=5,7Hz).



## Ejemplo Sintético 5

Benzoato de 2-[metil[[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo

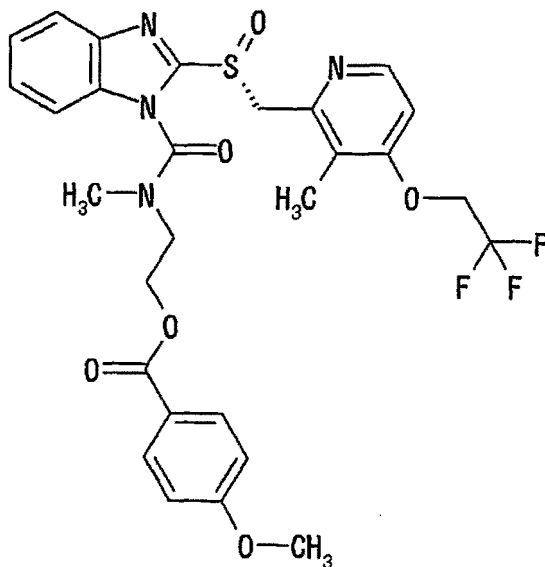


5 A una disolución (30 ml) de bis (triclorometil) carbonato (0,99 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (2 ml) de piridina (0,81 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreto de benzoato de 2-(metilamino)etilo (2,16 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5. Después de la adición de una disolución (2 ml) de trietilamina (1,39 ml) en tetrahidrofurano, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) al residuo, y la mezcla se agitó. La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml). Se añadieron 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (2,90 g), trietilamina (2,20 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,096 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (150 ml) y agua (80 ml) al residuo, y la mezcla se agitó. La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego acetato de etilo). La recristalización a partir de acetona proporcionó el compuesto del título (2,62 g) en forma de un sólido incoloro.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,22 (3H, s), 3,13 (3H, bs), 3,68-3,98 (2H, bm), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,69 (2H, m), 4,80-5,10 (2H, bm), 6,64 (1H, d, J=5,7Hz), 7,27-7,48 (5H, m), 7,59 (1H, m), 7,83 (1H, m), 8,06 (2H, d, J=6,0Hz), 8,35 (1H, d, J=5,7Hz).

## Ejemplo Sintético 6

4-Metoxibenzoato de 2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo



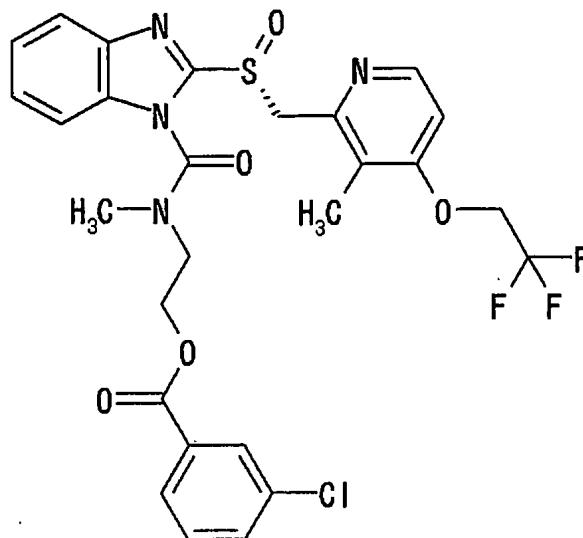
- 5 A una disolución (18 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,584 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,49 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 40 min, se añadió hidrocloreuro de 4-metoxibenzoato de 2-(metilamino)etilo (1,48 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 6. Se añadió una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 80 min. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (80 ml) y agua (50 ml) al residuo, y la mezcla se agitó. La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,55 g), trietilamina (1,17 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,051 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml) al residuo, y la mezcla se agitó.

La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego acetato de etilo). La recristalización a partir de acetato de etilo-hexano proporcionó el compuesto del título (1,08 g) en forma de un sólido incoloro.

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,22 (3H, s), 3,11 (3H, bs), 3,68-3,90 (2H, bm), 3,85 (3H, s), 4,37 (2H, q,  $J=7,9\text{Hz}$ ), 4,58-4,72 (2H, m), 4,82-5,14 (2H, bm), 6,63 (1H, d,  $J=5,7\text{Hz}$ ), 6,91 (2H, d,  $J=9,0\text{Hz}$ ), 7,27-7,40 (3H, m), 7,82 (1H, m), 7,99 (2H, d,  $J=9,0\text{Hz}$ ), 8,33 (1H, d,  $J=5,7\text{Hz}$ ).

## Ejemplo Sintético 7

3-Clorobenzoato de 2-[metil[[[*R*]-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo

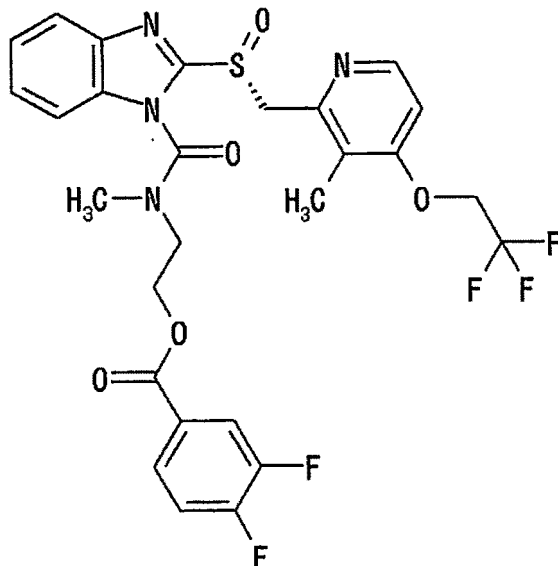


- 5 A una disolución (20 ml) de bis (triclorometil) carbonato (0,582 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,49 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió el hidrocloreuro de 3-clorobenzoato de 2-(metilamino)etilo (1,50 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7. Se añadió una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (80 ml) y agua (40 ml) al residuo, y la mezcla se agitó. La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, se lavó con salmuera saturada (25 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (*R*)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol (1,44 g), trietilamina (1,09 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,048 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (80 ml) y agua (40 ml) al residuo y la mezcla se agitó. La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1) para dar el compuesto del título (0,84 g) en forma de un jarabe incoloro.

20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2,21 (3H, s), 3,12 (3H, bs), 3,78-4,08 (2H, bm), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,64-5,08 (4H, bm), 6,64 (1H, d, J=5,2Hz), 7,34-7,42 (4H, m), 7,56 (1H, m), 7,82 (1H, m), 7,94 (1H, d, J=7,6Hz), 8,02 (1H, s), 8,34 (1H, d, J=5,2Hz).

## Ejemplo Sintético 8

3,4-Difluorobenzoato de 2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo



5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,582 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,49 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se le añadió hidrocloreuro de 3,4-difluorobenzoato de 2-(metilamino)etilo (1,51 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8. Se añadió una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (80 ml) y agua (50 ml) al residuo, y la mezcla se agitó. La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,71 g), trietilamina (1,29 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,056 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 17 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml) al residuo, y la mezcla se agitó.

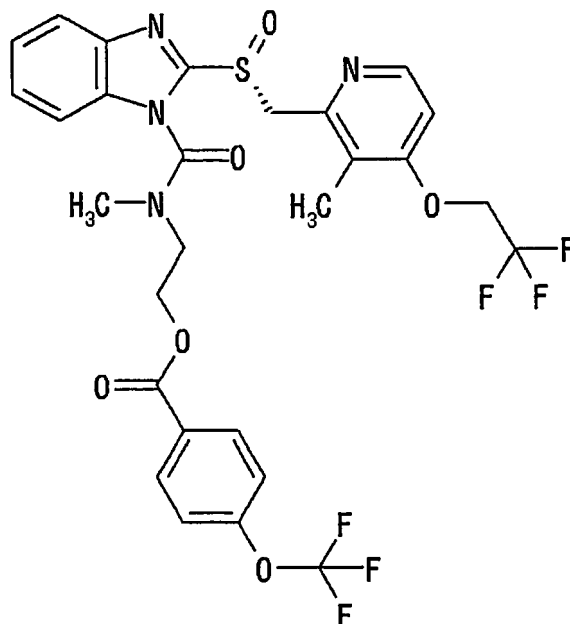
La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego 2:1), y cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:1). La cristalización a partir de acetona-éter diisopropílico y la recrystalización a partir de acetato de etilo-hexano proporcionaron el compuesto del título (1,37 g) en forma de un sólido incoloro.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2,21 (3H, s), 3,11(3H, bs), 3,82-4,08 (2H, bm), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,60-5,14 (4H, bm), 6,63 (1H, d, J=5,7Hz), 7,20 (1H, m), 7,33-7,41 (3H, m), 7,78-7,92 (3H, m), 8,33 (1H, d, J=5,7Hz).

25

## Ejemplo Sintético 9

4-Trifluorometoxibenzoato de 2-[metil[[[*R*]-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo

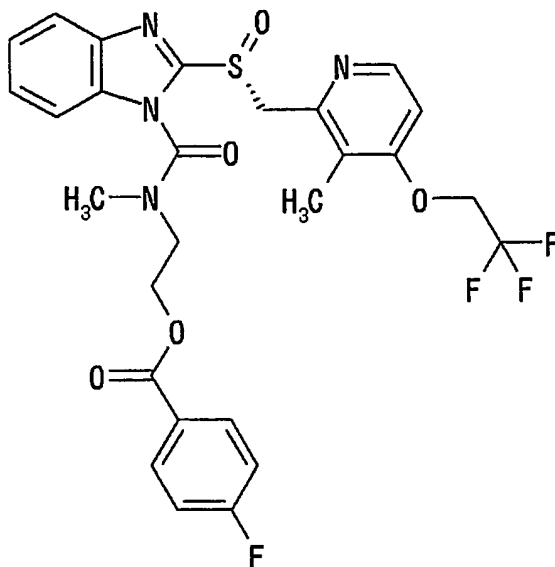


- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,582 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,49 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de 4-trifluorometoxibenzoato de 2-(metilamino)etilo (1,79 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 9. Se añadió una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de concentrar a presión reducida, se le añadieron acetato de etilo (80 ml) y agua (50 ml) al residuo, y la mezcla se agitó. La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.
- 10 Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml). Se añadieron (*R*)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol (1,57 g), trietilamina (1,18 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,052 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 4,5 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml) al residuo, y la mezcla se agitó. La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:1), y además con cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:1) para dar el compuesto del título (1,44 g) en forma de un jarabe incoloro.
- 20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,22 (3H, s), 3,11 (3H, bs), 3,85-4,05 (2H, bm), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,60-5,12 (4H, bm), 6,64 (1H, d, J=5,7Hz), 7,24 (2H, d, J=8,7Hz), 7,25-7,40 (3H, m), 7,82 (1H, d, J=7,2Hz), 8,09 (2H, d, J=8,7Hz), 8,33 (1H, d, J=5,7Hz).

## Ejemplo Sintético 10

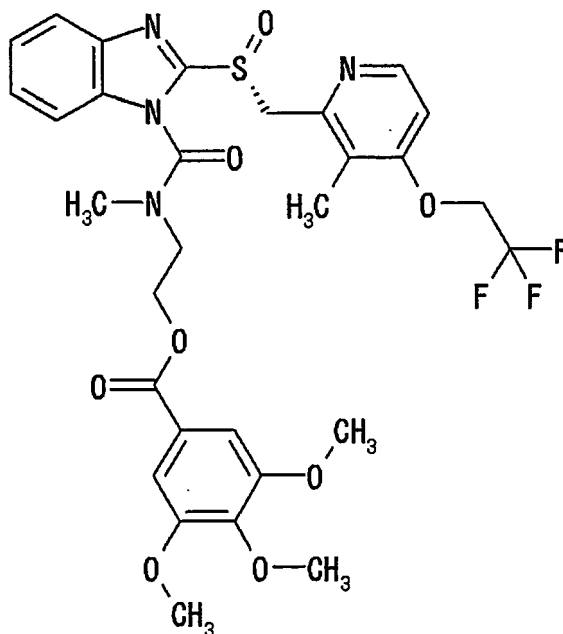
4-Fluorobenzoato de 2-[metil[[[*R*]-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo



- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,582 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,49 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de 4-fluorobenzoato de 2-(metilamino)etilo (1,40 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 10. Se añadió una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (80 ml) y agua (40 ml) al residuo, y la mezcla se agitó. La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (*R*)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol (1,32 g), trietilamina (1,00 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,049 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 14,5 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml) al residuo, y la mezcla se agitó. La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo:hexano=1:1 y se recogió por filtración. La recristalización a partir de acetona proporcionó el compuesto del título (1,39 g) en forma de un sólido incoloro.
- 10
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,22 (3H, s), 3,12 (3H, bs), 3,78-4,20 (2H, bm), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,58-5,08 (4H, bm), 6,65 (1H, d, J=5,6Hz), 7,11 (2H, t, J=8,4Hz), 7,28-7,44 (3H, m), 7,81-7,86(1H, m), 8,03-8,11 (2H, m), 8,35 (1H, d, J=5,6Hz).

## Ejemplo Sintético 11

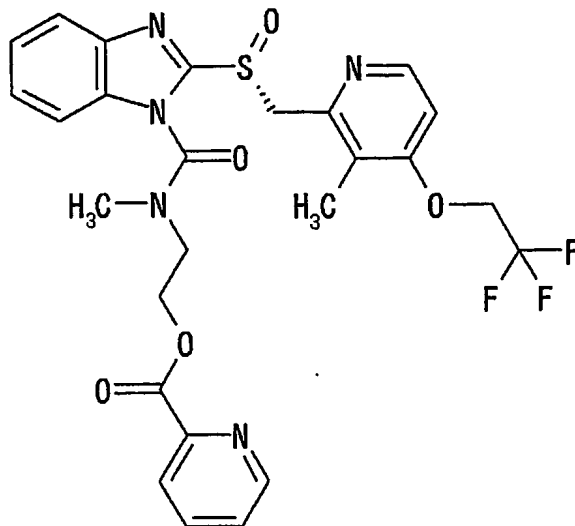
3,4,5-Trimetoxibenzoato de 2-[metil[[[*R*]-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo



- 5 A una disolución (30 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,60g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,49 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 10 min., se añadió hidrocloreuro de 3,4,5-teimetoxibenzoato de 2-(metilamino)etilo (1,22 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 11. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico diluido (20 ml) y salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (*R*)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol (1,11 g), trietilamina (0,84 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,037 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 2 días.
- 10 Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (elución con acetona:hexano=1:3, luego 3:2) para dar el compuesto del título (1,56 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.
- 15 Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (elución con acetona:hexano=1:3, luego 3:2) para dar el compuesto del título (1,56 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,21 (3H, s), 3,12 (3H, bs), 3,50-4,30 (2H, br), 3,83 (6H, s), 3,90 (3H, s), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,67 (2H, m), 4,80-5,15 (2H, br), 6,64 (1H, d, J=5,7Hz), 7,25-7,40 (5H, m), 7,78-7,86 (1H, m), 8,33 (1H, d, J=5,7Hz).

## Ejemplo Sintético 12

2-Piridinacarboxilato de 2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo



- 5 A una disolución (30 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,422 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota piridina (0,345 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió dihidrocloruro de 2-piridinacarboxilato de 2-(metilamino)etilo (1,08 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 12. Después de la adición gota a gota de trietilamina (1,19 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.
- 10 El sólido precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,31 g), trietilamina (0,99 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,043 g). La mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=4:1). La cristalización a partir
- 15 de acetona-éter dietílico proporcionó el compuesto del título (0,9 g) en forma de un sólido blanco.

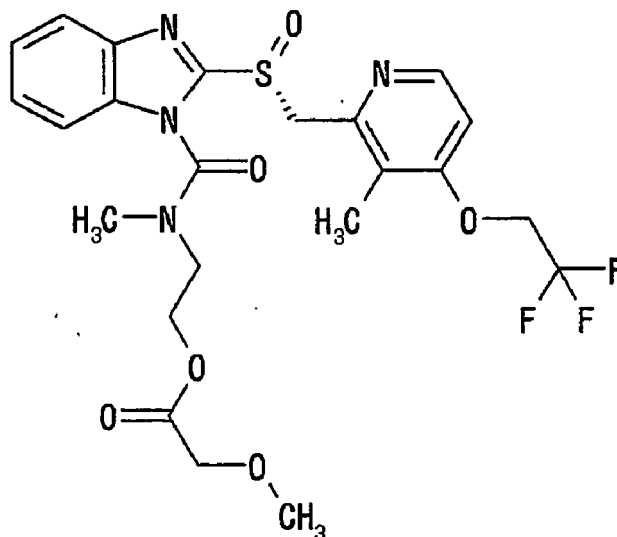
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,22 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,80-4,20 (2H, m), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,60-5,10 (4H, m), 6,64 (1H, d, J=5,8Hz), 7,29-7,40 (2H, m), 7,47-7,52 (2H, m), 7,81-7,89 (2H, m), 8,14 (1H, d, J=7,8Hz), 8,34 (1H, d, J=5,8Hz), 8,75-8,79 (1H, m).



## Ejemplo Sintético 13

Metoxiacetato de  
il]carbonil]amino]etilo

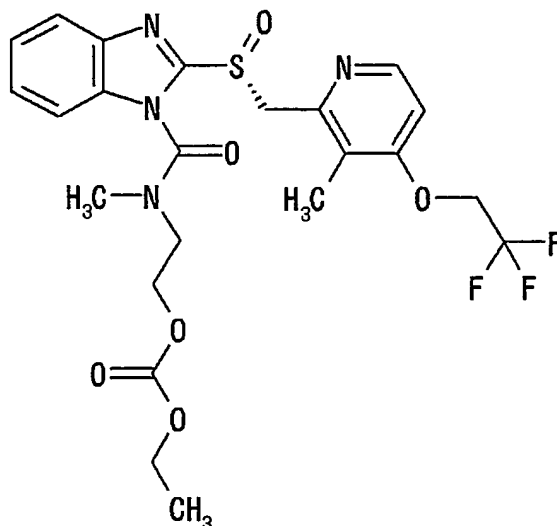
2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-



- 5 A una disolución (15 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,652 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,55 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se le añadió metoxiacetato de 2-(metilamino)etilo (0,99 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 13. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (80 ml) y agua (50 ml) al residuo, y la mezcla se agitó. La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.
- 10 Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,13 g), trietilamina (0,86 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,037 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 días. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (80 ml) y agua (30 ml) al residuo, y la mezcla se agitó. La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, y la capa de acetato de etilo se lavó con una disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (30 ml) y agua (30 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo, luego acetona:acetato de etilo=1:3), y adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego 3:1) para dar el compuesto del título (0,588 g) en forma de un jarabe incoloro,
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,32 (3H, s), 2,68 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,69-4,02 (4H, m), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,67 (2H, t, J=6,6Hz), 4,99 (1H, d, J=13,9Hz), 5,12 (1H, d, J=13,9Hz), 6,63 (1H, d, J=5,7Hz), 7,29-7,46 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,81 (1H, m), 8,25 (1H, d, J=5,7Hz).

## Ejemplo Sintético 14

2-[Metil[[[*R*]-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol-1-*il*]carbonil]amino]etil carbonato de etilo

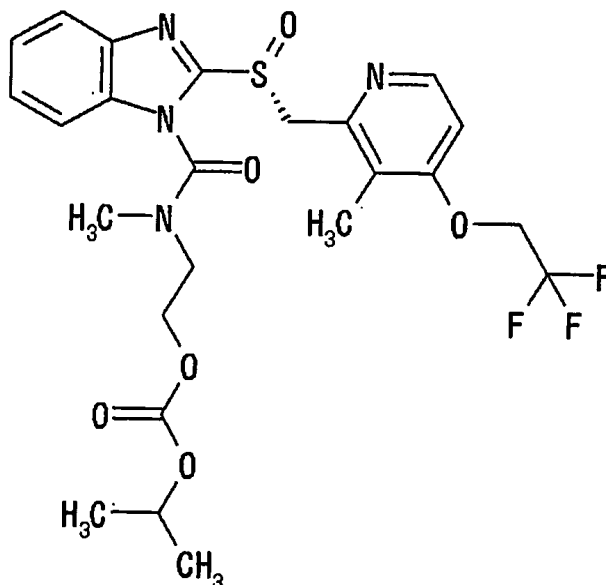


- 5 A una disolución (40 ml) de bis(triclorometil)carbonato (1,31 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (2 ml) de piridina (1,07 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 10 min, se añadió hidrocloreuro de 2-(metilamino)etil carbonato de etilo (2,02 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14. Se añadió gota a gota una disolución (2 ml) de trietilamina (1,84 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (100 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico 0,2N (50 ml) y salmuera saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol (3,69 g), trietilamina (2,09 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,12 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 h y a temperatura ambiente durante 8 h.
- 10 Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (100 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=3:7, luego acetato de etilo). La cristalización a partir de éter dietílico y la recristalización a partir de éter dietílico proporcionaron el compuesto del título (3,84 g) en forma de un sólido incoloro.
- 15
- 20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,32 (3H, t, J=7,2Hz), 2,23 (3H, s), 3,10 (3H, bs), 3,50-4,20 (2H, br), 4,22 (2H, q, J=7,2Hz), 4,39 (2H, q, J=7,9Hz), 4,45 (2H, m), 4,80-5,15 (2H, br), 6,65 (1H, d, J=5,6Hz), 7,36-7,50 (3H, m), 7,84 (1H, d, J=7,8Hz), 8,35 (1H, d, J=5,6Hz).

## Ejemplo Sintético 15

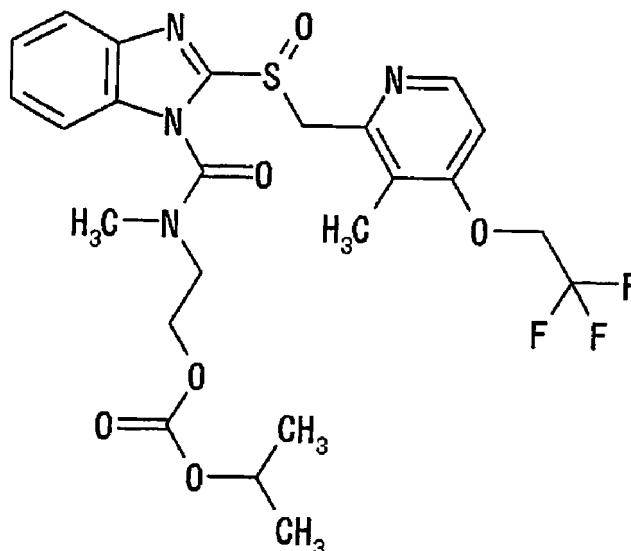
2-[Metil[[[*R*]-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etil carbonato de isopropilo



- 5 A una disolución (30 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,50 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,40 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 1 h, se añadió hidrocloreuro de 2-(metilamino)etil carbonato de isopropilo (0,99 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 15. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,70 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.
- 10 Se añadieron sucesivamente bis(triclorometil)carbonato (0,50 g), una disolución (1 ml) de piridina (0,40 ml) en tetrahidrofurano y una disolución (1 ml) de trietilamina (0,70 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (*R*)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol (1,11 g), trietilamina (0,84 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,037 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 12 h y a temperatura ambiente durante 3 días. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (elución con acetona:hexano=1:3, luego 3:2) y adicionalmente con cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=3:7, luego acetato de etilo). La cristalización a partir de éter dietílico y la recristalización a partir de acetona-éter diisopropílico proporcionaron el compuesto del título (0,58 g) en forma de un sólido incoloro.
- 25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,31 (6H, d, J=6,3Hz), 2,23 (3H, s), 3,08 (3H, bs), 3,40-4,30 (2H, br), 4,37 (2H, q, J=7,9Hz), 4,32-4,53 (2H, m), 4,80-5,20 (3H, m), 6,63 (1H, d, J=5,7Hz), 7,35-7,50 (3H, m), 7,83 (1H, d, J=7,2Hz), 8,34 (1H, d, J=5,7Hz).

## Ejemplo Sintético 16

2-[Metil[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etil carbonato de isopropilo



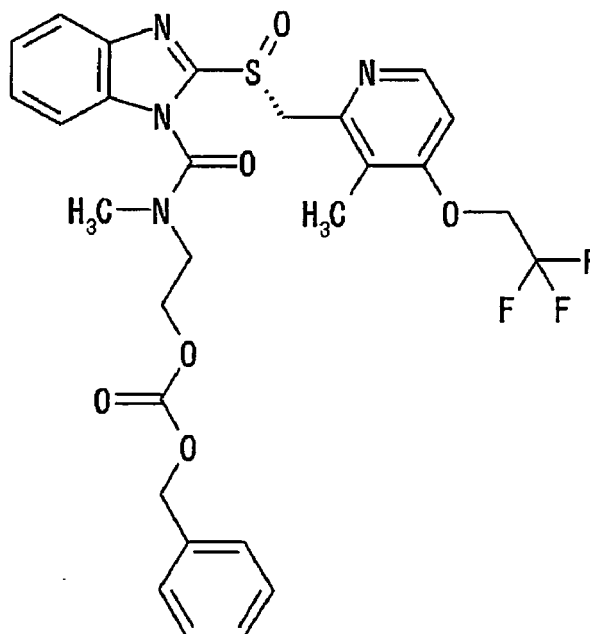
- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,582 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,49 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de 2-(metilamino)etil carbonato de isopropilo (1,18 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 15. Se añadió una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (80 ml) y agua (30 ml) al residuo, y la mezcla se agitó.

- 10 La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml). Se añadieron 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,73 g), trietilamina (1,31 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,057 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 5 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml) al residuo, y la mezcla se agitó. La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:1) y adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego 2:1). La cristalización a partir de éter diisopropílico-hexano y la recristalización a partir de éter diisopropílico proporcionaron el compuesto del título (1,20 g) en forma de un sólido incoloro.

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,31 (6H, d, J=6,6Hz), 2,23 (3H, s), 3,08 (3H, bs), 3,50-3,90 (2H, bm), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,36-4,58 (2H, bm), 4,79-5,15 (3H, m), 6,64 (1H, d, J=5,7Hz), 7,35-7,48 (3H, m), 7,83 (1H, d, J=7,5Hz), 8,34 (1H, d, J=5,7Hz).

## Ejemplo Sintético 17

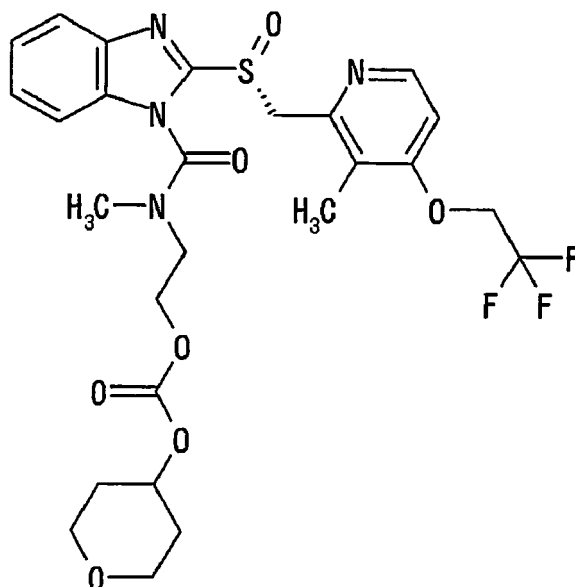
2-[Metil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etil carbonato de bencilo



- 5 A una disolución (30 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,50 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,40 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 1 h se añadió hidrocloreuro de 2-(metilamino)etil carbonato de bencilo (1,08 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 16. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,70 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,11 g), trietilamina (0,84 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,037 g), y la mezcla se agitó durante una noche a 60°C. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (elución con acetona:hexano=1:3, luego 3:2). La cristalización a partir de acetona-éter dietílico y la recristalización a partir de acetona-éter dietílico proporcionaron el compuesto del título (1,17 g) en forma de un sólido incoloro.
- 10
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,22 (3H, s), 3,05 (3H, bs), 3,50-4,20 (2H, br), 4,37 (2H, q, J=7,8Hz), 4,46 (2H, m), 4,80-5,10 (2H, br), 5,17 (2H, s), 6,62 (1H, d, J=5,6Hz), 7,26-7,48 (8H, m), 7,77-7,88 (1H, m), 8,33 (1H, d, J=5,6Hz).

## Ejemplo Sintético 18

2-[Metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etil tetrahidropiran-4-il carbonato

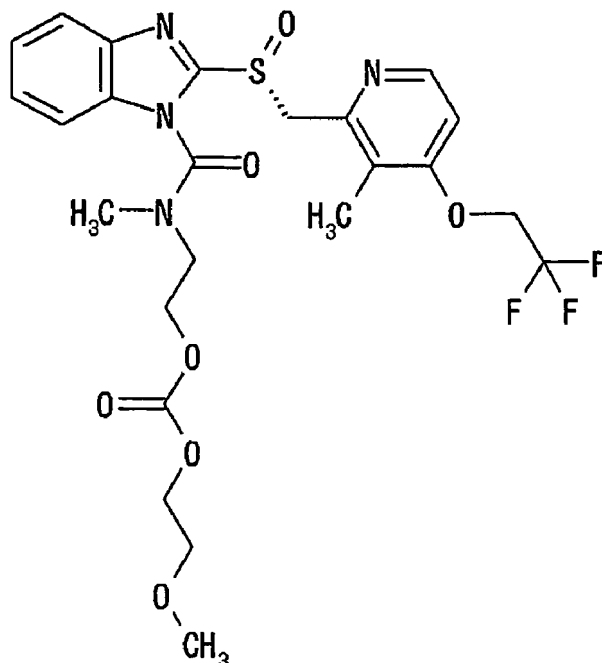


- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,48 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,39 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 20 min, se añadió hidrocloreuro de 2-(metilamino)etil tetrahidropiran-4-il carbonato (0,96 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 17. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,67 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico 0,2N (20 ml) y salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,26 g), trietilamina (0,71 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,042 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 h y a temperatura ambiente durante 8 h.
- 10 Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=3:7, luego acetato de etilo). La cristalización a partir de éter dietílico y la recristalización a partir de acetona-éter diisopropílico proporcionaron el compuesto del título (1,45 g) en forma de un sólido incoloro.
- 15
- 20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,64-1,81 (2H, m), 1,92-2,03 (2H, m), 2,23 (3H, s), 3,09 (3H, bs), 3,40-4,30 (2H, br), 3,45-3,57 (2H, m), 3,87-3,97 (2H, m), 4,38 (2H, q,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 4,45 (2H, m), 4,77-5,15 (3H, m), 6,64 (1H, d,  $J=5,7\text{Hz}$ ), 7,35-7,50 (3H, m), 7,83 (1H, d,  $J=6,9\text{Hz}$ ), 8,35 (1H, d,  $J=5,7\text{Hz}$ ).

## Ejemplo Sintético 19

2-[metil[[[*(R)*]-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol-1-*il*]carbonil]amino]etil carbonato de 2-metoxietilo



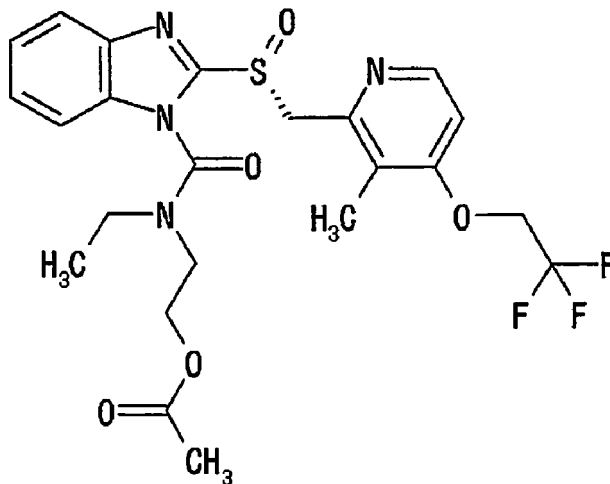
- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,59 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,49 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 10 min, se le añadió hidrocloreto de 2-(metilamino)etil carbonato de 2-metoxietilo (1,07 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 18. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico 0,2N (20 ml) y salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (*R*)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol (1,85 g), trietilamina (1,05 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,061 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 h y a temperatura ambiente durante 8 h.
- 10 Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=3:7, luego acetato de etilo). La cristalización a partir de acetato de etilo-éter dietílico y la recristalización a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico proporcionaron el compuesto del título (1,39 g) en forma de un sólido incoloro.
- 15
- 20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,23 (3H, s), 3,09 (3H, bs), 3,37 (3H, s), 3,50-4,20 (2H, br), 3,59-3,65 (2H, m), 4,28-4,33 (2H, m), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,46 (2H, m), 4,80-5,15 (2H, br), 6,64 (1H, d, J=5,7Hz), 7,35-7,47 (3H, m), 7,83 (1H, d, J=7,8Hz), 8,34 (1H, d, J=5,7Hz).

## Ejemplo Sintético 20

Acetato de  
etil]carbonil]amino]etilo

2-[etil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-



- 5 A una disolución (30 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,59 g) en tetrahydrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,49 ml) en tetrahydrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 10 min, se añadió hidrocloreto de acetato de 2-(etilamino) etilo (0,67 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 20. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahydrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahydrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,11 g), trietilamina (0,84 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,037 g), y la mezcla se agitó durante una noche a 60°C. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=3:7, luego acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,58 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.

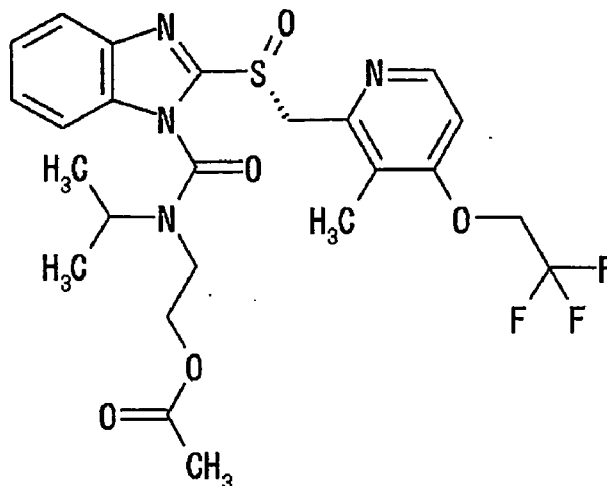
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,30-4,10 (4H, br), 4,23-4,45 (2H, m), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,75-5,20 (2H, br), 6,64 (1H, d, J=5,7Hz), 7,35-7,46 (3H, m), 7,84 (1H, d, J=6,9Hz), 8,36 (1H, d, J=5,7Hz).



## Ejemplo Sintético 21

Acetato de  
etil]carbonil]amino]etilo

2-[isopropil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-



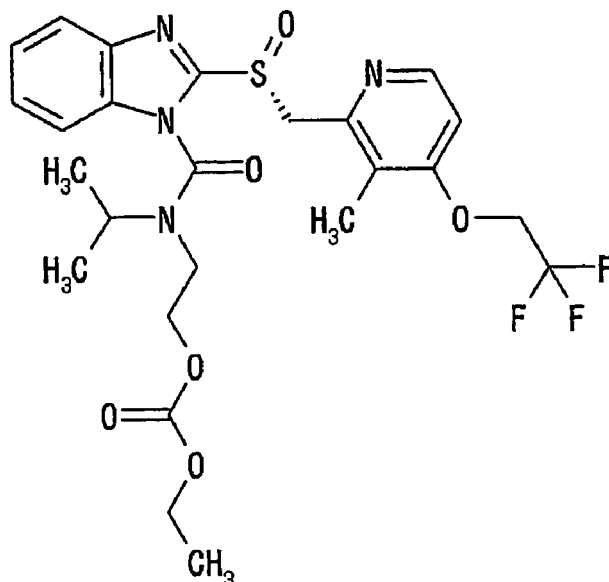
- 5 A una disolución (10 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,543 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (5 ml) de piridina (0,445 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió hidrocloreto de acetato de 2-(isopropilamino)etilo (1,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 22. Se añadió gota a gota una disolución (5 ml) de trietilamina (0,805 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió
- 10 agua (30 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), y se añadió una disolución (20 ml) de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,73 g), trietilamina (1,53 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,134 g) en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a 40°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida
- 15 y se añadió agua (30 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=2:1, luego acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,50 g) en forma de un sólido amarillo pálido amorfo.

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,20-1,40 (6H, m), 2,05 (3H x 0,4, s), 2,11 (3H x 0,6, s), 2,18 (3H x 0,6, s), 2,27 (3H x 0,4, s), 3,40-3,60 (1H, m), 3,70-4,60 (6H, m), 4,70-5,25 (2H, m), 6,65 (1H, d, J=5,8Hz), 7,30-7,50 (3H, m), 7,75-7,90 (1H, m), 8,37 (1H, d, J=5,8Hz).

## Ejemplo Sintético 22

Carbonato de  
etil]carbonil]amino]etilo

2-[isopropil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-

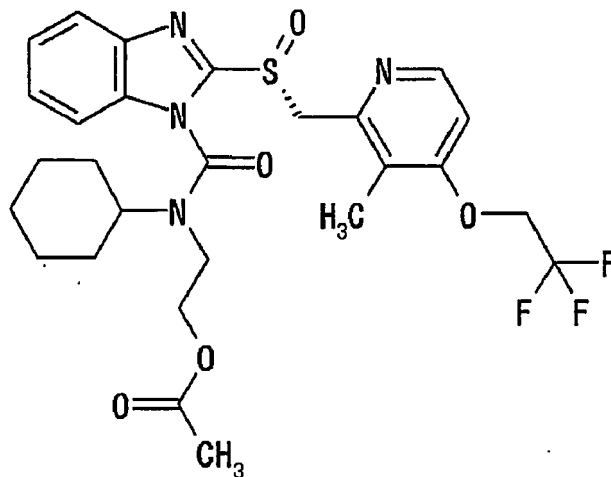


- 5 A una disolución (10 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,467 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (5 ml) de piridina (0,381 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió hidrocloreto de 2-(isopropilamino)etil carbonato de etilo (1,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 23 a la mezcla de reacción. Se añadió gota a gota una disolución (5 ml) de trietilamina (0,69 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (30 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), y se añadió a una disolución (20 ml) de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,48 g), trietilamina (1,32 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,115 g) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a 40°C durante 12 h.
- 10 La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (30 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=2:1, luego acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,20 g) en forma de un sólido amarillo pálido amorfo.
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,20-1,40 (9H, m), 2,17 (3H x 0,6, s), 2,27 (3H x 0,4, s), 3,40-3,70 (1H, m), 3,75-4,65 (8H, m), 4,70-5,30 (2H, m), 6,64 (1H, d, J=5,8Hz), 7,35-7,55 (3H, m), 7,75-7,90 (1H, m), 8,38 (1H, d, J=5,8Hz).

## Ejemplo Sintético 23

Acetato de  
il]carbonil]amino]etilo

2-[ciclohexil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-



- 5 A una disolución (10 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,593 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota piridina (0,485 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de acetato de 2-(ciclohexilamino)etilo (1,33 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25. Se añadió gota a gota trietilamina (0,84 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,61 g), trietilamina (1,21 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,053 g). La mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (20 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (elución con acetato de etilo:hexano=1:4, luego acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,12 g) en forma de un sólido amarillo pálido amorfo.

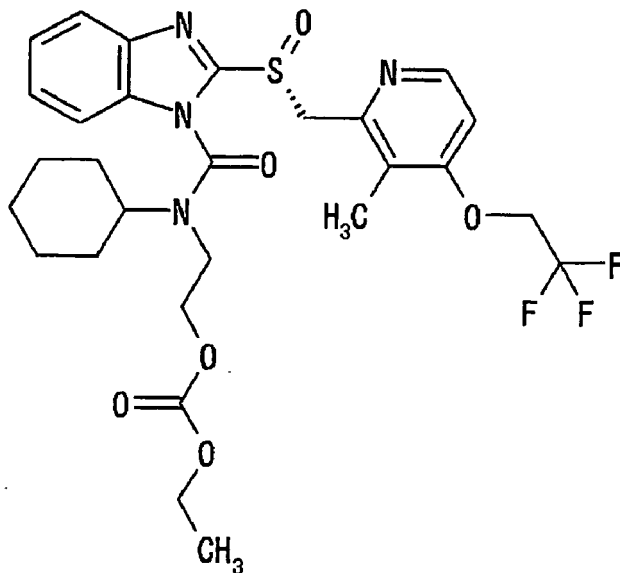
<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>): 1,00-2,42 (16H, m), 3,30-3,70 (2H, m), 3,80-4,00 (1H, m), 4,27-4,42 (2H, m), 4,40 (2H, q, J=8,2Hz), 4,78 (1H x 0,5, d, J=13,2Hz), 4,97 (2H x 0,5, s), 5,20 (1H x 0,5, d, J=13,2Hz), 6,67 (1H, d, J=5,8Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,81-7,91 (1H, m), 8,39 (1H, d, J=5,8Hz).

20

## Ejemplo Sintético 24

Etilcarbonato de  
il]carbonil]amino]etilo

2-[ciclohexil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-



- 5 A una disolución (10 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,238 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota piridina (0,20 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de etilcarbonato de 2-(ciclohexilamino)etilo (0,605 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 26. Se añadió gota a gota trietilamina (0,335 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida.
- 10

El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (0,60 g), trietilamina (0,45 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,02 g). La mezcla se agitó a 60°C durante 24 h.

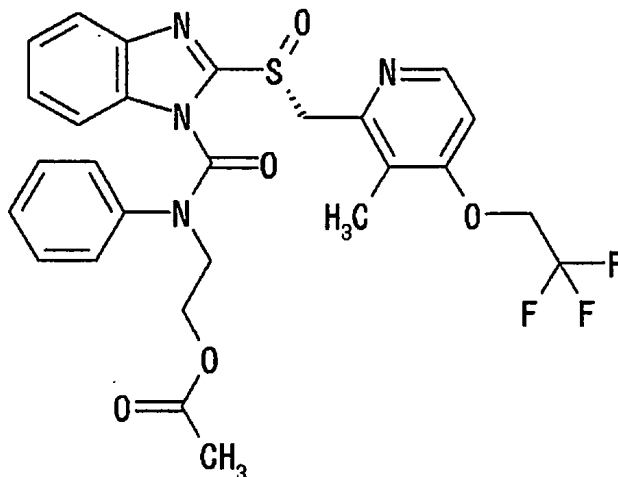
- 15 Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (20 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (elución con acetato de etilo:hexano=1:4, luego acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,92 g) en forma de un sólido amarillo pálido amorfo.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1,02-2,27 (16H, m), 3,40-4,60 (9H, m), 4,78 (1H x 0,5, d, J=13,2Hz), 4,97 (2H x 0,5, s), 5,44 (1H x 0,5, d, J=13,2Hz), 6,69 (1H, d, J=5,6Hz), 7,32-7,54 (3H, m), 7,80-7,91 (1H, m), 8,38 (1H, d, J=5,6Hz).

20

## Ejemplo Sintético 25

Acetato de 2-[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](fenil)amino] etilo

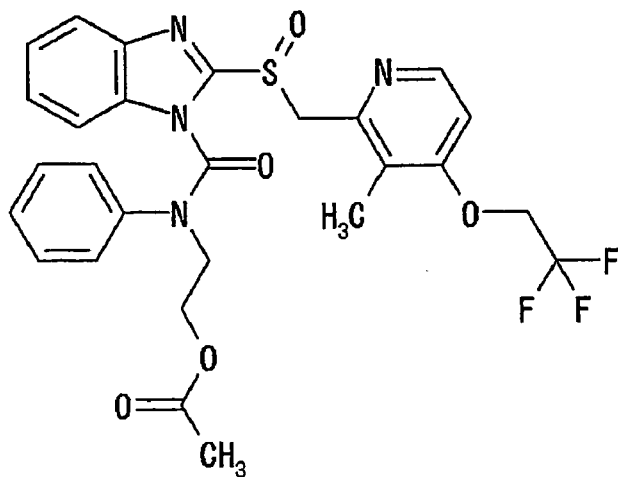


- 5 A una disolución (350 ml) de bis(triclorometil)carbonato (13,4 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota piridina (10,38 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min se le añadió hidrocloreuro de 2-anilinoacetato de etilo (25,9 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 27. Se le añadió gota a gota trietilamina (18,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml) al residuo, y la mezcla se agitó. La capa de acetato de etilo se separó y se recogió, se lavó con salmuera saturada (500 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar acetato de 2-[(clorocarbonil)(fenil)amino] etilo. Esto se disolvió en tetrahidrofurano (300 ml), se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (41,2 g), trietilamina (15,6 ml) y 4-dimetilaminopiridina (1,363 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. Se añadió acetato de etilo (800 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó dos veces con agua (800 ml) y con salmuera saturada (800 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=3:7, luego 1:1). La cristalización a partir de éter dietílico proporcionó el compuesto del título (54,1 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,00 (3H, s), 2,25 (3H, s), 4,15-4,48 (6H, m), 4,83 (1H, d, J=13,6Hz), 5,05 (1H, d, J=13,6Hz), 6,67 (1H, d, J=5,4Hz), 7,03-7,45 (8H, m), 7,64-7,69 (1H, m), 8,40 (1H, d, J=5,4Hz).

## 20 Ejemplo Sintético 26

Acetato de 2-[[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](fenil)amino] etilo



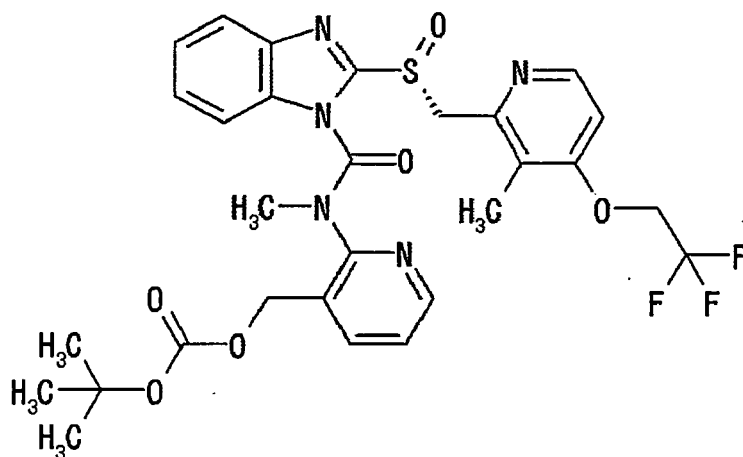
A una disolución (10 ml) de acetato de 2-[(clorocarbonil)(fenil)amino] etilo (0,58 g) preparada en el mismo modo que en el Ejemplo Sintético 25 en tetrahidrofurano se le añadieron 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (0,739 g), trietilamina (0,558 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,024 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 15 h. Se añadió acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (elución con acetona:hexano=1:4, luego 3:2). La cristalización a partir de éter dietílico proporcionó el compuesto del título (0,779 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,99 (3H, s), 2,25 (3H, s), 4,20-4,48 (6H, m), 4,83 (1H, d, J=13,6Hz), 5,05 (1H, d, J=13,6Hz), 6,67 (1H, d, J=5,8Hz), 7,03-7,45 (8H, m), 7,64-7,69 (1H, m),

10 8,40 (1H, d, J=5,8Hz).

Ejemplo Sintético 27

[2-[Metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]-3-piridil]metil carbonato de terc-butilo



15 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,30 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota piridina (0,24 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió [2-(metilamino)-3-piridil]metil carbonato de terc-butilo (0,71 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 28, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (0,92 g), trietilamina (0,70 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,031g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (elución con acetona:hexano=1:2) y adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,38 g) en forma de un sólido amarillo pálido amorfo.

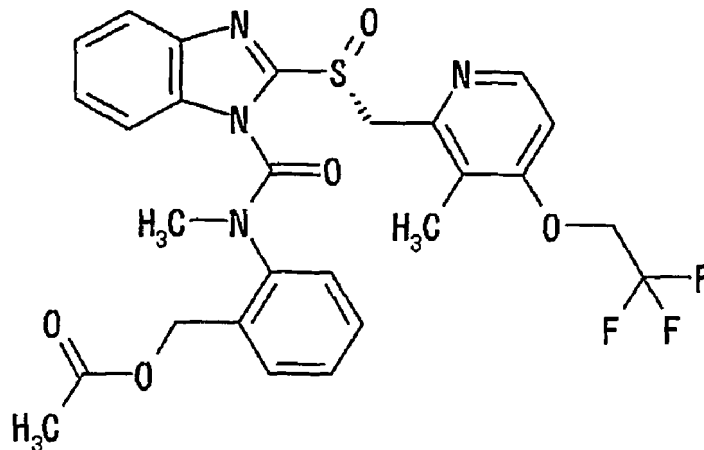
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (9H, s), 2,25 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,37 (2H, q, J=8,0Hz), 4,95 (2H, s), 5,15 (1H, d, J=14,0Hz), 5,27 (1H, d, J=14,0Hz), 6,63 (1H, d, J=5,4Hz), 7,26-7,45 (3H, m), 7,69-7,87 (3H, m), 8,33 (1H, d, J=5,4Hz), 8,44-8,46 (1H,m).

30

## Ejemplo Sintético 28

Acetato de  
il]carbonil]amino]bencilo

2-[metil[[[*(R)*]-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol-1-

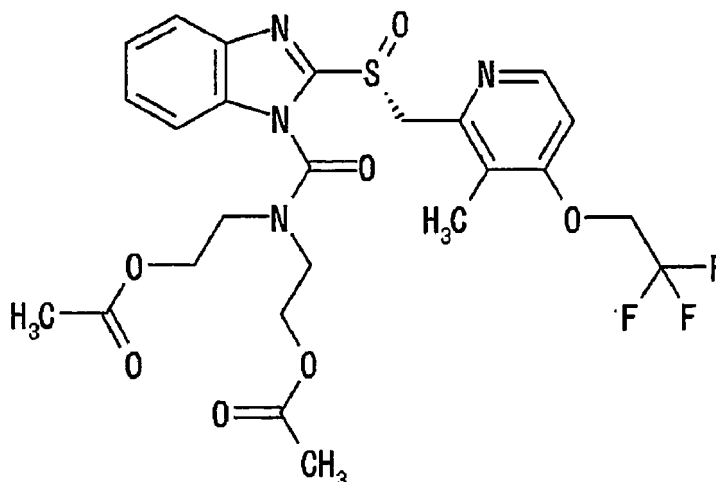


- 5 A una disolución (30 ml) de bis(triclorometil)carbonato (1,46 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota piridina (1,16 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió acetato de 2-(metilamino)bencilo (2,57 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 29. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El sólido precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml), se añadieron (*R*)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol (4,41 g), trietilamina (3,33 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,15 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 18 h. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (elución con acetona:hexano=1:4, luego 1:2). La cristalización a partir de acetato de etilo-éter dietílico-hexano proporcionó el compuesto del título (2,76 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,10 (3H, s), 2,00-2,30 (3H, br), 3,20-3,50 (3H, br), 4,38 (2H, q, J=7,6Hz), 4,70-5,20 (2H, m), 5,20-5,50 (2H, m), 6,65 (1H, d, J=5,4Hz), 7,10-7,82 (8H, m), 8,38 (1H, d, J=5,4Hz).

## Ejemplo Sintético 29

20 Acetato de 2-[[2-(acetiloxi)etil][[[*(R)*]-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo

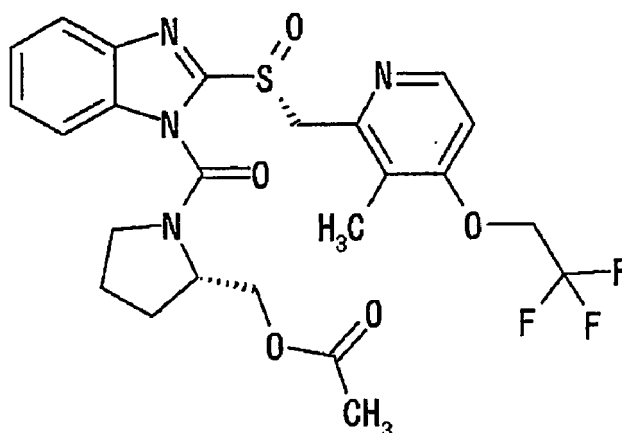


- 5 A una disolución (30 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,50 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,40 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 10 min, se añadió hidrocloreto de acetato de 2-[(2-acetiloxietil)amino] etilo (1,13 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 30. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,70 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (20 ml) al residuo, el sólido precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,48 g), trietilamina (1,12 ml) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego acetato de etilo), y adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego acetato de etilo).
- 15 El producto resultante se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se añadió carbono activado y la mezcla se agitó durante una noche. El carbono activado se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,60 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.

20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2,06 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,40-4,45 (8H, m), 4,39 (2H, q, J=7,9Hz), 4,88 (1H, d, J=13,2Hz), 5,05 (1H, d, J=13,2Hz), 6,66 (1H, d, J=5,6Hz), 7,38-7,50 (3H, m), 7,87 (1H, d, J=6,9Hz), 8,36 (1H, d, J=5,6Hz).

#### Ejemplo Sintético 30

Acetato de [(2S)-1-[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]-2-pirrolidinil]metilo



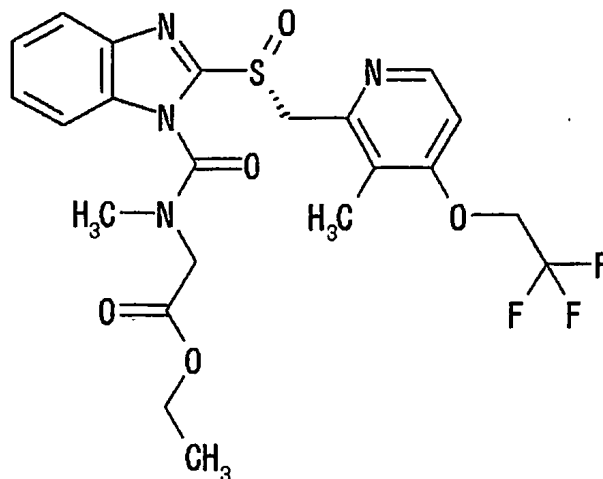
- 25 A una disolución (30 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,50 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,40 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 1 h, se añadió hidrocloreto de acetato de (S)-2-pirrolidinilmetilo (0,90 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 31. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,70 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,11 g), trietilamina (0,84 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,037 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 día y a temperatura ambiente durante 2 días. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego acetato de etilo) y adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=3:1, luego acetato de etilo, luego acetona:acetato de etilo=1:4, luego 2:3) para dar el compuesto del título (0,80 g) en forma de un sólido amarillo pálido amorfo.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,80-2,30 (4H, m), 2,09 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,39 (1H, m), 3,50-3,62 (1H, m), 4,20-4,45 (4H, m), 4,58 (1H, m), 4,89 (1H, d,  $J=13,5\text{Hz}$ ), 4,96 (1H, d,  $J=13,5\text{Hz}$ ), 6,65 (1H, d,  $J=5,9\text{Hz}$ ), 7,36-7,48 (3H, m), 7,89 (1H, d,  $J=8,7\text{Hz}$ ), 8,38 (1H, d,  $J=5,9\text{Hz}$ ).

## Ejemplo Sintético 31

- 5 [Metil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]acetato de etilo



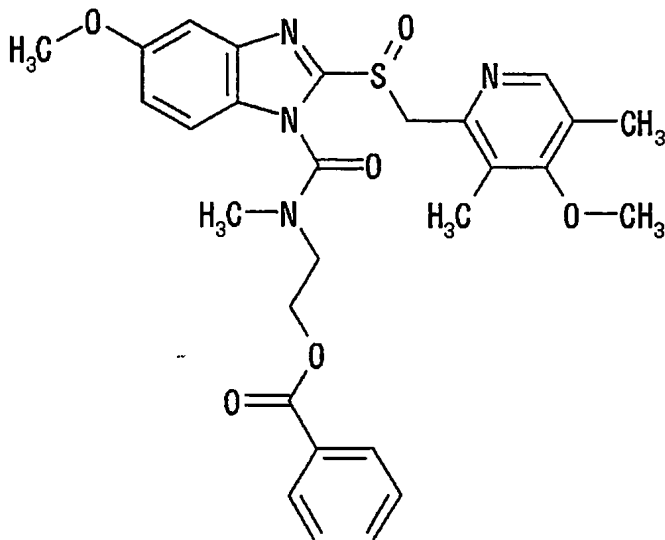
- 10 A una disolución (30 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,50 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,40 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de éster etílico de sarcosina (0,77 g). Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,70 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (33 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol sódico (1,37 g) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,40 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.
- 15
- 20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,33 (3H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 2,24 (3H, s), 3,10 (3H, bs), 3,70-4,30 (2H, br), 4,28 (2H, q,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 4,38 (2H, q,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 4,82-5,10 (2H, br), 6,63 (1H, d,  $J=5,5\text{Hz}$ ), 7,34-7,52 (2H, m), 7,70-7,90 (2H, m), 8,32 (1H, d,  $J=5,5\text{Hz}$ ).

## Ejemplo Sintético 32

Benzoato de  
il]carbonil](metil)amino]etilo

2-[[[5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil]-1H-benzoimidazol-1-



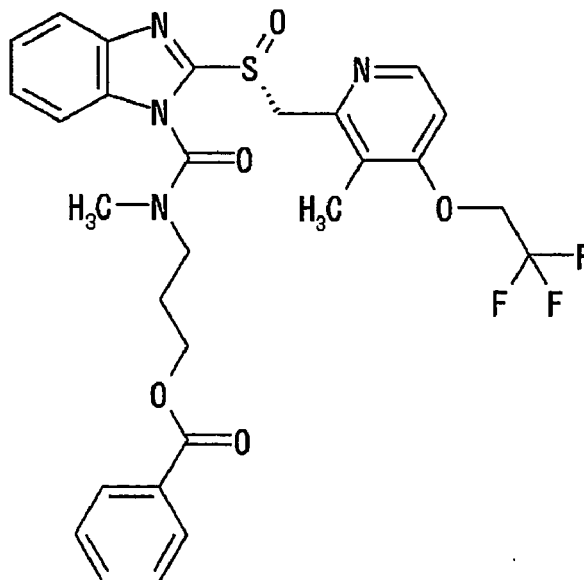
- 5 A una disolución (10 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,344 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (5 ml) de piridina (0,281 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió hidrocloreuro de benzoato de 2-(metilamino)etilo (0,750 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5. Se añadió una disolución (5 ml) de trietilamina (0,485 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (30 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió a una disolución (10 ml) de 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil]-1H-benzoimidazol (1,0 g), trietilamina (0,808 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,071 g) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a 40°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (30 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego acetato de etilo) para dar una mezcla 1:1 (1,50 g) del compuesto del título y benzoato de 2-[[[6-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil]-1H-benzoimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etilo en forma de un sólido amarillo pálido amorfo.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2,05-2,35 (6H, m), 3,00-3,30 (3H, br), 3,60-4,40 (8H, m), 4,60-5,10 (4H, m), 6,80-7,00 (2H, m), 7,20- 7,70 (4H, m), 7,95-8,25 (3H, m).

## Ejemplo Sintético 33

Benzoato de  
il]carbonil]amino]propilo

3-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-



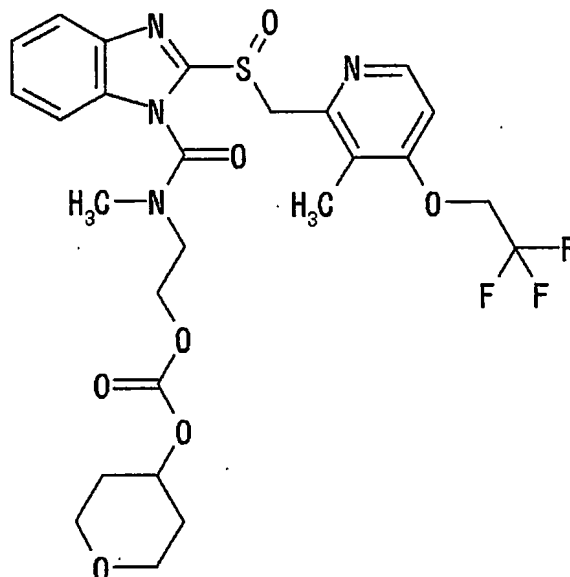
- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,582 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,485 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 1 h, se añadió hidrocloreuro de benzoato de 3-(metilamino)propilo (1,38 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 32. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (40 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (25 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,63 g), trietilamina (1,23 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,054 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (40 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml).

La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1) para dar el compuesto del título (1,26 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,21 (3H, s), 2,20-2,30 (2H, bm), 3,06 (3H, bs), 3,60-3,75 (2H, bm), 4,36 (2H, q, J=7,8Hz), 4,30-4,50 (2H, bm), 4,80-5,15 (2H, bm), 6,62 (1H, d, J=5,7Hz), 7,26-7,44 (5H, m), 7,54 (1H, m), 7,81 (1H, m), 7,93-8,03 (2H, bm), 8,35 (1H, d, J=5,7Hz).

## Ejemplo Sintético 34

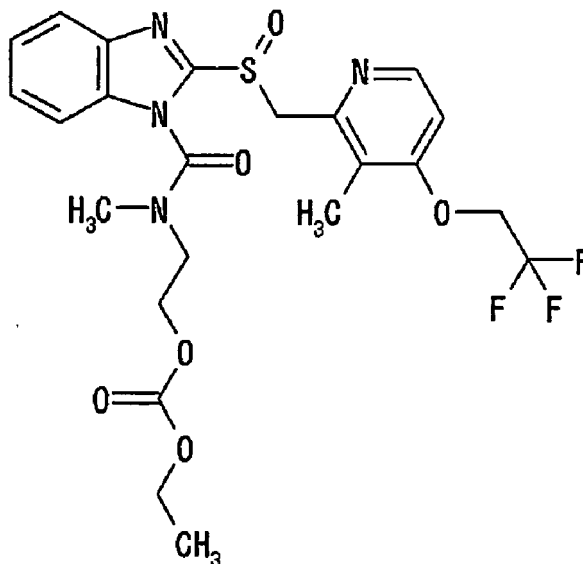
2-[Metil[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etil tetrahidropiran-4-il carbonato



- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,582 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,485 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 20 min, se añadió hidrocloreuro de tetrahidropiran-4-il carbonato de 2-(metilamino)etilo (1,43 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 17. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (30 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,63 g), trietilamina (1,23 ml) y 4-dimetilamiripiridina (0,027 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 17,5 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (120 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1), luego por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego 2:1). La cristalización a partir de éter dietílico proporcionó el compuesto del título (1,23 g) en forma de un sólido incoloro.
- 10
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,64-1,81 (2H, m), 1,92-2,03 (2H, m), 2,23 (3H, s), 3,10 (3H, bs), 3,40-4,30 (2H, br), 3,46-3,59 (2H, m), 3,87-3,99 (2H, m), 4,39 (2H, q, J=7,9Hz), 4,45 (2H, m), 4,77-5,15 (3H, m), 6,65 (1H, d, J=5,4Hz), 7,35-7,50 (3H, m), 7,85 (1H, m), 8,36 (1H, d, J=5,4Hz).

## Ejemplo Sintético 35

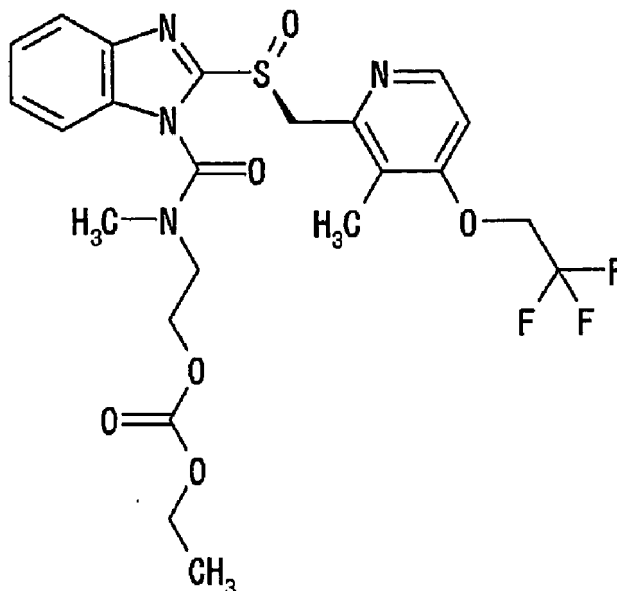
2-[Metil[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etil carbonato de etilo



- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,582 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,485 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrócloruro de 2-(metilamino)etil carbonato de etilo (1,10 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (30 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,63 g), trietilamina (1,23 ml), 4-dimetilaminopiridina (0,054 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 14 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (40 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1), y luego por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego 2:1) para dar el compuesto del título (1,27 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.
- 10
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,32 (3H, t, J=7,1Hz), 2,23 (3H, s), 3,09 (3H, bs), 3,50-4,76 (4H, br), 4,21 (2H, q, J=7,1Hz), 4,38 (2H, q, J=7,9Hz), 4,84-5,14 (2H, m), 6,64 (1H, d, J=5,6Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,83 (1H, d, J=7,2Hz), 8,34 (1H, d, J=5,6Hz).

## Ejemplo Sintético 36

2-[Metil[[[S)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etil carbonato de etilo

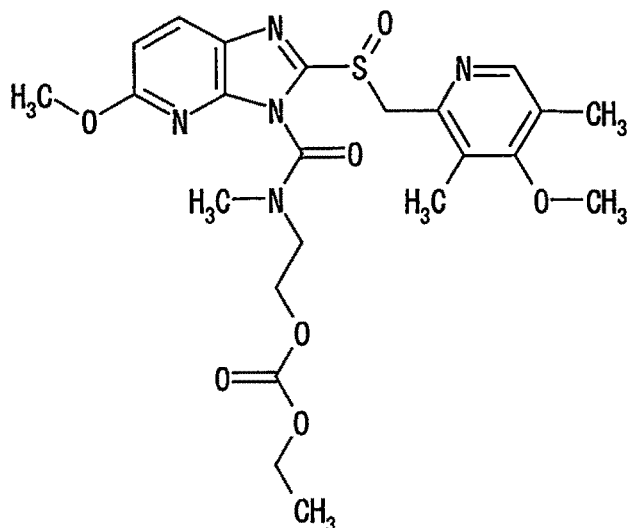


- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,582 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,485 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 1 h, se añadió hidrocloreuro de 2-(metilamino)etil carbonato de etilo (1,10 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (30 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (S)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,15 g), trietilamina (0,87 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,035 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (30 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1). La cristalización a partir de éter dietílico proporcionó el compuesto del título (0,40 g) en forma de un sólido incoloro.

20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>): 1,32 (3H, t, J=7,2Hz), 2,23 (3H, s), 3,10 (3H, bs), 3,50-4,56 (4H, br), 4,22 (2H, q, J=7,2Hz), 4,38 (2H, q, J=7,9Hz), 4,84-5,14 (2H, m), 6,65 (1H, d, J=5,6Hz), 7,34-7,50 (3H, m), 7,85 (1H, m), 8,36 (1H, d, J=5,6Hz).

## Ejemplo Sintético 37

2-[[[5-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]carbonil](metil)amino]etil carbonato de etilo

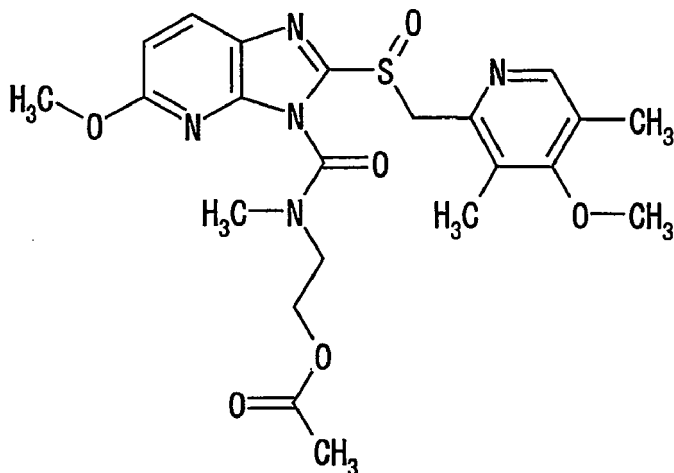


- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,582 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,485 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de 2-(metilamino)etil carbonato de etilo (1,10 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (30 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina (1,44 g) sintetizado por el método descrito en el documento JP-A-63-146882, trietilamina (1,16 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,049 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (30 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1). La cristalización a partir de éter dietílico proporcionó el compuesto del título (0,721 g) en forma de un sólido incoloro.
- 10
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1,25-1,34 (3H, m), 2,23 (6H, s), 3,15,3,32 (total 3H, s), 3,72 (3H, s), 3,90-4,53 (9H, m), 4,86 (1H, d, J=13,4Hz), 4,95 (1H, d, J=13,4Hz), 6,79 (1H, d, J=8,7Hz), 7,95 (1H, d, J=8,7Hz), 8,22 (1H, s).

## Ejemplo Sintético 38

Acetato de  
[carbonil](metil)amino]etilo

2-[[[5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-



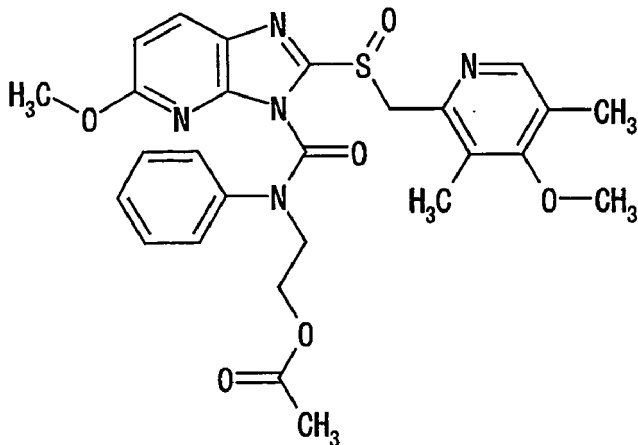
- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,582 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,485 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de acetato de 2-(metilamino)etilo (0,922 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua
- 10 (30 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina (0,85 g) sintetizado por el método descrito en el documento JP-A-63-146882, trietilamina (0,70 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,025 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 5 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (30 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (90 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1). La cristalización a partir de éter dietílico proporcionó el compuesto del título (0,173 g) en forma de un sólido incoloro.
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2,04,2,09 (3H, s total), 2,24 (6H, s), 3,13,3,30 (total 3H, s), 3,45-3,97 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,15-4,50 (2H, m), 4,85 (1H, d, J=13,1Hz), 4,96 (1H, d, J=13,1Hz), 6,80 (1H, d, J=8,9Hz), 7,96 (1H, d, J=8,9Hz), 8,22 (1H, s).



## Ejemplo Sintético 39

Acetato de  
il]carbonil](fenil)amino]etilo

2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-

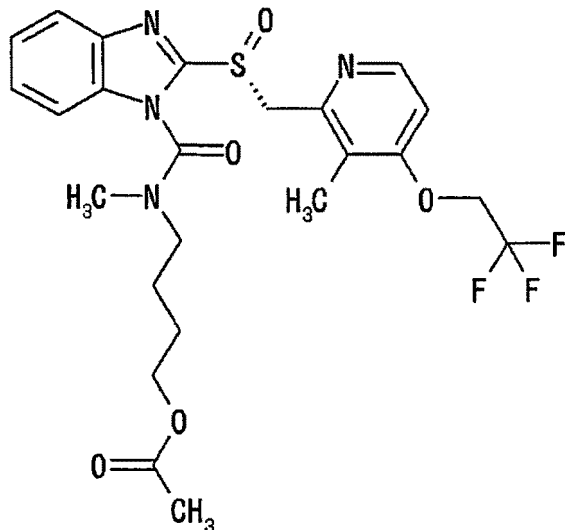


- 5 A una disolución (10 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,291 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,243 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de 2-anilinoetilo (0,647 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 27. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,419 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (20 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (15 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina (0,867 g) sintetizado por el método descrito en el documento JP-A-63-146882, trietilamina (0,697 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,020 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 10 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (20 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (15 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:1). La cristalización a partir de éter dietílico proporcionó el compuesto del título (0,311 g) en forma de un sólido incoloro.
- 10
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,96 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,12-4,52 (4H, m), 4,78-5,22 (2H, m), 6,62 (1H, d, J=8,7Hz), 7,02-7,18 (3H, m), 7,32-7,48 (2H, m), 7,73 (1H, d, J=8,7Hz), 8,26 (1H, s).

## Ejemplo Sintético 40

Acetato de  
il]carbonil]amino]butilo

4-[metil[t(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-

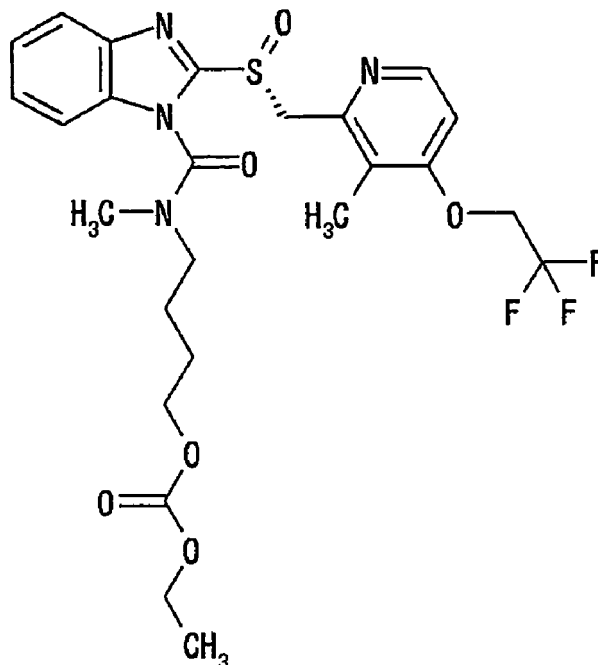


- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,59 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,49 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de acetato de 4-(metilamino)butilo (1,08 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 37. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). (R)-Se añadieron 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,02 g), trietilamina (0,77 ml) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1) para dar el compuesto del título (0,93 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,65-1,85 (4H, m), 2,03 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,02 (3H, bs), 3,45-3,63 (2H, m), 4,03-4,13 (2H, m), 4,37 (2H, q,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 4,85-5,13 (2H, m), 6,64 (1H, d,  $J=5,6\text{Hz}$ ), 7,36-7,46 (3H, m), 7,84 (1H, d,  $J=8,4\text{Hz}$ ), 8,35 (1H, d,  $J=5,6\text{Hz}$ ).

## Ejemplo Sintético 41

4-[Metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]butil carbonato de etilo

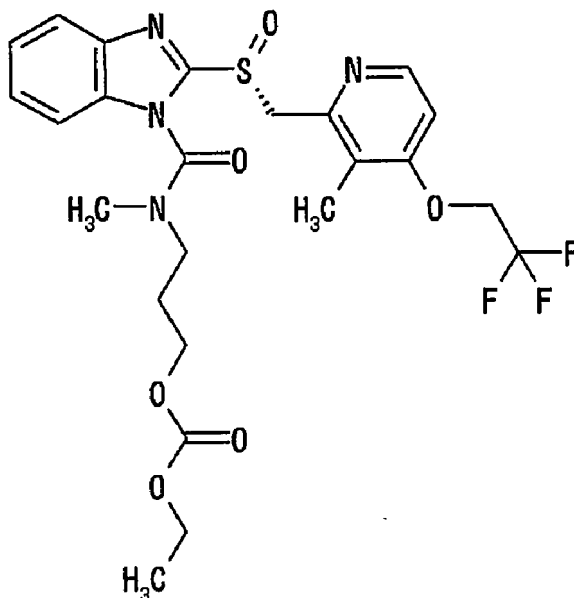


- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,59 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,49 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de 4-(metilamino)butil carbonato de etilo (1,27 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 39. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,26 g), trietilamina (0,95 ml) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1) para dar el compuesto del título (1,08 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,31 (3H, t, J=7,2Hz), 1,73-1,91 (4H, m), 2,23 (3H, s), 3,01 (3H, bs), 3,50-3,62 (2H, m), 4,15-4,22 (4H, m), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,87-5,13 (2H, m), 6,64 (1H, d, J=5,4Hz), 7,35-7,46 (3H, m), 7,83 (1H, d, J=7,8Hz), 8,35 (1H, d, J=5,4Hz).

## Ejemplo Sintético 42

3-[Metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]propil carbonato de etilo



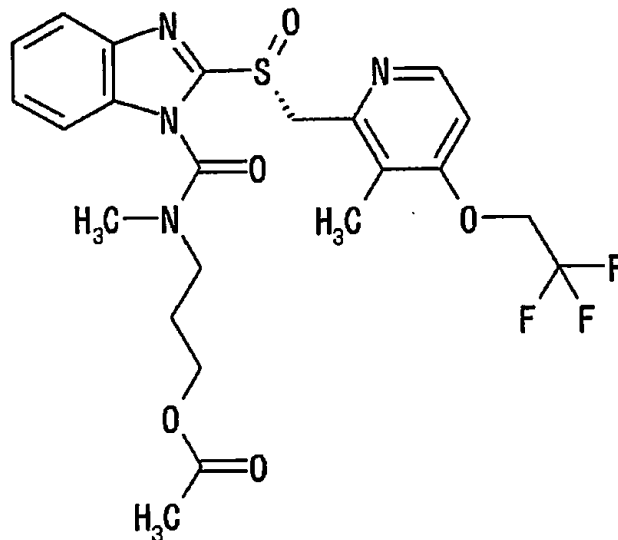
- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,59 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,49 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de 3-(metilamino)propil carbonato de etilo (1,18 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 44. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,10 g), trietilamina (0,83 ml) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1) para dar el compuesto del título (0,88 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,29 (3H, t, J=7,2 Hz), 2,10-2,20 (2H, m), 2,22 (3H, s), 3,02 (3H, bs), 3,55-3,77 (2H, m), 4,14-4,30 (4H, m), 4,37 (2H, q, J=7,8Hz), 4,83-5,13 (2H, m), 6,64 (1H, d, J=5,6Hz), 7,35-7,46 (3H, m), 7,82 (1H, d, J=8,1Hz), 8,35 (1H, d, J=5,6Hz).

## Ejemplo Sintético 43

Acetato de  
il]carbonil]amino]propilo

3-[metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-

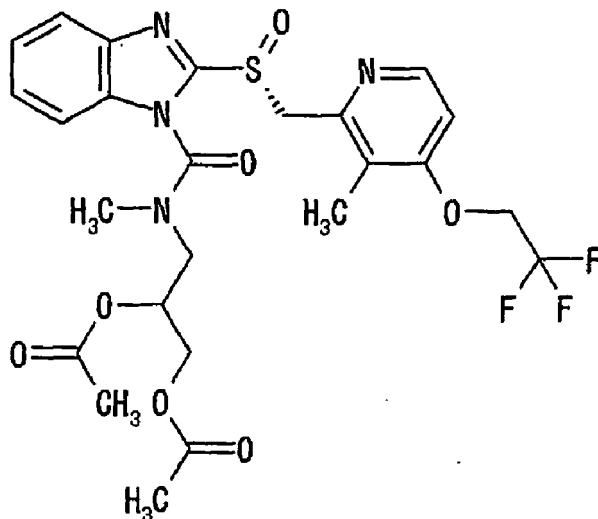


- 5 A una disolución (40 ml) de bis(triclorometil)carbonato (1,19 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (2 ml) de piridina (0,95 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de acetato de 3-(metilamino)propilo (1,90 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 42. Se añadió gota a gota una disolución (2 ml) de trietilamina (1,68 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (100 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,99 g), trietilamina (1,50 ml) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (100 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1) para dar el compuesto del título (1,22 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,97 (3H, s), 2,05-2,15 (2H, m), 2,22 (3H, s), 3,03 (3H, bs), 3,42-3,72 (2H, m), 4,10-4,22 (2H, m), 4,37 (2H, q, J=7,8Hz), 4,85-5,13 (2H, m), 6,64 (1H, d, J=5,6Hz), 7,24-7,44 (3H, m), 7,83 (1H, d, J=7,5Hz), 8,35 (1H, d, J=5,6Hz).

## Ejemplo Sintético 44

3-[Metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]propano-1,2-diil diacetato

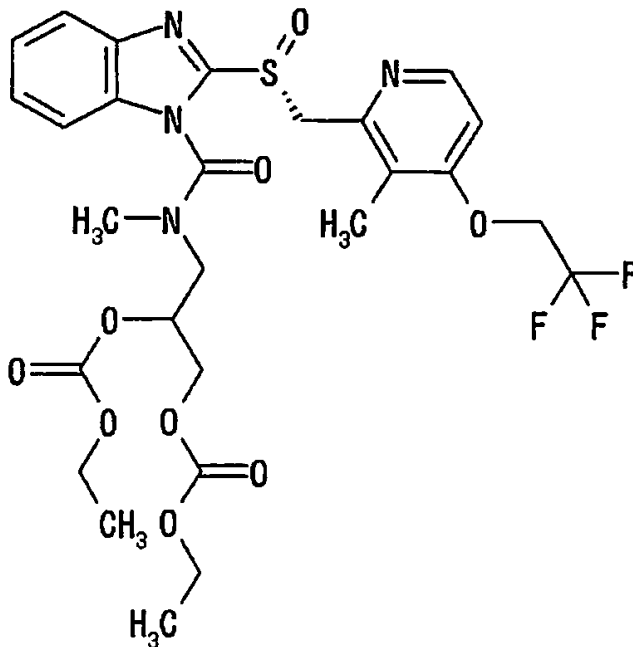


- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,59 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,49 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de 3-(metilamino)propano-1,2-diil diacetato (1,35 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,27 g), trietilamina (0,96 ml) y 4- dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1) para dar el compuesto del título (0,64 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,05 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,07 (3H, bs), 3,42-3,95 (2H, m), 4,06-4,43 (2H, m), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,85-5,05 (2H, m), 5,42-5,50 (1H, m), 6,63-6,66 (1H, m), 7,38-7,51 (3H, m), 7,78-7,85 (1H, m), 8,33- 8,36 (1H, m).

## Ejemplo Sintético 45

3-[Metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]propano-1,2-diil bicarbonato de dietilo



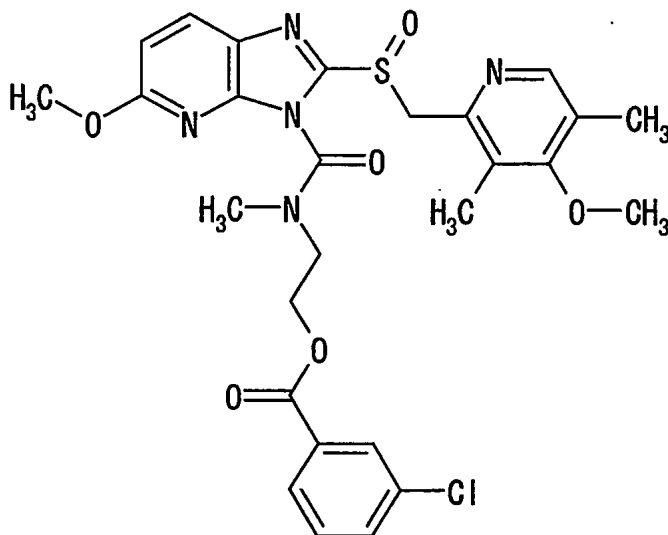
- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,59 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,49 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de 3-(metilamino)propano-1,2-diil bicarbonato de dietilo (1,71 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 47. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

- 15 La capa se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,53 g), trietilamina (1,16 ml) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1) para dar el compuesto del título (1,42 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,28-1,34 (6H, m), 2,22 (3H, s), 3,07 (3H, bs), 3,42-4,60 (10H, m), 4,85-5,08 (2H, m), 5,30-5,42 (1H, m), 6,62-6,64 (1H, m), 7,37-7,42 (3H, m), 7,80-7,83 (1H, m), 8,32-8,35 (1H, m).

## Ejemplo Sintético 46

3-Clorobenzoato de 2-[[[5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]carbonil](metil)amino]etilo

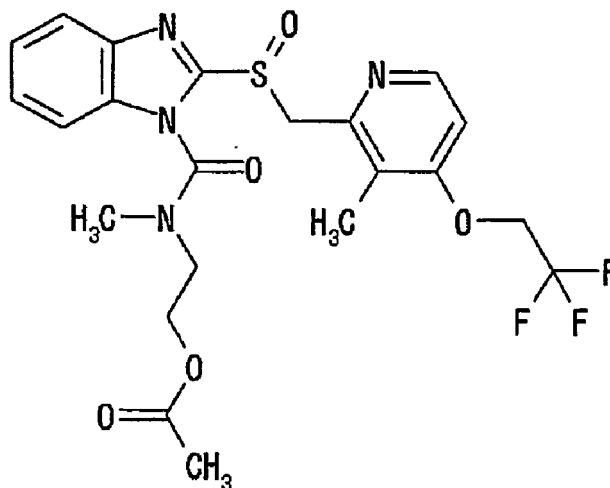


- 5 A una disolución (7 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,194 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,162 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de 3-clorobenzoato de 2-(metilamino)etilo (0,50 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,27 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (15 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (15 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina (0,445 g) sintetizado por el método descrito en el documento JP-A-63-146882, trietilamina (0,357 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,012 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 14 h.
- 10 Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (30 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (70 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1) para dar el compuesto del título (0,360 g) en forma de un sólido amorfo incoloro.
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,21 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,32, 3,38 (3H total, s), 3,72 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,92-4,09 (2H, m), 4,50-4,73 (2H, m), 4,87 (1H, d, J=13,4Hz), 4,94 (1H, d, J=13,4Hz), 6,77 (1H, d, J=8,8Hz), 7,36 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,80-8,03 (3H, m), 8,20 (1H, s).



## Ejemplo Sintético 47

Acetato de 2-[metil[[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo



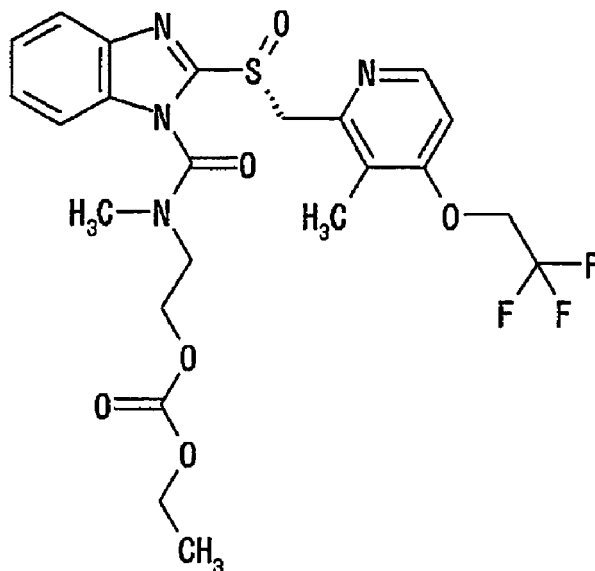
5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,582 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,485 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 1 h, se añadió hidrocloreuro de acetato de 2-(metilamino)etilo (0,922 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (40 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (25 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadieron 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,10 g), trietilamina (0,84 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,036 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 4,5 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (40 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego 2:1) para dar el compuesto del título (1,18 g) en forma de un sólido incoloro.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,10 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,09 (3H, bs), 3,60-4,00 (2H, br), 4,25-4,50 (2H, m), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,84-5,18 (2H, m), 6,64 (1H, d, J=5,6Hz), 7,36-7,48 (3H, m), 7,85 (1H, d, J=7,8Hz), 8,35 (1H, d, J=5,6Hz).

20

## Ejemplo Sintético 48

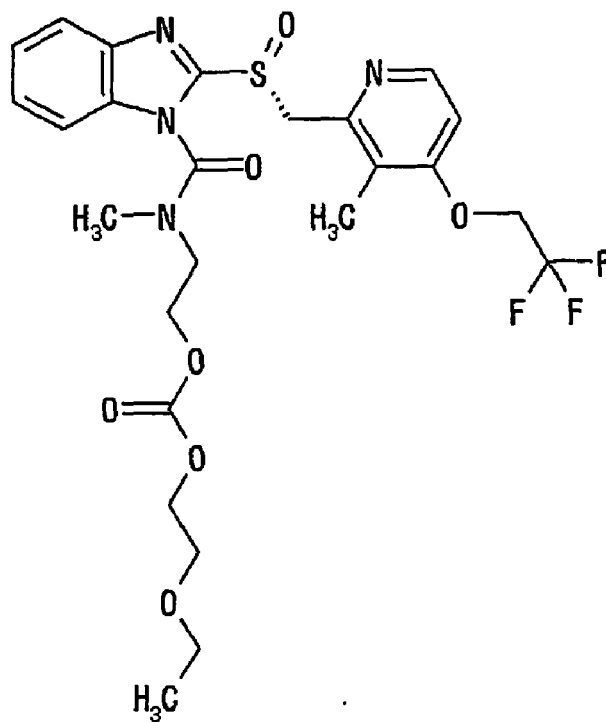
2-[Metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etil carbonato de etilo



- 5 Una disolución de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (130 g), trietilamina (63,8 ml), 4-dimetilaminopiridina (0,86 g) y etil carbonato de 2-[(clorocarbonil)(metil)amino]etilo (84,8 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 34 en tetrahidrofurano (813 ml) se agitó a 45-50°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (300 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (700 ml). La capa de acetato de etilo se lavó 3 veces con salmuera saturada (300 ml) y se añadieron sulfato de magnesio anhidro (130 g) y carbono activado (13 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en éter dietílico (600 ml) que contenía trietilamina (0,49 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Este paso se repitió dos veces más. La sustancia oleosa obtenida se disolvió en etanol (200 ml) que contenía trietilamina (2,45 ml) y se añadió gota a gota agua (120 ml) bajo enfriamiento con hielo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron 3 veces con etanol frío-agua (relación en volumen 1:1, 150 ml) y se secaron para dar el compuesto del título (172,2 g) en forma de un sólido incoloro. La <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) indicó el mismo cuadro que con el compuesto obtenido en el Ejemplo Sintético 14.
- 10
- 15

## Ejemplo Sintético 49

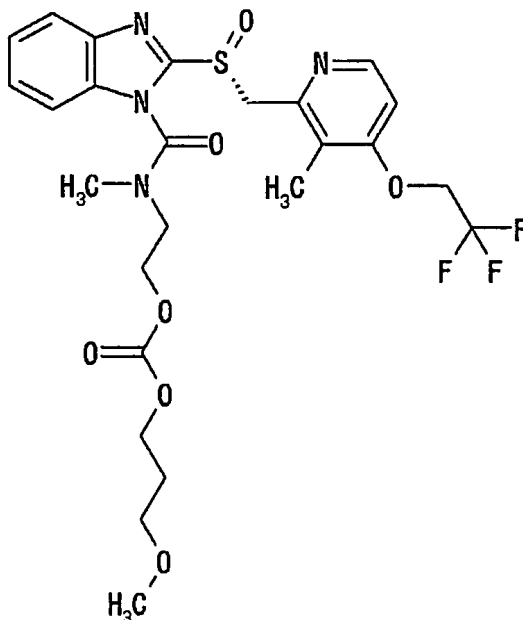
2-[Metil[[[*(R)*]-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol-1-*il*]carbonil]amino]etil carbonato de 2-etoxietilo



- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,43 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,35 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 10 min, se añadió hidrocloreuro de 2-(metilamino)etil carbonato de 2-etoxietilo (0,82 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 48. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,60 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico 0,2N (20 ml) y salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (*R*)-2-[[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol (1,11 g), trietilamina (0,63 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,037 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 h y a temperatura ambiente durante 11 h.
- 10 Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=3:7, luego acetato de etilo:hexano=7:3) para dar el compuesto del título (1,39 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.
- 15 Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=3:7, luego acetato de etilo:hexano=7:3) para dar el compuesto del título (1,39 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,19 (3H, t, J=6,9Hz), 2,23 (3H, s), 3,09 (3H, bs), 3,40-4,20 (2H, br), 3,53 (2H, q, J=6,9Hz), 3,63-3,69 (2H, m), 4,27-4,34 (2H, m), 4,39 (2H, q, J=7,8Hz), 4,47 (2H, m), 4,80-5,20 (2H, m), 6,65 (1H, d, J=5,6Hz), 7,30-7,52 (3H, m), 7,84 (1H, d, J=7,5Hz), 8,35 (1H, d, J=5,6Hz).

## Ejemplo Sintético 50

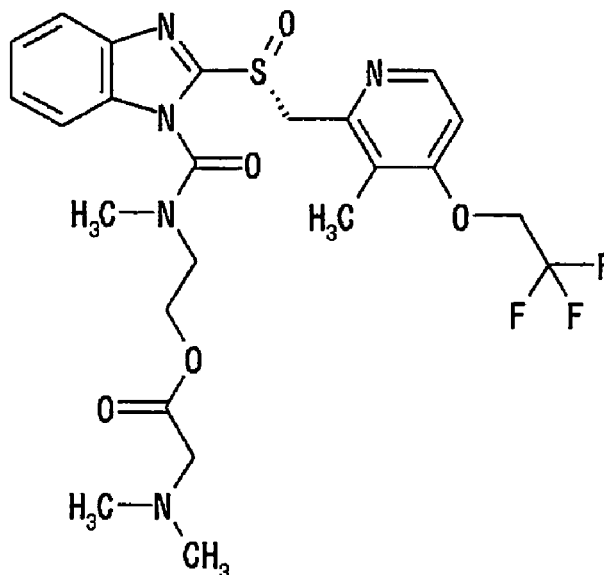
2-[Metil[[[*R*]-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etil carbonato de 3-metoxipropilo



- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,53 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,44 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 5 min., se añadió hidrocloreuro de 2-(metilamino)etil carbonato de 3-metoxipropilo (0,82 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 49. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,75 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico 0,2N (20 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (*R*)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol (1,11 g), trietilamina (0,63 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,037 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 h y a temperatura ambiente durante 6 h.
- 10 Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=3:7, luego acetato de etilo:hexano=7:3). La cristalización a partir de éter dietílico proporcionó el compuesto del título (0,70 g) en forma de un sólido incoloro.
- 15 Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=3:7, luego acetato de etilo:hexano=7:3). La cristalización a partir de éter dietílico proporcionó el compuesto del título (0,70 g) en forma de un sólido incoloro.
- 20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1,94 (2H, quinteto, J=6,2Hz), 2,23 (3H, s), 3,09 (3H, bs), 3,31 (3H, s), 3,40-4,20 (2H, br), 3,44 (2H, t, J=6,2Hz), 4,25 (2H, t, J=6,5Hz), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,44 (2H, m), 4,80-5,20 (2H, m), 6,64 (1H, d, J=5,6Hz), 7,35-7,48 (3H, m), 7,83 (1H, d, J=7,8Hz), 8,34 (1H, d, J=5,6Hz).

## Ejemplo Sintético 51

N,N-dimetilglicinato de 2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-



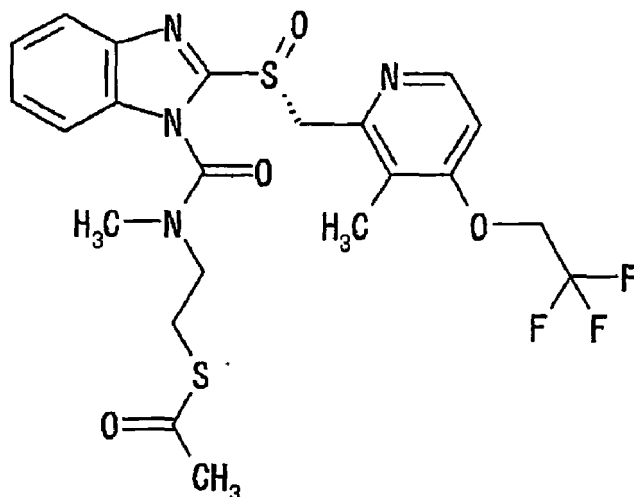
- 5 Se añadió hidrocloreto de N,N-dimetilglicinato de 2-(metilamino)etilo (1,06 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 50 a tetrahidrofurano (40 ml) y la mezcla se agitó por un rato, y luego se añadió bis(triclorometil)carbonato (0,77 g). Después de enfriar con hielo, se añadió gota a gota una disolución (5 ml) de trietilamina (2,17 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El sólido precipitado se separó por filtración y se añadió acetato de etilo (80 ml). La mezcla se lavó con una disolución acuosa enfriada con hielo de hidrógeno carbonato sódico (50 ml) y salmuera saturada (50 ml x 2) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,11 g), trietilamina (0,63 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,037 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 h y a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,037 g) y la mezcla se siguió agitando a 60°C durante 6 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió una disolución acuosa de hidrógeno carbonato sódico (50 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego acetato de etilo, luego metanol:acetato de etilo=1:19). La cristalización a partir de éter dietílico proporcionó el compuesto del título (0,41 g) en forma de un sólido incoloro.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,23 (3H, s), 2,35 (6H, s), 3,08 (3H, bs), 3,21 (2H, s), 3,50-4,20 (2H, br), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,44 (2H, m), 4,80-5,18 (2H, m), 6,64 (1H, d, J=5,6Hz), 7,36-7,48 (3H, m), 7,84 (1H, d, J=6,9Hz), 8,35 (1H, d, J=5,6Hz).

## Ejemplo Sintético 52

S-[2-[Metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etil] tioacetato

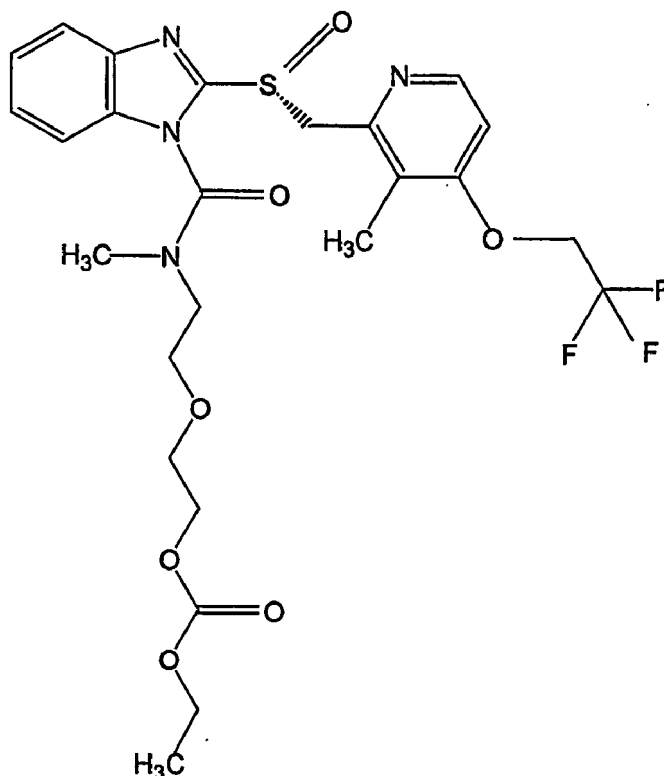


- 5 Se añadió hidrocloreuro de S-[2-(metilamino)etil] tioacetato (0,75 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 51 a tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla se agitó por un rato, tras lo cual se añadió bis(triclorometil)carbonato (0,66 g). Después de enfriar con hielo, se añadió gota a gota una disolución (10 ml) de trietilamina (1,85 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min y a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido precipitado se separó por filtración y se añadió acetato de etilo (50 ml) al filtrado. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico enfriado con hielo 0,2N (20 ml) y salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (0,96 g), trietilamina (0,54 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,032 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 h y a temperatura ambiente durante 8 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetona:hexano=3:7, luego acetona:hexano=7:3) para dar el compuesto del título (1,19 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,23 (3H, s), 2,34 (3H, s), 3,10 (3H,bs), 3,22 (2H, t, J=6,6Hz), 3,67 (2H, m), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,80- 5,20 (2H, m), 6,64 (1H, d, J=5,7Hz), 7,35-7,50 (3H, m), 7,83 (1H, d, J=6,9Hz), 8,35 (1H, d, J=5,7Hz).

## Ejemplo Sintético 53

2-[2-[Metil[[[*R*]-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etoxi]etil carbonato de etilo

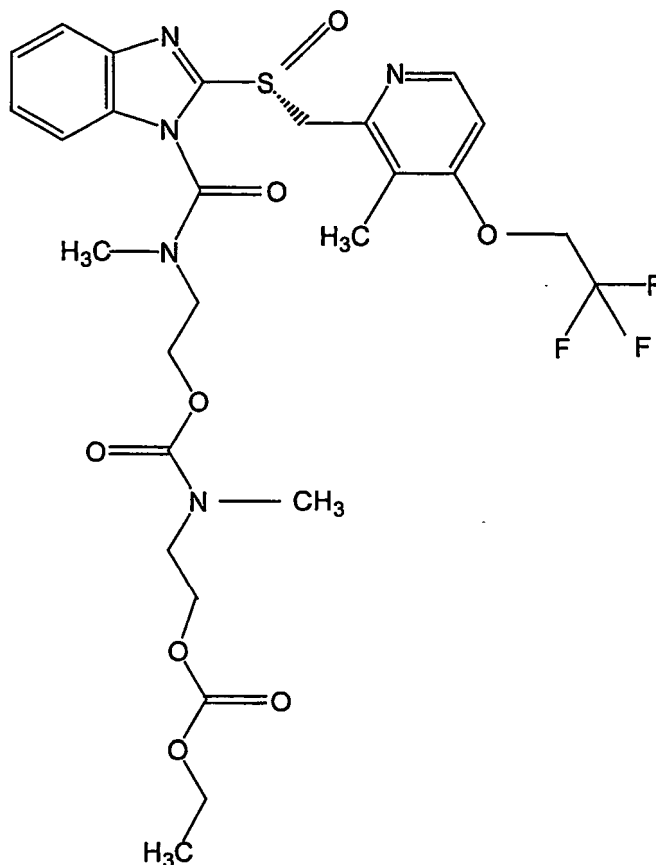


- 5 A una disolución (40 ml) de bis(triclorometil)carbonato (1,19 g) en tetrahidrofurano se le añadió una disolución (2 ml) de piridina (0,95 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de 2-[2-(metilamino)etoxi]etil carbonato de etilo (2,73 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 52. Se añadió gota a gota una disolución (2 ml) de trietilamina (1,68 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (100 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml). Se añadieron (*R*)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol (2,80 g), trietilamina (2,11 ml) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (100 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1) para dar el compuesto del título (2,19 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,28 (3H, t, J=7,2Hz), 2,24 (3H, s), 3,10 (3H, bs), 3,38-3,80 (6H, m), 4,18 (2H, q, J=7,2Hz), 4,27-4,34 (2H, m), 4,38 (2H, q, J=8,4Hz), 4,83-5,30 (2H, m), 6,65 (1H, d, J=5,7Hz), 7,35-7,50 (3H, m), 7,84 (1H, d, J=7,8Hz), 8,36 (1H, d, J=5,7Hz).

## Ejemplo Sintético 54

2-[Metil[[2-[metil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etoxi]carbonil]amino]etil carbonato de etilo



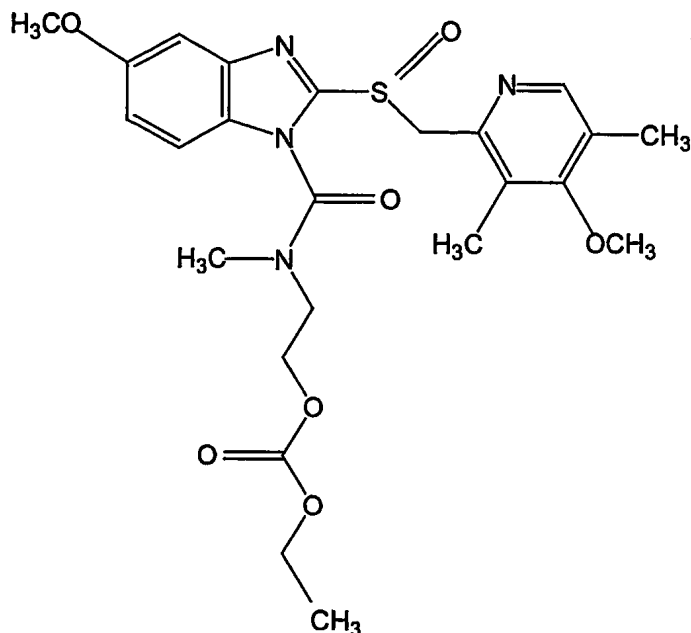
- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,59 g) en tetrahidrofurano se le añadió una disolución (1 ml) de piridina (0,49 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de carbonato de 2-[metil[[2-(metilamino)etoxi]carbonil]amino]etilo (1,71 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 53. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,59 g), trietilamina (1,20 ml) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1) para dar el compuesto del título (1,62 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,24-1,31 (3H, m), 2,24 (3H, bs), 2,97-2,99 (3H, m), 3,10 (3H, bs), 3,55-3,58 (2H, m), 4,09-4,50 (10H, m), 4,88-5,08 (2H, m), 6,65 (1H, t, J=5,7Hz), 7,36-7,48 (3H, m), 7,85 (1H, d, J=6,9Hz), 8,36 (1H, d, J=5,7Hz).



## Ejemplo Sintético 55

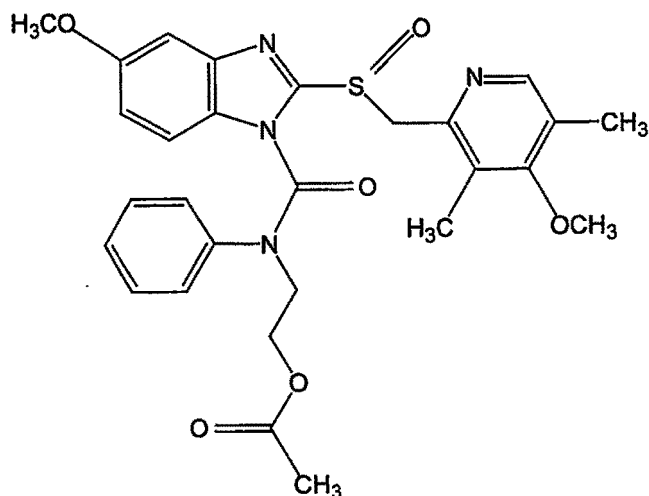
2-[[[5-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etil carbonato de etilo



- 5 A una disolución (10 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,291 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,243 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 1 h, se añadió hidrocloreuro de 2-(metilamino)etil carbonato de etilo (0,551 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,418 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (15 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (15 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (0,817 g), trietilamina (0,661 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,012 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (20 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (15 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1) para dar una mezcla 3:2 (0,92 g) del compuesto del título y 2-[[[6-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etil carbonato de etilo en forma de un sólido amarillo pálido amorfo.
- 10
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,27-1,34 (3H, m), 2,10-2,30 (3H, m), 2,23 (3H, s), 2,99-3,23 (3H, m), 3,40-3,85 (2H, m), 3,69 (6/5H, s), 3,71 (9/5H, s), 3,86 (6/5H, s), 3,88 (9/5H, s), 4,14-4,25 (2H, m), 4,38-4,60 (2H, m), 4,82-5,06 (2H, m), 6,92-7,08 (7/5H, m), 7,33 (3/5H, d, J=9,0Hz), 7,66 (1H, m), 8,21 (1H,s).

## Ejemplo Sintético 56

Acetato de 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](fenil)amino]etilo

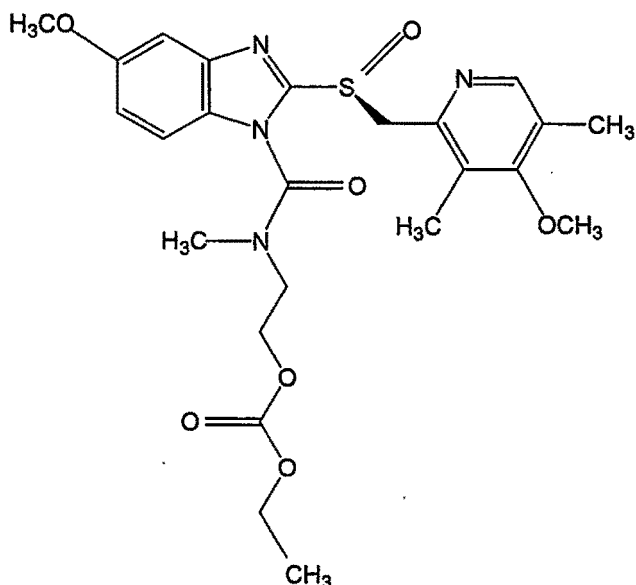


- 5 A una disolución (10 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,291 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,243 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de acetato de 2-anilinoetilo (0,647 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 27. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,419 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (20 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (15 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida,
- 10 el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (0,829 g), trietilamina (0,669 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,012 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 14 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (40 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (15 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2) para dar una mezcla 1:1 (1,10 g) del compuesto del título y acetato de 2-[[[6-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](fenil)amino]etilo en forma de un sólido amorfo incoloro.

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,99 (3H, s), 2,19 (1,5H, s), 2,21 (1,5H, s), 2,25 (3H, s), 3,70 (1,5H, s), 3,71 (3H, s), 3,78 (1,5H, s), 3,84 (1,5H, s), 4,15-4,56 (4H, m), 4,74-4,80 (1H, m), 4,91- 4,98 (1H, m), 6,83-6,91 (1,5H, m), 7,04-7,19 (3,5H, m), 7,25-7,53 (2,5H, m), 7,51 (0,5H, d,  $J=8,7\text{Hz}$ ), 8,25 (1H, s).

## Ejemplo Sintético 57

2-[[[(S)-5-Metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etil carbonato de etilo

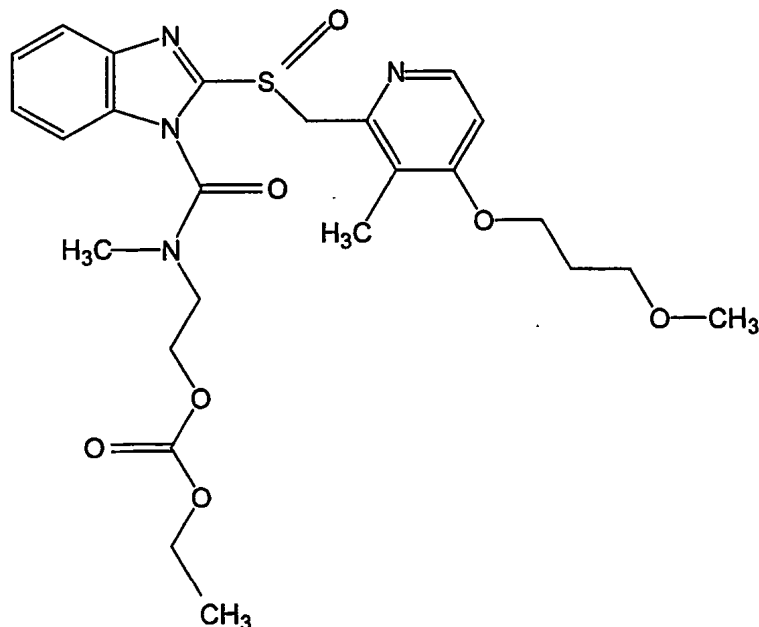


- 5 A una disolución (10 ml) de (S)-5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,34 g) sintetizado por el método descrito en el Ejemplo Sintético 1 de la solicitud de patente japonesa bajo PCT abierto a la inspección pública con núm kohyo 10-504290 en tetrahidrofurano se le añadieron etilcarbonato de 2-  
 10 [(clorocarbonil)(metil)amino]etilo (0,9 ml) obtenido en el Ejemplo de Referencia 34, trietilamina (1,08 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,010 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (30 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (15 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1) para dar una mezcla 3:2 (0,92 g) del compuesto del título y 2-[[[(S)-6-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etil carbonato de etilo en forma de  
 15 un sólido amarillo pálido amorfo.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,25-1,34 (3H, m), 2,10-2,30 (3H, m), 2,23 (3H, s), 2,99-3,23 (3H, m), 3,40-3,85 (2H, m), 3,69 (6/5H, s), 3,71 (9/5H, s), 3,86 (6/5H, s), 3,88 (9/5H, s), 4,14-4,25 (2H, m), 4,38-4,60 (2H, m), 4,79-5,05 (2H, m), 6,92-7,08 (7/5H, m), 7,33 (3/5H, d, J=9,3Hz), 7,65 (1H, m), 8,21 (1H, s).

## Ejemplo Sintético 58

2-[[[2-[[[4-(3-Metoxipropoxi)-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etil carbonato de etilo



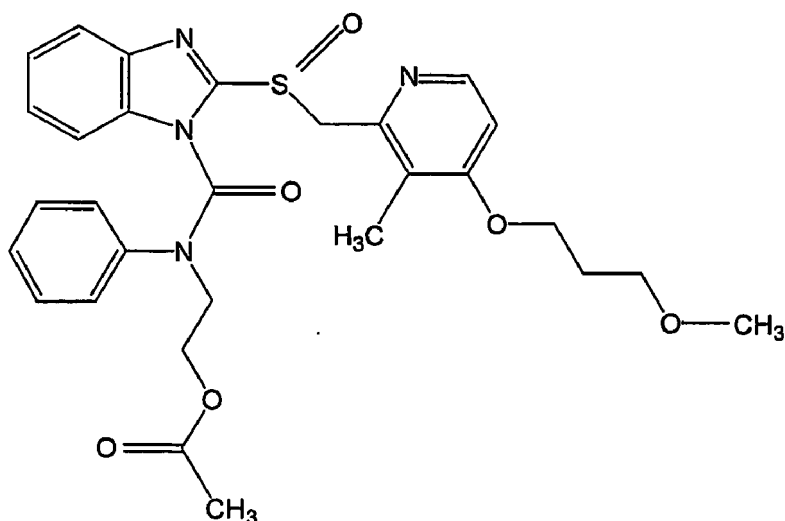
- 5 A una disolución (10 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,291 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,243 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de 2-(metilamino)etil carbonato de etilo (0,551 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,418 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (15 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (15 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron 2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (0,723 g), trietilamina (0,528 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,012 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 17 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (40 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml).

La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (15 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2), luego por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,44 g) en forma de un sólido amorfo incoloro.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,31 (3H, t, J=7,1Hz), 2,05 (2H, m), 2,18 (3H, s), 3,08 (3H, bs), 3,34 (3H, s), 3,54 (2H, t, J=6,1Hz), 3,61-4,01 (2H, m), 4,08 (2H, t, J=6,3Hz), 4,21 (2H, t, J=7,1Hz), 4,38-4,54 (2H, m), 4,81-5,12 (2H, m), 6,68 (1H, d, J=5,6Hz), 7,34-7,48 (3H, m), 7,83 (1H, d, J=7,8Hz), 8,27 (1H, d, J=5,6Hz).

## Ejemplo Sintético 59

Acetato de 2-[[[2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](fenil)amino]etil



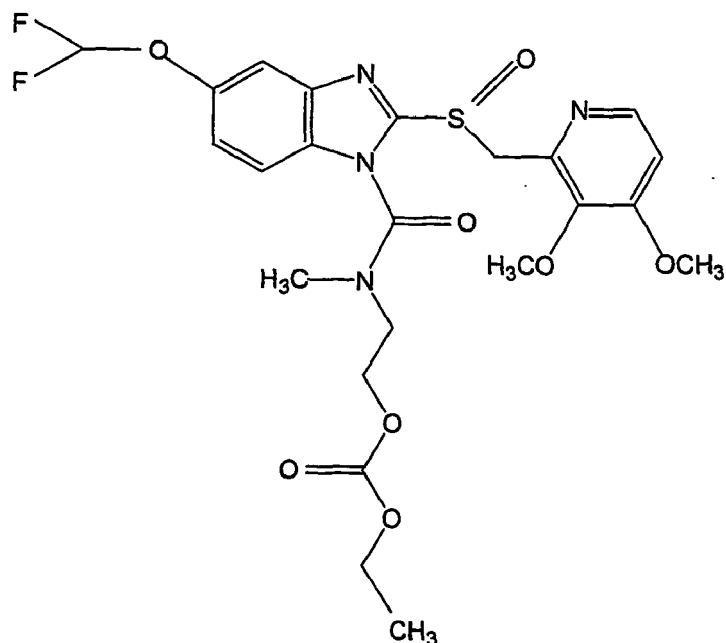
5 A una disolución (10 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,291 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (1 ml) de piridina (0,243 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, se añadió hidrocloreuro de 2-anilinoacetato de etilo (0,647 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 27. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,419 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (20 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (15 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron 2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (0,877 g), trietilamina (0,641 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,012 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (40 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (15 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2), luego por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,93 g) en forma de un sólido amorfo incoloro.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,99 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,19 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,54 (2H, t, J=6,2Hz), 4,09 (2H, t, J=6,2Hz), 4,14- 4,40 (4H, m), 4,80 (1H, d, J=13,7Hz), 5,00 (1H, d, J=13,7Hz), 6,71 (1H, d, J=5,7Hz), 7,03-7,34 (7H, m), 7,38 (1H, m), 7,65 (1H, m), 8,32 (1H, d, J=5,7Hz)

## Ejemplo Sintético 60

Etilcarbonato de  
[carbonil](metil)amino]etilo

2-[[[5-(difluorometoxi)-2-[[[(3,4-dimetoxi-2-piridil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-



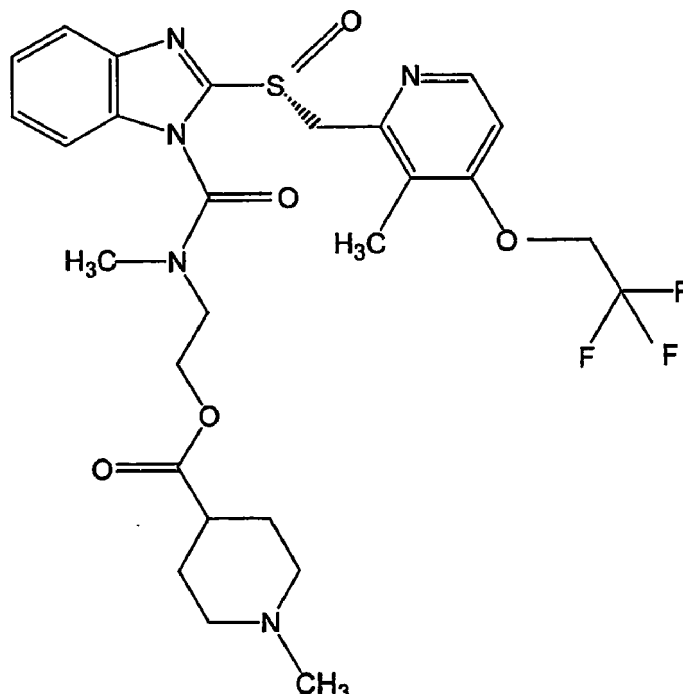
- 5 A una disolución (8 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,174 g) en tetrahidrofurano se le añadió una disolución (1 ml) de piridina (0,14 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 1 h, se añadió hidrocloreto de 2-(metilamino)etil carbonato de etilo (0,330 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14. Se añadió gota a gota una disolución (1 ml) de trietilamina (0,250 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (10 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (10 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml). Se añadieron 5-(difluorometoxi)-2-[[[(3,4-dimetoxi-2-piridil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (0,432 g), trietilamina (0,279 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,008 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 17,5 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (20 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (10 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:2, luego 1:1), luego por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexano=2:1, luego acetato de etilo) para dar una mezcla 1:1 (0,09 g) del compuesto del título y etilcarbonato de 2-[[[6-(difluorometoxi)-2-[[[(3,4-dimetoxi-2-piridil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]metilamino]etilo en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,31 (3H, t, J=7,2Hz), 3,06 (3H, s), 3,42- 3,98 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,21 (2H, q, J=7,2Hz), 4,36-4,54 (2H, m), 4,90 (1H, d, J=13,2Hz), 4,98 (1H, d, J=13,2Hz), 6,54 (0,5H, t, J=73,5Hz), 6,61 (0,5H, t, J=73,5Hz), 6,78 (1H, d, J=5,3Hz), 7,15-7,25 (1,5H, m), 7,44 (0,5H, d, J=9,0Hz), 7,59 (0,5H, s), 7,80 (0,5H, d, J=9,0Hz), 8,17 (1H, d, J=5,3Hz).

## Ejemplo Sintético 61

1-Metilpiperidina-4-carboxilato de 2-[metil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo

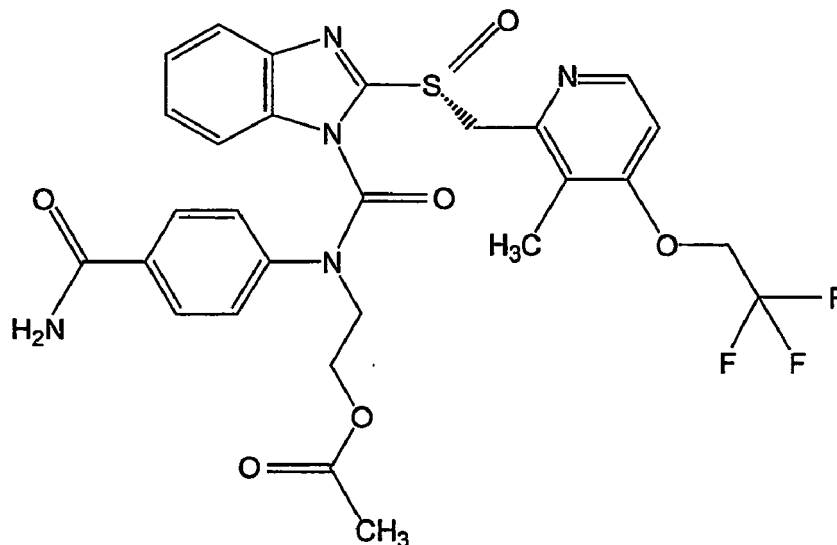


- 5 Se añadió hidrocloreto de 1-metilpiperidina-4-carboxilato de 2-(metilamino)etilo (0,98 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 54 a tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla se agitó por un rato, tras lo cual se añadió bis(triclorometil)carbonato (0,53 g). Después de enfriar con hielo, se añadió gota a gota una disolución (50 ml) de trietilamina (2,01 ml) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se lavó con una disolución acuosa de hidrógeno carbonato sódico (100 ml) y salmuera saturada (80 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (0,74 g), trietilamina (0,56 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,049 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Después de concentrar a presión reducida, se añadió una disolución acuosa de hidrógeno carbonato sódico (50 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=7:3, luego acetato de etilo, luego metanol:acetato de etilo=1:19) para dar el compuesto del título (0,78 g) en forma de un sólido amorfo de color amarillo verdoso.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,65-2,05 (6H, m), 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,24-2,38 (1H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 3,07 (3H, bs), 3,40-4,10 (2H, br), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,40 (2H, m), 4,80-5,10 (2H, br), 6,64 (1H, d, J=5,6Hz), 7,36-7,47 (3H, m), 7,84 (1H, d, J=7,8Hz), 8,35 (1H, d, J=5,6Hz).

## Ejemplo Sintético 62

Acetato de 2-[[4-(aminocarbonil)fenil]amino]etil](((R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo



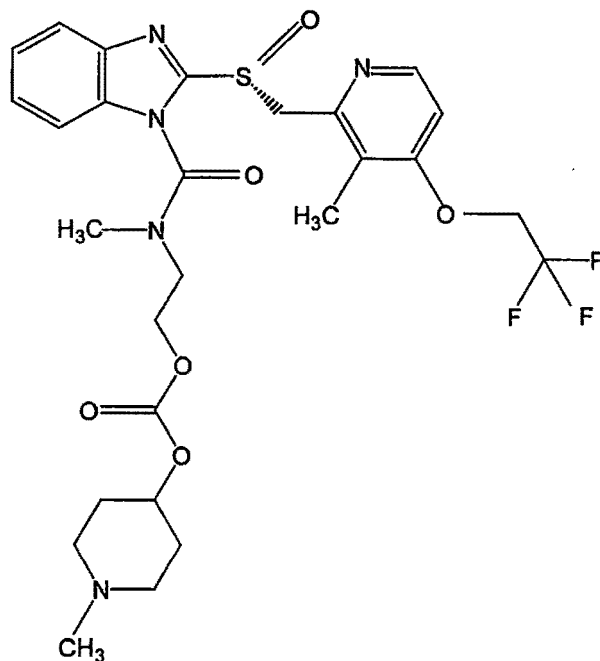
- 5 A una disolución (20 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,45 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (10 ml) de acetato de 2-[[4-(aminocarbonil)fenil]amino]etilo (0,67 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 55 y trietilamina (0,63 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico 0,2N (20 ml) y salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,11 g), trietilamina (0,63 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,037 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentrar a presión reducida, se añadió una disolución acuosa de hidrógeno carbonato sódico (50 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=4:6, luego 6:4, luego 8:2) para dar el compuesto del título (1,26 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,99 (3H, s), 2,26 (3H, s), 4,15-4,55 (4H, m), 4,41 (2H, q, J=7,9Hz), 4,80-5,20 (2H, br), 6,69 (1H, d, J=5,7Hz), 7,38 (3H, m), 7,48 (2H, d, J=8,9Hz), 7,54 (2H, d, J=8,9Hz), 7,66-7,73 (1H, m), 8,39 (1H, d, J=5,7Hz).



## Ejemplo Sintético 63

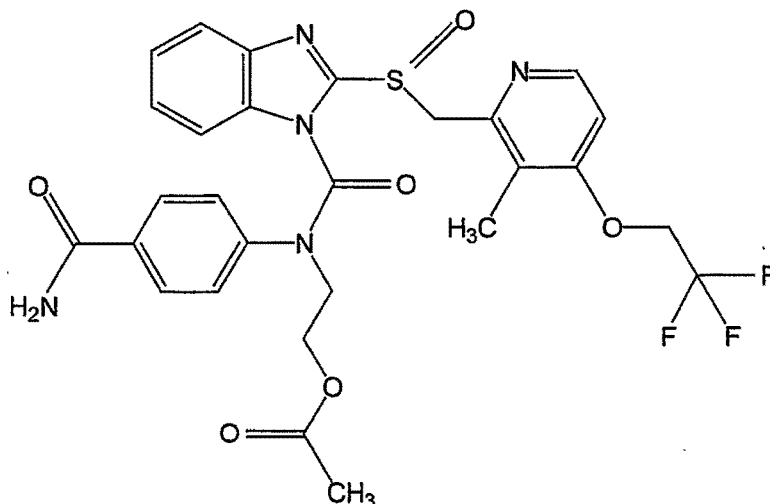
1-Metil-4-piperidinil carbonato de 2-[metil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo



- 5 Se añadió hidrocloreto de 1-metil-4-piperidinil carbonato de 2-(metilamino)etilo (1,01 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 56 a tetrahidrofurano (30 ml) y, después de agitar durante un rato, se añadió Bis(triclorometil)carbonato (0,69 g) enfriado con hielo y luego gota a gota una disolución (10 ml) de trietilamina (1,95 ml) en tetrahidrofurano. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h, el sólido precipitado se separó por filtración. Después de concentrar a presión reducida, se añadió acetato de etilo (50 ml), y la mezcla se lavó con una disolución acuosa enfriada con hielo de hidrógeno carbonato sódico (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (1,11 g), trietilamina (0,63 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,037 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Después de concentrar a presión reducida, se añadió una disolución acuosa de hidrógeno carbonato sódico (50 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=1:1, luego acetato de etilo, luego metanol:acetato de etilo=1:19) para dar el compuesto del título (0,70 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.
- 10
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,70-1,86 (2H, m), 1,90-2,04 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,10-2,35 (2H, m), 2,60-2,72 (2H, m), 3,08 (3H, bs), 3,40-4,20 (2H, br), 4,39 (2H, q, J=7,9Hz), 4,44 (2H, m), 4,60-4,74 (1H, m), 4,80-5,15 (2H, br), 6,65 (1H, d, J=5,9Hz), 7,35-7,52 (3H, m), 7,84 (1H, d, J=7,5Hz), 8,35 (1H, d, J=5,9Hz).

## Ejemplo Sintético 64

Acetato de 2-[[4-(aminocarbonil)fenil][[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo



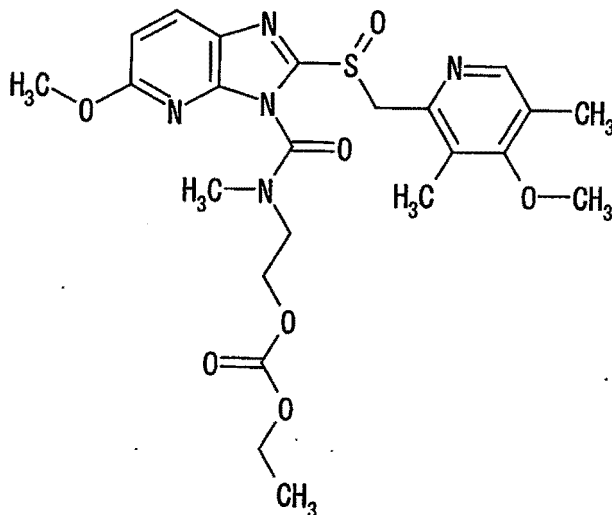
- 5 A una disolución (5 ml) de bis(triclorometil)carbonato (0,12 g) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución (5 ml) de acetato de 2-[[4-(aminocarbonil)fenil]amino]etilo (0,22 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 55 y trietilamina (0,17 ml) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de
- 10 concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (0,37 g), trietilamina (0,28 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,012 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió una disolución acuosa de hidrógeno carbonato sódico (20 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de
- 15 concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=3:7, luego 5:5, luego 8:2) para dar el compuesto del título (0,34 g) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,99 (3H, s), 2,26 (3H, s), 4,15-4,55 (4H, m), 4,41 (2H, q, J=7,9Hz), 4,80-5,20 (2H, br), 6,69 (1H, d, J=5,9Hz), 7,40 (3H, m), 7,47 (2H, d, J=8,8Hz), 7,54 (2H, d, J=8,8Hz), 7,65-7,74 (1H, m), 8,38 (1H, d, J=5,9Hz).

20

## Ejemplo Sintético 65

2-[[[5-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]carbonil](metil)amino]etil carbonato de (-)-etilo



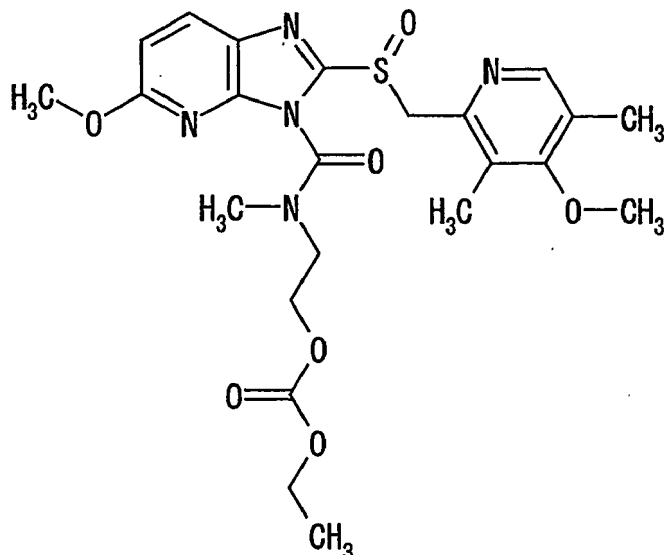
- 5 5-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina, sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-63-146882, se sometió a HPLC preparativa para resolución óptica para dar su forma enantiomérica (-) (0,10 g).

10 A una disolución (5 ml) de esta forma en tetrahidrofurano se le añadieron etilcarbonato de 2-[[[clorocarbonil](metil)amino]etilo (0,081 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 34, trietilamina (0,080 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,007 g) y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (30 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=2:1) para dar el compuesto del título (0,053 g) en forma de un aceite incoloro.

- 15 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1,30 (3H, t, J=7,1Hz), 2,24 (6H, s), 3,15,3,32 (3H total, s), 3,73 (3H, s), 3,90-4,55 (9H, m), 4,85 (1H, d, J=13,2Hz), 4,97 (1H, d, J=13,2Hz), 6,80 (1H, d, J=8,8Hz), 7,96 (1H, d, J=8,8Hz), 8,23 (1H, s).

## Ejemplo Sintético 66

2-[[[5-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]carbonil](metil)amino]etil carbonato de (+)-etilo



- 5 5-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina, sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-63-146882, se sometió a HPLC preparativa para resolución óptica para dar su forma enantiomérica (+) (0,10 g). A una disolución (5 ml) de esta forma en tetrahidrofurano se le añadieron etilcarbonato de 2-[(clorocarbonil)(metil)amino]etilo (0,081 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 34, trietilamina (0,080 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,007 g) y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 h. Después de concentrar a presión reducida, se añadió agua (30 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (elución con acetato de etilo:hexano=2:1) para dar una mezcla 2:1 (0,115 g) del compuesto del título y 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]carbonil](metil)amino]etil carbonato de (+)-etilo en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>): 1,20-1,38 (3H, m), 2,24 (6H, s), 3,08,3,15,3,33 (total 3H, s), 3,73 (3H, s), 3,88-4,55 (9H, m), 4,78-5,05 (2H, m), 6,80,6,86 (1H, d, J=8,8Hz), 7,76,7,96 (1H, d, J=8,8Hz), 8,21,8,22 (1H total, s).

**Ejemplo 1**

- 20 Entre los componentes que se describen a continuación, se mezclaron bien 247,7 g de isómero R de lansoprazol (en lo sucesivo 'Compuesto A'), 184,6 g de carbonato de magnesio, 492,2 g de sacarosa purificada, 299,9 g de almidón de maíz y 329,6 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución para obtener un polvo. Se cargaron 880 g de esferas de sacarosa y almidón (marca: Nonpareil-101, producidas por Freund Industrial Co., Ltd.) en un granulador centrífugo de lecho fluido (CF-360, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) y las esferas de sacarosa y almidón se cubrieron con el polvo anteriormente mencionado mientras se pulverizaba una disolución de hidroxipropilcelulosa (2% p/p), produciendo así gránulos esféricos. Los gránulos esféricos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío y se pasaron por un tamiz redondo para proporcionar gránulos de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m.

Composición en 300,0 mg de los gránulos

	esferas de sacarosa y almidón	110,0 mg
	Compuesto A	30,0 mg
	carbonato de magnesio	22,4 mg
5	sacarosa purificada	59,8 mg
	almidón de maíz	36,4 mg
	hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	40,0 mg
	hidroxipropilcelulosa	1,4 mg
<hr/>		
	total	300,0 mg

10 **Ejemplo 2**

Se disolvieron 25 g de Macrogol 6000 y 10 g de Polysorbate 80 en 1206 g de agua purificada, y se dispersaron 78 g de talco, 25 g de óxido de titanio y 866,7 g de copolímero de ácido metacrílico LD (260 g como contenido sólido) en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento entérico. Los gránulos obtenidos en el Ejemplo 1 se recubrieron con la disolución de recubrimiento entérico usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 45°C, velocidad de las revoluciones del rotor: 200 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,8 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup>, seguido de secado tal como estaba y pasando por tamiz redondo para producir gránulos de recubrimiento entérico de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m con la siguiente composición. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

20 Composición en 369,2 mg de los gránulos de recubrimiento entérico

	gránulos del Ejemplo 1	300,0 mg
	copolímero de ácido metacrílico LD	148,7 mg (44,6 mg como contenido sólido)
	talco	13,8 mg
	Macrogol 6000	4,4 mg
25	óxido de titanio	4,4 mg
	Polysorbate 80	2,0 mg
<hr/>		
	total	369,2 mg

**Ejemplo 3**

30 Se disolvieron 36 g de copolímero de ácido metacrílico S, 12 g de copolímero de ácido metacrílico L y 4,8 g de citrato de trietilo en una disolución mixta de agua purificada (69,12 g) y etanol absoluto (622,08 g), y se dispersaron 24 g de talco en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento. Se recubrieron 100 g de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 2 con la disolución de recubrimiento mencionada usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 30°C, velocidad de revoluciones del rotor: 150 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,3-g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup> para dar los gránulos de liberación controlada que tienen la siguiente composición que está recubierta con la capa de recubrimiento de control de liberación que es soluble dependiente del pH (liberación de un ingrediente activo bajo las circunstancias de no más de un determinado valor de pH). Los gránulos esféricos resultantes se pasaron a través de un tamiz redondo para proporcionar los gránulos de liberación controlada de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m. Luego los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

Composición en 605,5 mg de los gránulos de liberación controlada

	gránulos de recubrimiento entérico del Ejemplo 2	369,2 mg
	copolímero de ácido metacrílico S	110,8 mg
	copolímero de ácido metacrílico L	36,9 mg
5	talco	73,8 mg
	citrate de trietilo	14,8 mg
	<hr/>	
	total	605,5 mg

#### Ejemplo 4

10 Se disolvieron 24 g de copolímero de ácido metacrílico S, 24 g de copolímero de ácido metacrílico L y 4,8 g de citrate de trietilo en una disolución mixta de agua purificada (69,12 g) y etanol absoluto (622,08 g), y se dispersaron 24 g de talco en la disolución resultante para obtener la disolución de recubrimiento. Se recubrieron 100 g de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 2 con la disolución de recubrimiento mencionada usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 30°C, velocidad de revoluciones del rotor: 150 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,3 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup> para dar los gránulos de liberación controlada que tienen la siguiente composición que está recubierta, donde la capa de recubrimiento de control de la liberación es soluble dependiente del pH (libera un ingrediente activo bajo las circunstancias de más de un determinado valor de pH). Los gránulos esféricos resultantes se pasaron por un tamiz redondo para proporcionar los gránulos de liberación controlada de 710<sup>µ</sup>m-1400<sup>µ</sup>m. Después, los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

Composición en 605,5 mg de los gránulos de liberación controlada

	gránulos de recubrimiento entérico del Ejemplo 2	369,2 mg
	copolímero de ácido metacrílico S	73,85 mg
	copolímero de ácido metacrílico L	73,85 mg
25	talco	73,8 mg
	citrate de trietilo	14,8 mg
	<hr/>	
	total	605,5 mg

#### Ejemplo 5

30 Se mezclaron 104 mg de los gránulos de recubrimiento entérico del Ejemplo 2 y 500 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 3 y allí se añadieron 205 mg de óxido de polietileno (marca: Polyox WSR Coagulant, producido por Dow Chemical Co., Ltd.) para obtener una mezcla. Se rellenaron dos cápsulas de gelatina #0 con la mezcla resultante para obtener una cápsula.

#### Ejemplo 6

35 Se mezclaron 104 mg de los gránulos de recubrimiento entérico del Ejemplo 2 y 500 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 4 y se añadieron allí 205 mg de óxido de polietileno (marca: Polyox WSR Coagulant, producido por Dow Chemical Co., Ltd.) para obtener una mezcla. Se rellenaron dos cápsulas de gelatina #0 con la mezcla resultante para obtener una cápsula.

#### Ejemplo 7

40 Se mezclaron bien 300 g del Compuesto A, 105 g de carbonato de magnesio, 195 g de sacarosa purificada y 75 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución para obtener un polvo para la capa de ingrediente activo. Se mezclaron bien 75 g de sacarosa purificada, 48,8 g de óxido de titanio y 18,8 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución para obtener un polvo para la capa intermedia. Se cargaron 375 g de esferas de sacarosa y almidón (marca: Nonpareil-101, producidas por Freund Industrial Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluido centrífugo (CF-360, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) y las esferas de sacarosa y almidón se recubrieron con el polvo anteriormente mencionado para la capa de ingrediente activo mientras se pulverizaba una disolución de hidroxipropilcelulosa (2% p/p), produciendo así gránulos esféricos. Luego, los gránulos esféricos resultantes se recubrieron con el polvo

anteriormente mencionado para la capa intermedia mientras se pulverizaba una disolución de hidroxipropilcelulosa (2% p/p) para obtener gránulos esféricos. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío y se pasaron por un tamiz redondo a fin de proporcionar gránulos de 710<sup>µ</sup>m-1400<sup>µ</sup>m.

Composición en 120,0 mg de los gránulos

5	esferas de sacarosa y almidón	37,5 mg
	hidroxipropilcelulosa	0,75 mg
	polvo para la capa de ingrediente activo	
	Compuesto A	30,0 mg
	carbonato de magnesio	10,5 mg
10	sacarosa purificada	19,5 mg
	hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	7,5 mg
	polvo para la capa intermedia	
	sacarosa purificada	7,5 mg
	hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	1,875 mg
15	óxido de titanio	4,875 mg
	total	120,0 mg

#### Ejemplo 8

Se disolvieron 25 g de Macrogol 6000 y 10 g de Polysorbate 80 en 1206 g de agua purificada, y se dispersaron 78 g de talco, 25 g de óxido de titanio y 866,7 g de copolímero de ácido metacrílico LD (260 g como contenido sólido) en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento entérico. Los gránulos obtenidos en el Ejemplo 7 se recubrieron con la disolución de recubrimiento entérico anteriormente mencionada usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 45°C, velocidad de las revoluciones del rotor: 200 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,8 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup>, seguido de secado tal como estaba y pasando por un tamiz redondo para dar los gránulos de recubrimiento entérico de 710<sup>µ</sup>m-1400<sup>µ</sup>m con la siguiente composición. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

Composición en 14,86 mg de los gránulos de recubrimiento entérico

	gránulos del Ejemplo 7	120,00 mg
	copolímero de ácido metacrílico LD	65 mg (19,5 mg como contenido sólido)
30	talco	5,85 mg
	Macrogol 6000	1,88 mg
	óxido de titanio	1,88 mg
	Polysorbate 80	0,75 mg
	total	149,86 mg

#### Ejemplo 9

Se disolvieron 36 g de copolímero de ácido metacrílico S, 12 g de copolímero de ácido metacrílico L y 4,8 g de citrato de trietilo en una disolución mixta de agua purificada (69,12 g) y etanol absoluto (622,08 g), y se dispersaron 24 g de talco en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento. Se recubrieron 100 g de los gránulos de recubrimiento entérico del Ejemplo 8 con la disolución de recubrimiento anteriormente mencionada usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 30°C, velocidad de revoluciones del motor: 150 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,3 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup> para dar gránulos de liberación controlada que tienen la siguiente composición que se recubre con la capa de control de

liberación que es soluble dependiente del pH (liberación de un ingrediente activo bajo circunstancias de más de un determinado valor de pH). Los gránulos esféricos resultantes se pasaron por un tamiz redondo para dar los gránulos de liberación controlada de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m. Luego los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

5	Composición en 245,86 mg de los gránulos de liberación controlada	
	gránulos de recubrimiento entérico del Ejemplo 8	149,86 mg
	copolímero de ácido metacrílico S	45,00 mg
	copolímero de ácido metacrílico L	15,00 mg
	talco	30,00 mg
10	citrato de trietilo	6,00 mg
	<hr/>	
	total	245,86 mg

**Ejemplo 10**

Se disolvieron 24 g de copolímero de ácido metacrílico S, 24 g de copolímero de ácido metacrílico L y 4,8 g de citrato de trietilo en una disolución mixta de agua purificada (69,12 g) y etanol absoluto (622,08 g), y se dispersaron 24 g de talco en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento. Se recubrieron 100 g de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 8 con la disolución de recubrimiento anteriormente mencionada usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 30°C, velocidad de revoluciones del rotor: 150 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,3 g/min presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup> para dar los gránulos de liberación controlada que tienen la siguiente composición que está recubierta con una capa de control de liberación que es soluble dependiente del pH (liberación de un ingrediente activo bajo circunstancias de más de un valor de pH determinado). Los gránulos esféricos resultantes se pasaron por un tamiz redondo para dar los gránulos de liberación controlada de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m. Luego los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

25	Composición en 245,86 mg de los gránulos de liberación controlada	
	gránulos de recubrimiento entérico del Ejemplo 8	149,86 mg
	copolímero de ácido metacrílico S	30,0 mg
	copolímero de ácido metacrílico L	30,0 mg
	talco	30,0 mg
30	citrato de trietilo	6,0 mg
	<hr/>	
	total	245,86 mg

**Ejemplo 11**

Se mezclaron 35,5 mg de los gránulos de recubrimiento entérico del Ejemplo 8 y 175 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 9, y se añadieron allí 70,2 mg de óxido de polietileno (marca: Polyox WSR Coagulant, producido por Dow Chemical Co., Ltd.) para obtener una mezcla. Se rellenó una cápsula #1 con la mezcla resultante para obtener una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 12**

Se mezclaron 35,5 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 8 y 175 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 10 y se añadieron allí 70,2 mg de óxido de polietileno (marca: Polyox WSR Coagulant, producidos por Dow Chemical Co., Ltd.) para obtener una mezcla. Se rellenó una cápsula #1 con la mezcla resultante para obtener una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**Ejemplo Experimental 1**

Se administró por vía oral una cápsula obtenida en el Ejemplo 5 con 30 ml de agua a un perro beagle en ayunas. Cada concentración en plasma del Compuesto A a 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 7 h, 8h y 10 h después de la administración fue 186 ng/ml, 132 ng/ml, 107 ng/ml, 303 ng/ml, 355 ng/ml, 216 ng/ml y 113 ng/ml, respectivamente.



**Ejemplo Experimental 2**

Se administró por vía oral una cápsula obtenida en el Ejemplo 6 con 30 ml de agua a un perro beagle en ayunas. Cada concentración en plasma del Compuesto A a 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 7 h, 8 y 10 h después de la administración fue 192 ng/ml, 137 ng/ml, 473 ng/ml, 478 ng/ml, 364 ng/ml, 257 ng/ml y 28 ng/ml, respectivamente.

5 **Ejemplo Experimental 3**

Se administró por vía oral una cápsula obtenida en el Ejemplo 11 con 30 ml de agua a un perro beagle en ayunas. Cada concentración en plasma del Compuesto A a 1 h, 2 h, 4 h, 6 hs, 7 h, 8 h y 10 h después de la administración fue 308 ng/ml, 245 ng/ml, 323 ng/ml, 81 ng/ml, 39 ng/ml, 26 ng/ml y 0 ng/ml, respectivamente.

**Ejemplo Experimental 4**

10 Se administró por vía oral una cápsula obtenida en el Ejemplo 12 con 30 ml de agua a un perro beagle en ayunas. Cada concentración de plasma del Compuesto A a 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 7 h, 8 h y 10 h después de la administración fue 160 ng/ml, 319 ng/ml, 631 ng/ml, 371 ng/ml, 230 ng/ml, 144 ng/ml y 25 ng/ml, respectivamente.

**Ejemplo 13**

15 Se disolvieron 36 g de copolímero de ácido metacrílico S, 12 g de copolímero de ácido metacrílico L y 4,8 g de citrato de trietilo en una disolución mixta de agua purificada (69,12 g) y etanol absoluto (622,08 g), y se dispersaron 24 g de talco en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento. Se recubrieron 100 g de los gránulos de recubrimiento entérico del Ejemplo 8 con la disolución de recubrimiento anteriormente mencionada usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 30°C, velocidad de revoluciones del rotor: 150 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,3 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup> para dar gránulos de liberación controlada que tienen la siguiente composición que es recubierta con una capa de recubrimiento de control de la liberación que es soluble dependiente del pH (liberación de un ingrediente activo bajo las circunstancias de más de un determinado valor de pH). Los gránulos esféricos resultantes se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de liberación controlada de 710<sup>µ</sup>m-1400<sup>µ</sup>m. Luego los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

Composición en 221,86 mg de los gránulos de liberación controlada

gránulos de recubrimiento entérico del Ejemplo 8	149,86 mg
copolímero de ácido metacrílico S	33,75 mg
copolímero de ácido metacrílico L	11,25 mg
30 talco	22,5 mg
citrato de trietilo	4,5 mg
<hr/>	
total	221,86 mg

**Ejemplo 14**

35 Se disolvieron 24 g de copolímero de ácido metacrílico S, 24 g de copolímero de ácido metacrílico L y 4,8 g de citrato de trietilo en una disolución mixta de agua purificada (69,12 g) y etanol absoluto (622,08 g), y se dispersaron 24 g de talco en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento. Se recubrieron 100 g de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 8 con la disolución de recubrimiento anteriormente mencionada usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 30°C, velocidad de revoluciones del rotor: 150 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,3 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup> para dar gránulos de liberación controlada que tienen la siguiente composición que está recubierta con una capa de recubrimiento de control de la liberación que es soluble dependiente del pH (liberación de un ingrediente activo bajo las circunstancias de más de un valor de pH determinado). Los gránulos esféricos resultantes se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de liberación controlada de 710<sup>µ</sup>m-1400<sup>µ</sup>m. Luego los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

Composición en 221,86 mg de los gránulos de liberación controlada

	gránulos de recubrimiento entérico del Ejemplo 8	149,8 6 mg
	copolímero de ácido metacrílico S	22,5 mg
	copolímero de ácido metacrílico L	22,5 mg
5	talco	22,5 mg
	citrate de trietilo	4,5 mg
	<hr/>	
	total	221,86 mg

**Ejemplo 15**

10 Se mezclaron 35,5 mg de gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 8 y 168 mg de gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 13 y se añadieron allí 68,2 mg de óxido de polietileno (marca: Polyox WSR Coagulant, producido por Dow Chemical Co., Ltd.) para obtener una mezcla. Se rellenó una cápsula #1 con la mezcla resultante para obtener una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 16**

15 Se mezclaron 35,5 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 8 y 168 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 14 y se añadieron allí 68,2 mg de óxido de polietileno (marca: Polyox WSR Coagulant, producido por Dow Chemical Co., Ltd.) para obtener una mezcla. Se rellenó una cápsula #1 con la mezcla resultante para obtener una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 17**

20 Se mezclaron 35,5 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 8 y 168 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 13, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #3 para dar una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 18**

25 Se mezclaron 35,5 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 8 y 168 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 14, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #3 para dar una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**Ejemplo Experimental 5**

Se administró por vía oral una cápsula obtenida en el Ejemplo 14 con 30 ml de agua a un perro beagle en ayunas. Cada concentración en plasma del Compuesto A a 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 7 h, 8 h y 10 h después de la administración fue 403 ng/ml, 687 ng/ml, 803 ng/ml, 463 ng/ml, 329 ng/ml, 217 ng/ml y 65 ng/ml, respectivamente.

30 **Ejemplo 19**

35 Se cargaron 100 g de los gránulos obtenidos en el Ejemplo 1 en un granulador de lecho fluido centrífugo (CF-mini, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.), y Ac-Di-Sol, que es un desintegrante, se recubrió sobre los gránulos en una relación de 32% p/p en base a los gránulos mientras se pulverizaba una disolución de hidroxipropilcelulosa disuelta en alcohol isopropílico (8% p/p), produciendo así gránulos esféricos. Los gránulos esféricos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío y se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de 1400<sup>μ</sup>m o menos.

**Ejemplo 20**

40 Se disolvieron 24 g de copolímero de aminoalquil metacrilato RS en acetona (120 g) y alcohol isopropílico (288 g), y se dispersaron 48 g de talco en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento. Se recubrieron 100 g de los gránulos obtenidos en el Ejemplo 19 con la disolución de recubrimiento ya mencionada usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 30°C, velocidad de revoluciones del rotor: 150 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,1 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup> para dar gránulos de liberación controlada que tienen la siguiente composición. Los gránulos esféricos resultantes se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de liberación controlada de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m. Después los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

45

Composición en 130,0 mg de los gránulos de liberación controlada

	gránulos del Ejemplo 19	100 mg
	copolímero de aminoalquil metacrilato RS	10,0 mg
	talco	20,0 mg
5	total	130,0 mg

#### Ejemplo 21

10 Se mezclaron 104 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 2 y 420 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 20 y se añadieron allí 175 mg de óxido de polietileno (marca: Polyox WSR Coagulant, producido por Dow Chemical Co., Ltd.) para obtener una mezcla. Se rellenaron dos cápsulas de gelatina #0 con la mezcla resultante para obtener una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

#### Ejemplo 22

15 Se mezclaron 104 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 2 y 420 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 20, y la mezcla resultante se rellenó en dos cápsulas de gelatina #0 para dar una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

#### Ejemplo Experimental 6

Se administró por vía oral una cápsula obtenida en el Ejemplo 21 con 30 ml de agua a un perro beagle en ayuna. Cada concentración en plasma del Compuesto A a 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 7 h, 8 h y 10 h después de la administración fue 657 ng/ml, 406 ng/ml, 223 ng/ml, 504 ng/ml, 399 ng/ml, 228 ng/ml y 50 ng/ml, respectivamente.

#### 20 Ejemplo 23

25 Se disolvieron 36 g de copolímero de ácido metacrílico S, 12 g de copolímero de ácido metacrílico L y 4,8 g de citrato de trietilo en una disolución mixta de agua purificada (69,12 g) y etanol absoluto (622,08 g), y se dispersaron 24 g de talco en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento. Se recubrieron 100 g de los gránulos obtenidos en el Ejemplo 19 con la disolución de recubrimiento precedentemente mencionada, usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 30°C, velocidad de revoluciones del rotor: 150 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,3 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm para dar gránulos de liberación controlada que tienen la siguiente composición. Los gránulos esféricos resultantes se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de liberación controlada de 710<sup>μ</sup>m-1700<sup>μ</sup>m. Luego los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

Composición en 164,0 mg de los gránulos de liberación controlada

	gránulos del Ejemplo 19	100 mg
	copolímero de ácido metacrílico S	30,0 mg
	copolímero de ácido metacrílico L	10,0 mg
35	talco	20,0 mg
	citrato de trietilo	4,0 mg
	total	164,0 mg

#### Ejemplo 24

40 Se mezclaron 104 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 2 y 614 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 23, y se añadieron allí 239 mg de óxido de polietileno (marca: Polyox WSR Coagulant, producido por Dow Chemical Co., Ltd.) para obtener una mezcla. Se rellenaron dos cápsulas de gelatina #0 con la mezcla resultante para obtener una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 25**

Se mezclaron 104 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 2 y 614 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 23, y la mezcla resultante se rellenó en dos cápsulas de gelatina #0 para obtener una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**5 Ejemplo Experimental 7**

Se administró por vía oral una cápsula obtenida en el Ejemplo 24 con 30 ml de agua a un perro beagle en ayunas. Cada concentración de plasma del Compuesto A a 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 7 h, 8 h y 10 h después de la administración fue 106 ng/ml, 135 ng/ml, 639 ng/ml, 129 ng/ml, 49 ng/ml, 16 ng/ml y 0 ng/ml, respectivamente.

**Ejemplo Comparativo 1**

- 10 Una cápsula de gelatina #0 obtenida en el Ejemplo 2, que se rellenó con 414 mg de los gránulos de recubrimiento entérico, se administró por vía oral con 30 ml de agua a un perro beagle en ayunas. Cada concentración en plasma del Compuesto A a 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 7 h, 8 h y 10 h después de la administración fue 2,068 ng/ml, 689 ng/ml, 70 ng/ml, 0 ng/ml, 0 ng/ml, 0 ng/ml y 0 ng/ml, respectivamente.

**Ejemplo 26**

- 15 Se suspendieron 150 g del Compuesto A, 50 g de carbonato de magnesio, 25 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y 25 g de hidroxipropilcelulosa en 1420 g de agua purificada para obtener una disolución de pulverización. Se cargaron 200 g de celulosa cristalina (esfera) en un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) y se pulverizó con la disolución de pulverización anteriormente mencionada bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 62°C, velocidad de revoluciones del rotor: 300 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 10 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup> para dar gránulos esféricos que tienen la siguiente composición. Los gránulos esféricos resultantes se secaron a 40°C durante 16 h a vacío y se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de liberación controlada de 500<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m.
- 20

Composición en 41,24 mg de los gránulos

25	celulosa cristalina (esfera)	22,5 mg
	Compuesto A	11,25 mg
	carbonato de magnesio	3,75 mg
	hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	10,0 mg
	hidroxipropilcelulosa	1,87 mg
30	total	41,24 mg

**Ejemplo 27**

- 35 Se mezclaron bien 90 g del Compuesto A, 31,5 g de carbonato de magnesio, 58,5 g de sacarosa purificada y 22,5 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución para obtener un polvo de capa de ingrediente activo. Se cargaron 110 g de los gránulos obtenidos en el Ejemplo 26 en un granulador de lecho fluido centrífugo (CF-mini, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) y se recubrió con el polvo anterior de la capa de ingrediente activo mientras se pulverizaba una disolución de hidroxipropilcelulosa (2% p/p), produciendo así gránulos esféricos que tienen la siguiente composición. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío y se pasó a través de un tamiz redondo para dar gránulos de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m.

Composición en 118,03 mg de los gránulos

	gránulos del Ejemplo 26	41,25 mg
	Compuesto A	33,75 mg
	carbonato de magnesio	11,81 mg
5	sacarosa purificada	21,94 mg
	hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	8,44 mg
	hidroxipropilcelulosa	0,84 mg
<hr/>		
	total	118,03 mg

**Ejemplo 28**

- 10 Los gránulos obtenidos en el Ejemplo 27 se recubrieron con una disolución de recubrimiento para la capa intermedia usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) y se secaron intactos para dar gránulos que tienen la siguiente composición. La disolución de recubrimiento para la capa intermedia se produjo disolviendo 20,9 g de hidroxipropil metilcelulosa 2910 en 361,55 g de agua purificada y luego se dispersaron 8,03 g de óxido de titanio y 12,05 g de talco en la disolución obtenida. La operación de recubrimiento
- 15 se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 62°C, velocidad de revoluciones del rotor: 200 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,0 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup>. Los gránulos esféricos resultantes se secaron a 40°C durante 16 h a vacío y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m.

Composición en 133,03 mg de los gránulos recubiertos con una capa intermedia

20	gránulos del Ejemplo 27	118,03 mg
	hidroxipropil metilcelulosa 2910	7,5 mg
	talco	4,5 mg
	óxido de titanio	3,0 mg
<hr/>		
	total	133,03 mg

25 **Ejemplo 29**

- Se disolvieron 25 g de Macrogol 6000 y 10 g de Polysorbate 80 en 1206 g de agua purificada, y se dispersaron 78 g de talco, 25 g de óxido de titanio y 866,7 g de copolímero de ácido metacrílico LD (260 g como contenido sólido) en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento entérico. Los gránulos obtenidos en el Ejemplo 28 se recubrieron con la disolución de recubrimiento entérico mencionada usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 45°C, velocidad de revoluciones del rotor: 200 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,8 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup>, seguidas de secado mientras se pasaba por un tamiz redondo para dar 15 gránulos de recubrimiento entérico de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m que tienen la siguiente composición. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

35 Composición en 165,18 mg de los gránulos de recubrimiento entérico

	gránulos del Ejemplo 28	133,03 mg
	copolímero de ácido metacrílico LD	70 mg (21 mg como contenido sólido)
	talco	6,30 mg
	Macrogol 6000	2,02 mg
40	óxido de titanio	2,02 mg
	Polysorbate 80	0,81 mg
<hr/>		
	total	165,18 mg

**Ejemplo 30**

Se disolvieron 36 g de copolímero de ácido metacrílico S, 12 g de copolímero de ácido metacrílico L y 4,8 g de citrato de trietilo en una disolución mixta de agua purificada (69,12 g) y etanol absoluto (622,08 g), y se dispersaron 24 g de talco en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento. Se recubrieron 100 g de los granúlos obtenidos en el Ejemplo 28 con la disolución de recubrimiento anteriormente mencionada usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 30°C, velocidad de revoluciones del rotor: 100 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,0 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup> para dar granúlos de liberación controlada que tienen la siguiente composición, que está recubierta con una capa de recubrimiento de control de la liberación que es soluble dependiente del pH (liberación de un ingrediente activo bajo circunstancias de más de un determinado valor de pH). Los granúlos esféricos resultantes se pasaron por un tamiz redondo para dar granúlos de liberación controlada de 1180<sup>µ</sup>m-1700<sup>µ</sup>m. Luego los granúlos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

Composición en 196,88 mg de los granúlos de liberación controlada

15	granúlos del Ejemplo 28	133,03 mg
	copolímero de ácido metacrílico S	29,93 mg
	copolímero de ácido metacrílico L	9,98 mg
	talco	19,95 mg
	citrato de trietilo	3,99 mg
20	total	196,88 mg

**Ejemplo 31**

Se disolvieron 24 g de copolímero de ácido metacrílico S, 24 g de copolímero de ácido metacrílico L y 4,8 g de citrato de trietilo en una disolución mixta de agua purificada (69,12 g) y etanol absoluto (622,08 g), y se dispersaron 24 g de talco en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento. Se recubrieron 100 g de los granúlos obtenidos en el Ejemplo 28 con la disolución de recubrimiento precedentemente mencionada usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 30°C, velocidad de revoluciones del rotor: 100 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,0 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup> para dar granúlos de control de liberación que tienen la siguiente composición que está recubierta con una capa de recubrimiento de control de la liberación que es soluble dependiente del pH (liberación de un ingrediente activo bajo las circunstancias de más de un determinado valor de pH). Los granúlos esféricos resultantes se pasaron por un tamiz redondo para dar granúlos de liberación controlada de 1180<sup>µ</sup>m-1700<sup>µ</sup>m. Luego los granúlos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

Composición en 196,88 mg de los granúlos de liberación controlada

35	granúlos del Ejemplo 28	133,03 mg
	copolímero de ácido metacrílico S	19,95 mg
	copolímero de ácido metacrílico L	19,95 mg
	talco	19,95 mg
	citrato de trietilo	3,99 mg
40	total	196,88 mg

**Ejemplo 32**

Se mezclaron 28 mg de los granúlos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 29 y 98,7 mg. de los granúlos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 30 y se añadieron allí 42,3 mg de óxido de polietileno (marca: Polyox WSR Coagulant, producido por Dow Chemical Co., Ltd.) para obtener una mezcla. Se rellenó una cápsula #1 con la mezcla resultante para obtener una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 33**

5 Se mezclaron 28 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 29 y 98,7 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 31 y se añadieron allí 42,3 mg de óxido de polietileno (marca: Polyox WSR Coagulant, producido por Dow Chemical Co., Ltd.) para obtener una mezcla. Se rellenó una cápsula #1 con la mezcla resultante para obtener una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 34**

Se mezclaron 56 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 29 y 197,4 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 30, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #2 para dar una cápsula (correspondiente a 60 mg del Compuesto A).

10 **Ejemplo 35**

Se mezclaron 84 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 29 y 296,1 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 30, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #1 para dar una cápsula (correspondiente a 90 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 36**

15 Se mezclaron 42 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 29 y 148,05 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 30, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #3 para dar una cápsula (correspondiente a 45 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 37**

20 Se disolvieron 48 g de copolímero de ácido metacrílico S y 4,8 g de citrato de trietilo en una disolución mixta de agua purificada (69,12 g) y etanol absoluto (622,08 g), y se dispersaron 24 g de talco en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento. Se recubrieron 100 g de los gránulos obtenidos en el Ejemplo 30 con la disolución de recubrimiento mencionada usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 30°C, velocidad de revoluciones del rotor: 100 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,0 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup> para dar gránulos de liberación controlada que tienen la siguiente composición que está recubierta con una capa de recubrimiento de control de la liberación que es soluble dependiente del pH (liberación de un ingrediente activo bajo las circunstancias de más de un determinado valor de pH). Los gránulos esféricos resultantes se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de liberación controlada de 1180<sup>µ</sup>m-1700<sup>µ</sup>m. Después los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

30 Composición en 207,52 mg de los gránulos de liberación controlada

gránulos del Ejemplo 30	196,88 mg
copolímero de ácido metacrílico S	6,65 mg
talco	3,32 mg
citrato de trietilo	0,67 mg
35 total	207,52 mg

**Ejemplo 38**

40 Se disolvieron 48 g de copolímero de ácido metacrílico S y 4,8 g de citrato de trietilo en una disolución mixta de agua purificada (69,12 g) y etanol absoluto (622,08 g), y se dispersaron 24 g de talco en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento. Se recubrieron 100 g de los gránulos obtenidos en el Ejemplo 31 con la disolución de recubrimiento previamente mencionada usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 30°C, velocidad de revoluciones del rotor: 100 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,0 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup> para dar gránulos de liberación controlada que tienen la siguiente composición que está recubierta con una capa de recubrimiento de control de la liberación que es soluble dependiente del pH (liberación de un ingrediente activo bajo las circunstancias de más de un determinado valor de pH). Los gránulos esféricos resultantes se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de liberación controlada de 1180<sup>µ</sup>m-1700<sup>µ</sup>m. Luego los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

Composición en 207,52 mg de los gránulos de liberación controlada

	gránulos del Ejemplo 31	196,88 mg
	copolímero de ácido metacrílico S	6,65 mg
	talco	3,32 mg
5	citrato de trietilo	0,67 mg
	<hr/>	<hr/>
	total	207,52 mg

**Ejemplo 39**

10 Se mezclaron 28 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 29 y 103,8 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 37 y se añadieron allí 43,9 mg de óxido de polietileno (marca: Polyox WSR Coagulant, producido por Dow Chemical Co., Ltd.) para obtener una mezcla. Se rellenó una cápsula #1 con la mezcla resultante para obtener una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 40**

15 Se mezclaron 28 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 29 y 103,8 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 38, y se añadieron allí 43,9 mg de óxido de polietileno (marca: Polyox WSR Coagulant, producido por Dow Chemical Co., Ltd.) para obtener una mezcla. Se rellenó una cápsula #1 con la mezcla resultante para obtener una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 41**

20 Se mezclaron 56 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 29 y 207,5 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 37, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #2 para dar una cápsula (correspondiente a 60 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 42**

Se mezclaron 84 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 29 y 311,3 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 37, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #1 para dar una cápsula (correspondiente a 90 mg del Compuesto A).

25 **Ejemplo 43**

Se mezclaron 42 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 29 y 155,6 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 37, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #3 para dar una cápsula (correspondiente a 45 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 44**

30 Se mezclaron bien 300 g del Compuesto A, 105 g de carbonato de magnesio, 195 g de sacarosa purificada y 75 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución para obtener un polvo para la capa de ingrediente activo. Se mezclaron bien 75 g de sacarosa purificada, 48,8 g de óxido de titanio y 18,8 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución para obtener un polvo para la capa intermedia. Se cargaron 375 g de gránulos esféricos de sacarosa y almidón (marca: Nonpareil-101, producidos por Freund Industrial Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluido centrífugo (CF-360, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) y las esferas de sacarosa y almidón se recubrieron con el polvo precedentemente mencionado para la capa de ingrediente activo mientras se pulverizaba una disolución de hidroxipropilcelulosa (2% p/p), produciendo así gránulos esféricos. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío y se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m.

35



Composición en 158,07 mg de los gránulos

esferas de sacarosa y almidón 56,25 mg

hidroxipropilcelulosa 0,57 mg

polvo para la capa de ingrediente activo

5 Compuesto A 45,00 mg

carbonato de magnesio 15,75 mg

sacarosa purificada 29,25 mg

hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 11,25 mg

---

total 158,07 mg

10 **Ejemplo 45**

Los gránulos obtenidos en el Ejemplo 44 se recubrieron con una disolución de recubrimiento para la capa intermedia usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) y se secaron intactos para dar gránulos que tienen la siguiente composición. La disolución de recubrimiento se produjo disolviendo 20,9 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 en 361,55 g de agua purificada y luego dispersando 8,03 g de óxido de titanio y 12,05 g de talco en la disolución obtenida. La operación de recubrimiento se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 62°C, velocidad de revoluciones del rotor: 200 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,0 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup>. Los gránulos esféricos resultantes se secaron a 40°C durante 16 h a vacío y se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m.

20 Composición en 188,07 mg de los gránulos recubiertos con una capa intermedia

gránulos del Ejemplo 44 158,07 mg

hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15,00 mg

talco 9,00 mg

óxido de titanio 6,00 mg

---

25 total 188,07 mg

**Ejemplo 46**

Se disolvieron 36 g de copolímero de ácido metacrílico S, 12 g de copolímero de ácido metacrílico L y 48 g de citrato de trietilo en una disolución mixta de agua purificada (69,12 g) y etanol absoluto (622,08 g), y se dispersaron 24 g de talco en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento. Se recubrieron 100 g de los gránulos obtenidos en el Ejemplo 45 con la disolución de recubrimiento anteriormente mencionada usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 30°C, velocidad de revoluciones del rotor: 100 rpm, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 3,0 g/min y presión de aire de pulverización: 1,0 kg/cm<sup>2</sup> para dar gránulos de liberación controlada que tienen la siguiente composición que está recubierta con una capa de recubrimiento de control de la liberación que es soluble dependiente del pH (liberación de un ingrediente activo bajo las circunstancias de más de un determinado valor de pH). Los gránulos esféricos resultantes se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de liberación controlada de 1180<sup>μ</sup>m-1700<sup>μ</sup>m. Luego los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío.

Composición en 278,35 mg de los gránulos de liberación controlada

	gránulos del Ejemplo 45	188,07 mg
	copolímero de ácido metacrílico S	42,32 mg
	copolímero de ácido metacrílico L	14,11 mg
5	talco	28,21 mg
	citrate de trietilo	5,64 mg
<hr/>		
	total	278,35 mg

**Ejemplo 47**

10 Se mezclaron 35,5 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 8 y 139,2 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 46 y se añadieron allí 58,2 mg de óxido de polietileno (marca: Polyox WSR Coagulant, producido por Dow Chemical Co., Ltd.) para obtener una mezcla. Se rellenó una cápsula #1 con la mezcla resultante para obtener una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 48**

15 Se mezclaron 71 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 8 y 278,35 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 46, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #1 para dar una cápsula (correspondiente a 60 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 49**

20 Se mezclaron 106,5 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 8 y 417,5 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 46, y la mezcla resultante se rellenó en dos cápsulas #2 para dar una cápsula (correspondiente a 90 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 50**

Se mezclaron 53,3 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 8 y 208,8 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 46, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #2 para dar una cápsula (correspondiente a 45 mg del Compuesto A).

25 **Ejemplo 51**

30 Se mezclaron bien 824,4 g del Compuesto A, 303,2 g de carbonato de magnesio, 1062 g de sacarosa purificada y 228,2 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución para obtener un polvo para la capa de ingrediente activo. Se cargaron 722,4 g de esferas de sacarosa y almidón (marca: Nonpareil-101, producidas por Freund Industrial Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluido centrífugo (CF-360, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) y las esferas de sacarosa y almidón se recubrieron con el polvo mencionado para la capa de ingrediente activo mientras se pulverizaba una disolución de hidroxipropilcelulosa (2% p/p), produciendo así gránulos esféricos. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío y se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m.

Composición en 6,67 mg de los gránulos

35	esferas de sacarosa y almidón	20,64 mg
	hidroxipropilcelulosa	0,24 mg
	polvo para la capa de ingrediente activo	
	Compuesto A	22,50 mg
	carbonato de magnesio	8,25 mg
40	sacarosa purificada	28,83 mg
	hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	6,21 mg
<hr/>		
	total	86,67 mg

**Ejemplo 52**

Los gránulos obtenidos en el Ejemplo 51 se recubrieron con una disolución de recubrimiento para la capa intermedia usando una máquina de recubrimiento de lecho fluidizado y lecho fluido (MP-10, fabricada por Powrex Co., Ltd.) y se secaron intactos para dar gránulos que tienen la siguiente composición. La disolución de recubrimiento para la capa intermedia se produjo disolviendo 270,0 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 en 4874 g de agua purificada y luego dispersando 163,5 g de óxido de titanio y 108 g de talco en la disolución obtenida. La operación de recubrimiento se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 67°C, volumen de aire entrante: 1,5 m<sup>3</sup>/min, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 12,0 g/min, presión de aire de pulverización: 0,28 MPa y volumen de aire de pulverización: 90 NI/h. Los gránulos esféricos resultantes se secaron a 40°C durante 16 h a vacío y se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m.

Composición en 97,50 mg de los gránulos recubiertos con una capa intermedia

gránulos del Ejemplo 51	86,67 mg
hidroxipropilmetilcelulosa 2910	5,40 mg
talco	2,16 mg
15 óxido de titanio	3,27 mg
total	97,50 mg

**Ejemplo 53**

Se disolvieron 57,60 g de Macrogol 6000 y 26,40 g de Polysorbate 80 en 2724 g de agua purificada, y se dispersaron 174 g de talco, 57,6 g de óxido de titanio y 19323 g de copolímero de ácido metacrílico LD (579,6 g como contenido sólido) en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento entérico. Los gránulos obtenidos en el Ejemplo 52 se recubrieron con la disolución de recubrimiento entérico usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (MP-10, fabricado por Powrex Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 65°C, volumen de aire entrante: 1,5 m<sup>3</sup>/min, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 15,0 g/min y presión de aire de pulverización: 0,30 MPa, y volumen de aire de pulverización: 90 NI/h. Los gránulos resultantes se secaron tal como estaban y se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de recubrimiento entérico de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m que tienen la siguiente composición. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío, y a 1918 g de los gránulos se les añadieron 0,96 g de talco y 0,96 g de aerosil para dar gránulos de recubrimiento entérico.

Composición en 120,0 mg de los gránulos de recubrimiento entérico

30 gránulos del Ejemplo 52	97,5 mg
copolímero de ácido metacrílico LD	48,3 mg (14,4 9 mg como contenido sólido)
talco	4,35 mg
Macrogol 6000	1,44 mg
óxido de titanio	1,44 mg
35 Polysorbate 80	0,66 mg
talco	0,06 mg
aerosil	0,06 mg
total	120,0 mg

**Ejemplo 54**

Se mezclaron bien 1131 g del Compuesto A, 303,2 g de carbonato de magnesio, 750,1 g de sacarosa purificada y 226,8 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución para obtener un polvo para la capa de ingrediente activo. Se cargaron 720,0 g de esferas de sacarosa y almidón (marca: Nonpareil-101, producidas por Freund Industrial Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluido centrífugo (CF-360, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) y las esferas de sacarosa y almidón se recubrieron con el polvo anteriormente mencionado para la capa de ingrediente activo mientras se pulverizaba una disolución de hidroxipropilcelulosa (2% p/p), produciendo de este modo gránulos

esféricos. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío y se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m.

Composición en 189,0 mg de los gránulos

	esferas de sacarosa y almidón	45,0 mg
5	hidroxipropilcelulosa	0,54 mg
	polvo para la capa de ingrediente activo	
	Compuesto A	67,5 mg
	carbonato de magnesio	18,0 mg
	sacarosa purificada	44,46 mg
10	hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	13,5 mg
	total	189,0 mg

### Ejemplo 55

Los gránulos obtenidos en el Ejemplo 54 se recubrieron con una disolución de recubrimiento para la capa intermedia usando una máquina de recubrimiento de lecho fluidizado y lecho fluido (MP-10, fabricada por Powrex Co., Ltd.), y se secaron intactos para dar gránulos que tienen la siguiente composición. La disolución de recubrimiento para la capa intermedia se produjo disolviendo 236,4 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 en 4255 g de agua purificada y luego dispersando 141,6 g de óxido de titanio y 94,8 g de talco en la disolución obtenida. La operación de recubrimiento se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 65°C, volumen de aire entrante: 1,5 m<sup>3</sup>/min, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 12,0 g/min., presión de aire de pulverización: 0,26 MPa y volumen de aire de pulverización: 90 NI/h. Los gránulos esféricos resultantes se secaron a 40°C durante 16 h a vacío y se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de 710<sup>μ</sup>m-1400<sup>μ</sup>m.

Composición en 212,64 mg de los gránulos recubiertos con una capa intermedia

	gránulos del Ejemplo 54	189,0 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa 2910	11,82 mg
25	talco	4,74 mg
	óxido de titanio	7,08 mg
	total	212,64 mg

### Ejemplo 56

Se disolvieron 382,8 g de copolímero de ácido metacrílico S, 127,7 g de copolímero de ácido metacrílico L, 50,88 g de citrato de trietilo en una disolución mixta de agua purificada (734,8 g) y etanol absoluto (6614 g), y se dispersaron 255,1 g de talco en la disolución resultante para obtener una disolución de recubrimiento. Los gránulos obtenidos en el Ejemplo 55 se recubrieron con la disolución de recubrimiento anteriormente mencionada usando un granulador de lecho fluidizado de agitación (MP-10, fabricado por Powrex Co., Ltd.) bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire entrante: 65°C, volumen de aire entrante: 1,5 m<sup>3</sup>/min, índice de pulverización de la disolución de recubrimiento: 15,0 g/min, presión de aire de pulverización: 0,30 MPa y volumen de aire de pulverización: 90 NI/h para dar gránulos de liberación controlada que tienen la siguiente composición que está recubierta con una capa de recubrimiento de control de la liberación que es soluble dependiente del pH (liberación de un ingrediente activo bajo las circunstancias de más de un determinado valor de pH). Los gránulos esféricos resultantes se pasaron por un tamiz redondo para dar gránulos de liberación controlada de 1180<sup>μ</sup>m-1700<sup>μ</sup>m. Luego los gránulos esféricos obtenidos se secaron a 40°C durante 16 h a vacío, y a 1101 g de los gránulos se le añadieron 0,525 g de talco y 0,525 g de aerosil para dar gránulos de recubrimiento entérico.

Composición en 315,0 mg de los gránulos de liberación controlada

	gránulos del Ejemplo 55	212,64 mg
	copolímero de ácido metacrílico S	47,85 mg
	copolímero de ácido metacrílico L	15,96 mg
5	talco	31,89 mg
	citrate de trietilo	6,36 mg
	talco	0,15 mg
	aerosil	0,15 mg
<hr/>		
	total	315,0 mg

10 **Ejemplo 57**

Se mezclaron 120 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 315 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #1 para dar una cápsula (correspondiente a 90 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 58**

15 Se mezclaron 80 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 210 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #2 para dar una cápsula (correspondiente a 60 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 59**

20 Se mezclaron 40 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 105 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #3 para dar una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 60**

25 Se mezclaron 240 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 210 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #1 para dar una cápsula (correspondiente a 90 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 61**

Se mezclaron 160 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 280 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #1 para dar una cápsula (correspondiente a 90 mg del Compuesto A).

30 **Ejemplo 62**

Se mezclaron 192 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 252 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #1 para dar una cápsula (correspondiente a 90 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 63**

35 Se mezclaron 160 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 210 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #1 para dar una cápsula (correspondiente a 75 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 64**

40 Se mezclaron 100 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 262,5 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #1 para dar una cápsula (correspondiente a 75 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 65**

Se mezclaron 133,3 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 233,3 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #1 para dar una cápsula (correspondiente a 75 mg del Compuesto A).

5 **Ejemplo 66**

Se mezclaron 200 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 175 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #1 para dar una cápsula (correspondiente a 75 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 67**

10 Se mezclaron 106,7 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 186,7 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #2 para dar una cápsula (correspondiente a 60 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 68**

15 Se mezclaron 128 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 168 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #2 para dar una cápsula (correspondiente a 60 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 69**

20 Se mezclaron 160 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 140 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #2 para dar una cápsula (correspondiente a 60 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 70**

Se mezclaron 60 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 157,5 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #2 para dar una cápsula (correspondiente a 45 mg del Compuesto A).

25 **Ejemplo 71**

Se mezclaron 120 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 105 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #2 para dar una cápsula (correspondiente a 45 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 72**

30 Se mezclaron 80 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 140 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #2 para dar una cápsula (correspondiente a 45 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 73**

35 Se mezclaron 96 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 126 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #2 para dar una cápsula (correspondiente a 45 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 74**

40 Se mezclaron 53,3 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 93,3 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #3 para dar una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 75**

Se mezclaron 64 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 84 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #3 para dar una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

**Ejemplo 76**

Se mezclaron 80 mg de los gránulos de recubrimiento entérico obtenidos en el Ejemplo 53 y 70 mg de los gránulos de liberación controlada obtenidos en el Ejemplo 56, y la mezcla resultante se rellenó en una cápsula #3 para dar una cápsula (correspondiente a 30 mg del Compuesto A).

5 **Aplicabilidad industrial**

Ya que la preparación de liberación controlada de la presente invención puede extender el nivel terapéutico eficaz controlando la liberación de ingrediente activo durante un largo tiempo, puede proveer la eficacia del tratamiento con una baja dosis y la reducción de los efectos colaterales causados por el aumento del nivel en la sangre, como también la reducción de los tiempos de administración.

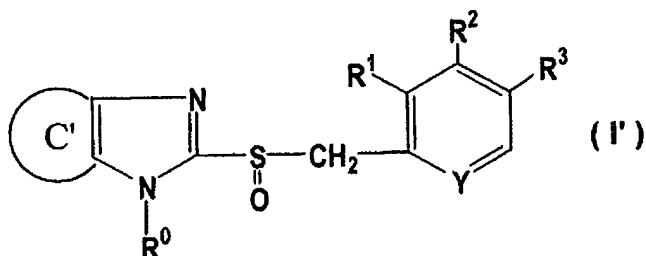
10

## REIVINDICACIONES

1. Una cápsula que comprende

(i) un comprimido, gránulo o gránulo fino en el que la liberación de ingrediente activo es controlada, donde dicho comprimido, gránulo o gránulo fino comprende

5 una partícula del núcleo que contiene un compuesto de imidazol representado por la fórmula (I):



en la que el anillo C' es (1) un anillo benceno que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o un grupo carbamoilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o grupo carbamoilo; un grupo arilo C<sub>6-14</sub>; un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>; un grupo carboxi; un grupo acilo seleccionado entre formilo, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, N,N-dialquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-7</sub> y alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>; un grupo aciloxi seleccionado entre el grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxicarboniloxi C<sub>1-6</sub>, grupo carbamoiloxi, grupo alquilcarbamoiloxi C<sub>1-6</sub>, grupo alquilsulfiniloxi C<sub>1-7</sub> y grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1-7</sub>; y un grupo heterocíclico seleccionado entre grupo 2- o 3-tienilo, grupo 2-, 3- o 4-piridilo, grupo 2- o 3-furilo, grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo, grupo 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, grupo 1-, 3-, 4- o 5-isoquinolilo y grupo 1-, 2- o 3-indolilo, o (2) un anillo piridina que opcionalmente tiene 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo nitro; un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o un grupo carbamoilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o grupo carbamoilo; un grupo arilo C<sub>6-14</sub>; un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>; un grupo carboxi; un grupo acilo seleccionado entre formilo, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, N,N-dialquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-7</sub> y alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>; un grupo aciloxi seleccionado entre un grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxicarboniloxi C<sub>1-6</sub>, grupo carbamoiloxi, grupo alquilcarbamoiloxi C<sub>1-6</sub>, grupo alquilsulfiniloxi C<sub>1-7</sub> y grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1-7</sub>; y un grupo heterocíclico seleccionado entre un grupo 2- o 3-tienilo, grupo 2-, 3- o 4-piridilo, grupo 2- o 3-furilo, grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo, grupo 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, grupo 1-, 3-, 4- o 5-isoquinolilo y grupo 1-, 2- o 3-indolilo,

R<sup>0</sup> es un átomo de hidrógeno; un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o un grupo carbamoilo; grupo acilo seleccionado entre formilo, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, N,N-di-alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-7</sub> y alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>; o grupo aciloxi seleccionado entre grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxicarboniloxi C<sub>1-6</sub>, grupo carbamoiloxi, grupo C<sub>1-6</sub> alquilcarbamoiloxi, grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1-7</sub> y grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1-7</sub>,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o un grupo carbamoilo; un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o grupo carbamoilo; o un grupo amino, un grupo monoalquilamino C<sub>1-6</sub>, un grupo monoarilamino C<sub>6-14</sub>, un grupo di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, o un grupo di-arilamino C<sub>6-14</sub>, y

Y representa un átomo de nitrógeno o CH; o su sal o su isómero ópticamente activo como ingrediente activo, y

una capa de recubrimiento de control de la liberación soluble dependiente del pH que comprende una mezcla de dos o más clases de sustancias poliméricas que tienen distintas propiedades de liberación seleccionadas del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, celulosa acetato ftalato, carboximetilcelulosa, copolímero de metilmetacrilato-ácido metacrílico, copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metilacrilato-metilmetacrilato, hidroxipropilcelulosa acetato succinato, polivinilacetato ftalato y goma laca; siendo dicha sustancia polimérica soluble en el intervalo de pH de 6,0 a 7,5, y



- (ii) un comprimido, gránulo o gránulo fino que comprende una partícula del núcleo que contiene el ingrediente activo y un recubrimiento entérico que es capaz de disolverse, liberando así el ingrediente activo en el intervalo de pH de no menos de 5,0, no más de 6,0.
- 5 2. La cápsula según la reivindicación 1, en la que la capa de recubrimiento de control de la liberación soluble dependiente del pH está formada en una capa intermedia que está formada en la partícula del núcleo que contiene el ingrediente activo.
3. La cápsula según la reivindicación 1 o 2, en la que el ingrediente activo es lansoprazol.
4. La cápsula según la reivindicación 1 o 2, en la que el ingrediente activo es un isómero R ópticamente activo de lansoprazol.
- 10 5. La cápsula según la reivindicación 1 o 2, en la que el ingrediente activo es un isómero S ópticamente activo de lansoprazol.
6. La cápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la partícula del núcleo que contiene el ingrediente activo contiene una sal inorgánica básica como estabilizador.
- 15 7. La cápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la capa de recubrimiento de control de la liberación soluble dependiente del pH del comprimido, gránulo o gránulo fino en el que se controla la liberación del ingrediente activo es una capa soluble en el intervalo de pH de no menos de 6,5, no más de 7,0.
8. La cápsula según la reivindicación 7, en la que la capa de recubrimiento de control de la liberación soluble dependiente del pH contiene una mezcla de dos o más clases de copolímeros de metilmetacrilato-ácido metacrílico que tienen distintas propiedades de liberación.
- 20 9. La cápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que además contiene un polímero formador de gel.