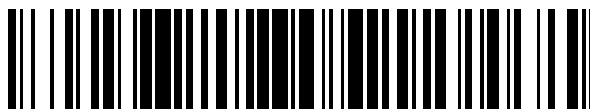


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 876**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2013** **PCT/IN2013/000699**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014** **WO14080422**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2013** **E 13856315 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017** **EP 2922839**

54 Título: **Derivados de piridona como inhibidores de la secreción de ácido y proceso para la preparación de los mismos**

30 Prioridad:

26.11.2012 IN 3360MU2012

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

26.03.2018

73 Titular/es:

EMCURE PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
Emcure House T-184 M.I.D.C. Bhosari
Pune, Maharashtra 411026, IN

72 Inventor/es:

GURJAR, MUKUND KESHAV;
MAIKAP, GOLAKCHANDRA SUDARSHAN;
TRIPATHY, NARENDRA KUMAR;
MAHALE, RAJENDRA DAGESING;
KHALADKAR, TUSHAR PANDURANG;
CHAUDHARI, ASHOK TUKARAM;
PAWAR, SANJAY SHANKAR;
KALHAPURE, VIJAY KESHAV y
MEHTA, SAMIT SATISH

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 660 876 T3

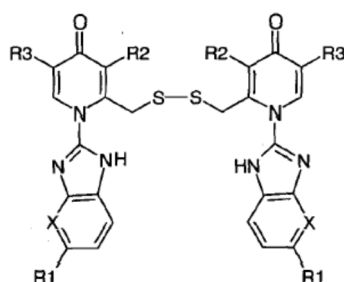
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de piridona como inhibidores de la secreción de ácido y proceso para la preparación de los mismos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados disulfuro de piridona estables de fórmula general (I), su preparación y uso para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el estómago y el intestino



Derivados disulfuro de piridona (I)

En donde R_1 , R_2 y R_3 son alquilo, alcoxi, halógeno, alcoxi halogenado, alquilo halogenado, hidrógeno y podrían ser iguales o diferentes y X es CH o N.

R_1 es metilo, metoxi, flúor, trifluorometilo, difluorometoxi e hidrógeno,

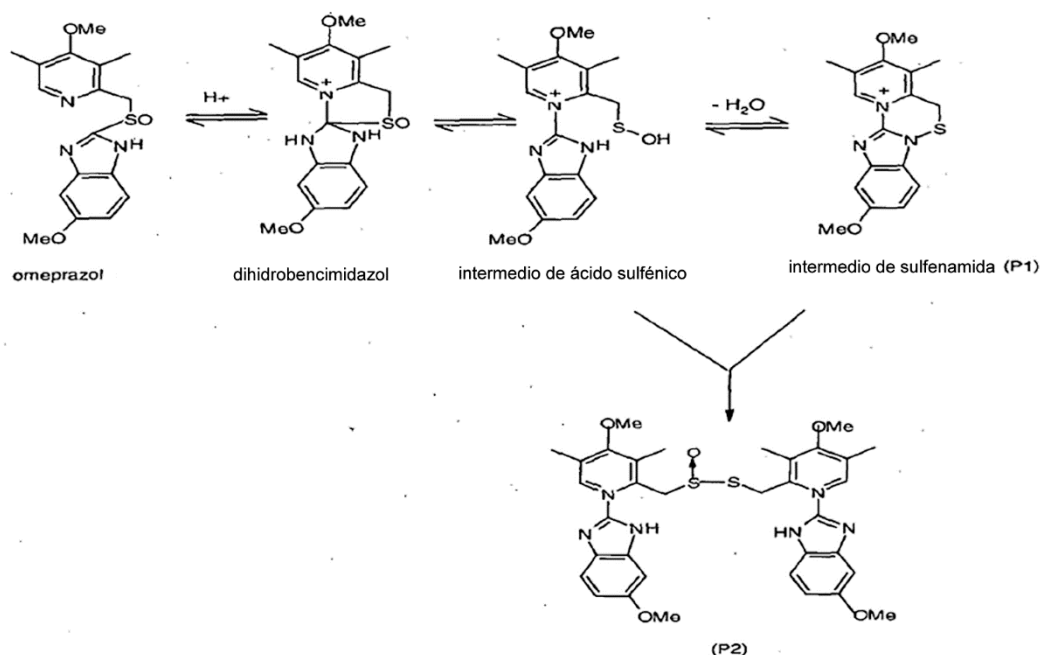
R_2 es metilo, metoxi e hidrógeno, R_3 es metilo e hidrógeno.

Antecedentes de la invención

Los trastornos gastrointestinales, tal como úlceras pépticas, reflujo gastroesofágico y acidez de estómago que surgen de la secreción excesiva de fluidos gástricos ácidos están entre las enfermedades más ampliamente encontradas en la edad moderna. Estas enfermedades, si no se controlan, tienen una tendencia a agravarse y finalmente producen cáncer gástrico. El tratamiento inicial para este indicio implicaba el uso de antagonistas del receptor de histamina H_2 tal como cimetidina como inhibidores de secreción de ácido, que después fue seguido por la introducción de los inhibidores de la bomba de protones (PPI), colectivamente conocidos como los prazoles.

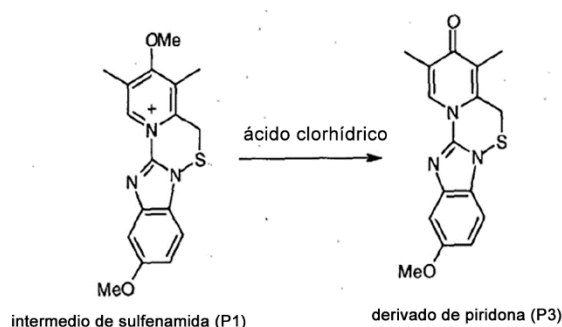
La gran mayoría de los inhibidores de la bomba de protones que pertenecen al grupo prazol de compuestos son derivados de bencimidazol que comprenden dos fracciones heterocíclicas, imidazol y piridina que están unidas a través de un grupo metilensulfínico $[-CH_2S(O)-]$. El modo de acción implica la inhibición de secreción ácida gástrica en la luz del estómago por bloqueo de la enzima $(H^+/K^+)ATPasa$ de la célula parietal, que es responsable para la producción de ácido gástrico y está localizada en las membranas secretoras de las células parietales. Por cierto, el grupo prazol de compuestos son por ellos mismos inhibidores no activos de esta enzima, pero se transforman en los compartimentos ácidos de las células parietales a los inhibidores activos.

Portugaliae Electrochimica Acta (2008), 433-448 divulga que, en el caso de omeprazol, el fármaco inactivo se convierte a su forma activa por un mecanismo probable que implica la protonación y eliminación de una molécula de agua para formar un intermedio de sulfenamida de fórmula (P1). Este intermedio reacciona reversiblemente con el ácido sulfénico del que se ha generado y produce la molécula (P2), que posee un enlace disulfuro entre los fragmentos bencimidazo piridina (Esquema 1)



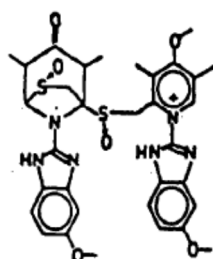
Esquema 1: Mecanismo para la formación del intermedio de sulfenamida y el disulfuro

El intermedio (P1), como se discute en Acta Chemica Scandinavica (1989), 43, 536-548, también experimenta corte de aril oxígeno con el tratamiento con ácido clorhídrico para proporcionar un derivado de piridona (P3) (Esquema 2).



Esquema 2: Reacción de sulfenamida (P1) a derivado de piridona (P3)

El derivado de piridona (P3) se convierte adicionalmente al compuesto (P4), similar al compuesto disulfuro (P2). En el presente documento, es pertinente advertir que se sabe que el derivado de piridona (P3) es un intermedio inestable en las reacciones de prazoles que se producen en el medio ácido y se convierte fácilmente al derivado disulfóxido (P4).



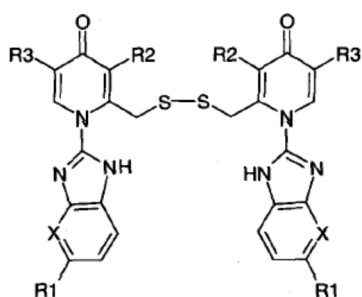
Derivado disulfóxido (P4)

También se ha descrito que las sulfenamidas caracterizadas por estructuras similares al compuesto (P1) son difíciles de aislar y habitualmente se aíslan como sales de adición ácidas. El documento US 4.636.499 divulga métodos para la preparación de las sulfenamidas que se pueden emplear para proporcionar efectos citoprotectores

gastrointestinales durante el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales en mamíferos. El proceso comprende tratamiento del respectivo prazol que tiene un grupo funcional sulfóxido con ácidos prohibitivamente caros como HPF_6 , HBF_4 o HAuCl_4 . Por tanto, la sulfenamida resultante está en forma de una sal de adición ácida con los dichos ácidos, que desafortunadamente no se puede administrar como tal y necesita ser convertida a su base libre seguido por tratamiento opcional con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Los documentos US 4.769.456 y US 5.162.317 también divulgan métodos para preparar sulfenamidas, que aparentemente debido a la dificultad en el aislamiento del producto se aíslan como sus sales con ácidos costosos como ácido fluorobórico, ácido tetrafluorobórico o ácido hexafluorofosfórico y no son adecuadas para uso terapéutico. El documento WO2009/086731 divulga compuestos de bencimidazol que tienen actividad como inhibidores de secreción ácida gástrica.

Los presentes inventores, al tiempo que llevaban a cabo investigación para identificar compuestos que son ellos mismos inhibidores activos de secreción ácida gástrica en el estómago, por casualidad, tuvieron éxito en aislar compuestos de fórmula (I) en una forma estable. Se encontró que estos compuestos muestran acción terapéutica instantánea contra trastornos gastrointestinales, sin convertirse adicionalmente en otra forma activa.



Derivados disulfuro de piridona (I)

en donde R_1 , R_2 y R_3 son independientemente alquilo, alcoxi, halógeno, alcoxi halogenado, alquilo halogenado, hidrógeno y podrían ser iguales o diferentes y X es CH o N, R_1 es metilo, metoxi, flúor, trifluorometilo, difluorometoxi e hidrógeno, R_2 es metilo, metoxi e hidrógeno, R_3 es metilo e hidrógeno.

Después de un extenso estudio de los artículos de la bibliografía con relación a los compuestos activos para actividad inhibidora de secreción gastrointestinal de prazoles, se encontró que los compuestos de la invención que tienen la fórmula (I) eran novedosos. Anteriormente, no fue posible sintetizar o aislar estos compuestos debido a su naturaleza inestable. Además, también se encontró que los compuestos inventados que tienen la fracción piridona y el enlace disulfuro eran diferentes de compuestos disulfuro similares (compuesto P2) divulgados en International Journal of Pharmaceutics (2006), 323, p.110-116. Otro hallazgo notable sobre los compuestos de fórmula (I) era que se encontró que eran al menos seis veces más potentes que los compuestos prazol. Esto disminuiría significativamente la dosis del principio activo y también minimizaría cualquier efecto secundario adverso que se asocia con dosis mayores comparado con compuestos del estado de la técnica que tienen acción terapéutica similar. Los compuestos de la invención representada se prepararon y aislaron como sólidos, cristalinos o amorfos estables, dependiendo de la estructura del compuesto y el método empleado para su aislamiento.

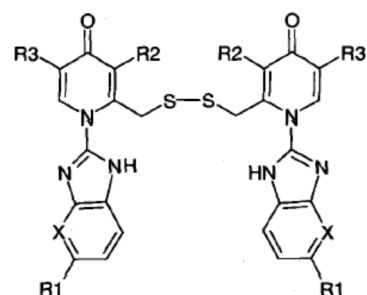
Objeto de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos disulfuro de piridona cristalinos o amorfos, estables de fórmula (I) y sus estereoisómeros útiles como inhibidores de la bomba de protones para mostrar actividad inhibidora de secreción ácida gástrica.

Un objeto adicional de la invención es obtener derivados disulfuro de piridona de fórmula (I) que tienen la pureza deseada y con impurezas asociadas conforme a límites reguladores.

Compendio de la invención

Un aspecto de la presente invención es proporcionar compuestos disulfuro de piridona estables de fórmula (I).



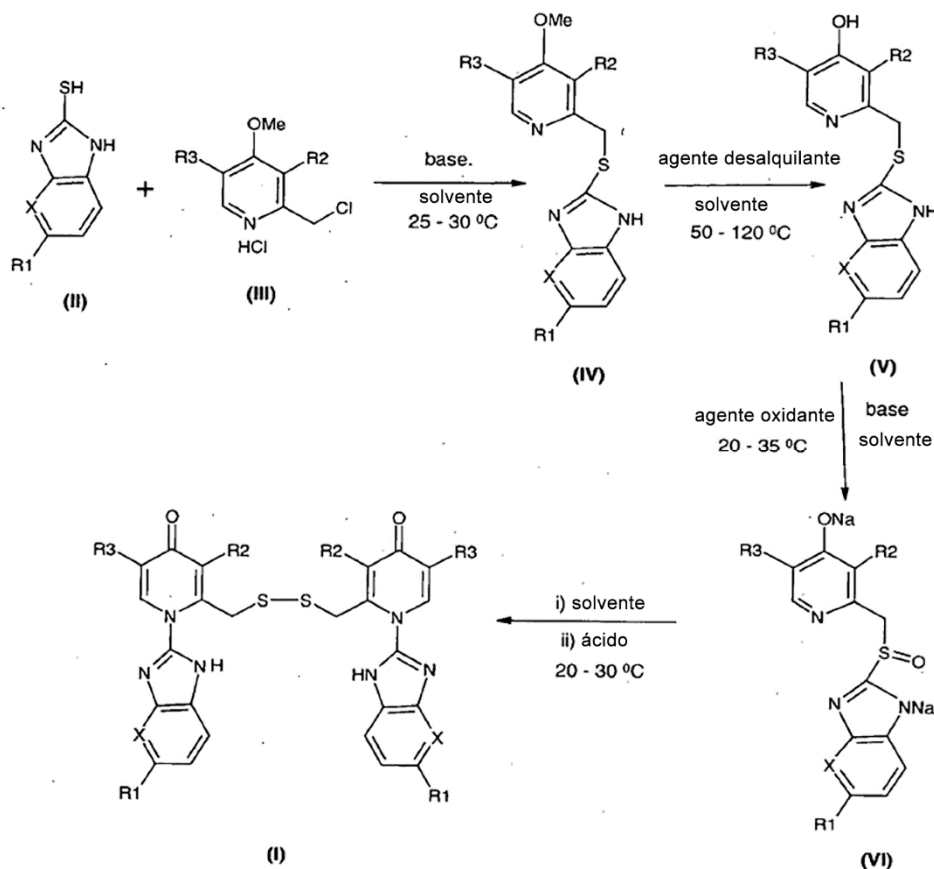
Derivados disulfuro de piridona (I)

en donde R_1 , R_2 y R_3 son independientemente alquilo, alcoxi, halógeno, alcoxi halogenado, alquilo halogenado, hidrógeno y podrían ser iguales o diferentes y X es CH o N, R_1 es metilo, metoxi, flúor, trifluorometilo, difluorometoxi e hidrógeno, R_2 es metilo, metoxi e hidrógeno, R_3 es metilo e hidrógeno.

Aún otro aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de derivados disulfuro de piridona estables de fórmula (I) que comprende el tratamiento del compuesto (IV) con un agente desalquilante para dar el compuesto de fórmula (V) seguido por oxidación para dar el compuesto de fórmula (VI) y tratamiento adicional con un ácido en presencia de un solvente en el intervalo de pH de 4,5 a 8,5 para proporcionar un compuesto de fórmula (I) conforme a especificaciones reguladoras.

Descripción detallada de la invención

En una forma de realización, la presente invención proporciona derivados disulfuro de piridona novedosos de fórmula (I), un proceso para su preparación y el aislamiento de compuestos estables de fórmula (I) en el intervalo de pH de 4,5 a 8,5. La invención también incluye la preparación de isómeros estereoisoméricos de derivados disulfuro de piridona estables.



Esquema 3: Método representado en la presente invención para la preparación de derivados disulfuro de piridona de fórmula (I)

El significado del término 'estable' usado en el presente documento indica que el compuesto de fórmula (I) se obtiene en una forma estable, cristalina o amorfa, no fácilmente propensa a la degradación durante el almacenamiento.

En aún otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación y aislamiento de derivados disulfuro de piridona novedosos de fórmula (I), que comprende las siguientes etapas.

La etapa 1 implicaba la reacción de bencimidazo-2-tiol sustituido o imidazo-piridina-2-tiol sustituido (compuesto II) con derivado 2-clorometil-4-metoxi-piridina sustituido (compuesto III) en presencia de una base y un solvente para dar metoxi-2-piridinil-metilsulfidil bencimidazol sustituido o el correspondiente derivado imidazo-piridina (compuesto IV).

La base se seleccionó del grupo que comprende hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario, etc. El solvente se seleccionó del grupo que comprende agua, metanol, etanol, isopropanol, butanol, etc., y mezclas de los mismos. La reacción se llevó a cabo a 20-40°C. Después de completar la reacción, seguido por TLC, la mezcla se filtró para dar el respectivo derivado metoxi-2-piridinil-metilsulfidil bencimidazol sustituido o derivado imidazo-piridina (compuesto IV) que tiene la pureza deseada.

La etapa 2 implicaba la desalquilación regioselectiva de metoxi-2-piridinil-metilsulfidil bencimidazol sustituido o derivado imidazo-piridina (compuesto IV) en presencia de un agente desalquilante y un solvente para dar el compuesto de fórmula (V).

Se usaron varios agentes desalquilantes tal como sulfuro de sodio, ácido bromhídrico, cloruro de aluminio, etc. En el caso de sulfuro de sodio, la reacción se llevó a cabo en el intervalo de temperatura de 80 a 110°C, en presencia de un solvente. El solvente se seleccionó del grupo que comprende nitrilos, alcoholes, solventes apróticos polares tal como N-metil pirrolidona, dimetilformamida, dimetilacetamida, agua o mezclas de los mismos.

Después de terminar la reacción, basado en TLC, la masa de reacción se enfrió y neutralizó con un ácido tal como ácido acético. La filtración y secado del sólido obtenido dio el respectivo hidroxi-2-piridinil-metilsulfidil-benzimidazol sustituido o derivado imidazo-piridina (compuesto V) que tiene la pureza deseada.

Alternativamente, la desalquilación también se llevó a cabo empleando ácido bromhídrico acuoso o usando haluros ácidos de Lewis tal como cloruro de aluminio, cloruro de cinc, opcionalmente en presencia de decanotiol. La reacción se llevó a cabo a una temperatura que variaba desde 50-110°C, dependiendo del tipo de reactivo desalquilante usado.

Después de completar la reacción, seguida por TLC, el producto se aisló concentrando la mezcla y añadiendo agua seguido por la adición de un solvente orgánico como metanol a la fase acuosa a aproximadamente pH neutro para obtener el producto deseado de fórmula (V).

La etapa 3 comprendía el tratamiento del hidroxi-2-piridinil-metilsulfidil-benzimidazol sustituido o derivado imidazo-piridina (compuesto V) con un agente oxidante para dar el compuesto (VI). Esta etapa implicaba el tratamiento del compuesto de fórmula (V) con un agente oxidante tal como (10)-canforsulfonil oxaciridina (CSO) y sus estereoisómeros o un hipoclorito de metal alcalino para proporcionar el derivado sulfóxido de fórmula (VI). El derivado sulfuro (V) se trató con el agente oxidante a 20-35°C en presencia de una base y un solvente orgánico como isopropanol. La base se seleccionó de bases inorgánicas u orgánicas. La base inorgánica se seleccionó del grupo que comprendía hidróxidos, carbonato y bicarbonatos de metal alcalino, etc. mientras que la base orgánica se seleccionó de DBU, trietilamina, diisopropiletilamina, etc. El solvente se seleccionó del grupo que comprendía alcoholes tal como alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, etc. o mezclas de los mismos.

Después de completar la reacción, seguido por TLC, la masa de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado (VI) que se trató opcionalmente con solventes orgánicos tales como metanol, éter de metilo y butilo terciario, tolueno, etc., o se usó como tal para reacción adicional.

Cuando la oxidación se llevó a cabo usando hipoclorito, el compuesto (V) se añadió a una mezcla de hidróxido de sodio, agua y metanol, seguido por la adición de solución de hipoclorito de sodio y la reacción se llevó a cabo a 20-35°C. La reacción se siguió por TLC y después de su terminación, la masa de reacción se extrajo con un solvente orgánico y la fase orgánica se concentró después para dar el compuesto deseado (VI).

Alternativamente, después de completar la reacción, la masa se llevó adelante para la siguiente reacción. El pH de la masa de reacción se ajustó en el intervalo de 4,5 a 8,5 usando ácido y la masa se agitó a 20-35°C. Opcionalmente se añadió un solvente orgánico tal como metanol o acetato de etilo o mezcla de solventes durante la agitación y el sólido resultante se filtró después de completar la reacción seguido por TLC, para dar el compuesto de fórmula (I).

La etapa 4 comprendía el tratamiento del compuesto (VI) con un ácido en un solvente para obtener un pH entre 4,5 y 8,5, preferiblemente de 6,5 a 8, que después se agitó y filtró para obtener el compuesto deseado (I).

El solvente se seleccionó del grupo que comprendía agua y solventes orgánicos o mezclas de los mismos. El solvente orgánico se seleccionó del grupo que comprendía éteres, ésteres, alcoholes, cetonas, hidrocarburos e hidrocarburos halogenados. Los éteres se seleccionaron del grupo que comprendía éter dimetilico, dimetoxietano, metil-butil terciario éter, etc. Los solventes se seleccionaron del grupo que comprendía acetato de etilo, acetona, metanol, tolueno, xileno, diclorometano, etc. El ácido empleado se seleccionó de un ácido orgánico o mineral o una mezcla de los mismos. El ácido mineral se seleccionó del grupo que comprendía ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico. El ácido orgánico se seleccionó del grupo que comprendía ácido acético, ácido cítrico, ácido propiónico, ácido láctico, etc., pero preferiblemente ácido acético.

En esta etapa, el ácido se añadió lentamente con agitación a la mezcla de compuesto (VI) y solvente(s) a 20-35°C, hasta que se obtuvo el pH deseado. El intervalo de pH deseado varió para diferentes sustratos en la clase de compuesto (VI) y varió de 4,5 a 8,5, pero preferiblemente entre 6,5 y 8,0. Después de completar la reacción, el compuesto deseado de fórmula (I) se separó de la mezcla de reacción, se filtró y secó. Opcionalmente, el compuesto de fórmula (I) se sometió a procedimientos de purificación tal como cristalización, tratamiento con solvente, tratamiento con ácido, cromatografía en columna, etc., para obtener la pureza deseada. Los compuestos deseados se obtuvieron como sólidos cristalinos o amorfos, estables y se caracterizaron por ^1H RMN, ^{13}C RMN y MS.

Los diferentes compuestos obtenidos variando el sustituyente en la fórmula general (I) se proporcionan en las tablas 1A y 1B.

Tabla 1A: Derivados disulfuro de piridona de fórmula (I-A), $\text{X}=\text{CH}$

Nombre del compuesto	Sustituyentes		
	R_1	R_2	R_3
I-A-1	H	H	H
I-A-2	H	CH_3	CH_3
I-A-3	H	OCH_3	H
I-A-4	CH_3	CH_3	CH_3
I-A-5	CH_3	OCH_3	H
I-A-6	OCH_3	CH_3	CH_3
I-A-7	OCH_3	OCH_3	H
I-A-8	F	CH_3	CH_3
I-A-9	CF_3	OCH_3	H
I-A-10	OCHF_2	CH_3	CH_3
I-A-11	OCHF_2	OCH_3	H
I-A-12	H o CH_3	CH_3	CH_3
I-A-13	CH_3 o OCHF_2	CH_3	CH_3
I-A-14	H o OCHF_2	CH_3	CH_3

Tabla 1B: Derivados disulfuro de piridona de fórmula (I-B), $\text{X}=\text{N}$

Nombre del compuesto	Sustituyentes		
	R_1	R_2	R_3
I-B-1	H	CH_3	CH_3
I-B-2	OCH_3	OCH_3	H
I-B-3	OCH_3	CH_3	CH

Para uso clínico, los compuestos de la invención se utilizaron para formulaciones farmacéuticas para administración oral, rectal, parenteral u otros modos. La formulación farmacéutica contiene un compuesto de la invención en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable, que podría estar en forma de un diluyente sólido, semisólido o líquido, o una cápsula. Habitualmente la cantidad del compuesto activo está entre el 0,1 y el 95,0% en peso de la preparación. Cuando el compuesto de la presente invención se va a administrar como un agente terapéutico o preventivo para úlcera péptica, se puede administrar por vía oral (polvo, gránulo, cápsula, jarabe, etc.), por vía parenteral (supositorios, inyecciones), como preparaciones externas o como goteros intravenosos. Se puede administrar en una dosis de aproximadamente 0,01 a 200 mg/kg/día, preferiblemente de 0,05 a 50 mg/kg/día y aun preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg/día en de una a varias porciones. Para una preparación sólida para administración oral, el componente activo se mezcla con relleno y un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un colorante y/o un corrector, etc. La mezcla obtenida se formula después en comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos o cápsulas. Los ejemplos de rellenos incluyen lactosa, almidón de maíz, etc., mientras que los aglutinantes incluyen almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, etc. Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceites vegetales endurecidos. Los ejemplos del corrector

incluyen polvo de cacao, hierba menta, polvo aromático, aceite de menta, borneol y polvo de canela. En el caso de inyecciones, el componente activo se mezcla con varios aditivos tal como un modificador de pH, un tampón, un estabilizante o un agente solubilizante, si se requiere. Por tanto, se obtiene una inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa.

Los principios, formas de realización preferidas y modos de operación de la presente invención se han descrito en los ejemplos anteriores. La invención que se pretende proteger en el presente documento, sin embargo, no se debe interpretar limitada a las formas particulares divulgadas, ya que estas se deben considerar como ilustrativas más que restrictivas.

Ejemplos

Ejemplo 1 Preparación de (I-A-11) 1-(5-(difluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-((2-((1-(5-(difluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,4-dihidro-3-metoxi-4-oxopiridin-2-il)metil)disulfonil)metil)-3-metoxipiridin-(1H)-ona

1(i) Preparación de IV-A-11: Se añadió metanol (270 ml) a una solución de NaOH (41,5 g) en agua (180 ml) seguido por la adición de 5-difluorometoxi-2-mercapto-1H-bencimidazol (105,2 g). Una solución de clorhidrato de 2-clorometil-3,4-dimetoxi-piridina (100,3 g en agua (150 ml) se añadió gradualmente a la mezcla de reacción y se agitó a 25-30°C hasta la terminación de la reacción. Después de la terminación, seguido por TLC, la mezcla de reacción se filtró y el sólido obtenido se secó para dar el compuesto IV-A-11. Rendimiento: 140,6 g (83%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), ESI-MS: 368,9 (M+1).

1(ii) Preparación de V-A-11: La solución de compuesto IV-A-11 (50,7 g) y sulfuro de sodio (38,6 g, ensayo 55%) en N-metilpirrolidona (700 ml) se calentó de 90 a 100°C y se agitó a la misma temperatura. Después de completar la reacción, seguido por TLC, la masa de reacción se extinguió con agua y el pH se ajustó a 6,7 usando ácido acético acuoso (50%). La suspensión obtenida se filtró y el sólido se secó para obtener el compuesto V-A-11. Rendimiento: 29,5 g.

¹H RMN (400 MHz, DMSO d₆): δ 7,66 (br.s, 1H), 7,48 (br.s, 1H), 7,30 (br.s, 1H), 7,16 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 6,25 (br.s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), ESI-MS: 353,7 (M+1).

1(iii) Preparación de VI-A-11: Se añadió gradualmente (1R)-(-)-(10-canforsulfonil) oxaciridina (33,7 g) a una solución de V-A-11 (50,1 g), e hidróxido de sodio (12,4 g) en alcohol isopropílico (350 ml) de 25 a 30°C. La mezcla de reacción se agitó a 25 a 30°C. La masa de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener VI-A-11 (60,1 g), y se llevó adelante para la siguiente reacción.

1(iv) Preparación de I-A-11: Se añadió gradualmente ácido acético acuoso (50%) a una solución de VI-A-11 (190,5 g) en acetato de etilo (1900 ml) y agua (1140 ml) a 25 a 30°C hasta que la masa de reacción alcanzó pH 7,3. La masa se agitó hasta la terminación de la reacción, seguido por TLC. La suspensión así obtenida se filtró y el sólido se secó para el compuesto I-A-11. Rendimiento: 14,1 g.

¹H RMN (400 MHz, DMSO d₆): δ 13,0 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,88 (s, 1H), 7,47 (br.s, 1H), 7,03 (br.s, 1H), 6,88 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz 1H), 4,09 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,88 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO d₆): δ 177,2, 156,3, 145,2, 141,7, 137,5, 124,0, 122,2, 112,6, 56,5, 36,8, 13,3, 11,4. ESI-MS: 627 en modo de ion negativo.

Los procedimientos generales para la preparación del compuesto IV, compuesto V y compuesto VI se dan a continuación.

A. Preparación del compuesto IV (Esquema 3): La reacción de derivados de bencimidazol sustituidos o derivados de imidazopiridina-tiol sustituidos (compuesto II) con derivados de clorhidrato de metoxipiridinio sustituidos (compuesto III) se llevó a cabo a 25-30°C, en presencia de una solución acuosa de hidróxido de sodio y metanol. Después de completar la reacción, basado en seguimiento por TLC, la mezcla se filtró y el sólido se secó para dar los respectivos derivados metoxi-piridinil-metilsulfidil-imidazol o imidazopiridina sustituidos (compuesto IV).

B. Preparación del compuesto V

B.1 – (usando sulfuro de sodio): La solución del compuesto IV en N-metilpirrolidona se trató con sulfuro de sodio a 80-110°C hasta la terminación de la reacción. La mezcla se enfrió y el pH se ajustó a entre 6 y 7 con ácido acético. La filtración del sólido obtenido dio el compuesto V.

B.2 – (usando HBr/ácido acético): Una mezcla agitada del compuesto IV, ácido acético y HBr acuoso se calentó a 100-110°C hasta completar la reacción. La masa de reacción se enfrió, concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se lavó con diclorometano. La fase acuosa se neutralizó mediante la adición de solución de

carbonato de sodio y se diluyó con metanol. El sólido así obtenido se lavó con metanol acuoso y se secó para dar el compuesto V.

B.3 – (usando AlCl_3): Se agitaron el compuesto IV y cloruro de aluminio en cloroformo y se calentó a 50-70°C hasta que la reacción se completó. La masa de reacción se enfrió, extinguió con agua y se concentró. Se añadió ácido clorhídrico al residuo y la fase acuosa se neutralizó con solución de carbonato de sodio acuoso. El sólido precipitado se filtró, secó para dar el compuesto V.

C. Preparación del compuesto VI

C.1 – (usando canforsulfonil oxaciridina): Se añadió gradualmente (10)-canforsulfonil oxaciridina o sus estereoisómeros a una solución del compuesto V e hidróxido de sodio en alcohol isopropílico a 25-30°C y se agitó hasta completar la reacción. La masa de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto VI, que se usó directamente para reacción adicional. Alternativamente, el residuo obtenido después de la concentración se disolvió en metanol, se concentró y recristalizó adicionalmente de tolueno para dar el compuesto VI.

C.2 – (usando hipoclorito de sodio): Se añadió el compuesto V a una mezcla agitada de hidróxido de sodio acuoso y metanol. Se añadió una solución de hipoclorito de sodio a 25-30°C y se agitó a la misma temperatura hasta completar la reacción. La mezcla se extrajo con un solvente orgánico y la fase orgánica después de la separación se concentró para dar el compuesto (VI). Alternativamente, la masa de reacción que contenía el compuesto VI se llevó adelante para la siguiente reacción, sin aislar el producto.

D – Preparación del compuesto I: El compuesto VI disuelto en agua o un solvente orgánico o mezclas de los mismos se trató con ácido, que se añadió gradualmente a él a 25-30°C, hasta que el pH de la mezcla de reacción estuvo en el intervalo de 4,5 a 8,5. La masa se agitó hasta completar la reacción, seguido por TLC. La suspensión así obtenida se filtró y el sólido se secó para obtener el compuesto I, que opcionalmente se purificó usando métodos adecuados.

Ejemplo 2: Formulación oral sólida (comprimidos) que contiene el principio activo.

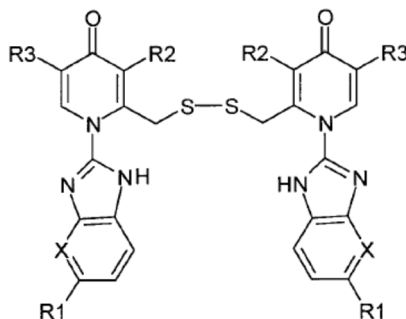
Se preparó un comprimido que contiene el compuesto (I) a partir de los siguientes ingredientes

Ingredientes	% p/p
1. Compuesto activo	20
2. Lactosa	73
3. Metilcelulosa	0,5
4. Polivinilpirrolidona	5,0
5. Estearato de magnesio	1,5

El principio activo se mezcló con lactosa, y se granuló con una solución acuosa de metilcelulosa. La masa húmeda se forzó a través de un tamiz y el granulado se secó en un horno. El granulado después de secar, se mezcló con polivinilpirrolidona y estearato de magnesio. La mezcla seca se comprimió a núcleos de comprimidos (10.000 comprimidos), cada comprimido contenía el 20% en peso de la sustancia activa; en una máquina de comprimidos usando punzones de 6 mm de diámetro.

REIVINDICACIONES

1. Derivados disulfuro de piridona y sus estereoisómeros de fórmula (I)



(I)

en donde, R_1 , R_2 y R_3 son independientemente alquilo, alcoxi, halógeno, alcoxi halogenado, alquilo halogenado, hidrógeno y podrían ser iguales o diferentes, y X es CH o N.

2. Derivados disulfuro de piridona de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona del grupo que comprende metilo, metoxi, flúor, trifluorometilo, difluorometoxi e hidrógeno.

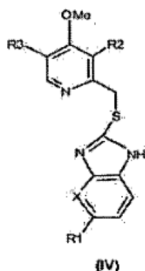
3. Derivados disulfuro de piridona de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R_2 se selecciona del grupo que comprende metilo, metoxi e hidrógeno.

4. Derivados disulfuro de piridona de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R_3 se selecciona del grupo que comprende metilo e hidrógeno.

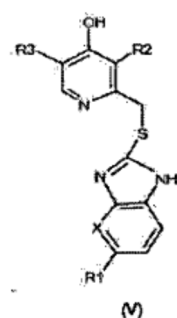
5. Derivados disulfuro de piridona de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde el derivado disulfuro de piridona es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

2-((2-((1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,4-dihidro-4-oxopiridin-2-il)metil)disulfinil)metil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-4(1H)-ona (compuesto I-A-1);
 2-((2-((1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,4-dihidro-3,5-dimetil-4-oxopiridin-2-il)metil)disulfinil)metil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,5-dimetilpiridin-4(1H)-ona (compuesto I-A-2);
 2-((2-((1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,4-dihidro-3-metoxi-4-oxopiridin-2-il)metil)disulfinil)metil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metoxipiridin-4(1H)-ona (compuesto I-A-3);
 2-((2-((1,4-dihidro-3,5-dimetil-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-oxopiridin-2-il)metil)disulfinil)metil)-3,5-dimetil-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-4(1H)-ona (compuesto I-A-4);
 2-((2-((1,4-dihidro-3-metoxi-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-oxopiridin-2-il)metil)disulfinil)metil)-3-metoxi-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-4(1H)-ona (compuesto I-A-5);
 2-((2-((1,4-dihidro-1-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,5-dimetil-4-oxopiridin-2-il)metil)disulfinil)metil)-1-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,5-dimetilpiridin-4(1H)-ona (compuesto I-A-6);
 2-((2-((1,4-dihidro-3-metoxi-1-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-oxopiridin-2-il)metil)disulfinil)metil)-3-metoxi-1-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-4(1H)-ona (compuesto I-A-7);
 1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-((2-((1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,4-dihidro-3,5-dimetil-4-oxopiridin-2-il)metil)disulfinil)metil)-3,5-dimetilpiridin-4(1H)-ona (compuesto I-A-8);
 1-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-((2-((1-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,4-dihidro-3-metoxi-4-oxopiridin-2-il)metil)disulfinil)metil)-3-metoxipiridin-4(1H)-ona (compuesto I-A-9);
 1-(5-(difluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-((2-((1-(5-(difluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,4-dihidro-3,5-dimetil-4-oxopiridin-2-il)metil)disulfinil)metil)-3,5-dimetilpiridin-4(1H)-ona (compuesto I-A-10);
 1-(5-(difluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-((2-((1-(5-(difluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,4-dihidro-3-metoxi-4-oxopiridin-2-il)metil)disulfinil)metil)-3-metoxipiridin-4(1H)-ona (compuesto I-A-11);
 2-((2-((1,4-dihidro-1-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3,5-dimetil-4-oxopiridin-2-il)metil)disulfinil)metil)-1-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3,5-dimetilpiridin-4(1H)-ona (compuesto I-B-1);
 2-((2-((1,4-dihidro-3-metoxi-1-(5-metoxi-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-4-oxopiridin-2-il)metil)disulfinil)metil)-3-metoxi-1-(5-metoxi-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-4(1H)-ona (compuesto I-B-2);
 2-((2-((1,4-dihidro-1-(5-metoxi-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3,5-dimetil-4-oxopiridin-2-il)metil)disulfinil)metil)-1-(5-metoxi-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3,5-dimetilpiridin-4(1H)-ona (compuesto I-B-3);
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

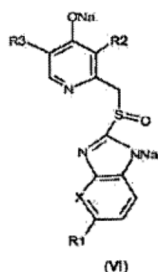
6. El proceso para la preparación de derivados disulfuro de piridona y sus estereoisómeros de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende el tratamiento del compuesto (IV)



- 5 en donde R1, R2, R3 y X son como se han definido en la reivindicación 1, con un agente desalquilante para dar el compuesto de fórmula (V)



- 10 en donde R1, R2, R3 y X son como se han definido en la reivindicación 1, que se oxidó después para dar el compuesto de fórmula (VI),



- 15 en donde R1, R2, R3 y X son como se han definido en la reivindicación 1, y tratamiento adicional con ácido en presencia de un solvente, en el intervalo de pH de 4,5 a 8,5.

7. El proceso según la reivindicación 6, en donde el agente desalquilante se selecciona del grupo que comprende sulfuro de sodio, ácido bromhídrico y cloruro de aluminio.
8. Un proceso según la reivindicación 6, en donde los agentes oxidantes se seleccionan de 10-canforsulfonyl oxaciridina o sus estereoisómeros e hipoclorito de sodio.
9. El proceso según la reivindicación 6, en donde el compuesto de fórmula (I) se obtiene tratando el compuesto (VI) con un ácido seleccionado del grupo que comprende un ácido orgánico como ácido acético, ácido cítrico, ácido propiónico y ácido láctico o un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico y el solvente se selecciona del grupo que comprende ésteres, alcoholes, cetonas, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua y mezclas de los mismos.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de derivados disulfuro de piridona según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, en donde el soporte farmacéuticamente aceptable está en la forma de un diluyente sólido, semisólido o líquido, o una cápsula.
12. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10-11, para uso en el tratamiento de un trastorno gastrointestinal.

13. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 12, en donde el trastorno gastrointestinal es úlceras pépticas, reflujo gastroesofágico, o acidez de estómago que surgen de la secreción excesiva de fluidos gástricos ácidos.

- 5 14. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en donde la composición farmacéutica se administra en una dosis de aproximadamente 0,01 a 200 mg/kg/día, preferiblemente de 0,05 a 50 mg/kg/día y aun preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg/día en de una a varias porciones para tratar úlcera péptica.

10