

(22) Data de pedido: 2007.12.18	(73) Titular(es): ARIGEN PHARMACEUTICALS, INC.	
(30) Prioridade(s): 2006.12.18 JP 2006340323	1-5-12/5F, KITA AOYAMA MINATO-KU TOKYO	JP
(43) Data de publicação do pedido: 2009.09.23	107-0061	
(45) Data e BPI da concessão: 2012.08.29 184/2012	(72) Inventor(es): MASAHARU ITO MASAICHI YAMAMOTO	JP JP
	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA	PT

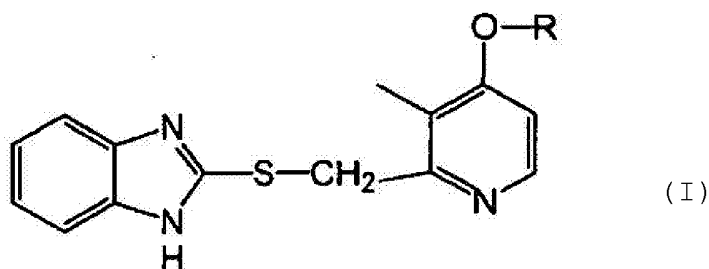
(54) Epígrafe: **AGENTE DE ERRADICAÇÃO DE HELICOBACTER PYLORI POSSUINDO UMA ACTIVIDADE INIBIDORA NA SECREÇÃO DE ÁCIDO GÁSTRICO**

(57) Resumo:

REVELA-SE UM COMPOSTO O QUAL É ESTÁVEL NUM ÁCIDO, POSSUI UM EFEITO ANTIBACTERIANO CONTRA UMA BACTÉRIA HELICOBACTER PYLORI, PODE EXERCER UM NÍVEL SATISFATÓRIO DE UM EFEITO ANTIBACTERIANO QUANDO USADO SOZINHO, NÃO AFECTA UMA BACTÉRIA ENTÉRICA, POSSUI UM EFEITO ANTIBACTERIANO CONTRA UMA BACTÉRIA RESISTENTE A UM AGENTE ANTIBACTERIANO, E POSSUI UM EFEITO INIBIDOR NA SECREÇÃO DE ÁCIDO GÁSTRICO; E DESCREVE-SE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O COMPOSTO. REVELA-SE ESPECIFICAMENTE UM COMPOSTO REPRESENTADO PELA FÓRMULA GERAL (I) OU UM SEU SAL; E UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O COMPOSTO OU O SEU SAL: (I) EM QUE R REPRESENTA UM GRUPO ALQUILO LINEAR POSSUINDO DE 4 A 8 ÁTOMOS DE CARBONO, DE PREFERÊNCIA DE 5 A 7 ÁTOMOS DE CARBONO.

RESUMO**"Agente de erradicação de *Helicobacter pylori* possuindo uma actividade inibidora na secreção de ácido gástrico"**

Revela-se um composto o qual é estável num ácido, possui um efeito antibacteriano contra uma bactéria *Helicobacter pylori*, pode exercer um nível satisfatório de um efeito antibacteriano quando usado sozinho, não afecta uma bactéria entérica, possui um efeito antibacteriano contra uma bactéria resistente a um agente antibacteriano, e possui um efeito inibidor na secreção de ácido gástrico; e descreve-se uma composição farmacêutica compreendendo o composto. Revela-se especificamente um composto representado pela fórmula geral (I) ou um seu sal; e uma composição farmacêutica compreendendo o composto ou o seu sal:



em que R representa um grupo alquilo linear possuindo de 4 a 8 átomos de carbono, de preferência de 5 a 7 átomos de carbono.

DESCRIÇÃO

"Agente de erradicação de *Helicobacter pylori* possuindo uma actividade inibidora na secreção de ácido gástrico"

Campo técnico

O presente invento relaciona-se com um agente de erradicação de *Helicobacter pylori* possuindo também uma excelente acção inibidora da secreção de ácido gástrico.

Arte Antecedente

A gastrite, a úlcera gástrica e a úlcera duodenal são doenças que se desenvolvem como um resultado de uma interligação complicada de factores, tais como a tensão (*stress*), a predisposição genética e os hábitos de vida. Em anos recentes, tem se focado a atenção para a bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) como uma das causas principais. Uma vez que o sucesso de Warren e Marshall no isolamento e cultura de bactérias em forma de espiral a partir de amostras de biópsia gástrica em 1983, realizou-se uma pesquisa vigorosa na relação entre as bactérias e gastrites, úlcera gástrica, úlcera duodenal e cancro gástrico. Como resultado, relata-se a taxa de infecção de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) como sendo de tal modo que, enquanto a taxa positiva num estômago normal foi de cerca de 4%, a taxa positiva foi tão elevada como cerca de 83% para a gastrite crónica, cerca de 69% para a úlcera gástrica, cerca de 92% para a úlcera duodenal, e cerca de 51% para o síndrome da dispepsia não ulcerosa (ver Documento sem ser Patente - 1). Além disso, a infecção através da bactéria *Helicobacter pylori* está fortemente correlacionada com a taxa de incidência de cancro gástrico, e em 1994, a Agência Internacional para Pesquisa sobre o Cancro (*International Agency for Research on Cancer*) da OMS declarou a bactéria *Helicobacter pylori* como cancerígena indicando uma forte relação causal.

Tem-se representado a corrente principal do tratamento de gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal e semelhantes através de terapia sintomática, na qual se utilizam os

inibidores da secreção de ácido gástrico, que inibem a secreção de ácido gástrico, tais como os antagonistas dos receptores H₂ e os inibidores da bomba de prótons, e os agentes protectores da mucosa com o propósito de melhorar os sintomas, tais como a dor epigástrica, e acelerando a cura da úlcera gástrica. Todavia, relata-se que mesmo que se curem temporariamente as lesões através destas drogas, se interromper o tratamento, cerca de 80% dos pacientes têm uma recaída no prazo de um ano (ver Documento sem ser Patente - 1). Por outro lado, relata-se também que quando se erradicam as bactérias *Helicobacter pylori*, a taxa de recorrência a um ano foi de 10% ou menos para a úlcera duodenal, e a taxa foi também baixa para o caso de úlcera gástrica (ver Documento sem ser Patente - 2).

Correntemente, como método para a erradicação de *Helicobacter pylori*, realiza-se o tratamento, tal como através da utilização de um inibidor da bomba de prótons (IBP), em combinação com agentes antibacterianos tais como a amoxicilina e claritromicina, em grandes quantidades ao longo de uma semana ou mais, e em alguns casos, adicionando-lhe metronidazole. Todavia, a administração de agentes antibacterianos em grandes quantidades também causa a desinfecção das bactérias úteis no intestino e, como resultado, há uma preocupação com os efeitos colaterais adversos, tais como fezes soltas, diarreia e distúrbios do paladar, glossite, estomatite, anormalidade da função hepática, e enterite hemorrágica, assim como a possibilidade de promover o aparecimento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

Até à data, um grande número de pedidos de patente foram apresentados no que se refere a derivados de piridina, para as aplicações como agentes anti-úlceras, inibidores da secreção de ácido gástrico, agentes antibacterianos contra a bactéria *Helicobacter pylori*, e semelhantes (ver Documentos das Patentes 1 a 8). Todavia, não se encontra nenhum composto o qual combina uma acção anti-*Helicobacter pylori* e uma acção inibidora da secreção do ácido gástrico de um modo bem equilibrado, e que é capaz de erradicar a bactéria *Helicobacter pylori*, quando usado como um agente único.

Além disso, descobriu-se um composto que possui uma acção anti-*Helicobacter pylori* *in vitro* e uma acção de inibição da secreção de ácido gástrico (ver Documento sem ser Patente - 3). Todavia, num modelo infectado com *Helicobacter pylori* usando o gerbo, o qual é considerado como reflectindo uma infecção humana através da bactéria *Helicobacter pylori*, a eficácia não pode ser verificada, e abandonou-se o desenvolvimento do agente.

Apesar de tais esforços extensivos como descrito acima, ainda se pratica largamente no presente a terapia tripla, para a erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*. A razão é que os inibidores da bomba de protões tais como omeprazole, lansoprazole, rabeprazole e claritromicina são todos extremamente instáveis em ácido, e é difícil com a amoxicilina exibir uma actividade antibacteriana em condições ácidas. Ou seja, existe uma necessidade de se administrar grandes quantidades das referidas substâncias de antibióticos que sejam lábeis em ácido, enquanto que se inibiu fortemente o ácido gástrico através dos inibidores da bomba de protões, os quais se administraram como uma preparação entérica.

Documento de Patente 1: JP-A nº. 61-50979

Documento de Patente 2: JP-A nº. 3-173817

Documento de Patente 3: JP-A nº. 5-247035

Documento de Patente 4: JP-A nº. 59-181277

Documento de Patente 5: JP-A nº. 7-69888

Documento de Patente 6: JP-A nº. 3-48680

Documento de Patente 7: JP-A nº. 2-209809

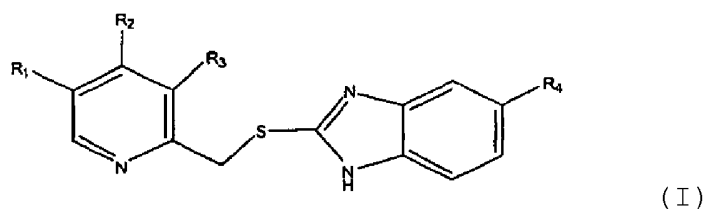
Documento de Patente 8: JP-A nº. 58-39622

Documento sem ser Patente 1: Martin J. Blaser: *Clin. Infectious Disease*, 15; 386-393, 1992

Documento sem ser Patente 2: Graham DY, *et al.*: *Ann. Intern. Med.*, 116; 705-708, 1992

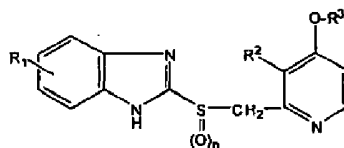
Documento sem ser Patente 3: Thomas C. Kuehler, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 41; 1777-1778, 1998.

A Patente EP-A-1411053 fornece um método para a preparação de um composto da fórmula



em que cada um de R_1 , R_3 e R_4 , independentemente uns dos outros, é hidrogénio, um alquilo, um alcoxi, ou alcoxi fluorado com 1 a 6 átomos de carbono, e R_2 é nitro, halogéneo, alcoxi ou alcoxi halogenado com 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo $-OR-(CH_2)_n-OR_8$, em que n é um número inteiro entre 1 e 6 e R_8 representa hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono. Os compostos assim preparados são úteis como intermediários na preparação de certos compostos de [[(piridil-substituído)metil]-sulfinil]benzimidazole.

A Patente EP-A-0175464 proporciona compostos da fórmula



em que R^1 é hidrogénio, flúor, metoxi ou trifluorometilo, R^2 é hidrogénio ou metilo, R^3 é um alquilo C_{3-8} de cadeia linear ou ramificada, e n representa 0 ou 1. Os compostos são úteis como agentes anti-úlceras.

Revelação do invento

Problemas a resolver através do Invento

O presente invento proporciona uma nova composição farmacêutica para a prevenção e/ou o tratamento de doenças envolvendo a bactéria *Helicobacter pylori* e/ou as doenças que envolvem a secreção de ácido gástrico, a qual é eficaz na prevenção e/ou no tratamento das doenças associadas à bactéria *Helicobacter pylori* e também actua especificamente contra a bactéria *Helicobacter pylori*, e a qual não exerce uma acção sobre as bactérias intestinais, enquanto que é estável contra o ácido e possuindo uma acção inibidora da

secreção do ácido gástrico; e um composto ou um seu sal, o qual é útil como um ingrediente activo para a composição.

Meios para resolver os problemas

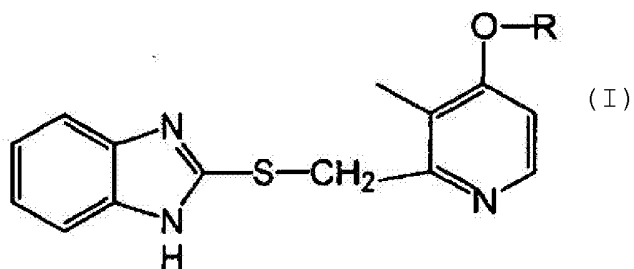
Os inventores conduziram uma pesquisa de um composto o qual satisfaz as seguintes condições, como um objectivo:

1) Ser estável contra o ácido; 2) possuir uma acção antibacteriana satisfatória contra a bactéria *Helicobacter pylori*; 3) actuar especificamente contra a bactéria *Helicobacter pylori*, enquanto que não exerce uma acção sobre as bactérias intestinais; 4) exhibir efeitos mesmo sobre aquelas bactérias que mostram resistência aos agentes antibacterianos usadas no tratamento de doenças associadas à bactéria *Helicobacter pylori*; 5) possuir uma acção inibidora da secreção de ácido gástrico; e 6) exhibir um efeito de erradicação da bactéria num modelo animal para a infecção através da *Helicobacter pylori*, quando usado como um agente único (Hirayama, et al., *J. Gastroenterol.*, 31, (Suppl. 9), 24-8, 1996).

Como resultado, os inventores descobriram uma família de compostos os quais são estáveis em ácido, possuem uma actividade forte anti-*Helicobacter pylori* com uma MIC de 0,1 µg/mL ou menos, não possuem uma acção sobre as bactérias indígenas ao ser humano, exibem uma acção antibacteriana especificamente contra a bactéria *Helicobacter pylori*, exibem uma eficácia mesmo contra as bactérias resistentes a antibióticos tais como a claritromicina, a qual é clinicamente e amplamente usada na erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*, e também oferecem efeitos operacionais específicos em combinação com uma acção de inibição da secreção de ácido gástrico. Os inventores do presente invento também descobriram que os compostos relevantes exibem um efeito de erradicação num modelo animal infectado com bactérias de *Helicobacter pylori* quando utilizados como agentes individuais. Com base nestas descobertas, os inventores completaram o presente invento.

Especificamente, o presente invento relaciona-se com um derivado de piridina representado através da fórmula (I) ou por um seu sal farmacologicamente aceitável:

[Fórmula Química 1]



em que R representa um grupo alquilo linear possuindo de 4 a 8 átomos de carbono.

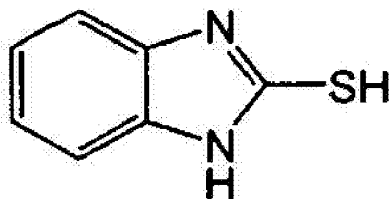
O presente invento também se relaciona com uma composição farmacêutica incluindo o derivado de piridina representado pela fórmula (I) acima ou com um seu sal farmacologicamente aceitável, e mais particularmente, com uma composição farmacêutica incluindo um derivado de piridina representado pela fórmula (I) acima ou com um seu sal farmacologicamente aceitável, e com um veículo farmacologicamente aceitável.

Além disso, o presente invento relaciona-se com o derivado de piridina representado através da fórmula (I) ou com um seu sal farmacologicamente aceitável, para o uso na prevenção ou no tratamento de uma doença envolvendo a bactéria *Helicobacter pylori* e/ou de uma doença envolvendo a secreção de ácido gástrico.

Adequadamente, administra-se uma quantidade eficaz do derivado de piridina representado através da fórmula (I) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável a um paciente possuindo uma doença envolvendo a bactéria *Helicobacter pylori* e/ou uma doença envolvendo a secreção de ácido gástrico, ou a um paciente possuindo um risco de contrair a doença.

O presente invento também se relaciona com um método para se produzir o derivado de piridina representado através da fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável, incluindo o método a reação de um composto representado através da seguinte fórmula (II):

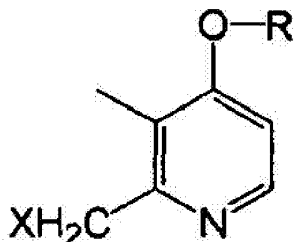
[Fórmula Química 2]



(II)

com um composto representado através da seguinte fórmula (III):

[Fórmula Química 3]



(III)

em que R representa um grupo alquilo linear possuindo de 4 a 8 átomos de carbono; e X representa um átomo de halogéneo.

A presente invenção também se relaciona com um composto representado pela fórmula (III) descrito acima.

Pode-se descrever o presente invento em maior detalhe, como se segue.

(1) Derivado de piridina representado pela fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

(2) Derivado de piridina de acordo com (1) acima mencionado ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em que R na fórmula (I) é um grupo alquilo linear possuindo de 5 a 7 átomos de carbono.

(3) Composição farmacêutica incluindo o derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima mencionado ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

(4) Derivado de piridina ou de um seu sal de acordo com (1) ou (2) acima mencionado, ou uma composição farmacêutica de acordo com (3) acima mencionado, para o uso na prevenção

ou no tratamento de uma doença envolvendo a bactéria *Helicobacter pylori* e/ou de uma doença envolvendo a secreção de ácido gástrico.

(5) Derivado de piridina ou de um seu sal ou composição farmacêutica de acordo com (4) acima mencionado, em que a doença é a gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia não ulcerosa, linfoma MALT gástrico, pólipos hiperplásticos gástricos, cancro do sistema digestivo ou pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, doença inflamatória do intestino causada por *Helicobacter pylori*, ou cancro gástrico após ressecção endoscópica de cancro gástrico precoce.

(6) Composição farmacêutica de acordo com qualquer um de (3) a (5) acima mencionados, incluindo ainda um outro inibidor de secreção de ácido gástrico e/ou um agente antibacteriano como um ingrediente activo.

(7) Método para a produção do derivado de piridina representado através da fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável, incluindo o método a reacção de um composto representado através da fórmula acima descrita (II) com um composto representado através da fórmula acima descrita (III).

(8) Composição farmacêutica incluindo o derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima mencionados ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

(9) Composição farmacêutica de acordo com (8) acima mencionado, destinada para a erradicação ou bacteriostase de *Helicobacter pylori*, e a inibição da secreção de ácido gástrico.

(10) Composição farmacêutica de acordo com (8) ou (9) acima mencionados, incluindo apenas o derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima mencionados ou um seu sal farmacologicamente aceitável, como um ingrediente activo.

(11) Composição farmacêutica de acordo com qualquer um de (8) a (10) acima mencionados, incluindo ainda um outro inibidor de secreção de ácido gástrico e/ou um agente antibacteriano como um ingrediente activo.

(12) Agente anti-*Helicobacter pylori* incluindo o derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima mencionados ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

(13) Inibidor da secreção de ácido gástrico incluindo o derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima

mencionados ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

(14) Agente profilático ou terapêutico para uma doença ou uma condição envolvendo a *Helicobacter pylori* e/ou a secreção de ácido gástrico, incluindo o derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima mencionados ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

(15) Agente profilático ou terapêutico de acordo com (14) acima mencionado, em que a doença ou a condição é a gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome da dispepsia não ulcerosa, linfoma MALT gástrico, pólipos hiperplásticos gástricos ou cancro gástrico após ressecção endoscópica de cancro gástrico precoce.

(16) Agente profilático ou terapêutico para uma doença ou uma condição envolvendo a *Helicobacter pylori*, incluindo o novo derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima mencionados ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

(17) Agente profilático ou terapêutico de acordo com (15) ou (16), em que a doença ou a condição é um cancro do sistema digestivo ou uma pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, ou de uma doença inflamatória do intestino causada por *Helicobacter pylori*.

Efeitos do Invento

O derivado de piridina ou um seu sal do presente invento não só possui uma excelente acção bacteriana anti-*Helicobacter pylori*, mas também é extremamente estável em ácido de modo que o composto não se decompõe mesmo na presença de ácido gástrico e exibe eficácia. Além disso, o composto possui também uma acção de inibição da secreção de ácido gástrico, possui uma acção específica de erradicação contra a bactéria *Helicobacter pylori* quando usado como um agente único, e é útil como uma droga profilática e/ou terapêutica para várias doenças envolvendo a bactéria *Helicobacter pylori* ou várias doenças associadas com o excesso de secreção de ácido gástrico, por exemplo, gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome da dispepsia não ulcerosa, linfoma MALT gástrico, pólipos hiperplásticos gástricos, cancro gástrico após a ressecção endoscópica de cancro gástrico precoce, cancro do sistema digestivo ou pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por

Helicobacter pylori, doenças inflamatórias intestinais causadas por *Helicobacter pylori*, ou semelhantes.

Caracteriza-se o derivado de piridina e os seus sais do presente invento pelo facto de se poder usar os compostos como drogas profiláticas e/ou terapêuticas eficazes para estas doenças, em particular, quando usados como um agente único.

Breve Descrição dos Desenhos

A Figura 1 é um gráfico que mostra os resultados de um teste de estabilidade para um composto do presente invento e um composto do Exemplo Comparativo numa solução acídica de ácido clorídrico (pH 2). O eixo vertical da Figura 1 representa a estabilidade (razão residual) (%), enquanto que o eixo horizontal representa o tempo decorrido (em minutos).

A Figura 2 é um gráfico que mostra os resultados de um teste para a actividade antibacteriana (MIC) contra a bactéria *Helicobacter pylori* com base na presença ou na ausência de oxidação do grupo tioéter do composto do presente invento e do composto do Exemplo Comparativo, e a diferença no número de átomos de carbono do grupo alquilo no grupo alcoxi na posição-4 da piridina. O eixo vertical da Figura 2 representa MIC ($\mu\text{g/mL}$), enquanto que o eixo horizontal representa o número de átomos de carbono do grupo alquilo. A marca com círculo preto na Figura 2 (azul escuro no diagrama original) indica o caso de composto de forma SH, enquanto que a marca com círculo cinzento (vermelho no diagrama original) indica o caso de compostos de forma SO.

Melhor Forma para se Realizar o Invento

Os inventores do presente invento conduziram uma investigação em detalhe em compostos de 2-(4-alcoxi-3-metilpiridina-2-il-metiltio)benzimidazole e seus derivados de sulfinilo, e obtiveram os resultados seguintes. Descobriram que existem efeitos operacionais oferecidos altamente notáveis, tais como: (1) num derivado sulfinilo, a actividade contra a bactéria *Helicobacter pylori* possui uma MIC de 3,0 $\mu\text{g/mL}$, e apesar o derivado mostrar a actividade até uma certa

extensão, o derivado é extremamente instável contra o ácido (ver Tabela 1 e Figura 1); (2) quando o número de átomos de carbono no grupo alcoxi é de 4 a 8, e de preferência de 5 a 7, a actividade contra a bactéria *Helicobacter pylori* é notavelmente excelente, e reduz-se o MIC para 1/3 a 1/10 (ver Tabela 2 e Figura 2); (3) no caso em que o átomo de carbono na posição α do grupo alcoxi forma uma cadeia ramificada, isto é, no caso em que o grupo alcoxi é um grupo isoalcoxi, a actividade contra a bactéria *Helicobacter pylori* é extremamente reduzida (ver Tabela 3 e Tabela 6); (4) o composto do presente invento exhibe uma potente actividade antibacteriana contra as estirpes resistentes a claritromicina e as estirpes insensíveis a amoxicilina (ver Tabela 4); (5) não se reconhece o composto do presente invento como possuindo uma acção antibacteriana contra várias bactérias gram-negativas e bactérias gram-positivas (ver Tabela 5); e (6) o composto do presente invento exhibe um efeito de inibição da secreção de ácido gástrico (ver Tabela 7).

Como resultado, o composto do presente invento é equivalente ou melhor do que a combinação tripla de omeprazole + amoxicilina + claritromicina, a qual se utiliza amplamente no Mundo inteiro como uma terapia para a erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*, e em particular, o composto do presente invento possui uma eficácia equivalente ou melhor do que a de tal terapia de combinação tripla, mesmo quando usado como um agente único. Além disso, o composto do invento exhibe uma actividade específica antibacteriana contra a bactéria *Helicobacter pylori*, e exhibe uma acção antibacteriana contra as bactérias que são insensíveis ou resistentes à amoxicilina e à claritromicina. Além disso, o composto possui uma acção inibidora da secreção do ácido gástrico, também é extremamente estável contra o ácido de modo que o composto não se decompõe mesmo na presença de ácido gástrico, e oferece efeitos operacionais altamente excelentes do ponto de vista de aspectos clínicos. Estes efeitos operacionais característicos originam a partir do ponto em que a porção metiltio não está na forma de um grupo sulfinilo num estado oxidado, mas sob a forma de tioéter, e o ponto em que o grupo alcoxi na posição 4 do anel de piridina é um grupo alquilo particular.

Além disso, o derivado de piridina representado através da fórmula descrita acima (I) ou um seu sal do presente invento é um composto novo o qual não é revelado na literatura.

R na fórmula (I) do presente invento é um grupo alquilo linear possuindo de 4 a 8, e de preferência de 5 a 7, átomos de carbono. Quanto ao grupo alquilo linear de acordo com o presente invento, prefere-se um grupo n-alquilo, e pode-se mencionar um grupo alquilo o qual é $-\text{CH}_2-\text{R}'$ (em que R' representa um grupo alquilo linear possuindo de 3 a 7, e de preferência de 4 a 6 átomos de carbono), e não é ramificado na posição α do grupo alcoxi. Como grupos alquilo preferidos pode-se mencionar um grupo n-butilo, um grupo n-pentilo, um grupo n-hexilo, um grupo n-heptilo, um grupo n-octilo e semelhantes, e como grupos alquilo mais preferidos, pode-se mencionar um grupo n-pentilo, um grupo n-hexilo, e um grupo n-heptilo.

Mais especificamente, como compostos preferidos de acordo com o presente invento, podem-se mencionar

2-[(4-n-butiloxi-3-metilpiridina-2-il)metiltio]-1H-benzimidazole;

2-[(4-n-pentiloxi-3-metilpiridina-2-il)metiltio]-1H-benzimidazole;

2-[(4-n-hexiloxi-3-metilpiridina-2-il)metiltio]-1H-benzimidazole;

2-[(4-n-heptiloxi-3-metilpiridina-2-il)metiltio]-1H-benzimidazole; e

2-[(4-n-octiloxi-3-metilpiridina-2-il)metiltio]-1H-benzimidazole.

Além disso, como compostos mais preferidos do presente invento, podem-se mencionar

2-[(4-n-pentiloxi-3-metilpiridina-2-il)metiltio]-1H-benzimidazole;

2-[(4-n-hexiloxi-3-metilpiridina-2-il)metiltio]-1H-benzimidazole; e

2-[(4-n-heptiloxi-3-metilpiridina-2-il)metiltio]-1H-benzimidazole.

Pode-se produzir o derivado de piridina representado pela fórmula (I) ou um seu sal do presente invento através da reacção, como compostos de matéria-prima, de um derivado mercapto representado pela fórmula (II) acima descrita com um derivado de piridilo representado pela fórmula (III) acima descrita. No derivado de piridilo representado pela fórmula (III), X não se limita particularmente desde que seja um grupo de saída, mas pode-se mencionar como um grupo de saída preferido um átomo de halogéneo. Quanto ao átomo de halogéneo, pode-se mencionar cloro, bromo, iodo e semelhantes.

O composto representado através da fórmula (III) é um composto novo, e é útil como um intermediário para a produção da fórmula (I) do presente invento. O presente invento proporciona um composto representado pela tal fórmula (III).

Realiza-se esta reacção de preferência na presença de uma base. Como base usada nesta reacção pode-se mencionar, por exemplo, hidretos de metal alcalino tal como hidreto de sódio e hidreto de potássio; alcoólatos de sódio, tal como metóxido de sódio e etóxido de sódio; carbonatos de metais alcalinos, tais como carbonato de potássio e carbonato de sódio; aminas orgânicas, tais como a trietilamina; e semelhantes. Além disso, como solvente usado na reacção, podem-se mencionar, por exemplo, álcoois, tais como metanol e etanol, dimetilsulfóxido e semelhantes. A quantidade da base usada na reacção é geralmente uma quantidade ligeiramente em excesso em comparação com uma quantidade equivalente, mas pode também se usar um grande excesso de base. Por exemplo, a quantidade é de cerca de 2 a 10 equivalentes, e em maior preferência de cerca de 2 a 4 equivalentes. A temperatura de reacção é usualmente de 0°C até perto do ponto de ebulição do solvente usado, e em maior preferência, pode-se mencionar uma temperatura de cerca de 20°C a 80°C. Pode-se seleccionar adequadamente o tempo de reacção, mas o tempo é usualmente, por exemplo, cerca de 0,2 a 24 horas, e em maior preferência cerca de 0,5 a 2 horas.

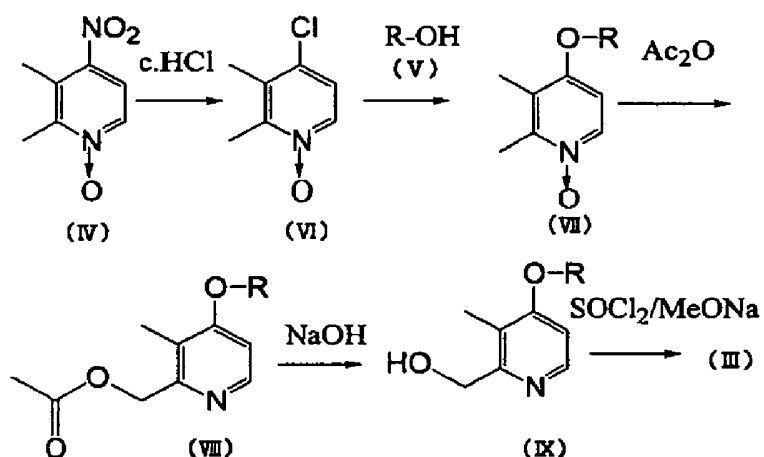
Pode-se isolar o composto alvo (I) produzido através da reacção descrita acima e purificar através dos meios convencionais tais como recristalização e cromatografia.

Pode-se transformar o derivado de piridina representado pela fórmula (I) do presente invento num sal farmacologicamente aceitável através de meios convencionalmente usados. Os exemplos de tal sal incluem cloridrato, bromidrato, iodidrato, fosfato, nitrato, sulfato, acetato, citrato, e semelhantes.

Pode-se produzir o composto de matéria-prima representado pela fórmula (III), o qual se usa na produção do derivado de piridina representado pela fórmula (I) do presente invento, através do processo reaccional mostrado a seguir.

[Fórmula Química 4]

Método de Produção 1



Em primeiro lugar, faz-se reagir um composto nitro representado pela fórmula (IV) com ácido clorídrico concentrado para se produzir um derivado de cloro (VI), e quando este derivado de cloro (VI) reage com um derivado de álcool ROH (V) na presença de uma base, pode-se obter um derivado alcoxi representado pela fórmula (VII). Quanto à base usada neste caso, por exemplo, podem-se mencionar os metais alcalinos tais como lítio, sódio e potássio; os hidretos de metais alcalinos, tais como hidreto de sódio e hidreto de potássio; os alcoolatos, tais como t-butóxido de potássio, propóxido de sódio, etóxido de sódio e metóxido de sódio; os carbonatos ou hidrogenocarbonatos de metais

alcalinos, tais como carbonato de potássio, carbonato de lítio, carbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio; os hidróxidos de metais alcalinos, tais como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; e semelhantes. Quanto ao solvente usado na reacção, podem-se mencionar os álcoois inferiores representados por ROH, assim como os éteres tais como tetra-hidrofurano e dioxano; as cetonas tais como acetona e etilmetilcetona; acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, e semelhantes. Para a temperatura da reacção, selecciona-se uma temperatura apropriada desde uma temperatura fria de gelo para perto do ponto de ebulição do solvente. O tempo de reacção é de cerca de 1 a 48 horas.

Aquece-se o derivado alcoxi (VII) assim obtido a cerca de 80 a 120°C na presença de anidrido acético sozinho, ou com um ácido mineral tal como o ácido sulfúrico ou o ácido perclórico, e por esse meio obtém-se um derivado de 2-acetoximetilpiridina representado pela fórmula (VIII). O tempo de reacção é geralmente cerca de 0,1 a 10 horas.

Subsequentemente, pode-se produzir um derivado 2-hidroximetilpiridina representado pela fórmula (IX) sujeitando o composto (VIII) a uma hidrólise alcalina. Quanto ao álcali neste caso, pode-se mencionar, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, carbonato de sódio e semelhantes. Quanto ao solvente utilizado, por exemplo, podem-se mencionar metanol, etanol, água e semelhantes. O tempo de reacção é de cerca de 0,1 a 2 horas.

Subsequentemente, através da halogenação do composto (IX) com um agente de halogenação tal como um agente de cloração como o cloreto de tionilo, pode-se produzir um derivado de 2-halogenometilpiridina representado pela fórmula (III). Quanto ao solvente utilizado, podem-se mencionar, por exemplo, clorofórmio, diclorometano, tetracloroetano e semelhantes. A temperatura da reacção é geralmente de cerca de 20°C a 80°C, e o tempo de reacção é de cerca de 0,1 a 2 horas.

O composto do presente invento ou um seu sal é estável contra o ácido, e é capaz de sujeitar a bactéria *Helicobacter pylori* à erradicação ou à bacteriostase mesmo no corpo de um animal que pertence à classe *mammalia*, ou seja, mamíferos (tipicamente, um ser humano). Isto é, o composto do presente invento ou um seu sal é eficaz como um agente anti-*Helicobacter pylori*.

O composto do presente invento ou um seu sal pode também inibir a secreção de ácido gástrico num animal que pertence à classe *mammalia*, ou seja, mamíferos (tipicamente, um ser humano), para além da acção acima referida. Isto é, o composto do presente invento ou um seu sal é também eficaz como um inibidor da secreção de ácido gástrico.

O presente invento também proporciona o uso do composto do presente invento ou um seu sal para a produção de um agente anti-*Helicobacter pylori* e/ou um inibidor da secreção de ácido gástrico.

O presente invento também proporciona uma composição farmacêutica combinando uma acção anti-*Helicobacter pylori* e uma acção inibidora da secreção do ácido gástrico, contendo a composição o composto do presente invento ou um seu sal como um ingrediente activo. O composto do presente invento caracteriza-se por proporcionar uma acção anti-*Helicobacter pylori* e uma acção inibidora da secreção de ácido gástrico quando usado como um agente único. Por esse motivo, é preferível que a composição farmacêutica inclua apenas o composto do presente invento ou um seu sal, como o ingrediente activo. Além disso, a composição farmacêutica pode ainda incluir um outro inibidor da secreção do ácido gástrico e/ou um agente antibacteriano como um ingrediente activo. Quanto ao outro inibidor da secreção de ácido gástrico, podem-se mencionar os antagonistas dos receptores H₂, os inibidores da bomba de protões e semelhantes. Os exemplos de antagonistas dos receptores H₂ que se podem usar no presente invento incluem cimetidina, famotidina, ranitidina e semelhantes, enquanto que os exemplos dos inibidores da bomba de protões que se podem usar no presente invento incluem lansoprazole, omeprazole, rabeprazole, pantoprazole e semelhantes, mas os exemplos não se limitam a estes.

Um medicamento contendo o composto do presente invento ou um seu sal é eficaz para a prevenção ou o tratamento de uma doença envolvendo a *Helicobacter pylori* e/ou a secreção de ácido gástrico (de preferência, a *Helicobacter pylori* e a secreção de ácido gástrico). Uma doença envolvendo a *Helicobacter pylori* refere-se a uma doença que é causada ou agravada pela infecção, sobrevivência ou crescimento da *Helicobacter pylori in vivo*. Uma doença envolvendo a secreção de ácido gástrico refere-se a uma doença que é causada ou agravada pela secreção de ácido gástrico. Os exemplos de tal doença incluem a gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia não ulcerosa, linfoma MALT gástrico, pólipó hiperplástico gástrico, cancro do sistema digestivo ou pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, as doenças inflamatórias intestinais causadas por *Helicobacter pylori*, cancro gástrico após a ressecção endoscópica de cancro gástrico precoce, e semelhantes. No que diz respeito ao cancro gástrico após a ressecção endoscópica do cancro gástrico precoce, pode-se atrasar ou impedir a sua carcinogénese através do composto do presente invento ou de um seu sal.

O medicamento contendo o composto do presente invento ou um seu sal também é eficaz para a prevenção ou no tratamento de uma doença envolvendo a *Helicobacter pylori*. Os exemplos de tais doenças incluem o cancro do sistema digestivo ou pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, ou doenças inflamatórias do intestino causadas por *Helicobacter pylori*. No que diz respeito ao cancro do sistema digestivo, pode-se atrasar ou impedir o seu progresso através do composto do presente invento ou de um seu sal.

Ao utilizar o composto do presente invento ou um seu sal como um medicamento, pode-se empregar várias formas de dosagem em conformidade com a finalidade da prevenção ou do tratamento, e os exemplos das formas de dosagem podem incluir preparações sólidas orais (por exemplo, pós, grânulos finos, grânulos, comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas), preparações líquidas orais (por exemplo, xaropes secos, xaropes, preparações líquidas internas e elixires),

preparações injectáveis (por exemplo, preparações injectáveis subcutâneas, intramusculares e intravenosas), e semelhantes. Estes medicamentos podem conter excipientes farmacologicamente aceitáveis, veículos e semelhantes, além dos ingredientes activos.

No caso de se preparar uma preparação sólida oral, pode-se adicionar ao composto do presente invento um excipiente, e se necessário, um ligante, um desintegrante, um agente de deslizamento, um corante, um agente intensificador de sabor/aromatizante, e outros semelhantes, e em seguida podem-se produzir comprimidos, comprimidos revestidos, grânulos, pós, cápsulas e semelhantes através de métodos de rotina. Tais aditivos podem ser aqueles geralmente usados na arte relacionada, e pode-se usar, por exemplo, como excipiente, amido de milho, lactose, sacarose, cloreto de sódio, manitol, sorbitol, glucose, amido, carbonato de cálcio, caulino, celulose microcristalina, ácido silícico, e semelhantes; e como o aglutinante, água, etanol, goma arábica, goma adragante, propanol, xarope simples, solução de glucose, solução de amido, solução de gelatina, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, gelatina, hidroxipropilamido, metilcelulose, etilcelulose, goma-laca, fosfato de cálcio, álcool polivinílico, éter polivinílico, polivinilpirrolidona, e semelhantes. É permitido adicionar, como agente desintegrante, gelatina em pó, celulose cristalina, amido seco, alginato de sódio, pectina, agar em pó, carboximetilcelulose, hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de cálcio, citrato de cálcio, laurilsulfato de sódio, monoglicérido de ácido esteárico, lactose, e semelhantes; como agente de deslizamento, sílica, talco purificado, sais de ácido esteárico, bórax, polietilenoglicol, e semelhantes; e como corante, óxido de titânio, óxido de ferro, e semelhantes. Pode-se exemplificar o agente intensificador de sabor/aromatizante através de sacarose, casca de laranja, ácido cítrico, ácido tartárico, e semelhantes.

No caso de se preparar uma preparação líquida oral, pode-se adicionar ao composto do presente invento um agente intensificador de sabor, um tampão, um estabilizante, um agente aromatizante, e semelhantes, e pode-se produzir uma preparação líquida interna, um xarope, um elixir e

semelhantes através de métodos de rotina. Neste caso, como agente intensificador de sabor/aromatizante, podem-se utilizar os materiais anteriormente referidos, e podem-se mencionar, como o tampão, o citrato de sódio, e semelhantes; e como estabilizante, goma adragante, goma arábica, gelatina, e semelhantes.

No caso de se preparar uma preparação injectável, pode-se adicionar ao composto do presente invento um agente de ajuste de pH, um tampão, um estabilizante, um agente isotónico, um agente anestésico local e semelhantes e, podem-se produzir preparações injectáveis por via subcutânea, intramuscular e intravenosa através de métodos de rotina. Como agente de ajuste de pH e tampão, neste caso, podem-se mencionar o citrato de sódio, acetato de sódio, fosfato de sódio, e semelhantes. Como estabilizante, podem-se mencionar pirossulfito de sódio, EDTA, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, e semelhantes. Como agente anestésico local, podem-se mencionar cloridrato de procaína, cloridrato de lidocaína, e semelhantes. Como agente isotónico, podem-se mencionar cloreto de sódio, glucose, e semelhantes, como exemplos.

A quantidade do composto do presente invento que se deve incorporar em cada uma das formas de dosagem unitária acima mencionadas não é constante, dependendo do paciente a quem este composto deve ser aplicado, ou dos sintomas do paciente, ou dependendo da formulação; todavia, é geralmente desejável definir a quantidade de cerca de 1 a 1200 mg para as preparações orais, e de cerca de 0,1 a 500 mg para as preparações injectáveis, por forma de dosagem unitária. Além disso, a quantidade diária de administração de um medicamento possuindo a forma de dosagem acima mencionada varia com os sintomas, peso corporal, idade, sexo e semelhantes do doente, e, por conseguinte não se pode determinar em conjunto; todavia, a quantidade pode ser geralmente de cerca de 0,1 a 5000 mg, e de preferência de 1 a 1200 mg, por dia para um adulto, e é preferível que esta se administre uma vez, ou em cerca de duas a quatro porções divididas, durante um dia.

Em seguida, os compostos de matérias-primas usados no método do presente invento e o método para a produção do

composto do presente invento serão descritos especificamente através de Exemplos de Síntese e Exemplos, respectivamente.

Realizou-se a análise de HPLC do composto dos Exemplos sob as seguintes condições.

Coluna Inertsil ODS-3, 150 mm x 4,6 mm ID

Eluente 0,05 MK H₂PO₄/acetonitrilo = 50/50 (v/v)

Caudal 1,0 mL/min

Temperatura da coluna 40°C

Quantidade de injeção 2 µL

Comprimento de onda de detecção 254 nm

Exemplo de Síntese 1: Produção de 4-metoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido

A uma solução preparada através de diluição de 41,6 g (2,0 equivalentes) de uma solução aquosa a 28% de metóxido de sódio com 200 mL de dimetilsulfóxido, adicionou-se gota a gota um líquido contendo 17,0 g de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina-1-óxido dissolvido em dimetilsulfóxido (70 mL). Deixou-se a mistura a reagir durante 3 horas entre 40 e 50°C, e depois deixou-se em repouso durante a noite à temperatura ambiente. Adicionou-se ao líquido reaccional 15 mL de água e concentrou-se a mistura, para se obter um resíduo sob a forma de uma pasta preta. Subsequentemente, dissolveu-se o resíduo em 500 mL de água, e então extraiu-se a solução aquosa três vezes com 670 mL de clorofórmio. Secou-se o extracto sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura sob pressão reduzida, para se obter 37,2 g de 4-metoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido.

Exemplo de Síntese 2: Produção de 2-acetoximetil-3-metil-4-metoxipiridina

Adicionou-se a 37,2 g de 4-metoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido, 55,0 g (5,0 equivalentes) de anidrido acético, e deixou-se a mistura a reagir durante 3 horas entre 90 e 100°C. Removeu-se por destilação o anidrido acético, e então purificou-se o resíduo concentrado resultante numa coluna de sílica gel, para se obter 15,8 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-metoxipiridina como uma matéria oleosa.

Exemplo de Síntese 3: Produção de 2-hidroximetil-3-metil-4-metoxipiridina

Adicionou-se gota a gota 15,8 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-metoxipiridina a uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio, e deixou-se a mistura a reagir durante uma hora à temperatura ambiente. Subsequentemente, diluiu-se o líquido reaccional com tolueno, e então lavou-se a fase de tolueno com água, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se, para se obter 5,7 g de 2-hidroximetil-3-metil-4-metoxipiridina como uma matéria oleosa.

Exemplo de Síntese 4: Produção de 4-etoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido

A uma solução preparada através da diluição de 8,6 g (2,0 equivalentes) de hidreto de sódio a 60% com 200 ml de dimetilsulfóxido, adicionou-se 9,9 g (2,0 equivalentes) de etanol anidro, e deixou-se a mistura a reagir durante uma hora a 60°C. Arrefeceu-se o líquido reaccional a 30°C, e então adicionou-se gota a gota um líquido contendo 17,0 g de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina-1-óxido dissolvido em dimetilsulfóxido (70 mL). Deixou-se a mistura a reagir durante 2 horas entre 40 e 50°C, e então deixou-se em repouso durante a noite à temperatura ambiente. Adicionou-se 16 mL de água ao líquido reaccional e concentrou-se a mistura, para se obter um resíduo sob a forma de uma pasta preta. Subsequentemente, dissolveu-se o resíduo em 500 mL de água, e então extraiu-se a solução aquosa três vezes com 670 mL de clorofórmio. Secou-se o extracto sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido numa coluna de sílica gel, para se obter 22,9 g de 4-etoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido.

Exemplo de Síntese 5: Produção de 2-acetoximetil-3-metil-4-etoxipiridina

Adicionou-se a 22,9 g de 4-etoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido, 55,0 g (5,0 equivalentes) de anidrido acético, e deixou-se a mistura a reagir durante 6 horas entre 90 e

100°C. Removeu-se por destilação o anidrido acético, e purificou-se o resíduo concentrado resultante numa coluna de sílica gel, para se obter 28,2 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-etoxipiridina como uma matéria oleosa.

Exemplo de Síntese 6: Produção de 2-hidroximetil-3-metil-4-etoxipiridina

Adicionou-se gota a gota 28,2 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-etoxipiridina a uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio, e deixou-se a mistura a reagir durante uma hora à temperatura ambiente. Subsequentemente, diluiu-se o líquido reaccional com tolueno, e então lavou-se a fase de tolueno com água, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura, para se obter 10,7 g de 2-hidroximetil-3-metil-4-etoxipiridina como um matéria oleosa.

Exemplo de Síntese 7: Produção de 4-propoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido

A uma solução preparada através da diluição de 8,6 g (2,0 equivalentes) de hidróxido de sódio a 60% com 200 ml de dimetilsulfóxido, adicionou-se 13,0 g (2,0 equivalentes) de 1-propanol, e deixou-se a mistura a reagir durante uma hora a 60°C. Arrefeceu-se o líquido reaccional a 30°C, e então adicionou-se gota a gota uma solução contendo 17,0 g de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina-1-óxido dissolvido em dimetilsulfóxido (70 mL). Deixou-se a mistura a reagir durante 3 horas entre 40 e 50°C, e então deixou-se em repouso durante a noite à temperatura ambiente. Adicionou-se 15 mL de água ao líquido reaccional e concentrou-se a mistura, para se obter um resíduo sob a forma de uma pasta preta. Subsequentemente, dissolveu-se o resíduo em 500 mL de água, e então extraiu-se a solução aquosa três vezes com 670 mL de clorofórmio. Secou-se o extracto sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo obtido numa coluna de sílica gel, para se obter 20,3 g de 4-propoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido.

Exemplo de Síntese 8: Produção de 2-acetoximetil-3-metil-4-propoxipiridina

Adicionou-se a 20,3 g de 4-propoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido, 44,0 g (4,0 equivalentes) de anidrido acético, e deixou-se a mistura a reagir durante 4 horas a 90°C. Removeu-se por destilação o anidrido acético, e então purificou-se o resíduo concentrado resultante numa coluna de sílica gel, para se obter 27,8 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-propoxipiridina como uma matéria oleosa.

Exemplo de Síntese 9: Produção de 2-hidroximetil-3-metil-4-propoxipiridina

Adicionou-se gota a gota 27,8 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-propoxipiridina a uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio, e deixou-se a mistura a reagir durante uma hora à temperatura ambiente. Subsequentemente, diluiu-se o líquido reaccional com tolueno, e então lavou-se a fase de tolueno com água, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura, para se obter 11,0 g de 2-hidroximetil-3-metil-4-propoxipiridina como um matéria oleosa.

Exemplo de Síntese 10: Produção de 4-butoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido

A uma solução preparada através da diluição de 8,6 g (2,0 equivalentes) de hidreto de sódio a 60% com 200 ml de dimetilsulfóxido, adicionou-se 16,0 g (2,0 equivalentes) de 1-butanol, e deixou-se a mistura a reagir durante uma hora a 60°C. Arrefeceu-se o líquido reaccional a 30°C, e então adicionou-se gota a gota um líquido contendo 17,0 g de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina-1-óxido dissolvido em dimetilsulfóxido (70 mL). Deixou-se a mistura a reagir durante 3 horas entre 40 e 50°C, e então deixou-se em repouso durante a noite à temperatura ambiente. Adicionou-se 15 mL de água ao líquido reaccional e concentrou-se a mistura, para se obter um resíduo sob a forma de uma pasta preta. Subsequentemente, dissolveu-se o resíduo em 500 mL de água, e então extraiu-se a solução aquosa três vezes com 670 mL de clorofórmio. Secou-se o extracto sobre sulfato de magnésio

anidro, e concentrou-se até à secura sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido numa coluna de sílica gel, para se obter 20,3 g de 4-butoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido.

Exemplo de Síntese 11: Produção de 2-acetoximetil-3-metil-4-butoxipiridina

Adicionou-se a 24,1 g de 4-butoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido, 44,0 g (4,0 equivalentes) de anidrido acético, e deixou-se a mistura a reagir durante 4 horas a 90°C. Removeu-se por destilação o anidrido acético, e então purificou-se o resíduo concentrado resultante numa coluna de sílica gel, para se obter 13,4 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-butoxipiridina como uma matéria oleosa.

Exemplo de Síntese 12: Produção de 2-hidroximetil-3-metil-4-butoxipiridina

Adicionou-se gota a gota 13,4 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-butoxipiridina a uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio, e deixou-se a mistura a reagir durante uma hora à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura com tolueno, e então lavou-se a fase de tolueno com água, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura, para se obter 8,3 g de 2-hidroximetil-3-metil-4-butoxipiridina como um matéria oleosa.

Exemplo de Síntese 13: Produção de 4-pentiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido

Adicionou-se 17,0 g (0,11 mole, 1,0 equivalente) de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 8,6 g (0,225 mole, 2,0 equivalentes) de soda cáustica, e 19,0 g (0,22 mole, 2,0 equivalentes) de 1-pentanol a 68 mL de tolueno, e aqueceu-se a mistura em refluxo durante 5 horas, e então arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Adicionou-se 15 mL de água ao líquido reaccional e concentrou-se a mistura, para se obter um resíduo sob a forma de uma pasta preta. Subsequentemente, dissolveu-se o resíduo em 500 mL de água, e então extraiu-se a solução aquosa três vezes com 670 mL de clorofórmio. Secou-se o extracto sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura sob pressão reduzida, para se obter 28,8 g de 4-pentiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido.

Exemplo de Síntese 14: Produção de 4-pentiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina

Adicionou-se a 26,7 g (0,11 mole, 1,0 equivalente) de 4-pentiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 44,0 g (0,43 mole, 4,0 equivalentes) de anidrido acético, e deixou-se a mistura a reagir durante 7 horas entre 90 e 100°C. Removeu-se por destilação o anidrido acético, e então purificou-se o resíduo concentrado resultante numa coluna de sílica gel, para se obter 22,0 g de 4-pentiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa (rendimento 79,6%).

Exemplo de Síntese 15: Produção de 4-pentiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina

Adicionou-se gota a gota 22,0 g (0,088 mole, 1,0 equivalente) de 4-pentiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina a uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio, e deixou-se a mistura a reagir durante uma hora à temperatura ambiente. Subsequentemente, diluiu-se o líquido reaccional com tolueno, e então lavou-se a fase de tolueno com água, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura, para se obter 11,2 g de 4-pentiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa (rendimento 60,8%).

Exemplo de Síntese 16: Produção de 4-hexiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido

Adicionou-se 15,8 g (0,1 mole, 1,0 equivalente) de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 8,0 g (0,2 mole, 2,0 equivalentes) de soda cáustica, e 20,4 g (0,2 mole, 2,0 equivalentes) de 1-hexanol a 64 mL de tolueno, e aqueceu-se a mistura em refluxo durante 4 horas, e então arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Adicionou-se 15 mL de água ao líquido reaccional e então neutralizou-se a mistura com ácido clorídrico concentrado (8 mL). Subsequentemente, extraiu-se o produto resultante três vezes com 670 mL de clorofórmio. Secou-se o extracto sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura, para se obter 33,1 g de 4-hexiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido como uma matéria oleosa preta acastanhada.

Exemplo de Síntese 17: Produção de 4-hexiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina

Adicionou-se a 32,6 g (0,1 mole, 1,0 equivalente) de 4-hexiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 40,8 g (0,4 mole, 4,0 equivalentes) de anidrido acético, e deixou-se a mistura a reagir durante 5 horas entre 87 e 93°C. Removeu-se por destilação o anidrido acético, e então purificou-se o resíduo concentrado resultante numa coluna de sílica gel, para se obter 17,6 g de 4-hexiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa (rendimento 74,3%).

Exemplo de Síntese 18: Produção de 4-hexiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina

Adicionou-se gota a gota 17,3 g (0,065 mole, 1,0 equivalente) de 4-hexiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina a uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio entre 5 e 22°C, e deixou-se a mistura a reagir durante uma hora à temperatura ambiente, e então extraiu-se com clorofórmio. Lavou-se o extracto com água, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura, para se obter 12,7 g de 4-hexiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como um matéria oleosa castanha (rendimento 87,6%).

Exemplo de Síntese 19: Produção de 4-heptiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido

Adicionou-se 15,8 g (0,1 mole, 1,0 equivalente) de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 8,0 g (0,2 mole, 2,0 equivalentes) de soda cáustica, e 23,2 g (0,2 mole, 2,0 equivalentes) de 1-heptanol a 64 mL de tolueno, e aqueceu-se a mistura em refluxo durante 3 horas, e então arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Adicionou-se 15 mL de água ao líquido reaccional e então neutralizou-se a mistura com ácido clorídrico concentrado (8 mL). Subsequentemente, extraiu-se o produto resultante três vezes com 670 mL de clorofórmio. Secou-se o extracto sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se sob pressão reduzida, para se obter 37,3 g de 4-heptiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido como uma matéria oleosa preta acastanhada.

Exemplo de Síntese 20: Produção de 4-heptiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina

Adicionou-se a 36,8 g (0,1 mole, 1,0 equivalente) de 4-heptiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 40,8 g (0,4 mole, 4,0 equivalentes) de anidrido acético, e deixou-se a mistura a reagir durante 5 horas entre 87 e 93°C. Removeu-se por destilação o anidrido acético, e então purificou-se o resíduo concentrado resultante numa coluna de sílica gel, para se obter 19,5 g de 4-heptiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa (rendimento 69,9%).

Exemplo de Síntese 21: Produção de 4-heptiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina

Adicionou-se gota a gota 19,0 g (0,068 mole, 1,0 equivalente) de 4-heptiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina a uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio entre 13 e 25°C, e deixou-se a mistura a reagir durante uma hora à temperatura ambiente, e então extraiu-se com clorofórmio. Lavou-se o extracto com água, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura, para se obter 15,0 g de 4-heptiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como um matéria oleosa castanha (rendimento 92,9%).

Exemplo de Síntese 22: Produção de 4-octiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido

Adicionou-se 15,8 g (0,1 mole, 1,0 equivalente) de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 8,0 g (0,2 mole, 2,0 equivalentes) de soda cáustica, e 26,0 g (0,2 mole, 2,0 equivalentes) de 1-octanol a 64 mL de tolueno, e aqueceu-se a mistura em refluxo durante 3 horas, e então arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Adicionou-se 15 mL de água ao líquido reaccional e então neutralizou-se a mistura com ácido clorídrico concentrado (8 mL). Subsequentemente, extraiu-se o produto resultante três vezes com 670 mL de clorofórmio. Secou-se o extracto sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura sob pressão reduzida, para se obter 39,2 g de 4-octiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido como uma matéria oleosa preta acastanhada.

Exemplo de Síntese 23: Produção de 4-octiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina

Adicionou-se a 38,7 g (0,1 mole, 1,0 equivalente) de 4-octiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 40,8 g (0,4 mole, 4,0 equivalentes) de anidrido acético, e deixou-se a mistura a reagir durante 5 horas entre 88 e 92°C. Removeu-se por destilação o anidrido acético, e então purificou-se o resíduo concentrado resultante numa coluna de sílica gel, para se obter 17,6 g de 4-octiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa (rendimento 60,0%).

Exemplo de Síntese 24: Produção de 4-octiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina

Adicionou-se gota a gota 17,3 g (0,059 mole, 1,0 equivalente) de 4-octiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina a uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio entre 11 e 22°C, e deixou-se a mistura a reagir durante uma hora à temperatura ambiente, e então extraiu-se com clorofórmio. Lavou-se o extracto com água, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura, para se obter 12,2 g de 4-octiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como um matéria oleosa castanha pálida (rendimento 82,3%).

Exemplo de Síntese 25: Produção de 4-noniloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido

Adicionou-se 15,8 g (0,1 mole, 1,0 equivalente) de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 8,0 g (0,2 mole, 2,0 equivalentes) de soda cáustica, e 28,9 g (0,2 mole, 2,0 equivalentes) de 1-nonanol a 64 mL de tolueno, e aqueceu-se a mistura em refluxo durante 4 horas, e então arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Adicionou-se 160 mL de água ao líquido reaccional e então neutralizou-se a mistura com ácido clorídrico concentrado (8,5 g). Subsequentemente, extraiu-se o produto resultante com 160 mL de acetato de etilo. Secou-se o extracto sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se sob pressão reduzida, para se obter 42,4 g de 4-noniloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido como uma matéria oleosa preta acastanhada.

Exemplo de Síntese 26: Produção de 4-noniloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina

Adicionou-se a 41,4 g (0,1 mole, 1,0 equivalente) de 4-noniloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 40,8 g (0,4 mole, 4,0 equivalentes) de anidrido acético, e deixou-se a mistura a reagir durante 7 horas entre 88 e 92°C. Removeu-se por destilação o anidrido acético, e então purificou-se o resíduo concentrado resultante numa coluna de sílica gel, para se obter 16,7 g de 4-noniloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa preta acastanhada (rendimento total dos dois processos 54,4%).

Exemplo de Síntese 27: Produção de 4-noniloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina

Adicionou-se gota a gota 15,4 g (0,05 mole, 1,0 equivalente) de 4-noniloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina a uma solução aquosa a 20% de hidróxido de sódio (20,0 g) entre 11 e 21°C, e deixou-se a mistura a reagir durante uma hora à temperatura ambiente, e então extraiu-se com água (77 mL) e tolueno (128 mL). Lavou-se o extracto com água, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura, para se obter 16,8 g de 4-noniloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como um matéria oleosa castanha.

Exemplo de Síntese 28: Produção de 4-deciloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido

Adicionou-se 15,8 g (0,1 mole, 1,0 equivalente) de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 8,0 g (0,2 mole, 2,0 equivalentes) de soda cáustica, e 28,5 g (0,18 mole, 1,8 equivalentes) de 1-decanol a 64 mL de tolueno, e aqueceu-se a mistura em refluxo durante 4 horas, e então arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Adicionou-se 160 mL de água ao líquido reaccional e então neutralizou-se a mistura com ácido clorídrico concentrado (7,3 g). Subsequentemente, extraiu-se o produto resultante com 100 mL de acetato de etilo. Secou-se o extracto sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura sob pressão reduzida, para se obter 42,2 g de 4-deciloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido como uma matéria oleosa preta acastanhada.

Exemplo de Síntese 29: Produção de 4-deciloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina

Adicionou-se a 41,2 g (0,1 mole, 1,0 equivalente) de 4-deciloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 40,8 g (0,4 mole, 4,0 equivalentes) de anidrido acético, e deixou-se a mistura a reagir durante 8,5 horas entre 88 e 92°C. Removeu-se por destilação o anidrido acético, e então purificou-se o resíduo concentrado resultante numa coluna de sílica gel, para se obter 19,8 g de 4-deciloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa preta acastanhada (rendimento total dos dois processos 61,7%).

Exemplo de Síntese 30: Produção de 4-deciloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina

Adicionou-se gota a gota 18,6 g (0,058 mole, 1,0 equivalente) de 4-deciloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina a uma solução aquosa a 20% de hidróxido de sódio (23 g) entre 11 e 22°C, e deixou-se a mistura a reagir durante uma hora à temperatura ambiente. Subsequentemente, adicionou-se água (93 mL) e então extraiu-se a mistura com tolueno (130 mL). Lavou-se o extracto com água, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura, para se obter 20,6 g de 4-deciloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como um matéria oleosa castanha.

Exemplo 1

Daqui em diante, irá ser descrito especificamente o presente invento por meio de Exemplos do presente invento.

Produção de 2-[(4-n-pentiloxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole

Dissolveu-se 11,0 g (0,054 mole, 1,0 equivalente) de 4-pentiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina em 620 mL de clorofórmio e adicionou-se gota a gota 24,9 g (0,281 mole, 4 equivalentes) de cloreto de tionilo entre 22 e 30°C. Subsequentemente, aqueceu-se a mistura em refluxo durante uma hora, e então concentrou-se, para se obter 4-pentiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa castanha.

Adicionou-se a um líquido preparado através da dissolução com agitação de 7,5 g (0,052 mole, 1,0 equivalente) de 2-mercaptobenzimidazole e 61,5 g (0,319 mole, 5,8 equivalentes) de uma solução a 28% de metóxido de sódio em 120 mL de metanol, um líquido preparado através da dissolução da quantidade total de 4-pentiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina em 180 mL de metanol a 30°C. Subsequentemente, aqueceu-se a mistura em refluxo durante uma hora e arrefeceu-se, e então secou-se o metanol com um sólido sob pressão reduzida. Dissolveu-se um resíduo oleoso castanho amarelado daí resultante em 250 mL de acetato de etilo, e então lavou-se a camada orgânica com 100 mL de água. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura. Purificou-se o resíduo resultante através de cromatografia em coluna de sílica gel, e então concentrou-se até à secura, para se obter 6,9 g do produto solidificado amorfo. Recristalizou-se o produto a partir de um líquido de mistura de acetato de etilo/1-hexano, para se obter 4,3 g de cristais incolores (HPLC: 98,5% de área, rendimento 10,6%).

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ :

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

MS m/z: 341 (M^+)

Exemplo 2

Produção de 2-[(4-n-hexiloxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole

Dissolveu-se 12,2 g (0,055 mole, 1,0 equivalente) de 4-hexiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina em 620 mL de clorofórmio e adicionou-se gota a gota 33,4 g (0,281 mole, 5,1 equivalentes) de cloreto de tionilo entre 23 e 29°C. Subsequentemente, aqueceu-se a mistura em refluxo durante uma hora, e então concentrou-se, para se obter 24,7 g de 4-hexiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa castanha.

Adicionou-se a um líquido preparado através da dissolução com agitação de 7,8 g (0,052 mole, 0,95 equivalentes) de 2-mercaptobenzimidazole e 61,5 g (0,319 mole, 5,8 equivalentes) de uma solução a 28% de metóxido de sódio em 360 mL de metanol, um líquido preparado através da dissolução da quantidade total de 4-hexiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina em 180 mL de metanol a 30°C. Subsequentemente, aqueceu-se a mistura em refluxo durante 30 minutos e arrefeceu-se, e então secou-se o metanol com um sólido sob pressão reduzida. Dissolveu-se um resíduo oleoso castanho amarelado daí resultante em 200 mL de acetato de etilo, e então lavou-se a camada orgânica com 80 mL de água. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura. Purificou-se o resíduo resultante através de cromatografia em coluna de sílica gel, e então concentrou-se até à secura, para se obter 15,2 g de uma matéria oleosa cor de laranja. Recristalizou-se o produto a partir de acetato de etilo (5 volumes), para se obter 5,0 g de cristais incolores (HPLC: 99,1% de área, rendimento 25,5%).

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ :

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

MS m/z: 355 (M^+)

Exemplo 3

Produção de 2-[(4-n-heptiloxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole

Dissolveu-se 14,5 g (0,061 mole, 1,0 equivalente) de 4-heptiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina em 700 mL de clorofórmio e adicionou-se gota a gota 37,0 g (0,311 mole, 5,1 equivalentes) de cloreto de tionilo entre 22 e 30°C. Subsequentemente, aqueceu-se a mistura em refluxo durante 30 minutos, e então concentrou-se, para se obter 28,2 g de 4-heptiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa preta.

Adicionou-se a um líquido preparado através da dissolução com agitação de 8,7 g (0,058 mole, 0,95

equivalentes) de 2-mercaptobenzimidazole e 68,2 g (0,354 mole, 5,8 equivalentes) de uma solução a 28% de metóxido de sódio em 400 mL de metanol, um líquido preparado através da dissolução da quantidade total de 4-heptiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina em 210 mL de metanol a 28°C. Subsequentemente, aqueceu-se a mistura em refluxo durante uma hora e arrefeceu-se, e então secou-se o metanol com um sólido sob pressão reduzida. Dissolveu-se um resíduo oleoso castanho amarelado daí resultante em 250 mL de acetato de etilo, e então lavou-se a camada orgânica com 100 mL de água. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura. Purificou-se o resíduo resultante através de cromatografia em coluna de sílica gel, e então concentrou-se até à secura, para se obter 17,8 g de uma matéria oleosa cor de laranja. Recristalizou-se a matéria oleosa cor de laranja a partir de acetato de etilo (7 volumes), para se obter 8,7 g de cristais incolores (HPLC: 99,0% de área, rendimento 38,7%).

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ :

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

MS m/z: 369 (M^+)

Exemplo 4

Produção de 2-[(4-n-butoxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole

Dissolveu-se 8,3 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-butoxipiridina em clorofórmio e adicionou-se 21,6 g (4 equivalentes) de cloreto de tionilo. Aqueceu-se a mistura em refluxo durante uma hora e então concentrou-se, e dissolveu-se o resíduo daí resultante em metanol. Adicionou-se a solução antecipadamente a 6,1 g (1 equivalente) de 2-mercaptobenzimidazole, 230 mL de uma solução a 28% de metóxido de sódio e 120 mL de metanol, e aqueceu-se a mistura em refluxo durante uma hora. Removeu-se por destilação o metanol, adicionou-se gelo ao resíduo, e extraiu-se a mistura com acetato de etilo. Secou-se a camada de acetato de etilo sobre sulfato de magnésio anidro. Subsequentemente,

concentrou-se a solução de acetato de etilo até à secura, e purificou-se o resíduo resultante através de cromatografia em coluna de sílica gel, e então concentrou-se até à secura, para se obter 12,2 g de cristais amarelos. Recristalizaram-se os 12,2 g dos cristais a partir de acetato de etilo/1-hexano, para se obter 4,2 g de cristais incolores. O rendimento total foi de 10,8% (pureza por HPLC: 97,0%).

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ :

0,99 (3H, t, $J=7$ Hz), 1,51-1,56 (2H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 2,26 (3H, s), 4,03 (2H, t, $J=7$ Hz), 4,37 (2H, s), 6,74 (1H, d, $J=6$ Hz), 7,17-7,19 (2H, m), 7,54 (2H, m), 8,34 (1H, d, $J=6$ Hz), 13,04 (1H, s largo)

MS m/z: 327 (M^+)

Exemplo 5

Produção de 2-[(4-n-octiloxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole

Dissolveu-se 11,8 g (0,047 mole, 1,0 equivalente) de 4-octiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina em 600 mL de clorofórmio e adicionou-se gota a gota 28,6 g (0,240 mole, 5,1 equivalentes) de cloreto de tionilo entre 19 e 27°C. Subsequentemente, aqueceu-se a mistura em refluxo durante uma hora, e então concentrou-se, para se obter 23,8 g de 4-octiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa preta.

Adicionou-se a um líquido preparado através da dissolução com agitação de 6,7 g (0,045 mole, 0,95 equivalentes) de 2-mercaptobenzimidazole e 52,5 g (0,273 mole, 5,8 equivalentes) de uma solução a 28% de metóxido de sódio em 350 mL de metanol, um líquido preparado através da dissolução da quantidade total de 4-octiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina em 180 mL de metanol a 27°C. Subsequentemente, aqueceu-se a mistura em refluxo durante uma hora e arrefeceu-se, e então secou-se o metanol com um sólido sob pressão reduzida. Dissolveu-se um resíduo oleoso castanho daí resultante em 250 mL de acetato de etilo, e então lavou-se a camada orgânica com 100 mL de água. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura. Purificou-se o resíduo resultante

através de cromatografia em coluna de sílica gel, e então concentrou-se até à secura, para se obter 14,9 g de uma matéria oleosa cor de laranja. Recristalizou-se a matéria oleosa cor de laranja a partir de acetato de etilo (5 volumes), para se obter 5,8 g de cristais incolores (HPLC: 98,8% de área, rendimento 32,2%).

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ :

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

MS m/z: 383 (M^+)

Em seguida, serão apresentados como Exemplos de Referência os Exemplos de Produção para os compostos, usados como Exemplos Comparativos.

Exemplo de Referência 1: Produção de 2-[(4-metoxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole

Dissolveu-se 5,7 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-metoxipiridina em clorofórmio e adicionou-se 18 g (4 equivalentes) de cloreto de tionilo. Aqueceu-se a mistura em refluxo durante uma hora e então concentrou-se, e dissolveu-se o resíduo daí resultante em metanol. Adicionou-se a solução antecipadamente a 5,3 g (1 equivalente) de 2-mercaptobenzimidazole, 45 mL de uma solução a 28% de metóxido de sódio e 100 mL de metanol, e aqueceu-se a mistura em refluxo durante uma hora. Removeu-se por destilação o metanol, adicionou-se gelo e acetato de etilo ao resíduo, para se lavar o resíduo através de suspensão. Recolheram-se os cristais produzidos através de filtração, e então lavaram-se por suspensão em água, para se obter 7,1 g de cristais incolores. O rendimento total foi de 20,9% (pureza através de HPLC: 98,2%).

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ :

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

MS m/z: 285 (M^+)

Exemplo de Referência 2: Produção de 2-[(4-etoxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole

Dissolveu-se 10,7 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-etoxipiridina em clorofórmio e adicionou-se 28,2 g (4 equivalentes) de cloreto de tionilo. Aqueceu-se a mistura em refluxo durante uma hora e então concentrou-se, e dissolveu-se o resíduo daí resultante em metanol. Adicionou-se a solução antecipadamente a 8,4 g (1 equivalente) de 2-mercaptobenzimidazole, 71 mL de uma solução a 28% de metóxido de sódio e 150 mL de metanol, e aqueceu-se a mistura em refluxo durante uma hora. Removeu-se por destilação o metanol, e adicionou-se gelo e acetato de etilo ao resíduo, para se lavar o resíduo através de suspensão. Recolheram-se os cristais produzidos através de filtração e dissolveram-se em metanol, e secou-se a solução sobre sulfato de magnésio anidro. Subsequentemente, concentrou-se a solução de metanol até à secura, e dissolveu-se o produto resultante em clorofórmio. Secou-se a camada de clorofórmio sobre sulfato de magnésio e então concentrou-se até à secura, para se obter um sólido amorfo. Lavou-se o sólido através de suspensão em acetato de etilo, para se obter 2,8 g de cristais incolores. O rendimento total foi de 7,9% (pureza através de HPLC: 98,2%).

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ :

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

MS m/z: 299 (M^+)

Exemplo de Referência 3: Produção de 2-[(4-n-propoxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole

Dissolveu-se 11,0 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-propoxipiridina em clorofórmio e adicionou-se 30 g (4 equivalentes) de cloreto de tionilo. Aqueceu-se a mistura em refluxo durante uma hora e então concentrou-se, e dissolveu-se o resíduo daí resultante em metanol. Adicionou-se a solução antecipadamente a 8,7 g (1 equivalente) de 2-mercaptobenzimidazole, 73 mL de uma solução a 28% de metóxido

de sódio e 300 mL de metanol, e aqueceu-se a mistura em refluxo durante uma hora. Removeu-se por destilação o metanol, adicionou-se gelo ao resíduo e extraiu-se a mistura com acetato de etilo. Secou-se a camada de acetato de etilo sobre sulfato de magnésio anidro. Subsequentemente, concentrou-se a solução de acetato de etilo até à secura, e purificou-se o resíduo resultante através de cromatografia em coluna de sílica gel, e então concentrou-se até à secura, para se obter 15,5 g de cristais amarelos. Recristalizaram-se os cristais amarelos a partir de acetato de etilo, para se obter 6,3 g de cristais incolores. O rendimento total foi de 17% (pureza através de HPLC: 98,1%).

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ :

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

MS m/z: 313 (M^+)

Exemplo de Referência 4: Produção de 2-[(4-n-noniloxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole

Dissolveu-se 16,0 g (0,05 mole, 1,0 equivalente) de 4-noniloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina em 320 mL de acetato de etilo, e adicionou-se gota a gota 6,5 g (0,055 mole, 1,1 equivalentes) de cloreto de tionilo entre 8 e 12°C. Subsequentemente, deixou-se a mistura reagir durante 0,5 horas à temperatura ambiente, e então adicionou-se uma solução aquosa a 7% de bicarbonato de sódio (200 g) para ajustar o líquido reaccional a pH 7,5. Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa a 5% de bicarbonato de sódio (160 g), secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura sob pressão reduzida, para se obter 12,8 g de 4-noniloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa preta.

Adicionou-se a um líquido preparado através da dissolução com agitação de 5,7 g (0,038 mole, 0,9 equivalentes) de 2-mercaptobenzimidazole e 9,7 g (0,0504 mole, 1,2 equivalentes) de uma solução a 28% de metóxido de sódio em 120 mL de metanol, um líquido contendo 12,0 g de 4-

noniloxi-2-clorometil-3 metilpiridina dissolvido em 60 mL de metanol a 29°C. Subsequentemente, aqueceu-se a mistura em refluxo durante 0,5 horas e arrefeceu-se e, então secou-se o metanol com um sólido sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo oleoso castanho daí resultante em 240 mL de acetato de etilo e então lavou-se a camada orgânica com 120 mL de água. Adicionou-se 36 g de sílica gel com agitação à camada orgânica, removeu-se subsequentemente a sílica gel através de filtração, e então concentrou-se o filtrado até à secura sob pressão reduzida, para se obter 16,4 g de cristais castanhos esverdeados pálidos. Recristalizaram-se os cristais castanhos esverdeados pálidos a partir de acetato de etilo (10 volumes), para se obter 5,5 g de cristais castanhos pálidos (HPLC: 98,8% de área, rendimento 32,9%).

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ :

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

MS m/z: 397 (M^+)

Exemplo de Referência 5: Produção de 2-[(4-n-deciloxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole

Dissolveu-se 19,8 g (0,058 mole, 1,0 equivalente) de 4-deciloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina em 300 mL de acetato de etilo, e adicionou-se gota a gota 7,6 g (0,064 mole, 1,1 equivalentes) de cloreto de tionilo entre 12 e 18°C. Subsequentemente, deixou-se a mistura reagir durante 0,5 horas à temperatura ambiente, e então adicionou-se uma solução aquosa a 7% de bicarbonato de sódio (220 g) para ajustar o líquido reaccional a pH 7,5. Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa a 5% de bicarbonato de sódio (160 g), secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrou-se até à secura sob pressão reduzida, para se obter 15,8 g de 4-deciloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa preta.

Adicionou-se a um líquido preparado através da dissolução com agitação de 6,8 g (0,045 mole, 0,9 equivalentes) de 2-mercaptobenzimidazole e 11,6 g (0,06 mole,

1,2 equivalentes) de uma solução a 28% de metóxido de sódio em 150 mL de metanol, um líquido contendo 15,0 g de 4-deciloxi-2-clorometil-3 metilpiridina dissolvido em 75 mL de metanol a 30°C. Subsequentemente, aqueceu-se a mistura em refluxo durante 0,5 horas e arrefeceu-se, e então secou-se o metanol com um sólido sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo oleoso cor de laranja daí resultante em 300 mL de acetato de etilo e então lavou-se a camada orgânica com 150 mL de água. Adicionou-se 45 g de sílica gel com agitação à camada orgânica, removeu-se subsequentemente a sílica gel através de filtração, e então concentrou-se o filtrado até à secura sob pressão reduzida, para se obter 18,5 g de cristais cor de laranja pálidos. Recristalizaram-se os cristais cor de laranja pálidos a partir de acetato de etilo (10 volumes), para se obter 9,7 g de cristais cor de laranja pálido (HPLC: 99,6% de área, rendimento 47,1%).

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ :

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

MS m/z: 411 (M^+)

Exemplo de Referência 6: Produção de ($\pm$)-2-[(4-n-pentiloxi-3-metilpiridina-2-il)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole

Dissolveu-se 3,00 g (8,8 mmole, 1,0 equivalente) de 2-[(4-pentiloxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole em 24,5 mL de diclorometano, e arrefeceu-se a mistura a -10°C ou abaixo de -10°C numa atmosfera de azoto. Subsequentemente, adicionou-se gota a gota durante uma hora uma solução de 2,01 g (9,9 mmole, 1,1 equivalentes) de ácido m-cloroperbenzóico (pureza 85%) dissolvido em 19,4 mL de diclorometano a -10°C ou abaixo de -10°C. Enquanto se manteve a temperatura a -10°C ou abaixo de -10°C, agitou-se a mistura durante 2,5 horas. Visto que a reacção não estava completa, adicionou-se ainda uma solução de 0,45 g (2,2 mmole, 0,3 equivalentes) de ácido m-cloroperbenzóico (pureza 85%) em 5,0 mL de diclorometano à temperatura de -10°C ou abaixo de -10°C, e agitou-se a mistura durante mais uma hora a -10°C ou abaixo de -10°C. Depois da temperatura do líquido ter

atingido 20°C, adicionou-se 9,41 g de uma solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio e 36 mL de água para ajustar a camada aquosa a um pH de 13,04. Com a camada de diclorometano removida, ajustou-se a camada aquosa a pH 10,49 através da adição de 11,21 g de uma solução aquosa a 10% de acetato de amônio e então extraiu-se com 50 mL de diclorometano. Concentrou-se a camada orgânica sob pressão reduzida a 40°C ou abaixo de 40°C, e então adicionou-se uma mistura líquida de 1,35 g de acetona e 27,0 g de n-hexano. Recolheu-se daí um precipitado sólido através de filtração, para se obter 1,86 g de $(\pm)$ -2-[(4-n-pentiloxi-3-metilpiridina-2-il)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole como um pó amorfo verde acinzentado (HPLC: 97,7% de área, rendimento 59,2%).

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ :

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

MS m/z : 357 (M^+)

Exemplo de Referência 7: Produção de $(\pm)$ -2-[(4-n-hexiloxi-3-metilpiridina-2-il)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole

Dissolveu-se 1,00 g (2,8 mmole, 1,0 equivalente) de 2-[(4-hexiloxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole em 7,8 mL de diclorometano, e arrefeceu-se a mistura a -18°C ou abaixo de -18°C sob uma atmosfera de azoto. Subsequentemente, adicionou-se gota a gota durante 0,5 horas uma solução de 0,63 g (3,1 mmole, 1,1 equivalentes) de ácido m-cloroperbenzóico (pureza 85%) dissolvido em 6,2 mL de diclorometano a -18°C ou abaixo de -18°C. Enquanto que se manteve a temperatura a -18°C ou abaixo de -18°C, agitou-se a mistura durante 1 hora. Depois da temperatura do líquido ter atingido 20°C, adicionou-se 4,77 g de uma solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio e 22 mL de água para ajustar a camada aquosa a um pH de 13,11. Com a camada de diclorometano removida, ajustou-se a camada aquosa a pH 10,47 através da adição de 16,56 g de uma solução aquosa a 10% de acetato de amônio e então extraiu-se com 30 mL de diclorometano. Concentrou-se a camada orgânica sob pressão reduzida a 40°C ou abaixo de 40°C para se obter um concentrado, e então

adicionou-se 20 mL de n-hexano para solidificar o concentrado. Subsequentemente, recolheu-se o sólido através de filtração, para se obter 0,538 g de (±)-2-[(4-n-hexiloxi-3-metilpiridina-2-il)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole como um pó amorfo verde acinzentado (HPLC: 97,3% de área, rendimento 51,5%).

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ :

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

MS m/z: 371 (M^+)

Exemplo de Referência 8: Produção de (±)-2-[(4-n-heptiloxi-3-metilpiridina-2-il)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole

Dissolveu-se 1,00 g (2,7 mmole, 1,0 equivalente) de 2-[(4-heptiloxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole em 7,6 mL de diclorometano, e arrefeceu-se a mistura a -20°C ou abaixo de -20°C sob uma atmosfera de azoto. Subsequentemente, adicionou-se gota a gota durante 0,5 horas uma solução de 0,61 g (5,8 mmole, 2,1 equivalentes) de ácido m-cloroperbenzóico dissolvido em 6,0 mL de diclorometano a -20°C ou abaixo de -20°C . Enquanto que se manteve a temperatura a -20°C ou abaixo de -20°C , agitou-se a mistura durante 40 minutos. Depois da temperatura do líquido ter atingido 20°C , adicionou-se 6,0 g de uma solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio e 30 mL de água para ajustar a camada aquosa a um pH de 13,16. Com a camada de diclorometano removida, ainda se lavou a camada aquosa com 12 mL de diclorometano. Subsequentemente, adicionou-se 30 mL de diclorometano fresco, e então adicionou-se 9,42 g de uma solução aquosa a 10% de acetato de amónio para ajustar o pH da camada aquosa a um pH de 10,44. Lavou-se a camada orgânica com 12 mL de água, e então concentrou-se sob pressão reduzida a 40°C ou abaixo de 40°C para se obter um concentrado. Adicionou-se 20 mL de n-hexano para solidificar o concentrado, e então recolheu-se o sólido através de filtração, para se obter 0,729 g de (±)-2-[(4-n-heptiloxi-3-metilpiridina-2-il)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole como um pó amorfo verde acinzentado (HPLC: 97,4% de área, rendimento 69,8%).

Teste de estabilidade

Realizou-se um teste para a estabilidade dos compostos de tioéter (daqui em diante, referidos como de forma SH) e compostos de sulfóxido (daqui em diante, referidos como de forma SO) a pH 2,0.

(Método) Manteve-se cada uma das amostras produzidas nos Exemplos 1 a 3 e nos Exemplos de Referência 6 a 8 (produtos de sulfinilo dos Exemplos 1 a 3) numa solução ajustada a pH 2 com HCl a 0,5 ou 1,0 mmol/L (37°C) durante um período de tempo predeterminado. Subsequentemente, ajustou-se a solução a pH 8 com trietilamina, e então realizou-se uma análise de HPLC para se calcular a razão residual.

Apresentam-se os resultados na Tabela 1 e na Figura 1 em termos de estabilidade numa solução acídica de ácido clorídrico (pH 2).

Tabela 1

Estabilidade contra o ácido				
n	Número de átomos de carbono de R	Razão residual a pH 2		
		0 min	30 min	2 horas
0 (-S-)	5 (Exemplo 1)	100	100	100
	6 (Exemplo 2)	100	100	100
	7 (Exemplo 3)	100	100	100
1 (-S=O)	5 (óxido do Exemplo 1)	100	0	0
	6 (óxido do Exemplo 2)	100	0	0
	7 (óxido do Exemplo 3)	100	0	0
PPI existentes	OMZ	100	0	0
	LAZ	100	0	0
	RAZ	100	0	0
OMZ: Omeprazole, LAZ: Lansoprazole, RAZ: Rabeprazole				

Na tabela, OMZ indica omeprazole, LAZ indica lansoprazole e RAZ indica rabeprazole. O "óxido do Exemplo 1" é o composto mostrado no Exemplo de Referência 6, o "óxido do Exemplo 2" é o composto mostrado no Exemplo de Referência 7, e o "óxido do Exemplo 3" é o composto mostrado no Exemplo de Referência 8.

O eixo vertical da Figura 1 representa a estabilidade (razão residual) (%), enquanto que o eixo horizontal representa o tempo decorrido (em minutos). Na Figura 1, a marca em forma de losango preto (azul escuro no diagrama original) indica o caso do composto do Exemplo 1; a marca em forma de rectângulo preto (vermelho no diagrama original) indica o caso do composto do Exemplo 2; a marca em forma de triângulo branco (amarela no diagrama original) indica o caso do composto do Exemplo 3; a marca X a cinzento (azul no diagrama original) indica o caso do composto do Exemplo de Referência 6; a marca X a preto (vermelho no diagrama original) indica o caso do composto do Exemplo de Referência 7; a marca em forma de círculo preto (vermelho no diagrama original) indica o caso do composto do Exemplo de Referência 8; a barra cinzenta vertical (azul no diagrama original) indica o caso do omeprazole (OMZ); a marca preta grossa na parte de cima (azul escuro no diagrama original) indica o caso do lansoprazole (LAZ); e a marca cinzenta grossa na parte de cima (azul no diagrama original) indica o caso do rabeprazole (RAZ).

A partir dos resultados do presente teste, os compostos dos Exemplos 1, 2 e 3, que foram compostos SH, eram todos estáveis contra o ácido, e todos possuíam razões residuais de 100% após 30 minutos e 2 horas. Por outro lado, os compostos de forma SO dos Exemplos 1, 2 e 3 com as porções SH oxidadas, isto é, os compostos dos Exemplos de Referência 6, 7 e 8, foram todos extremamente instáveis contra o ácido, e todos possuíam razões residuais de 0% após 30 minutos e 2 horas. Além disso, o omeprazole, lansoprazole e rabeprazole, que são inibidores da bomba de prótons usados presentemente em todo o Mundo, são todos compostos de forma SO, e os compostos eram instáveis contra o ácido, e todos possuíam razões residuais de 0% após 30 minutos e 2 horas. A partir dos resultados acima, verificou-se que surpreendentemente os compostos de forma SH do presente invento foram estáveis contra o ácido.

Exemplo de Teste Farmacológico 1

Teste de potência antibacteriana

Conduziu-se um teste para se determinar se existe uma diferença na actividade anti-*Helicobacter pylori* dependente do número de átomos de carbono do grupo alquilo linear de um substituinte na posição 4 do anel de piridina.

(Método)

Para a bactéria *Helicobacter pylori*, usou-se uma estirpe padrão ATCC 43504 para se realizar testes *in vitro*, em meio de agar Columbia. Dissolveu-se cada uma das amostras numa solução de DMSO a 1%, e cultivaram-se as bactérias a 37°C e pH 7,0 durante 3 dias. No 4º dia, determinou-se a concentração mínima inibitória de crescimento (MIC, µg/mL).

Apresentam-se os resultados na Tabela 2 e na Figura 2.

Tabela 2

Número de átomos de carbono e actividade anti- <i>Helicobacter pylori</i>	
Número de átomos de carbono de R	MIC (µg/mL)
1 (Exemplo de Referência 1)	3,0
2 (Exemplo de Referência 2)	1,0
3 (Exemplo de Referência 3)	1,0
4 (Exemplo 4)	0,3
5 (Exemplo 1)	0,1
6 (Exemplo 2)	0,1
7 (Exemplo 3)	0,1
8 (Exemplo 5)	0,3
9 (Exemplo de Referência 4)	1,0
10 (Exemplo de Referência 5)	3,0
5 (Exemplo de Referência 6)	3,0
6 (Exemplo de Referência 7)	3,0
7 (Exemplo de Referência 8)	3,0

Na Figura 2, o eixo vertical representa a MIC (µg/mL), enquanto que o eixo horizontal representa o número de átomos de carbono do grupo alquilo. A marca com a forma de círculo preto (azul escuro no diagrama original) na Figura 2 indica o

caso de forma SH, e a marca com a forma de círculo cinzento (vermelho no diagrama original) indica o caso de forma SO.

A partir dos resultados do presente teste, como é óbvio na Tabela 2 e na Figura 2, descobriu-se que no que diz respeito aos compostos de forma SH, a actividade anti-HP torna-se especificamente forte quando o número de átomos de carbono de uma cadeia linear em particular está na gama de 2 a 9, e particularmente na gama de 4 a 8. Além disso, a actividade atingiu o valor máximo quando o número de átomos de carbono da cadeia linear foi de 5, 6 ou 7, exibindo um valor de 0,1 µg/mL. Além disso, quando o número de átomos de carbono da cadeia linear aumentou para 8 ou 9, a acção anti-*Helicobacter pylori* foi atenuada, mas mesmo nesse caso, a MIC foi de 0,3 e 1,0 µg/mL, respectivamente, cujos valores foram respectivamente 1/10 e 1/3 em comparação com o caso do número de átomos de carbono igual a 1. Por outro lado, a actividade anti-HP dos compostos de forma SO, o que corresponde aos Exemplos 1, 2 e 3 exibindo esta actividade anti-*Helicobacter pylori* máxima, foi fraca em todos os casos, exibindo 3,0 µg/mL, independentemente do número de átomos de carbono.

Como tal, o presente invento descobriu pela primeira vez que a actividade anti-*Helicobacter pylori* varia em grande medida com o número de átomos de carbono do grupo alquilo linear de um substituinte na posição 4 do anel de piridina, e também descobriu que a flutuação é maximizada no caso em que o número de átomos de carbono da cadeia linear é 5, 6 ou 7, e por conseguinte a flutuação não depende do número de átomos de carbono de uma maneira simples. O valor máximo é mesmo cerca de 30 vezes o valor do caso em que o número de átomos de carbono é de 1 ou 10. Além disso, também se pode confirmar que se obteve um resultado surpreendente que a actividade é mais forte cerca de 30 vezes, mesmo em comparação com os compostos correspondentes de forma SO.

Exemplo de Teste Farmacológico 2

(Método)

Para a bactéria *Helicobacter pylori*, usaram-se as estirpes padrão ATCC 43504, ATCC 43629 e ATCC 43570 para

realizar testes *in vitro*, em meio de agar Columbia. Cultivaram-se as bactérias a 37°C e pH 7,0 durante 3 dias. No 4º dia, determinou-se a concentração mínima inibitória de crescimento (MIC, µg/mL). Dissolveu-se cada uma das amostras numa solução de DMSO a 1%. Além disso, usou-se amoxicilina e claritromicina como drogas de controlo de substância antibacteriana. Além disso, o composto descrito no artigo de Thomas C. Kuehler (*J. Med. Chem.*, 1998, 41, 1777-1788) (Exemplo Comparativo 1) e o composto descrito no Documento de Patente 2 (Exemplo Comparativo 2) foram sintetizados e usados para efeitos de comparação.

Apresentam-se os resultados na Tabela 3 (Actividade anti-*Helicobacter pylori* de derivados de tioéter (MIC: µg/mL)).

Tabela 3

Actividade anti- <i>Helicobacter pylori</i> de derivados de tioéter (MIC: µg/mL)								
	Estirpe	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	Exemplo Comparativo 1	Exemplo Comparativo 2	Droga de Controlo AMPC	Droga de Controlo CAM
Estirpe padrão	ATCC 43504	0,1	0,1	0,1	3	10	0,06	0,1
	ATCC 43629	0,06	0,1	0,1	1	10	0,06	0,1
	ATCC 43570	< 0,015	0,03	0,1	1	5	< 0,015	< 0,015
Estirpe separada clinicamente	PT1045 482	0,1	0,1	0,1	3	10	0,06	0,3
	PT1045 483	0,06	0,1	0,1	3	10	0,06	0,3
	PT1045 484	0,06	0,1	0,1	1	10	0,06	0,3

Na Tabela 3, AMPC indica amoxicilina, e CAM indica claritromicina. Além disso, o composto do Exemplo Comparativo 1 é o 2-[(4-isobutoxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole, e o composto do Exemplo Comparativo 2 é o 2-[(4-isobutoxi-piridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole.

A partir dos resultados do presente teste, reconheceu-se que os compostos dos Exemplos 1, 2 e 3 possuíam uma actividade antibacteriana forte contra as respectivas estirpes padrão e estirpes clinicamente separadas da bactéria *Helicobacter pylori*. Foi também claro que os compostos dos

Na Tabela 4, CAM indica claritromicina e AMPC indica amoxicilina.

A partir dos resultados mostrados acima, os compostos dos Exemplos 1, 2 e 3 exibiram uma actividade antibacteriana forte contra as estirpes resistentes a claritromicina e as estirpes insensíveis a amoxicilina. Uma vez que a amoxicilina e claritromicina são presentemente amplamente usadas como uma terapia para a erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*, e em particular, as estirpes resistentes a claritromicina estão a aumentar, pode-se ver que o presente invento é também eficaz contra as bactérias resistentes, e que a utilidade clínica é também muito elevada.

Exemplo de Teste Farmacológico 4

Conduziu-se um teste antibacteriano contra bactérias gram-negativas e bactérias gram-positivas com os compostos do presente invento.

(Método)

Como bactérias gram-negativas usaram-se *E. coli* (ATCC 10536, ATCC 25922), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 10031), *Proteus vulgaris* (ATCC 13315), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027) e *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311) e como bactérias gram-positivas usaram-se *Staphylococcus aureus*, MRSA (ATCC 33591), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Streptococcus pneumonia* (ATCC 6301), *Mycobacterium Ranae* (ATCC 110), e *Enterococcus faecalis* (VRE, ATCC 51575). Cultivaram-se as várias bactérias a 37°C durante 20 a 48 horas através de métodos convencionais, e determinou-se a concentração mínima inibitória de crescimento (MIC, µg/mL). Dissolveu-se cada uma das amostras numa solução de DMSO a 1%. Além disso, usou-se amoxicilina, claritromicina e gentamicina como drogas de controlo de substância antibacteriana.

Apresentam-se os resultados na Tabela 5 (Efeitos de derivados de tioéter em bactérias gram-negativas e bactérias gram-positivas (MIC: µg/mL)).

Tabela 5

Efeitos de derivados de tioéter em bactérias gram-negativas e bactérias gram-positivas (MIC: µg/mL)							
	Espécies bacterianas	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	AMPC	CAM	GEM
Bactérias gram-negativas	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 10536)	> 100	> 100	> 100	6,25	50	0,3
	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	> 100	> 100	> 100	6,25	50	1,0
	<i>Klebsiella pneumonia</i> (ATCC 10031)	> 100	> 100	> 100	-	-	1,0
	<i>Proteus vulgaris</i> (ATCC 13315)	> 100	> 100	> 100	6,25	100	0,3
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 9027)	> 100	> 100	> 100	100<	100<	0,3
	<i>Salmonella typhimurium</i> (ATCC 13311)	> 100	> 100	> 100	0,3	25	1,0
Bactérias gram-positivas	<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA (ATCC 33591)	> 100	> 100	> 100	0,1	0,1	1,0
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (ATCC 12228)	> 100	> 100	> 100	-	-	0,1
	<i>Streptococcus pneumonia</i> (ATCC 6301)	> 100	> 100	> 100	0,01	0,02	-
	<i>Mycobacterium Ranae</i> (ATCC 110)	> 100	> 100	> 100	-	-	0,3
	<i>Enterococcus faecalis</i> (VRE, ATCC 51575)	> 100	> 100	> 100	0,3	0,1	-
AMPC: Amoxicilina, CAM: Claritromicina, GEM: Gentamicina							

Na Tabela 5, AMPC indica amoxicilina, CAM indica claritromicina, e GEM indica gentamicina.

A partir dos resultados deste teste, não se reconheceu que todos os compostos do presente invento possuíam uma acção antibacteriana contra as diversas bactérias gram-negativas e bactérias gram-positivas. Por outro lado, amoxicilina, claritromicina e gentamicina exibiram uma acção antibacteriana forte contra as várias bactérias gram-negativas e bactérias gram-positivas. A partir destas questões, mostrou-se que os compostos do presente invento não exercem influência sobre as bactérias intestinais.

Exemplo de Teste Farmacológico 5

Infectaram-se experimentalmente Gerbos com a bactéria *Helicobacter pylori*, e testou-se a acção anti-ulcerosa e a acção de erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* dos compostos do presente invento.

(Método)

Inocularam-se oralmente gerbos macho (30 a 40 g), cinco animais em cada grupo, com a bactéria *Helicobacter pylori* (ATCC 43504) a $1,6 \times 10^7$ CFU/0,5 mL/rato, e criaram-se durante uma semana, e então administrou-se a droga duas vezes por dia durante duas semanas. Em seguida, criaram-se os ratos durante três semanas, e então os ratos foram mantidos em jejum durante 18 horas e submetidos a uma incisão abdominal, seguida de autópsia. Mediu-se a gravidade da úlcera gástrica, o número de bactérias *Helicobacter pylori* na mucosa gástrica e a concentração de anticorpos.

Apresentam-se os resultados na Tabela 6 (Acção anti-ulcerosa e acção de erradicação de bactérias em ratos infectados com *H. pylori*).

Tabela 6

Acção anti-ulcerosa e acção de erradicação de bactérias em ratos infectados com <i>H. pylori</i>				
	Número de úlceras descobertas	Taxa de Erradicação (%)	Número de bactérias (em média) (log CFU)	Concentração de anticorpo (em média)
Grupo de controlo (0,5% CMC)	5/5	0	5,6	0,43
Exemplo 1 30 mg/kg	0/5	100	< 3	0,05
Exemplo 1 10 mg/kg	0/5	100	< 3	0,07
Exemplo 2 30 mg/kg	0/5	100	< 3	0,17
Exemplo 3 30 mg/kg	0/5	100	< 3	0,22
Exemplo Comparativo 1 30 mg/kg	5/5	0	6,3	0,49
Exemplo Comparativo 2 30 mg/kg	5/5	0	5,9	0,55
Omeprazole (OMZ) 10 mg/ kg	5/5	0	6,0	0,52
Clarithromicina (CAM) 30 mg/kg	4/5	20	5,2	0,35
Amoxicilina (AMPC) 10 mg/kg	4/5	20	5,0	0,40
OMZ + CAM + AMPC	0/5	100	< 3	0,08
Exemplo comparativo 1: 2-[(4-isobutoxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole Exemplo comparativo 2: 2-[(4-isobutoxipiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole				

Na Tabela 6, o composto do Exemplo Comparativo 1 é o 2-[(4-isobutoxi-3-metilpiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimida-

zole, e o composto do Exemplo Comparativo 2 é o 2-[(4-isobutoxipiridina-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazole. Além disso, OMZ indica omeprazole, CAM indica claritromicina e AMPC indica amoxicilina.

Como é óbvio a partir dos resultados descritos acima, o omeprazole, que é um inibidor da secreção de ácido gástrico, a claritromicina e a amoxicilina, que são agentes antibacterianos, e os compostos dos Exemplos Comparativos não foram reconhecidos como possuindo uma acção anti-ulcerosa e uma acção de erradicação de bactérias no modelo de bactérias infectado com *Helicobacter pylori* quando usado isoladamente. Por outro lado, a combinação tripla (omeprazole, claritromicina e amoxicilina), que é um controlo activo, foi claramente reconhecida como possuindo uma acção anti-ulcerosa e uma acção de erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*. A partir destes resultados, pode ver-se que os compostos do presente invento possuem uma eficácia comparável à da terapia de combinação tripla que é presentemente amplamente praticada clinicamente como uma terapia de erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*, mesmo quando usada isoladamente.

A partir dos resultados da presente experiência, os compostos do presente invento exibiram uma acção anti-ulcerosa e uma acção de erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* que foram semelhantes aos do controlo activo, quando usado isoladamente. Em particular, o composto do Exemplo 1 inibiu a criação da úlcera mesmo a uma quantidade baixa de administração de 10 mg/kg, e exibiu uma forte acção de erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*. A partir disto, os resultados indicam fortemente que o agente sujeito é clinicamente muito útil como um agente de erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*.

Exemplo de Teste Farmacológico 6

Testou-se a acção de inibição da secreção de ácido gástrico dos compostos do presente invento.

(Método)

Usou-se um grupo de cinco animais, ratos SD machos (cerca de 200 g), e dissolveram-se os medicamentos

respectivamente em CMC a 0,5% e administraram-se todos ao duodeno, respectivamente a 30 mg/kg. Mantiveram-se os ratos em jejum durante a noite desde o dia antes da administração da substância de teste até ao ponto de administração, e realizou-se a ligação ao piloro. Após 4 horas, extraiu-se o estômago sob anestesia com éter, e mediu-se a quantidade de suco gástrico e a acidez total de acordo com métodos padrão.

Apresentam-se os resultados na Tabela 7 (Acção de inibição da secreção de ácido gástrico de novos derivados de piridina (% média)).

Tabela 7

Acção de inibição da secreção de ácido gástrico de novos derivados de piridina (% média)				
	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	Droga de controlo
Quantidade de ácido gástrico	57	44	44	54
Acidez total	60	34	44	41
Quantidade de secreção de ácido gástrico	82	65	70	74
Droga de controlo: Cimetidina				

A droga de controlo na Tabela 7 é a cimetidina.

A partir dos resultados acima, todos os compostos do presente invento exibiram um efeito de inibição da secreção de ácido gástrico, e a potência foi quase igual à da cimetidina.

Apresenta-se um resumo dos resultados do teste de estabilidade descrito anteriormente e os Exemplos de Teste Farmacológico na seguinte Tabela 8 (Resumo).

Tabela 8

Tabela 8. Resumo					
n	Número de átomos de carbono de R	Estabilidade em ácido (razão residual a pH=2: %)	Actividade anti-HP (MIC: µg/mL)	Erradicação de HP baseada no modelo de infecção de gerbo	
				Quantidade de administração (mg)	Taxa de erradicação (%)
0 (-S-)	5 (Exemplo 1)	100	0,1	10	100
	6 (Exemplo 2)	100	0,1	30	100
	7 (Exemplo 3)	100	0,1	30	100
1 (S=O)	5 (Exemplo de Referência 6) (óxido do Exemplo 1)	0	3,0	30	0
	6 (Exemplo de referência 7) (óxido do Exemplo 2)	0	3,0	30	0
	7 (Exemplo de referência 8) (óxido do Exemplo 3)	0	3,0	30	0
PPI	OMZ	0	128	30	0
	LAZ	0	16	30	0
	RAZ	0	8	30	0
Tripla	OME + AMPC + CAM	-	-	10 + 10 + 30	100
OMZ: Omeprazole, LAZ: Lansoprazole, RAZ: Rabeprazole, AMPC: Amoxicilina, CAM: Claritromicina					

Na Tabela 8, OMZ indica omeprazole, LAZ indica lansoprazole, RAZ indica rabeprazole, AMPC indica amoxicilina, e CAM indica claritromicina.

Como discutido em cima, descobriu-se que enquanto as formas SO (compostos de forma sulfóxido) são muito instáveis em ácido, as formas SH (compostos de forma tioéter) são estáveis em ácido, e que quando o número de átomos de carbono da cadeia linear de R é de 5, 6 ou 7, exibe-se uma actividade bacteriana anti-*Helicobacter pylori* especificamente muito forte. Além disso, estes três tipos de compostos exibiram uma acção de erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* quando usados como um agente único, também num modelo de infecção *in vivo* usando gerbos. A potência da acção foi igual ou maior do que a combinação tripla de omeprazole + amoxicilina + claritromicina, a qual é amplamente praticada por todo o Mundo como uma terapia para a erradicação de bactérias *Helicobacter pylori*. Além disso, confirmou-se que os compostos do presente invento exibem uma actividade específica antibacteriana contra bactérias *Helicobacter*

pylori, exibem uma acção antibacteriana mesmo contra as bactérias que são insensíveis ou resistentes à amoxicilina e à claritromicina, e possuem uma acção de inibição da secreção de ácido gástrico.

Descrevem-se a seguir os Exemplos de Preparação usando o composto do presente invento.

Exemplo de Preparação 1: Preparação de comprimidos

Composto 1 (composto produzido no Exemplo 1)	50,0 mg
Manitol	20,3 mg
Hidroxipropilcelulose	2,5 mg
Celulose cristalina	10,0 mg
Amido de milho	10,0 mg
Carboximetilcelulose de cálcio	5,0 mg
Talco	2,0 mg
Estearato de magnésio	0,2 mg

Uma preparação de comprimidos pesando 100 mg por comprimido foi preparada com a razão de mistura acima descrita, de acordo com um método de rotina.

Exemplo de Preparação 2: Preparação de grânulos

Composto 2 (composto produzido no Exemplo 2)	300 mg
Lactose	540 mg
Amido de milho	100 mg
Hidroxipropilcelulose	50 mg
Talco	10 mg

Uma preparação de grânulos pesando 1000 mg por bolsa foi preparada com a razão de mistura acima descrita, de acordo com um método de rotina.

Exemplo de Preparação 3: Preparação de cápsulas

Composto 1	50 mg
Lactose	15 mg
Amido de milho	25 mg
Celulose microcristalina	5 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg

Uma preparação de cápsulas pesando 96,5 mg por cápsula foi preparada com a razão de mistura acima descrita, de acordo com um método de rotina.

Exemplo de Preparação 4: Preparação de injectáveis

Composto 1	100 mg
Cloreto de sódio	3,5 mg
Água destilada para injeção (2 ml por ampola)	Quantidade adequada

Uma preparação injectável foi preparada com a razão de mistura acima descrita, de acordo com um método de rotina.

Exemplo de Preparação 5: Preparação de xaropes

Composto 1	200 mg
Sacarose purificada	6,0 g
para-Hidroxibenzoato de etilo	5 mg
para-Hidroxibenzoato de butilo	5 mg
Fragrância	Quantidade adequada
Matéria corante	Quantidade adequada
Água purificada	Quantidade adequada

Uma preparação de xarope foi preparada com a razão de mistura acima descrita, de acordo com um método de rotina.

Exemplo de Preparação 6: Preparação de comprimidos

Composto 1	50 mg
Famotidina	20 mg
Ciclodextrina	26 mg
Celulose microcristalina	5 mg
Hidroxipropilcelulose	5 mg
Talco	2 mg
Estearato de magnésio	2 mg

Uma preparação de comprimidos pesando 120 mg por comprimido foi preparada com a razão de mistura acima descrita, de acordo com um método de rotina.

Aplicabilidade Industrial

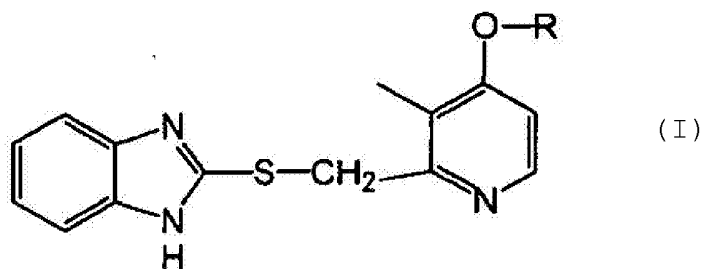
O presente invento proporciona um composto que seja estável contra ácido, possua uma acção antibacteriana contra a bactéria *Helicobacter pylori*, exiba uma acção antibacteriana suficiente quando usado como um agente único, não afecte as bactérias intestinais, possua uma acção antibacteriana mesmo para bactérias resistentes a agentes antibacterianos, e possua uma acção inibidora da secreção do ácido gástrico, e uma composição farmacêutica fazendo uso do composto, e o invento é útil para a indústria farmacêutica e semelhantes, enquanto possuir uma aplicabilidade industrial.

Lisboa, 2012-09-18

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de piridina representado através da fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável:

[Fórmula Química 5]



em que R representa um grupo alquilo linear possuindo de 4 a 8 átomos de carbono.

2. Derivado de piridina ou o sal de acordo com a reivindicação 1, em que R na fórmula (I) é um grupo alquilo linear possuindo de 5 a 7 átomos de carbono.

3. Composição farmacêutica compreendendo o derivado de piridina de acordo com a reivindicação 1 ou 2 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, para o uso na prevenção ou no tratamento de uma doença envolvendo a bactéria *Helicobacter pylori* e/ou de uma doença envolvendo a secreção de ácido gástrico.

5. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 4, em que a doença é a gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia não ulcerosa, linfoma MALT gástrico, pólipos hiperplásticos gástricos, cancro do sistema digestivo ou pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, uma doença inflamatória intestinal causada por *Helicobacter pylori*, ou cancro gástrico após ressecção endoscópica de cancro gástrico precoce.

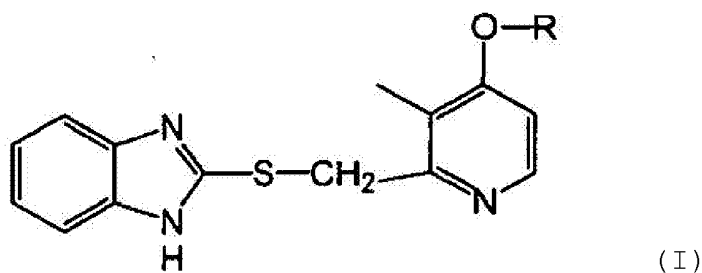
6. Composição farmacêutica para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 ou 5, em que a composição compreende ainda um outro inibidor da secreção do ácido gástrico e/ou um agente antibacteriano como um ingrediente activo.

7. Derivado de piridina de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para o uso na prevenção ou no tratamento de uma doença envolvendo a bactéria *Helicobacter pylori* e/ou de uma doença envolvendo a secreção de ácido gástrico.

8. Derivado de piridina ou de um seu sal para uso de acordo com a reivindicação 7, onde a doença é a gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia não ulcerosa, linfoma MALT gástrico, pólipos hiperplásticos gástricos, cancro do sistema digestivo ou pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, uma doença inflamatória intestinal causada por *Helicobacter pylori*, ou cancro gástrico após ressecção endoscópica de cancro gástrico precoce.

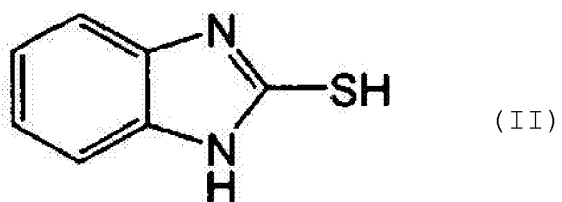
9. Método para a produção de um derivado de piridina representado pela fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável:

[Fórmula Química 8]

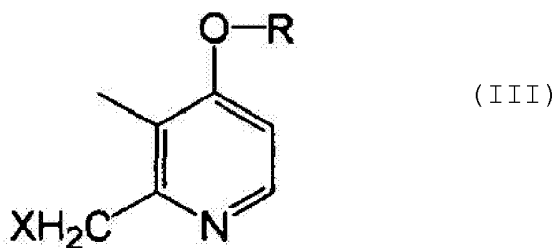


em que R representa um grupo alquilo linear possuindo de 4 a 8 átomos de carbono, compreendendo o método a reacção de um composto representado pela fórmula (II) com um composto de fórmula (III):

[Fórmula Química 6]



[Fórmula Química 7]



em que R representa um grupo alquilo linear possuindo de 4 a 8 átomos de carbono; e X representa um átomo de halogéneo.

Lisboa, 2012-09-18

Figura 1

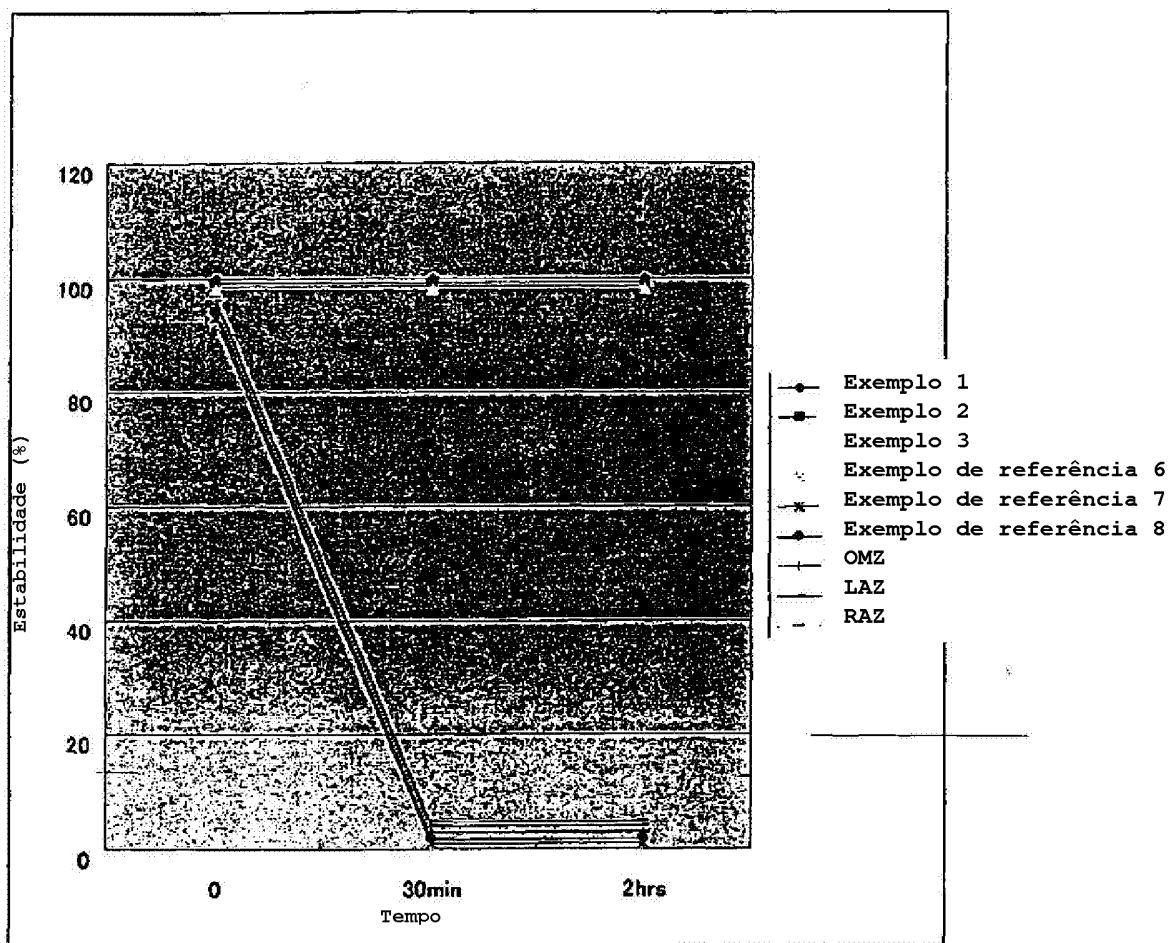


Figura 2

