



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0708601-6 A2**

(22) Data de Depósito: 07/03/2007
(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 401/12 2006.01
A61K 31/4439 2006.01
A61K 45/00 2006.01
A61K 47/36 2006.01
A61P 1/04 2006.01
A61P 1/18 2006.01
A61P 31/04 2006.01
A61P 35/00 2006.01
A61P 43/00 2006.01

(54) Título: **DERIVADO DE PIRIDINA, MÉTODO PARA PRODUZIR UM DERIVADO DE PIRIDINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, AGENTE ANTI-HELICOBACTER PYLORI, E, AGENTE PROFILÁTICO OU TERAPÊUTICO PARA UMA DOENÇA ASSOCIADA COM HELICOBACTER PYLORI**

(30) Prioridade Unionista: 10/03/2006 US 2006-0066431

(73) Titular(es): ARIGEN, INC.

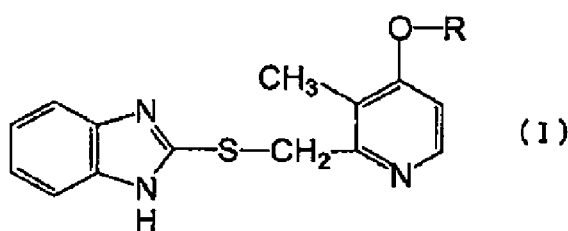
(72) Inventor(es): Masaharu Ito, Masaichi Yamamoto

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT JP2007054387 de 07/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/105551 de 20/09/2007

(57) Resumo: DERIVADO DE PIRIDINA, MÉTODO PARA PRODUZIR UM DERIVADO DE PIRIDINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, AGENTE ANTI-HELICOBACTER PYLORI, E, AGENTE PROFILÁTICO OU TERAPÊUTICO PARA UMA DOENÇA ASSOCIADA COM HELICOBACTER PYLORI. O objetivo é fornecer um produto farmacêutico excelente tendo uma atividade anti-Helicobacter pylori. É divulgado um novo derivado de piridina representado pela fórmula geral (I) ou um sal deste farmacêuticamente aceitável, que tem uma atividade anti-bacteriana potente contra H. pylori (Helicobacter pylori) (I) em que R representa um grupo hidroalquila linear ou ramificado tendo de 5 a 10 átomos de carbono. Os exemplos da doença que pode ser prevenida/tratada pela administração de um agente farmacêutico que compreende o composto incluem gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, linfoma MALT gástrico, pólio hiperplástico gástrico, desenvolvimento de câncer gástrico depois da resecção endoscópica do estágio inicial de câncer gástrico e outros.





DERIVADO DE PIRIDINA, MÉTODO PARA PRODUZIR UM
DERIVADO DE PIRIDINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, AGENTE
ANTI-*HELICOBACTER PYLORI*, E, AGENTE PROFILÁTICO OU
TERAPÊUTICO PARA UMA DOENÇA ASSOCIADA COM
5 *HELICOBACTER PYLORI*

Campo Técnico

A presente invenção diz respeito a um novo derivado de
piridina tendo uma ação anti-*Helicobacter pylori* excelente, um método para
produzir o composto, e uma composição farmacêutica que compreende o
10 composto.

Fundamento da Técnica

A gastrite, úlcera gástrica e úlcera duodenal são doenças
causadas por uma combinação complicada de fatores tais como estresse,
predisposição genética e hábitos de vida. Nos anos recentes, como uma causa
15 de doenças, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tem sido levado à atenção pública.
Since Warren e Marshall foram bem sucedidos na isolamento e cultura de uma
bactéria de forma helicoidal a partir de amostras de biópsias de estômago em
1983, pesquisa intensiva tem sido realizada sobre as relações entre gastrite,
úlcera gástrica, úlcera duodenal e câncer gástrico, e a bactéria objeto. Como
20 um resultado, a taxa de infecção de *H. pylori* foi tal que a taxa positiva é de
cerca de 4% em estômagos normais, ao passo que a taxa positiva é tão alta
quanto cerca de 83% na gastrite crônica, cerca de 69% na úlcera gástrica,
cerca de 92% na úlcera duodenal, e cerca de 51% na síndrome da dispepsia
não ulcerosa (Martin J. Blaser, Clin. Infectious Disease, 15; 386-393, 1992).
25 Além disso, a infecção por *H. pylori* é fortemente relevante para a taxa de
incidência de câncer gástrico, e assim a International Agency for Research on
Cancer filiada com a World Health Organization (WHO) decidiu em 1994
que a *H. pylori* é um fator oncogênico fortemente causativo.

Para o tratamento para gastrite, úlcera gástrica, úlcera

duodenal e outros, terapias sintomáticas em que bloqueadores de H₂ que suprimem a secreção do ácido gástrico, medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico, tais como inibidores da bomba de próton, e medicamentos protetores de muco e outros são usados, constituem a tendência atual do tratamento. Entretanto, é dito que embora estes medicamentos temporariamente curem lesões, quando o tratamento é cessado, o retorno ocorre em cerca de 80% dos casos dentro de um ano (Martin J. Blaser,; Clin. Infectious Disease, 15; 386-393, 1992). Por outro lado, é relatado que quando *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) foi erradicado, a taxa de retorno em um ano estava dentro dos 10% para úlcera duodenal, e também uma taxa obviamente baixa para úlcera gástrica (Graham D.Y., *et al.*: Ann. Intern. Med., 116; 705-708, 1992). Nesse particular, métodos de administrar simultaneamente agentes antibacterianos tais como amoxicilina ou claritromicina e metronidazol para os inibidores da bomba de próton (BPI), durante uma semana ou mais em quantidades grandes, têm se tornado popular. Entretanto, a administração de agentes antibacterianos em grandes quantidades também mata bactérias úteis no trato intestinal. Como um resultado, é entendido que existe uma possibilidade de promover fezes moles, diarreia e disgeusia; efeitos colaterais tais como glossite, estomatite, mal funcionamento hepático, disfunção hepática e enterite hemorrágica e o aparecimento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

Sob tais circunstâncias, tem havido tentativas de desenvolver um medicamento altamente seguro que exiba uma ação antibacteriana suficiente contra *H. pylori* com as doses convencionalmente usada. Por exemplo, os Documentos de Patente 1 a 4 e 9 propõem tais medicamentos.

Na prática clínica, de modo que uma substância exiba um efeito de erradicar *H. pylori* que é equivalente aos efeitos de substâncias antibióticas, é necessário para a substância mostrar uma atividade equivalente a ou melhor do que a atividade anti-*H. pylori* destas substâncias antibióticas

mostrando eficácia clínica contra *H. pylori*. Isto é, é desejável que a atividade seja mais forte do que uma atividade como representada por uma concentração inibitória mínima (MIC) de 0,3 µg/ ml.

Além disso, alguns compostos dos derivados de éster do ácido guanidinometilciclo hexanocarboxílico descritos no Documento de Patente 5 exibem atividades anti-*H. pylori* como representado por um MIC de menos do que 1 µg/ml. Entretanto, estes compostos têm uma propriedade de ser muito rapidamente decomposto pelas enzimas degradantes no intestino delgado ou no sangue. Esta propriedade está associada com os compostos que foram designados ter seletividade para *H. pylori* de acordo com a propriedade metabólica de ser degradada no intestino ou no sangue, com base na idéia de que “uma substância antibiótica ou um agente antibacteriano sintético são metabolicamente distribuídos quando administrados, tal como que a substância é absorvida a partir do trato intestinal através do trato digestivo para ser incorporada no sangue, ou é excretada junto com as fezes, e assim muitas bactérias que habitam no intestino ocorrem ser aniquiladas pelo medicamento que passa através do trato intestinal, rompendo deste modo o equilíbrio da flora bacteriana intestinal. Assim, a administração em um período de tempo longo deve ser evitada,” como descrito no Documento de Patente 6. Entretanto, é conhecido que as enzimas metabólicas no intestino ou no sangue e as bactérias intestinais têm variação ou flutuações individuais derivadas da dieta. Portanto, não é altamente provável que tais características metabólicas sejam estabilizadas e garantidas em pacientes tendo vários fundos de paciente.

Entrementes, são conhecido derivados de piridina que são úteis como agentes anti-ulcerativos (ver Documento de Patente 7), derivados de piridina que exibem uma ação antibacteriana contra *Helicobacter pylori* (ver o Documento de Patente 2), e derivados de piridina usados na supressão da secreção de ácido gástrico (ver o Documento de Patente 8). Além disso, os

compostos dos Exemplos Comparativos que serão descritos mais tarde, isto é, 2-[[4-(2-hidroxi-etóxi)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-benzimidazol (Composto Comparativo 1) e 2-[[4-(3-hidroxipropóxi)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-benzimidazol (Composto Comparativo 2), são compostos que

5 são descritos serem úteis como agentes anti-ulcerativos no Exemplo 26 e Exemplo 34 no Documento de Patente 9. Entretanto, nenhuma descrição é fornecida sobre os dados experimentais relacionados com a ação antiulcerativa, e não existe nenhuma descrição ou sugestão sobre a ação contra *Helicobacter pylori*.

- 10 Documento de Patente 1: JP-A No. 2-209809
 Documento de Patente 2: JP-A No. 3-173817
 Documento de Patente 3: JP-A No. 3-48680
 Documento de Patente 4: JP-A No. 7-69888
 Documento de Patente 5: WO 96/06825
- 15 Documento de Patente 6: WO 97/23207
 Documento de Patente 7: JP-A No. 61-50979
 Documento de Patente 8: JP-A No. 58-39622
 Documento de Patente 9: JP-A No. 5-247035

Divulgação da Invenção

20 Problemas a serem Resolvidos pela Invenção

Sob tais circunstâncias, os inventores da presente invenção foram bem sucedidos na pesquisa quanto a um composto que tem uma atividade anti-*H. pylori* forte como representado por um MIC de menos do que 0,3 µg/ml, não exerce nenhum efeito sobre as bactérias residentes do ser

25 humano, e especificamente exhibe uma ação antibacteriana contra *H. pylori*, e também descobriram uma substância que exhibe eficácia mesmo contra aquelas bactérias que são resistentes às substâncias antibióticas tais como roxitromicina e ofloxacina, completando assim a presente invenção.

Assim, é um objetivo da presente invenção fornecer um

composto que exibe uma excelente ação antibacteriana contra *H. pylori*, e uma composição farmacêutica que compreenda o composto.

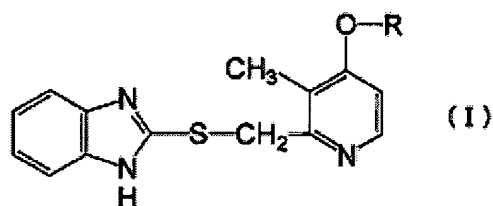
Meios de Resolver os Problemas

A presente invenção fornece as seguintes invenções de (1) a 5 (12).

(1) Um novo derivado de piridina representado pela fórmula

(I)

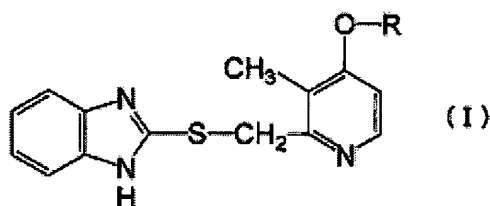
[Fórmula Química 1]



em que R representa um grupo hidroxiálquila de cadeia reta ou ramificada tendo de 5 a 10 átomos de carbono, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

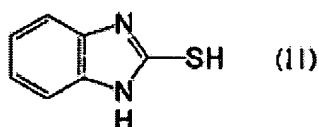
(2) Um método para produzir um novo derivado de piridina representado pela fórmula (I):

[Fórmula Química 4]



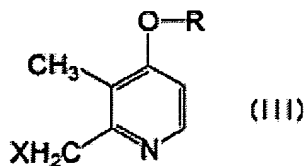
em que R representa um grupo hidroxiálquila de cadeia reta ou ramificada tendo de 5 a 10 átomos de carbono, ou um sal deste farmacêuticamente aceitável, o método compreendendo reagir um composto representado pela fórmula (II):

[Fórmula Química 2]



com um composto representado pela fórmula (III):

[Fórmula Química 3]



em que R tem o mesmo significado como definido acima; e X representa um átomo de halogênio ou um grupo sulfonilóxi.

(3) Uma composição farmacêutica que compreende o novo derivado de piridina de acordo com (1) ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

(4) Um agente anti-*Helicobacter pylori* que compreende o novo derivado de piridina de acordo com (1) ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

(5) O agente anti-*Helicobacter pylori* de acordo com (4), em que a *Helicobacter pylori* a ser tratada é uma bactéria resistente às substâncias antibióticas com base em macrolídeo ou novas substâncias antibióticas com base em quinolona.

(6) O agente anti-*Helicobacter pylori* de acordo com (4), que compreende ainda uma ou duas ou mais dextrinas.

(7) O agente anti-*Helicobacter pylori* de acordo com (4), que compreende ainda um ou dois ou mais medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico.

(8) Um agente profilático ou terapêutico para uma doença associada com *Helicobacter pylori*, o agente compreendendo o novo derivado de piridina de acordo com (1) ou um sal farmaceuticamente aceitável, como um ingrediente ativo.

(9) O agente profilático ou terapêutico de acordo com (8), em que a doença é gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome da dispepsia não ulcerosa, linfoma MALT gástrico, pólipos hiperplásticos do estômago, câncer gástrico, câncer do sistema digestivo, pancreatite ou doença do intestino inflamatório.

(10) o agente profilático ou terapêutico de acordo com (9), em que O câncer gástrico é um câncer gástrico que se desenvolve depois da excisão endoscópica de câncer gástrico inicial.

5 (11) O agente profilático ou terapêutico de acordo com qualquer um de (8) a (10), que compreende ainda uma ou duas ou mais dextrinas.

(12) O agente profilático ou terapêutico de acordo com qualquer um de (8) a (10), que compreende ainda um ou dois ou mais medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico.

10 (13) Um método para prevenir ou tratar uma doença em um mamífero, o método compreendendo administrar o novo derivado de piridina de acordo com (1) ou um sal farmaceuticamente aceitável ao mamífero.

15 (14) O método de acordo com (13), que compreende ainda administrar uma ou duas ou mais dextrinas, ou um ou dois ou mais medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico.

20 (15) Um método para erradicar ou controlar *Helicobacter pylori* em um mamífero, o método compreendendo administrar ao mamífero em necessidade deste, o novo derivado de piridina de acordo com (1) ou um sal deste farmaceuticamente aceitável em uma quantidade eficaz para erradicar ou controlar *Helicobacter pylori*.

(16) O método de acordo com (15), que compreende ainda uma ou duas ou mais dextrinas, ou um ou dois ou mais medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico.

25 (17) Um método para prevenir ou tratar uma doença associada com *Helicobacter pylori* em um mamífero, o método compreendendo administrar ao mamífero em necessidade deste, o novo derivado de piridina de acordo com (1) ou um sal deste farmaceuticamente aceitável em uma quantidade eficaz para prevenir ou tratar a doença associada com *Helicobacter pylori*.

(18) O método de acordo com (17), que compreende ainda administrar uma ou duas ou mais dextrinas, ou um ou dois ou mais medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico.

5 (19) Uso do novo derivado de piridina de acordo com (1) ou um sal deste farmacêuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento.

10 (20) O uso de acordo com (19), em que o novo derivado de piridina de acordo com (1) ou um sal deste farmacêuticamente aceitável é usado em combinação com uma ou duas ou mais dextrinas, ou com um ou dois ou mais medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico.

(21) O uso de acordo com (19) ou (20), em que o medicamento é um medicamento para prevenir ou tratar uma doença associada com *Helicobacter pylori*.

15 (22) Uso do novo derivado de piridina de acordo com (1) ou um sal deste farmacêuticamente aceitável, para a fabricação de um agente anti-*Helicobacter pylori*.

20 (23) O uso de acordo com (22), em que o novo derivado de piridina de acordo com (1) ou um sal deste farmacêuticamente aceitável é usado em combinação com uma ou duas ou mais dextrinas, ou com um ou dois ou mais medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico.

(24) Um produto que compreende o novo derivado de piridina de acordo com (1) ou um sal deste farmacêuticamente aceitável, e uma instrução ou recipiente de embalagem que descreve que o composto é usado para erradicar ou controlar *Helicobacter pylori*.

25 (25) Um produto que compreende o novo derivado de piridina de acordo com (1) ou um sal deste farmacêuticamente aceitável, e uma instrução ou recipiente de embalagem que descreve que o composto é usado para prevenir ou tratar uma doença associada com *Helicobacter pylori*.

Efeitos da Invenção

O novo derivado de piridina da presente invenção e sais deste farmacologicamente aceitáveis exibem uma ação antibacteriana excelente contra *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). O novo derivado de piridina da presente invenção e sais deste farmacologicamente aceitáveis têm uma
5 vantagem muito excelente como um medicamento que os compostos não exercem nenhum efeito sobre as bactérias residentes de seres humanos mas especificamente exibem uma ação antibacteriana contra *H. pylori*, e também têm uma vantagem que os compostos exibem uma ação antibacteriana excelente contra *H. pylori* que é resistente às substâncias antibióticas com
10 base em macrolídeo ou novos agentes antibacterianos com base em quinolona. Além disso, o uso do novo derivado de piridina da presente invenção e sais deste farmacologicamente aceitáveis possibilitam a erradicação de *H. pylori* em um mamífero (particularmente, seres humanos).

O presente relatório descritivo inclui a matéria objeto descrita
15 no relatório descritivo e/ou desenhos do Pedido de Patente Japonês Nº 2006-66431, que é a fundação da prioridade do presente pedido de patente.

Melhor Modo para Realizar a Invenção

R nas fórmulas (I) ou (III) representa um grupo hidroxialquila de cadeia reta ou ramificada tendo de 5 a 10 átomos de carbono. O “grupo
20 hidroxialquila de cadeia reta ou ramificada tendo de 5 a 10 átomos de carbono” de acordo com a presente invenção é um grupo em que pelo menos um grupo hidrogênio de um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada tendo de 5 a 10 átomos de carbono é substituído por um grupo hidroxila. O número de grupos hidroxila no grupo hidroxialquila não é particularmente limitado,
25 mas é preferivelmente de 1 a 3, e mais preferivelmente de 1 a 2, e o mais preferivelmente um. A posição do grupo hidroxila no grupo hidroxialquila não é particularmente limitado, e o grupo hidroxila pode estar presente em qualquer posição na cadeia carbônica. Entretanto, é preferível que um grupo hidroxila (se uma pluralidade de grupos hidroxila estão presentes, pelo menos

um entre estes) está presente em um átomo de carbono em uma extremidade da cadeia carbônica. Isto é, pelo menos um grupo hidroxila no grupo hidroxialquila é preferivelmente um grupo formado pela substituição de um grupo hidrogênio no $-CH_3$ em uma extremidade de um grupo alquila de cadeia

5 reta ou ramificada tendo de 5 a 10 átomos de carbono. O número de carbono do grupo R seria adequadamente qualquer número dentro da faixa de 5 a 10, mas é particularmente preferível que o número de carbono seja 8. O número de carbono do grupo R está preferivelmente na faixa de 5 a 10, mais preferivelmente na faixa de 6 a 9, e de modo particularmente preferível 8, do

10 ponto de vista da intensidade da atividade anti-*Helicobacter pylori*. O grupo R pode ser qualquer um de uma cadeia reta e uma cadeia ramificada, mas é de modo particularmente preferível que o grupo seja de cadeia reta. Particularmente os exemplos preferidos do grupo R incluem $-(CH_2)_5OH$, $-(CH_2)_6OH$, $-(CH_2)_7OH$, $-(CH_2)_8OH$, $-(CH_2)_9OH$ e $-(CH_2)_{10}OH$.

15 Na fórmula (III), X representa um átomo de halogênio ou um grupo sulfonilóxi. O átomo de halogênio significa qualquer um de flúor, cloro, bromo e iodo. Como o grupo sulfonilóxi, vários grupos sulfonilóxi podem ser usados, e tipicamente um grupo alquilsulfonilóxi que pode ser substituído, ou um grupo arilsulfonilóxi que pode ser substituído pode ser

20 usado. Especificamente, o grupo alquilsulfonilóxi pode ser exemplificado por um grupo alquila inferior sulfonilóxi tal como um grupo metanossulfonilóxi ou um grupo etanossulfonilóxi. O alquila contido no grupo alquilsulfonilóxi pode ser substituído ainda com um substituinte tal como halogênio. O grupo arilsulfonilóxi pode ser exemplificado por um grupo benzenossulfonilóxi ou

25 semelhante. A arila contida no grupo arilsulfonilóxi pode ser substituída ainda com um substituinte.

O derivado de piridina (I), que é o composto alvo da presente invenção, pode ser produzido permitindo-se que os compostos (II) e (III) de matéria prima reajam. É favorável que a reação objeto seja realizada na

presença de uma base. Os exemplos da base incluem hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio e hidreto de potássio; alcoólatos tais como t-butoxido de potássio, propóxido de sódio, etóxido de sódio e metóxido de sódio; carbonatos de metal alcalino tais como carbonato de potássio e carbonato de sódio; aminas orgânicas tais como trietilamina; e outros. Como o solvente a ser usado na reação, por exemplo, álcoois tais como metanol e etanol, sulfóxido de dimetila e outros podem ser mencionados. A quantidade da base usada na reação é usualmente uma quantidade ligeiramente em excesso com respeito a uma equivalente mas um excesso grande de base também pode ser usado. Isto é, a quantidade é de 1 a 10 equivalentes, e preferivelmente de 1 a 4 equivalentes. A temperatura da reação é tipicamente de -40°C a uma temperatura próxima ao ponto de ebulição do solvente usado, e preferivelmente de 0°C a 60°C. O tempo de reação é de cerca de 0,2 a 24 horas e preferivelmente de 0,5 a 2 horas.

O composto alvo (I) produzido pela reação pode ser isolado e purificado pelos meios convencionalmente usados tais como recristalização e cromatografia.

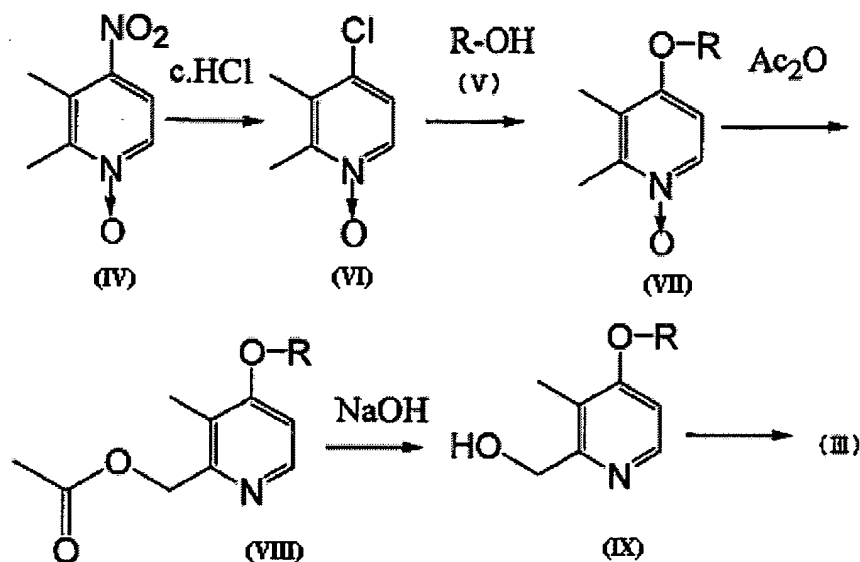
O composto (I) da presente invenção pode ser convertido a um sal farmacologicamente aceitável pelos meios convencionalmente usados. Os exemplos de tais sais incluem cloridreto, bromidreto, iodidreto, fosfato, nitrato, sulfato, acetato, citrato e outros.

O composto de acordo com a presente invenção ou um sal deste podem estar na forma de hidrato, ou um solvato com um álcool inferior ou semelhante. O escopo do composto de acordo com a presente invenção ou de um sal deste inclui também estas formas de hidrato ou solvato.

Um método para produzir o composto de matéria prima (III) será descrito no seguinte.

Método de Produção 1

[Fórmula Química 5]



Um derivado de cloro (VI) pode ser obtido reagindo-se um composto nitro representado pela fórmula (IV) com ácido clorídrico concentrado. Quando o derivado de cloro (VI) é reagido com um derivado de álcool ROH (IV) na presença de uma base, um derivado de alcóxi da fórmula (VII) pode ser obtido. A base inclui, por exemplo, metais alcalinos tais como lítio, sódio e potássio; hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio e hidreto de potássio; alcoolatos tais como t-butóxido de potássio, propóxido de sódio, etóxido de sódio e metóxido de sódio; carbonatos ou hidrogeno carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de potássio, carbonato de lítio, carbonato de sódio, hidrogeno carbonato de potássio e hidrogeno carbonato de sódio; metais alcalinos tais como potássio, sódio e lítio; hidróxidos alcalinos tais como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; e outros. Como o solvente a ser usado na reação, além dos álcoois inferiores representados por ROH, éteres tais como tetraidrofurano, dioxano e éter t-butil metílico; cetonas tais como acetona e metil etil cetona; e hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, xileno e trimetilbenzeno, podem ser mencionados. Os exemplos de outros solventes utilizáveis incluem acetonitrila, dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, N-metilpirrolidona e outros. Como para a temperatura de reação, uma temperatura adequada é selecionada de -70°C a uma temperatura próxima do ponto de ebulição do

solvente. O tempo de reação é de cerca de 1 a 48 horas.

Quando o composto (VII) assim obtido é aquecido (a cerca de 80 a 120°C) na presença de anidrido acético sozinho ou um acetato de um metal alcalino, tal como acetato de sódio ou acetato de potássio, ou na
5 presença de um ácido mineral tal como ácido sulfúrico ou ácido perclórico, um derivado de 2-acetoximetilpiridina representado pela fórmula (VIII) é obtido. O tempo de reação é tipicamente de cerca de 0,1 a 10 horas.

Subseqüentemente, um derivado de 2-hidroximetilpiridina representado pela fórmula (IX) pode ser produzido submetendo-se o
10 composto (VIII) à hidrólise alcalina. Os exemplos do álcali incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, carbonato de sódio e outros. Como o solvente a ser usado, por exemplo, metanol, etanol, água e outros podem ser mencionados. O tempo de reação é de cerca de 0,1 a 2 horas.

15 Depois, um derivado de 2-halogenometilpiridina representado pela fórmula (III) pode ser produzido pela halogenação do composto (IX) com um agente de cloração tal como cloreto de tionila, um agente de bromação ou um agente de iodação. Alternativamente, um derivado de 2-sulfoniloximetilpiridina representado pela fórmula (III) pode ser produzido
20 realizando-se a sulfoniloxilação com vários agentes de sulfoniloxilação, por exemplo, um agente de alquilsulfoniloxilação tal como cloreto de metanossulfonila ou cloreto de etanossulfonila, ou um agente de sulfoniloxilação aromático tal como cloreto de benzenossulfonila. Como o solvente a ser usado, por exemplo, clorofórmio, diclorometano,
25 tetracloroetano, benzeno, tolueno, tetraidrofurano, dioxano, éter metil t-butílico, dioxano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, N-metilpirrolidona e outros podem ser mencionados. Como para a temperatura de reação, uma temperatura adequada é selecionada tipicamente de -70°C a uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. O tempo de

reação é de cerca de 0,1 a 2 horas.

O composto da presente invenção ou um sal deste podem erradicar ou controlar *Helicobacter pylori* no corpo de um animal pertencente aos mamíferos (tipicamente, ser humano). Isto é, o composto da presente invenção ou um sal deste é eficaz como um agente anti-*Helicobacter pylori*.

A presente invenção também fornece um método para erradicar ou controlar *Helicobacter pylori* em um mamífero, o método compreendendo administrar uma quantidade eficaz do composto da presente invenção ou de um sal deste a um mamífero em necessidade do método.

A presente invenção também fornece um uso do composto da presente invenção ou de um sal deste, para a fabricação de um agente anti-*Helicobacter pylori*.

Um medicamento contendo o composto da presente invenção ou um sal deste é eficaz para prevenir ou tratar uma doença associada com *Helicobacter pylori*. A “doença associada com *Helicobacter pylori*” de acordo com a presente invenção refere-se a uma doença que é causada ou exacerbada pela infecção, sobrevivência ou propagação de *Helicobacter pylori* no corpo vivo. Em outras palavras, a “doença associada com *Helicobacter pylori*” é uma doença em que os sintomas podem ser melhorados pela remoção da *Helicobacter pylori*. Os exemplos de tais doenças incluem gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome da dispepsia não ulcerosa, linfoma MALT gástrico, pólipos hiperplásticos do estômago, câncer gástrico (particularmente, câncer gástrico que se desenvolve depois da excisão endoscópica de câncer gástrico inicial) e outras. Outros exemplos da “doença associada com *Helicobacter pylori*” incluem câncer do sistema digestivo e pancreatite causados pelos *Helicobacter pylori*. O composto da presente invenção ou um sal deste pode retardar ou impedir o progresso de câncer do sistema digestivo causado pela *Helicobacter pylori*. Como um outro exemplo da “doença associada com *Helicobacter pylori*,” a doença do intestino inflamatório

causada pela *Helicobacter pylori* pode ser mencionada.

No uso do composto da presente invenção como um medicamento, várias formas de dosagem podem ser utilizadas de acordo com o propósito de prevenção ou tratamento, e exemplos da formação administrável incluem pós, grânulos finos, grânulos, tabletes, cápsulas, xaropes secos, xaropes, injeções e outros. Uma composição farmacêutica contendo o composto da presente invenção pode incluir um carreador ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis ou outros aditivos.

No caso de preparar uma preparação sólida oral, um excipiente, e se necessário, um agente de ligação, um desintegrante, um agente glidante, um corante, um agente de sabor ou flavorizante e outros podem ser adicionados ao composto da presente invenção, e depois tabletes, tabletes revestidos, grânulos, pós, cápsulas e outros podem ser produzidos pelos métodos convencionais. Como para tais aditivos, aqueles no geral usados na técnica relacionada podem ser usados. Por exemplo, como o excipiente, amido de milho, lactose, sacarose, cloreto de sódio, manitol, sorbite, glicose, amido, carbonato de cálcio, caulim, celulose microcristalina, ácido silícico e outros podem ser usados. Como o agente de ligação, água, etanol, goma arábica, tragacanto, propanol, xarope simples, solução de glicose, solução de amido, solução de gelatina, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, gelatina, amido hidroxipropílico, metilcelulose, etilcelulose, goma laca, fosfato de cálcio, álcool polivinílico, éter polivinílico, polivinilpirrolidona e outros podem ser usados. Como o desintegrante, gelatina em pó, celulose cristalina, amido seco, alginato de sódio, pectina, ágar em pó, carboximetilcelulose, hidrogeno carbonato de sódio, carbonato de cálcio, citrato de cálcio, lauril sulfato de sódio, monoglicerídeo de ácido esteárico, lactose e outros podem ser usados. Como o agente glidante, sílica, talco purificado, sais do ácido esteárico, bórax, polietileno glicol e outros podem ser usados. Como o corante, aqueles tendo sido aprovados para a

adição, tais como óxido de titânio e óxido de ferro, podem ser usados. Como o agente de sabor ou aromatizante, sacarose, casca de laranja, ácido cítrico, ácido tartárico e outros podem ser usados.

5 No caso de preparar uma preparação líquida oral, um agente de sabor, um agente de tamponação, um estabilizador, um agente flavorizante e outros podem ser adicionados ao composto da presente invenção, e depois preparações líquidas para uso interno, xarope, elixires e outros podem ser produzidos pelos métodos convencionais. Neste caso, como o agente de sabor ou flavorizante, aqueles mencionados acima podem ser usados. Como o
10 agente de tamponação, citrato de sódio e outros podem ser mencionados. Como o estabilizante, tragacanto, goma arábica, gelatina e outros podem ser mencionados.

No caso de preparar uma preparação injetável, um agente ajustador de pH, um agente de tamponação, um estabilizante, um agente
15 isotônico, um anestésico local e outros podem ser adicionados ao composto da presente invenção, e depois preparações injetáveis para os usos subcutâneos, intramusculares e intravenosos podem ser produzidos pelos métodos convencionais. Como o agente ajustador de pH e agente de tamponação neste caso, citrato de sódio, acetato de sódio, fosfato de sódio e outros podem ser
20 mencionados. Como o estabilizante, pirossulfito de sódio, EDTA, ácido tioglicólico, ácido tiolático e outros podem ser mencionados. Como o anestésico local, cloridreto de procaína, cloridreto de lidocaína e outros podem ser mencionados. Como o agente isotônico, cloreto de sódio, glicose e outros podem ser mencionados como exemplos.

25 A composição farmacêutica e o agente profilático ou terapêutico da presente invenção descritos nas reivindicações podem conter ainda uma ou duas ou mais dextrinas, além do novo derivado de piridina representado pela fórmula (I) ou um sal deste farmaceuticamente aceitável. Os exemplos da dextrina que pode ser usada na presente invenção incluem α -

dextrina, β -dextrina, γ -dextrina, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina e outros, mas não são limitados a estas.

A composição farmacêutica e agente profilático ou terapêutico da presente invenção descritos nas reivindicações podem conter ainda um ou
5 dois ou mais medicamentos que suprimam a secreção de ácido gástrico, além do novo derivado de piridina representado pela fórmula (I) ou um sal deste farmacêuticamente aceitável. Como o medicamento que suprime a secreção de ácido gástrico, bloqueadores de H₂, inibidores da bomba de próton e outros podem ser mencionados. Os exemplos do bloqueador de H₂ que pode
10 ser usado na presente invenção incluem famotidina, ranitidina e outros, enquanto que os exemplos do inibidor da bomba de próton que podem ser usados na presente invenção incluem lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol e outros, mas os exemplos não são limitados a estes.

Pelo uso de uma preparação combinada como descrita acima,
15 os efeitos da presente invenção são esperados ser mais realçados.

A quantidade do composto da presente invenção a ser incorporada em cada uma das formas de dosagem unitária podem variar dependendo dos sintomas do paciente em necessidade de aplicação do composto, ou da formulação, mas no geral, é desejado ajustar a quantidade
20 em cada forma de dosagem unitária a cerca de 1 a 1200 mg para as preparações orais, e cerca de 0,1 a 500 mg para as preparações injetáveis. Além disso, a quantidade de administração diária de um medicamento que está na forma de dosagem descrita acima, varia com os sintomas, peso corporal, idade, gênero e outros do paciente, e assim não pode ser
25 determinada como um valor fixo; entretanto, a quantidade pode ser usualmente de cerca de 0,1 a 5000 mg, e preferivelmente de 1 a 1200 mg, por dia para um adulto, e é preferível que esta quantidade seja administrada uma vez ou em cerca de 2 a 4 porções divididas em um dia.

EXEMPLOS

No seguinte, os compostos de matéria prima usados na presente invenção, Compostos Comparativos, e o método para produzir o composto da presente invenção serão descritos em detalhes com referência aos Exemplos de Síntese e Exemplos. Além disso, a análise de HPLC foi realizada sob as seguintes condições.

Coluna: Inertsil ODS-3 150 mm x 4,6 mm DI

Eluente: 0,05 M de KH_2PO_4 /acetonitrila = 50/50 (v/v)

Vazão: 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:

4-(5-hidroxipentilóxi)-2,3-dimetilpiridina-N-óxido

Sob uma corrente de nitrogênio e em um banho de óleo de silicona, 140 ml de 1,5-pentanodiol foram introduzidos, e durante a agitação, 4,6 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de sódio metálico (Na) foram adicionados. Subseqüentemente, o banho de óleo de silicona foi aquecido, e a mistura foi deixada reagir a 100°C por 1 hora. Ao líquido de reação obtido, 15,8 g (1,0 mol, 1,0 eq.) de 4-cloro-2,3-dimetilpiridien-N-óxido foram adicionados, e depois a mistura foi deixada reagir em uma temperatura elevada de 120°C por 2 horas. A reação líquida foi esfriada, e depois concentrada sob pressão reduzida e secada até sólido, para obter 53,3 g de resíduo concentrado, e o resíduo concentrado foi purificado usando uma coluna de gel de sílica para obter 25,0 g de 4-(5-hidroxipentilóxi)-2,3-dimetilpiridino-N-óxido.

Exemplo de Síntese 2:

4-(5-hidroxipentilóxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina

A 24,5 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-(5-hidroxipentilóxi)-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 153,1 g (1,5 mol, 15 eq.) de anidrido acético foram adicionados, e a mistura foi deixada reagir a 100°C por 5 horas. O anidrido

acético foi separado por destilação, e depois o resíduo concentrado obtido foi purificado usando uma coluna de gel de sílica, para obter 12,1 g de 4-(5-hidroxipentilóxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina (rendimento 39,2%).

Exemplo de Síntese 3:

5 4-(5-hidroxipentilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina

11,8 g (0,038 mol, 1,0 eq.) de 4-(5-hidroxipentilóxi)-2-acetóxi-metil-3-metilpiridina foram adicionados às gotas a 24,4 g (0,152 mol, 4,0 eq.) de uma solução aquosa a 20% de hidróxido de sódio, e a mistura foi deixada reagir na temperatura ambiente por 1 hora. Depois, a mistura de
10 reação foi extraída com 150 ml de clorofórmio, secada em sulfato de magnésio, e depois concentrada e secada até um sólido, para obter 6,8 g de 4-(5-hidroxipentilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina como cristais amarelo claro (rendimento 79,1%).

Exemplo de Síntese 4:

15 4-(6-hidroxiexilóxi)-2,3-dimetilpiridina-N-óxido

Sob uma corrente de nitrogênio e em um banho de óleo de silicona, 47,3 g (0,4 mol, 4,0 eq.) de 1,6-hexanediol e 100 ml de tolueno foram introduzidos, e durante a agitação, a mistura foi dissolvida a 55°C. Depois, 4,6 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de Na metálico foi adicionado em pequenas
20 porções em 2 horas. A temperatura aumentou de 79°C até 91°C. Subseqüentemente, o banho de óleo de silicona foi aquecido, e a mistura foi deixada reagir a 100°C por 1 hora. Ao líquido de reação obtido, 15,8 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina-N-óxido foram adicionados, depois a temperatura foi elevada até 110°C, e a mistura foi deixada reagir por
25 2 horas. A reação líquida foi esfriada pelo repouso durante a noite, e depois a camada de tolueno separada foi removida pela decantação. Ao resíduo resultante, 100 ml de metanol foram adicionados, e a mistura foi agitada. O insolúvel foi removido pela filtração, e depois o filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida e secado até um sólido, para obter 69,2 g de

4-(6-hidroxiexilóxi)-2,3-dimetilpiridina-N-óxido.

Exemplo de Síntese 5:

4-(6-hidroxiexilóxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina

5 A 68,2 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-(6-hidroxiexilóxi)-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 153,1 g (1,5 mol, 15 eq.) de anidrido acético foram adicionados, e a mistura foi deixada reagir a 100°C por 4 horas. O anidrido acético foi separado por destilação, e depois 96,3 g do resíduo concentrado resultante foram purificados usando uma coluna de gel de sílica (clorofórmio:metanol = 40:1), para obter 30,7 g de 4-(6-hidróxi-exilóxi)-2-
10 acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa de cor laranja (rendimento 95,0%).

Exemplo de Síntese 6:

4-(6-hidroxiexilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina

15 29,7 g (0,092 mol, 1,0 eq.) de 4-(6-hidroxiexilóxi)-2-acetoximetil-3-metil-4-piridina foram adicionados às gotas a 147 g (0,736 mol, 8,0 eq.) de uma solução aquosa a 20% de hidróxido de sódio, e a mistura foi deixada reagir na temperatura ambiente por 1 hora. Depois, a mistura de reação foi extraída com 200 ml de clorofórmio, secada em sulfato de magnésio, e depois concentrada e secada até um sólido, para obter 22,7 g de
20 uma matéria oleosa marrom alaranjada. Visto que foi confirmado que algumas das matérias primas de partida não sofreram a hidrólise, o produto foi ainda deixado reagir por 3 horas na temperatura ambiente em uma solução aquosa a 20% de hidróxido de sódio (12,0 eq.), e depois o líquido de reação foi extraído com 150 ml de clorofórmio, e concentrado sob pressão reduzida.
25 Depois, 19,0 g da matéria oleosa marrom resultante foram purificados usando uma coluna de gel de sílica (clorofórmio), para obter 7,1 g de 4-(6-hidroxiexilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa (rendimento 58,2%).

Exemplo de Síntese 7:

4-(7-hidroxiptilóxi)-2,3-dimetilpiridina-N-óxido

Sob uma corrente de nitrogênio e em um banho de óleo de silicona, 24,8 g (0,188 mol, 2,2 eq.) de 1,7-heptanodiol e 100 ml de tolueno foram introduzidos, e durante a agitação, a mistura foi dissolvida a 60°C. Depois, 3,1 g (0,136 mol, 1,6 eq.) de Na metálico foram adicionados. Subseqüentemente, o banho de óleo de silicona foi aquecido, e a mistura foi deixada reagir a 100°C por 1 hora. Ao líquido de reação obtido, 13,4 g (0,085 mol, 1,0 eq.) de 4-cloro-2,3-dimetil-piridina-N-óxido foram adicionados, depois a temperatura foi elevada até 100°C, e a mistura foi deixada reagir por 2 horas. A reação líquida foi esfriada pelo repouso durante a noite, e a camada de tolueno separada foi removida pela decantação. Ao resíduo resultante, 100 ml de metanol foram adicionados, e a mistura foi agitada. O insolúvel foi removido pela filtração, e depois o filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida e secado até um sólido, para obter 45,5 g de 4-(7-hidroxiptilóxi)-2,3-dimetilpiridina-N-óxido.

Exemplo de Síntese 8:

4-(7-hidroxiptilóxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina

A 44,5 g (0,085 mol, 1,0 eq.) de 4-(7-hidroxiptilóxi)-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 130,2 g (1,275 mol, 15 eq.) de anidrido acético foram adicionados, e a mistura foi deixada reagir a 100°C por 4 horas. O anidrido acético foi separado por destilação, e depois 61,7 g do resíduo concentrado resultante foi purificado usando uma coluna de gel de sílica (clorofórmio:metanol = 40: 1), para obter 26,3 g de 4-(7-hidroxi-ptilóxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa (rendimento 91,6%).

Exemplo de Síntese 9:

4-(7-hidroxiptilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina

25,3 g (0,075 mol, 1,0 eq.) de 4-(7-hidroxiptilóxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina foram adicionados às gotas a 120 g (0,6 mol, 8,0 eq.) de uma solução aquosa a 20% de hidróxido de sódio, e a mistura foi

deixada reagir na temperatura ambiente por 1,5 hora. Depois, o líquido de reação foi extraído com 200 ml, de clorofórmio, secado em sulfato de magnésio, e depois concentrado e secado até um sólido, para obter 14,6 g de 4-(7-hidroxiheptilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa marrom clara (rendimento 76,8%).

Exemplo de Síntese 10:

4-(8-hidroxi-octilóxi)-2,3-dimetilpiridina-N-óxido

Sob uma corrente de nitrogênio e em um banho de óleo de silicona, 47,4 g (0,324 mol, 3,6 eq.) de 1,8-octanodiol e 100 ml de tolueno foram introduzidos, e durante a agitação, a mistura foi dissolvida a 60°C. Depois, 4,1 g (0,18 mol, 2,0 eq.) de Na metálico foram adicionados. Subseqüentemente, o banho de óleo de silicona foi aquecido, e a mistura foi deixada reagir a 100°C por 1 hora. Ao líquido de reação obtido, 14,2 g (0,09 mol, 1,0 eq.) de 4-cloro-2,3-dimetil-piridina-N-óxido foram adicionados, depois a temperatura foi elevada até 110°C, e a mistura foi deixada reagir por 2 horas. A reação líquida foi esfriada pelo repouso durante a noite, e a camada de tolueno separada foi removida pela decantação. Ao resíduo resultante, 150 ml de metanol foram adicionados, e a mistura foi agitada. O insolúvel foi removido pela filtração, e depois o filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida e secado até um sólido, para obter 68,1 g de 4-(8-hidroxi-octilóxi)-2,3-dimetilpiridina-N-óxido.

Exemplo de Síntese 11:

4-(8-hidroxi-octilóxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina

A 67,1 g (0,09 mol, 1,0 eq.) de 4-(8-hidroxi-octilóxi)-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 137,8 g (1,35 mol, 15 eq.) de anidrido acético foram adicionados, e a mistura foi deixada reagir até 100°C por 4 horas. O anidrido acético foi separado por destilação, e depois 98,5 g do resíduo concentrado resultante foram purificados usando uma coluna de gel de sílica (clorofórmio:metanol = 40:1), para obter 41,6 g de 4-(8-hidroxi-octilóxi)-2-

acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa.

Exemplo de Síntese 12:

4-(8-hidroxiocetilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina

40,6g (0,09 mol, 1,0 eq.) de 4-(8-hidroxiocetilóxi)-2-acetóxi-
 5 metil-3-metilpiridina foram adicionados às gotas a 144 g (0,72 mol, 8,0 eq.)
 de uma solução aquosa a 20% de hidróxido de sódio, e a mistura foi deixada
 reagir na temperatura ambiente por 1 hora. Depois, o líquido de reação foi
 extraído com 200 ml de clorofórmio, secado em sulfato de magnésio, e depois
 concentrado e secado até um sólido, para obter 28,0 g de 4-(8-
 10 hidroxiocetilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa
 marrom alaranjada.

Exemplo de Síntese 13:

4-(9-hidroxinonilóxi)-2,3-dimetilpiridina-N-óxido

Sob uma corrente de nitrogênio e em um banho de óleo de
 15 silicona, 50,0 g (0,312 mol, 4,0 eq.) de 1,9-nonanodiol e 86,7 ml de tolueno
 foram introduzidos, e durante a agitação sob uma corrente de nitrogênio, a
 mistura foi aquecida até 67°C. Depois, 3,6 g (0,156 mol, 2,0 eq.) de Na
 metálico foram adicionados. Subseqüentemente, o banho de óleo de silicona
 foi aquecido, e a mistura foi deixada reagir a 100°C por 1 hora. Ao líquido de
 20 reação obtido, 12,3 g (0,078 mol, 1,0 eq.) de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina-N-
 óxido foram adicionados, depois a temperatura foi elevada até 109°C, e a
 mistura foi deixada reagir por 5 horas. A reação líquida foi esfriada pelo
 repouso durante a noite, e a camada de tolueno separada foi removida pela
 decantação. Ao resíduo resultante, 130 ml de metanol foram adicionados, e a
 25 mistura foi agitada. O insolúvel foi removido pela filtração, e depois o filtrado
 obtido foi concentrado sob pressão reduzida e secado até um sólido, para
 obter 56,4 g de 4-(9-hidroxinonilóxi)-2,3-dimetilpiridina-N-óxido como uma
 matéria oleosa.

Exemplo de Síntese 14:

4-(9-hidroxinonilóxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina

A 56,4 g (0,078 mol, 1,0 eq.) de 4-(9-hidroxinonilóxi)- 2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 119,3 g (1,169 mol, 15 eq.) de anidrido acético foram adicionados, e a mistura foi deixada reagir até 100°C por 5 horas. O anidrido acético foi separado por destilação, e depois 91,7 g do resíduo concentrado resultante foram purificados usando uma coluna de gel de sílica (clorofórmio:metanol = 40: 1), para obter 34,7 g de 4-(9-hidróxi-nonilóxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa.

Exemplo de Síntese 15:10 4-(9-hidroxinonilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina

34,7 g (0,078 mol, 1,0 eq.) de 4-(9-hidroxinonilóxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina foram adicionados às gotas a 125 g (0,625 mol, 8,0 eq.) de uma solução aquosa a 20% de hidróxido de sódio, e a mistura foi deixada reagir na temperatura ambiente por 1 hora. Depois, o líquido de reação foi extraído com 173 de clorofórmio, secado em sulfato de magnésio, e depois concentrado e secado até um sólido, para obter 28,4 g de 4-(9-hidroxinonilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina como matéria oleosa marrom.

Exemplo de Síntese 16:4-(10-hidroxidecilóxi)-2,3-dimetilpiridino-N-óxido

20 Sob uma corrente de nitrogênio e em um banho de óleo de silicona, 50,0 g (0,287 mol, 4,0 eq.) de 1,10-decanodiol e 79,7 ml de tolueno foram introduzidos, e durante a agitação sob uma corrente de nitrogênio, a mistura foi aquecida até 67°C. Depois, 3,3 g (0,143 mol, 2,0 eq.) de Na metálico foram adicionados. Subseqüentemente, o banho de óleo de silicona
25 foi aquecido, e a mistura foi deixada reagir até 100°C por 1 hora. Ao líquido de reação obtido, 11,3 g (0,072 mol, 1,0 eq.) de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina-N-óxido foram adicionados, depois a temperatura foi elevada até 109°C, e a mistura foi deixada reagir por 3 horas. A reação líquida foi esfriada pelo repouso durante a noite, e a camada de tolueno separada foi removida pela

decantação. Ao resíduo resultante, 120 ml de metanol foram adicionados, e a mistura foi agitada. O insolúvel foi removido pela filtração, e depois o filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida e secado até um sólido, para obter 72,9g de 4-(10-hidroxicilóxi)-2,3-dimetilpiridina-N-óxido como matéria oleosa marrom.

Exemplo de Síntese 17:

4-(10-hidroxicilóxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina

A 72,9 g (0,072 mol, 1,0 eq.) de 4-(10-hidroxicilóxi)-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 109,7 g (1,075 mol, 15 eq.) de anidrido acético foram adicionados, e a mistura foi deixada reagir até 100°C por 4 horas. O anidrido acético foi separado por destilação, e depois 93,5 g do resíduo concentrado resultante foram purificados usando uma coluna de gel de sílica (clorofórmio:metanol 40:1), para obter 18,5 g de 4-(10-hidroxicilóxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina como uma mistura contendo matérias primas não reagidas, como uma matéria oleosa marrom alaranjada. A 18,5 g de matéria oleosa marrom alaranjada, 100,0 g (1,021 mol, 15 eq.) de anidrido acético foram adicionados, e a mistura foi deixada reagir até 100°C por 3 horas. O líquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida e secado até um sólido, para obter 20,4 g de 4-(10-hidroxicilóxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina.

Exemplo de Síntese 18:

4-(10-hidroxicilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina

14,0 g (0,037 mol, 1,0 eq.) de 4-(10-hidroxicilóxi)-2-acetoximetil-3-metilpiridina foram adicionados às gotas to 59 g (0,296 mol, 8,0 eq.) de uma solução aquosa a 20% de hidróxido de sódio, e a mistura foi deixada reagir durante a noite na temperatura ambiente. Depois, o líquido de reação foi extraído com 100 ml de clorofórmio, secado em sulfato de magnésio, e depois concentrado e secado até um sólido, para obter 12,0 g de 4-(10-hidroxicilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina como uma matéria

oleosa marrom alaranjada.

Exemplo 1:

2-[{4-(5-hidroxipentilóxi)-3-metilpiridin-2-il}metiltio]-1H-benzimidazol

Em uma atmosfera de nitrogênio, 6,5 g (0,029 mol, 1,0 eq.) de 4-(5-hidroxipentilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina foram dissolvidos em 100 ml de clorofórmio, e enquanto se conduz o esfriamento em sal-gelo, a solução foi adicionada a uma solução preparada pela dissolução 10,4 g (0,087 mol, 3 eq.) de cloreto de tionila em 90 ml de clorofórmio. A mistura foi deixada reagir a -10°C por 3 horas. O líquido de reação foi ajustado até o pH 9 usando uma solução aquosa padrão de carbonato de sódio, e depois o resultante foi extraído com 90 ml de clorofórmio, secado em sulfato de magnésio, depois concentrado e secado até um sólido, para obter 7,8 g de 4-(5-hidroxipentilóxi)-2-clorometil-3-metilpiridina. A uma solução preparada pela adição de 7,5 g (0,029 mol, 1,0 eq.) de 4-(5-hidroxipentilóxi)-2-clorometil-3-metil-piridina e 3,5 g (0,023 mol, 0,8 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol com esfriamento em água gelada e agitada, um solução de 1,4 g (0,035 mol, 1,2 eq.) de NaOH em 60 ml de etanol foi adicionado em 1,5 hora. Subseqüentemente, a temperatura foi elevada até 50°C, e a mistura foi deixada reagir por 15 minutos, e depois concentrada sob pressão reduzida, para obter 12,8 g de uma matéria oleosa de cor laranja. O resíduo concentrado foi purificado usando uma coluna de gel de sílica (clorofórmio:metanol = 40:1), para obter 4,8 g de uma matéria oleosa de cor laranja. A matéria oleosa foi recristalizada a partir de acetato de etila:metanol = 20:1 (21 vol), para obter 2,8 g de cristais incolores de 2-[{4-(5-hidroxipentilóxi)-3-metilpiridin-2-il}metiltio]-1H-benzimidazol (HPLC: 99,4% em área, rendimento 26,90).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl) δ: 1,47 - 1,73 (7H, m), 2,25 (3H, s), 3,70 (2H, t J = 6 Hz), 4,03 (2H, t J = 6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,72 (1H, d J = 6 Hz), 7,08 - 7,24 (2H, m), 7,33 - 7,85 (2H, m), 8,33 (1H, d J = 6 Hz), 12,52 - 13,43 (1H, bs)

MS m/z: 357 (M^+)

Exemplo 2:

2-[{4-(6-hidroxiexilóxi)-3-metilpiridin-2-il}metiltio]-1H-benzimidazol

Em uma atmosfera de nitrogênio, 6,9 g (0,029 mol, 1,0 eq.) de 4-(6-hidroxiexilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina foram dissolvidos em 120 ml de diclorometano, e uma solução preparada pela dissolução de 10,4 g (0,087 mol, 3 eq.) de cloreto de tionila em 60 ml de diclorometano foi adicionada a este. A mistura foi deixada reagir a -10°C por 1,5 hora. O líquido de reação foi ajustado até o pH 8 usando uma solução aquosa padrão de carbonato de sódio, e depois a camada de diclorometano foi secada em sulfato de magnésio, depois concentrada e secada até um sólido, para obter 6,7 g de 4-(6-hidroxiexilóxi)-2-clorometil-3-metil piridina como uma matéria oleosa de cor laranja (rendimento 89,3%). A uma solução preparada pela adição 6,5 g (0,025 mol, 1,0 eq.) de 4-(6-hidroxiexilóxi)-2-clorometil-3-metilpiridina e 3,5 g (0,023 mol, 0,8 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol com esfriamento em água gelada e agitação, uma solução de 1,4 g (0,035 mol, 1,2 eq.) de NaOH em 60 ml de etanol foram adicionados em 1,5 hora. Subseqüentemente, a temperatura foi elevada até 50°C , e a mistura foi deixada reagir por 15 minutos, e depois concentrada sob pressão reduzida, para obter 12,8 g de uma matéria oleosa de cor laranja. O resíduo concentrado foi purificado usando uma coluna de gel de sílica (clorofórmio:metanol = 40:1), para obter 4,8 g de uma matéria oleosa de cor laranja. A matéria oleosa foi recristalizada a partir de acetato de etila:metanol = 20:1 (21 vol) para obter 2,8 g de cristais incolores de 2-[{4-(5-hidroxiexilóxi)-3-metilpiridin-2-il}metiltio]-1H-benzimidazol (HPLC: 99,4% em área, rendimento 26,9%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,34 - 1,99 (9H, m), 2,26 (3H, s), 3,67 (2H, t J = 6 Hz), 4,03 (2H, t J = 6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1H, d J = 6 Hz), 7,11 - 7,24 (2H, m), 7,33 - 7,77 (2H, m), 8,34 (1H, d J = 6 Hz), 12,69 - 13,34 (1H, bs)

MS m/z: 371 (M^+)

Exemplo 3:2-[[4-(7-hidroxiheptilóxi)-3-metilpiridin-2-il]metiltio]-1H-benzimidazol

8,1 g (0,032 mol, 1,0 eq.) de 4-(7-hidroxiheptilóxi)-2-hidroxi-3-metilpiridina foram dissolvidos em 120 ml de diclorometano, e
 5 11,4 g (0,096 mol, 3,0 eq.) de cloreto de tionila foram adicionados. A mistura foi deixada reagir a -10°C por 2 horas. O líquido de reação foi ajustado até o pH 8 usando uma solução aquosa padrão de carbonato de sódio, e depois a camada de diclorometano foi secada em sulfato de magnésio, depois concentrada e secada até um sólido, para obter 8,7 g de 4-(7-hidroxiheptilóxi)-
 10 2-clorometil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa marrom alaranjada.

A uma solução preparada pela dissolução e agitação 3,6 g (0,024 mol, 0,8 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol e 6,9 g (0,036 mol, 1,2 eq.) de metóxido de sódio a 28% em 100 ml de metanol, a solução preparada pela dissolução de 8,2 g de 4-(7-hidroxiheptilóxi)-2-clorometil-3-metilpiridina em
 15 100 de metanol foi adicionada a 27°C. Subseqüentemente, a mistura foi aquecida até o refluxo por 30 minutos, esfriada e depois concentrada sob pressão reduzida, para obter 9,0 g de uma matéria oleosa de cor laranja. 200 ml de acetato de etila e 12 g de metanol foram adicionados para dissolver o resíduo concentrado, depois 150 ml de água foram adicionados, e a camada
 20 orgânica foi lavada com água. A camada aquosa foi extraída com 50 ml de acetato de etila, e depois a camada orgânica foi combinada. 27 g de gel de sílica foram adicionados à camada orgânica combinada, a mistura foi agitada por 30 minutos, e depois o gel de sílica foi removido pela filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter 8,4 g de cristais branco
 25 alaranjados. Os cristais foram colocados em suspensão em 126 g (15 vol) de acetato de etila, e a suspensão foi aquecida até 57°C. Depois, 2,0 g de metanol foram adicionadas para dissolver os cristais completamente. Os cristais foram precipitados repousando-se a solução até esfriar. Depois de envelhecer a 20°C por 30 minutos, os cristais foram coletados pela filtração, e depois os cristais

foram secados sob pressão reduzida, para obter 4,0 g de cristais incolores de 2-[{4-(7-hidroxi-octilóxi)-3-metil-piridin-2-il}metiltio]-1H-benzimidazol (pureza pela HPLC: 98,2% em área, rendimento 34,5%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,30 - 1,99 (11H, m), 2,25 (3H, s), 3,66 (2H, t J = 6 Hz), 4,02 (2H, t J = 6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,72 (1H, d J = 6 Hz), 7,10 - 7,25 (2H, m), 7,31 - 7,81 (2H, m), 8,33 (1H, d J = 6 Hz), 12,61 - 13,45 (1H, bs)

MS m/z: 385 (M⁺)

Exemplo 4:

10 2-[{4-(8-hidroxi-octilóxi)-3-metilpiridin-2-il}metiltio]-1H-benzimidazol

27,0 g (0,09 mol, 1,0 eq.) de 4-(8-hidroxi-octilóxi)-2-hidroxi-metil-3-metilpiridina foram dissolvidos em 140 ml de dicloro-metano, e 21,4 g (0,18 mol, 2,0 eq.) de cloreto de tionila foram adicionados. A mistura foi deixada reagir a -10°C por 3,5 horas. O líquido de reação foi ajustado até o pH 8 usando 300 g de uma solução aquosa padrão de carbonato de sódio, e depois a camada de diclorometano foi secada em sulfato de magnésio, depois concentrada e secada até um sólido, para obter 25,2 g de 4-(8-hidroxi-octilóxi)-2-clorometil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa marrom alaranjada (rendimento 98,1%).

20 A uma solução preparada pela dissolução e agitação de 4,8 g (0,032 mol, 0,8 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol e 9,3 g (0,048 mol, 1,2 eq.) de metóxido de sódio a 28% em 100 ml de metanol, a solução preparada pela dissolução de 11,4 g de 4-(8-hidroxi-octilóxi)-2-clorometil-3-metilpiridina em 60 ml de metanol foi adicionada a 27°C. Subseqüentemente, a mistura foi aquecida até o refluxo por 30 minutos, esfriada e depois concentrada sob pressão reduzida, para obter 22,8 g de uma matéria oleosa de cor laranja. O resíduo concentrado foi dissolvido em 250 ml de acetato de etila, e depois a camada orgânica foi lavada com 200 ml de água. A camada orgânica foi deixada repousar durante a noite, e depois os cristais foram precipitados.

Assim, 20 ml de metanol foram adicionados, e a mistura foi aquecida até 42°C para dissolver. Depois, 27,6 g de gel de sílica foram adicionados, a mistura foi agitada por 30 minutos, e depois o gel de sílica foi removido pela filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter 9,0 g de cristais branco alaranjados. Os cristais foram colocados em suspensão em 135 g (15 vol) de acetato de etila, a suspensão foi aquecida até 57°C, e depois 12,8 g de metanol foram adicionados para dissolver os cristais completamente. Os cristais foram precipitados repousando-se a solução até esfriar. Depois de envelhecer a 20°C por 1 hora, os cristais foram coletados pela filtração. Os cristais foram secados sob pressão reduzida, para obter 3,7 g de cristais incolores de 2-[(4-(8-hidroxiocetilóxi)-3-metilpiridin-2-il)metiltio]-1H-benzimidazol (pureza pela HPLC: 98,4% em área, rendimento 23,1%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,10 - 1,95 (13H, m), 2,26 (3H, s), 3,65 (2H, t J = 6 Hz), 4,02 (2H, t J = 6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1H, d J = 6 Hz), 7,11 - 7,24 (2H, m), 7,44 - 7,64 (2H, m), 8,33 (1H, d J = 6 Hz), 12,26 - 13,84 (1H, bs)

MS m/z: 399 (M⁺)

Exemplo 5:

2-[(4-(9-hidroxinonilóxi)-3-metilpiridin-2-il)metiltio]- 1H-benzimidazol

28,4 g (0,078 mol, 1,0 eq.) de 4-(9-hidroxinonilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina foram dissolvidos em 121 ml de diclorometano, e uma solução de 18,5 g (0,155 mol, 2,0 eq.) de cloreto de tionila em 69 ml de solução dissolvida de diclorometano foi adicionado. A mistura foi deixada reagir a -17°C por 3 horas. O líquido de reação foi ajustado até o pH 9 usando uma solução aquosa padrão de carbonato de sódio, e depois a camada de diclorometano extraída foi secada em sulfato de magnésio, depois concentrada e secada até um sólido, para obter 17,2 g de 4-(9-hidroxinonilóxi)-2-clorometil-3-metilpiridina (rendimento 74,1%).

A uma solução preparada pela dissolução e agitação 7,2 g

- (0,048 mol, 0,6 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol e 14,0 g (0,073 mol, 0,93 eq.) de metóxido de sódio a 28% em 181 ml de metanol, 17,2 g (0,057 mol, 1,0 eq.) de 4-(9-hidroxinonilóxi)-2-clorometil-3-metil-piridina foram adicionados a 27°C. Subseqüentemente, a mistura foi aquecida até o refluxo por 30 minutos, esfriada e depois concentrada sob pressão reduzida, para obter uma matéria oleosa de cor laranja. O resíduo concentrado foi dissolvido em 377 ml de acetato de etila, e depois a camada orgânica foi lavada com 302 ml de água. Visto que a camada orgânica teve cristais precipitados, 30 ml de metanol foram adicionados, e a mistura foi aquecida a 35°C para dissolver.
- Depois, 41,6 g de gel de sílica foram adicionados, a mistura foi agitada por 30 minutos, e depois o gel de sílica foi removido pela filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter 13,9 g de uma matéria oleosa de cor laranja. A matéria oleosa foi aquecida em 208,5 g (15 vol) de acetato de etila para dissolver, e depois os cristais foram precipitados repousando-se a solução até esfriar. Depois de envelhecer a 20°C por 1 hora, os cristais foram coletados pela filtração. Os cristais foram secados sob pressão reduzida, para obter 4,3 g de cristais amarelo claro de 2-[{4-(9-hidroxinonilóxi)-3-metilpiridin-2-il}metiltio]-1H-benzimidazol (pureza pela HPLC: 96,4% em área, rendimento 17,7%).
- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,19 - 1,90 (15H, m), 2,26 (3H, s), 3,64 (2H, t J = 6 Hz), 4,02 (2H, t J = 6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1H, d J = 6 Hz), 7,11 - 7,24 (2H, m), 7,36 - 7,66 (2H, m), 8,33 (1H, d J = 6 Hz), 12,40 - 13,60 (1H, bs)
- MS m/z: 413 (M⁺)

Exemplo 6:

2-[{4-(10-hidroxidecilóxi)-3-metilpiridin-2-il}metiltio]-1H-benzimidazol

11,5 g (0,035 mol, 1,0 eq.) de 4-(10-hidroxidecilóxi)-2-hidroximetil-3-metilpiridina foram dissolvidos em 120 ml de diclorometano, e um solução de 12,5 g (0,105 mol, 3,0 eq.) de cloreto de tionila em 60 ml de

solução dissolvida de diclorometano foi adicionada. A mistura foi deixada reagir a -17 até -12°C por 3 horas. O líquido de reação foi ajustado até o pH 8 usando uma solução aquosa padrão de carbonato de sódio, e depois a camada de diclorometano extraída foi secada em sulfato de magnésio, depois concentrada e secada até um sólido, para obter 10,6 g de 4-(10-hidroxidecilóxi)-2-clorometil-3-metil- piridina (rendimento 96,4%).

A uma solução preparada pela dissolução 4,3 g (0,029 mol, 0,9 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol e 4,3 g (0,029 mol, 0,9 eq.) de 4-(10-hidroxidecilóxi)-2-clorometil-3-metilpiridina e 200 ml de metanol, 6,8 g (0,035 mol, 1,1 eq.) de metóxido de sódio a 26% foram adicionados a 22°C. Subseqüentemente, a mistura foi aquecida até o refluxo por 30 minutos, esfriada e depois concentrada sob pressão reduzida, para obter 18,0 g de uma matéria oleosa de cor laranja. O resíduo concentrado foi dissolvido em uma mistura líquida de 250 ml de acetato de etila e 2 ml de metanol, e depois a camada orgânica foi lavada com 200 ml de água. 18,0 de gel de sílica foram adicionados a camada orgânica, a mistura foi agitada por 30 minutos, e depois o gel de sílica foi removido pela filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter 13,4 g de cristais branco amarelado. Os cristais foram colocados em suspensão em 201 g (15 vol) de acetato de etila, a suspensão foi aquecida até 55°C, e depois 17,5 g de metanol foram adicionados para dissolver os cristais completamente. Os cristais foram precipitados repousando-se a solução até esfriar. Depois de envelhecer de 10 a 15°C por 30 minutos, 6,5 g de cristais foram coletados pela filtração. 280 g (quantidade de 43 vezes) de metanol foram adicionados aos cristais, e a mistura foi aquecida com agitação. O insolúvel foi removido pela filtração, e depois o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e secado, para obter 6,7 g de cristais amarelo claro. Os cristais foram dissolvidos em 134 g (quantidade de 20 vezes) de acetato de etila e 6,7 g de metanol pelo aquecimento a 60°C, e depois a solução foi esfriada pela agitação. Depois de

agitar durante a noite a 201°C, os cristais foram coletados pela filtração, e secados sob pressão reduzida, para obter 5,0 g de cristais incolores de 2-[{4-(10-hidroxidecilóxi)-3-metilpiridin-2-il}metiltio]-1H-benzimidazol (pureza pela HPLC: 96,3% em área, rendimento 36,5%).

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,10 - 1,95 (17H, m), 2,26 (3H, s), 3,64 (2H, t $J = 6$ Hz), 4,02 (2H, t $J = 6$ Hz), 4,37 (2H, s), 6,73 (1H, d $J = 6$ Hz), 7,11 - 7,24 (2H, m), 7,44 - 7,64 (2H, m), 8,33 (1H, d $J = 6$ Hz), 12,30 - 13,68 (1H, bs)

MS m/z: 427 (M^+)

10 Exemplo de Teste Farmacológico 1

Teste do Pó Antibacteriano

(Método)

- Um teste *in vitro* foi realizado em um meio de ágar Columbia usando uma cepa padrão de *H. pylori*, ATCC 43504. A cepa foi cultivada em um meio de ágar Columbia a 37°C e pH 7,0 por 3 dias, e no 4º dia, a concentração inibitória mínima (MIC, $\mu\text{g/ml}$) foi determinada. Cada um dos objetos de teste foi dissolvido em uma solução a 1% de DMSO. Além disso, como medicamentos de controle antibióticos, ampicilina da família da penicilina (medicamento de controle 1) gentamicina da família do aminoglicosídeo (medicamento de controle 2), tetraciclina da família da tetraciclina (medicamento de controle 3), e ofloxacina da nova família de quinolona (medicamento de controle 4) foram usados.

(Resultados)

- Os resultados como a atividade anti-*Helicobacter in vitro* (MIC ($\mu\text{g/ml}$)) são apresentados na Tabela 1.

[Tabela 1]

Atividade anti-*Helicobacter pylori in vitro* dos novos derivados de piridina

Objeto de Teste	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
Exemplo 1	0,3
Exemplo 2	0,1
Exemplo 3	0,1

Exemplo 4	0,03
Exemplo 5	0,1
Exemplo 6	0,3
Composto Comparativo 1	10,0
Composto Comparativo 2	3,0
Medicamento de controle 1 (Ampicilina)	0,1
Medicamento de controle 2 (Gentamicina)	0,3
Medicamento de controle 3 (Tetraciclina)	0,3
Medicamento de controle 4 (Ofloxacina)	1,0

Como um resultado do presente teste, os compostos da presente invenção (Exemplos de 1 a 6) foram reconhecidos terem efeitos antibacterianos fortes contra *H. pylori*, tão equivalentemente forte quanto os vários agentes antibacterianos (medicamentos de controle de 1 a 4).

5 Como para a atividade anti-*Helicobacter pylori* (MIC ($\mu\text{g/ml}$), foi descoberto que os compostos da presente invenção apresentaram atividades anti-*Helicobacter pylori* que foram claramente 10 vezes ou mais fortes do que as atividades dos dois compostos similares existentes (Composto Comparativos 1 e 2). Além disso, os compostos dos Exemplos
10 Comparativos são o 2-[{4-(2-hidroxietóxi)-3-metilpiridin-2-il}metiltio]-1H-benzimidazol (Composto Comparativo 1) e 2-[{4-(3-hidroxipropóxi)-3-metilpiridin-2-il}metiltio]-1H-benzimidazol (Composto Comparativo 2).

Exemplo de Teste Farmacológico 2

(Método)

15 Um teste *in vitro* foi realizado em um meio de ágar Columbia usando cepas padrão de *H. pylori*, NCTC 11637 e 11916, isolados clínicos PT#1045482, PT#1045483 e PT#1045484, e isolados clínicos resistentes a ofloxacina e roxitromicina, TY2, 4 e 5. Cada um dos objetos de teste foi dissolvido em uma solução a 1% de DMSO. Além disso, como medicamentos
20 de controle antibióticos, roxitromicina da família dos macrolídeos e ofloxacina da nova família da quinolona foram usados. As cepas foram cultivadas a 37°C e pH 7,0 por 3 dias, e no 4º dia, as concentrações inibitórias mínimas (MIC, $\mu\text{g/ml}$) foram determinadas.

(Resultados)

Os resultados como o efeito (MIC ($\mu\text{g/ml}$)) sobre as bactérias resistentes de *Helicobacter pylori in vitro* são apresentados na Tabela 2.

[Tabela 2]

Efeito dos novos derivados de piridina sobre as bactérias resistentes de

5 *Helicobacter pylori*

	Espécies bacterianas	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4	Ex. 5	Ex. 6	RXM	OFLX
Cepa padrão	NCTC 11637	0,3	0,1	0,1	0,03	0,1	0,3	0,2	0,8
	NCTC 11916	0,3	0,1	0,1	0,03	0,1	0,2	0,1	0,8
Isolado clínico	PT# 1045482	0,2	0,1	0,1	0,03	0,2	0,3	0,4	-0,8
	PT# 1045483	0,3	0,1	0,1	0,03	0,1	0,3	0,2	0,8
	PT# 1045484	0,3	0,3	0,1	0,03	0,1	0,3	0,2	0,4
Cepa resist.	TY2	0,2	0,3	0,1	0,03	0,1	0,3	>100	2,5
	TY4	0,3	0,1	0,1	0,1	0,3	0,3	>100	25
	TY5	0,3	0,1	0,1	0,03	0,2	0,3	3,5	2,5

Na Tabela 2, os vários valores numéricos representam a concentração inibitória mínima (MIC, $\mu\text{g/ml}$) de vários objetos de teste contra várias espécies bacterianas, RXM representa roxitromicina e OFLX representa ofloxacina.

10 A partir dos resultados do presente teste, os compostos da presente invenção (Exemplos de 1 a 6) mostraram atividades antibacterianas equivalentes ou mais fortes do que a roxitromicina ou ofloxacina comparados com as cepas padrão e isolados clínicos. Além disso, os compostos também exibiram atividades antibacterianas fortes contra os isolados clínicos

15 resistentes à roxitromicina ou ofloxacina. Isto é, os compostos foram reconhecidos exibir atividades antibacterianas fortes mesmo para as cepas que são resistentes à roxitromicina da família dos macrolídeos e ofloxacina da nova família da quinolona.

20 A Tabela 3 seguinte mostra a concentração inibitória mínima (MIC, $\mu\text{g/ml}$) contra as cepas padrão NCTC11637 e NCTC11916 dos compostos ((a) a (f)) tendo as estruturas que são similares à estrutura do composto da presente invenção. Estes são dados descritos na Tabela 6 da JP-A Nº 7-69888.

[Tabela 3]

Efeitos de derivados de piridina existentes sobre *Helicobacter pylori*

Espécies bacterianas	Objeto de teste						RXM
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	
NCTC11637	50	12,5	6,25	1,56	0,8	0,8	0,2
NCTC11916	50	12,5	12,5	1,56	1,56	1,56	0,1

Na Tabela 3, (a) é 5-metóxi-2-(4-metóxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metilsulfinil-1H-benzimidazol, (b) é 5-metóxi-2-(4-metóxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metiltio-1H-benzimidazol, (c) é 2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetóxi)piridina-2-il]metilsulfinil-1H-benzimidazol, (d) é 2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetóxi)piridina-2-il]metiltio-1H-benzimidazol, (e) é sal sódico de 2-[4-(3-metoxipropóxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfinil-1H-benzimidazol, (f) é 2-[4-(3-metoxipropóxi)-3-metilpiridin-2-il]metil-tio-1H-benzimidazol, e RXM é roxitromicina. Vários valores numéricos representam a concentração inibitória mínima (MIC, µg/ml) de vários objetos de teste contra várias espécies bacterianas.

A partir de uma comparação dos dados da Tabela 2 e Tabela 3, pode ser observado que os compostos da presente invenção (Exemplos de 1 a 6) têm atividades contra a cepa padrão NCTC11637 que são cerca de 2,7 vezes a 1,667 vezes, e atividades contra a cepa NCTC11916 que são cerca de 5,2 vezes a 1,667 vezes, comparadas com as atividades dos compostos da mesma classe ((a) a (f)). Em particular, o Exemplo 4 foi descoberto ter a atividade mais forte entre os compostos da mesma classe, e ter uma atividade tão forte quanto 26,6 vezes contra a cepa padrão NCTC11637 e 52 vezes contra a cepa padrão NCTC11916, comparadas com as atividades dos compostos (e) e (f).

Exemplo de Teste farmacológico 3

(Método)

Um teste antibacteriano *in vitro* para os compostos dos Exemplos de 1 a 6 contra várias bactérias foi realizado. Como bactérias gram-negativas, *Escherichia coli* (ATCC 10536, ATCC 25922), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 10031), *Proteus vulgaris* (ATCC 13315), *Pseudomonas*

aeruginosa (ATCC 9027), *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311), e como bactérias gram-positivas, *Staphylococcus aureus*, MRSA (ATCC 33591), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Streptococcus pneumoniae* (ATCC 6301), *Mycobacterium ranae* (ATCC 110) e *Enterococcus faecalis* (VRE, ATCC 51575) foram usadas. As várias bactérias foram cultivadas a 37°C por 20 a 48 horas pelos métodos convencionais, e as concentrações inibitórias mínimas (MIC, µg/ml) foram determinadas. Cada um destes objetos de teste foram dissolvidos em uma solução a 1% de DMSO. Além disso, como um medicamento de controle antibiótico, gentamicina (GEM) da família do aminoglicosídeo foi usada.

(Resultados)

Os resultados como os efeitos (M̄IC (μg/ml)) dos compostos sobre as várias bactérias *in vitro* são apresentadas na Tabela 4.

[Tabela 4]

15 Efeitos ($\mu\text{g/ml}$) dos novos derivados de piridina sobre as bactérias gram-negativas e bactérias gram-positivas

[illegible]

Como um resultado do teste, qualquer um dos compostos dos Exemplos de 1 a 6 não foram reconhecidos ter uma ação antibacteriana contra várias bactérias gram-negativas e bactérias gram-positivas. Por outro lado, a gentamicina da família do aminoglicosídeo exibiu uma ação antibacteriana forte contra várias bactérias gram-negativas e bactérias gram-positivas. A partir disto, foi sugerido que os compostos da presente invenção não tem sob qualquer condição influência sobre as bactérias intestinais.

Exemplo de Preparação 1 Tabletes

	Composto do Exemplo 3	50,0 mg
10	Manitol	65,5 mg
	Hidroxipropilcelulose	2,5 mg
	Celulose cristalina	10,0 mg
	Amido de milho	10,0 mg
	Carboximetilcelulose cálcica	5,0 mg
15	Talco	2,0 mg
	Estearato de Magnésio	0,2 mg

Tabletes cada um pesando 145,2 mg foram preparados nas proporções de mistura acima de acordo com um método convencional.

Exemplo de Preparação 2 Grânulos

20	Composto do Exemplo 4	300 mg
	Lactose	540 mg
	Amido de milho	100 mg
	Hidroxipropilcelulose	50 mg
	Talco	10 mg

25 Uma preparação granular pesando 1000 mg por embalagem foi preparada nas proporções de mistura acima de acordo com um método convencional.

Exemplo de Preparação 3 Cápsulas

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

Cápsulas cada uma pesando 96,5 mg foram produzidas nas proporções de mistura acima de acordo com um método convencional.

Exemplo de Preparação 4 Injeção

10	Composto do Exemplo 5	100 mg
	Cloreto de Sódio	3,5 mg
	Água destilada para injeção	Quantidade adequada (2 ml por uma ampola)

Uma preparação injetável foi preparada nas proporções de mistura acima de acordo com um método convencional.

Exemplo de Preparação 5 Xarope

	Composto do Exemplo 5	200 mg
	Sacarose Purificada	60 g
	Para-hidroxibenzoato de etila	5 mg
20	Para-hidroxibenzoato de butila	5 mg
	Sabor	Quantidade adequada
	Corante	Quantidade adequada
	Água Purificada	Quantidade adequada

Uma preparação de xarope foi preparada nas proporções de mistura acima de acordo com um método convencional.

Exemplo de Preparação 6 Tabletes

	Composto do Exemplo 5	50 mg
	Famotidina	20 mg
	Ciclodextrina	26 mg

Celulose microcristalina	5 mg
Hidroxipropilcelulose	5 mg
Talco	2 mg
Estearato de magnésio	2 mg

5 Tabletes cada um pesando 110 mg foram preparados nas proporções de mistura acima de acordo com um método convencional.

Aplicabilidade Industrial

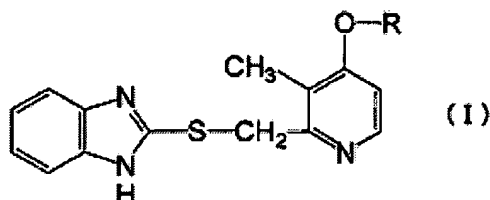
10 O novo derivado de piridina da presente invenção e sais deste farmaceuticamente aceitáveis são medicamentos clinicamente muito promissores, visto que os compostos não têm nenhum efeito sobre as bactérias residentes do ser humano, exibem ação antibacteriana específica contra *H. pylori*, e também exibem atividades antibacterianas fortes contra cepas que são resistentes aos agentes antibacterianos.

15 Todas as publicações, patentes e pedidos de patente citadas no presente relatório descritivo foram diretamente incorporadas no presente relatório descritivo como referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de piridina, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (I):

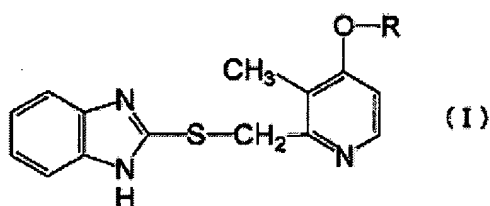
[Fórmula Química 1]



5 em que R representa um grupo hidroxialquila de cadeia reta ou ramificada tendo de 5 a 10 átomos de carbono, ou um sal deste farmacologicamente aceitável.

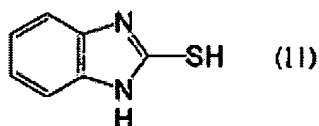
2. Método para produzir um derivado de piridina representado pela fórmula (I):

10 [Fórmula Química 4]



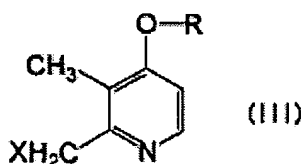
em que R representa um grupo hidroxialquila de cadeia reta ou ramificada tendo de 5 a 10 átomos de carbono, ou um sal deste farmacologicamente aceitável, o método caracterizado pelo fato de que compreende reagir um composto representado pela fórmula (II):

15 [Fórmula Química 2]



com um composto representado pela fórmula (III):

[Fórmula Química 3]



em que R tem o mesmo significado como definido acima; e X representa um átomo de halogênio ou um grupo sulfonilóxi.

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o derivado de piridina como definido na reivindicação 1 ou um
5 sal deste farmaceuticamente aceitável.

4. Agente anti-*Helicobacter pylori*, caracterizado pelo fato de que compreende o derivado de piridina como definido na reivindicação 1 ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

5. Agente anti-*Helicobacter pylori* de acordo com a
10 reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a *Helicobacter pylori* objeto é uma bactéria que é resistente às substâncias antibióticas com base em macrolídeo ou novas substâncias antibióticas com base em quinolona.

6. Agente anti-*Helicobacter pylori* de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que compreende ainda uma ou
15 duas ou mais dextrinas.

7. Agente anti-*Helicobacter pylori* de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um ou dois ou mais medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico.

8. Agente profilático ou terapêutico para uma doença
20 associada com *Helicobacter pylori*, caracterizado pelo fato de que compreende o derivado de piridina como definido na reivindicação 1 ou um sal deste farmaceuticamente aceitável como um ingrediente ativo.

9. Agente profilático ou terapêutico de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a doença é gastrite, úlcera
25 gástrica, úlcera duodenal, síndrome da dispepsia não ulcerosa, linfoma MALT gástrico, pólipos hiperplásticos do estômago, câncer gástrico, câncer do sistema digestivo, pancreatite ou doença do intestino inflamatório.

10. Agente profilático ou terapêutico de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o câncer gástrico é um câncer

gástrico que se desenvolve depois da excisão endoscópica de câncer gástrico inicial.

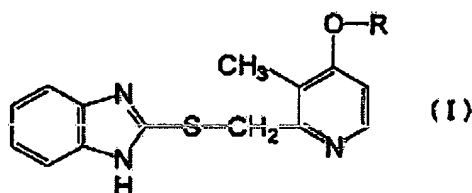
11. Agente profilático ou terapêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações de 8 a 10, caracterizado pelo fato de que compreende
5 ainda uma ou duas ou mais dextrinas.

12. Agente profilático ou terapêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações de 8 a 10, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um ou dois ou mais medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico.

RESUMO

“DERIVADO DE PIRIDINA, MÉTODO PARA PRODUZIR UM
DERIVADO DE PIRIDINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, AGENTE
ANTI-*HELICOBACTER PYLORI*, E, AGENTE PROFILÁTICO OU
5 TERAPÊUTICO PARA UMA DOENÇA ASSOCIADA COM
HELICOBACTER PYLORI”

O objetivo é fornecer um produto farmacêutico excelente
tendo uma atividade anti-*Helicobacter pylori*. É divulgado um novo derivado
de piridina representado pela fórmula geral (I)



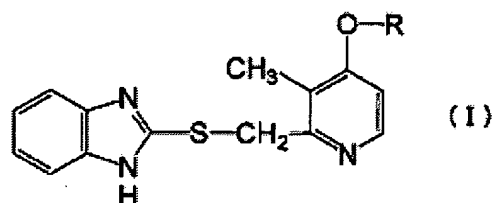
10 ou um sal deste farmacêuticamente aceitável, que tem uma atividade anti-
bacteriana potente contra *H. pylori* (*Helicobacter pylori*) (I) em que R
representa um grupo hidroxialquila linear ou ramificado tendo de 5 a 10
átomos de carbono. Os exemplos da doença que pode ser prevenida/tratada
pela administração de um agente farmacêutico que compreende o composto
15 incluem gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, linfoma MALT gástrico,
pólipo hiperplástico gástrico, desenvolvimento de câncer gástrico depois da
resecção endoscópica do estágio inicial de câncer gástrico e outros.

A requerente apresenta novas vias das reivindicações para conformar o pedido com o Relatório Preliminar Internacional sobre Patenteabilidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de piridina, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (I):

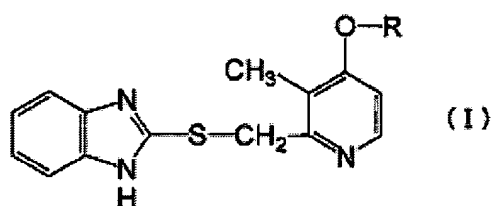
[Fórmula Química 1]



5 em que R representa um grupo hidroxialquila de cadeia reta tendo de 5 a 10 átomos de carbono, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

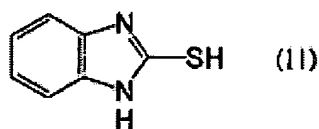
2. Método para produzir um derivado de piridina representado pela fórmula (I):

[Fórmula Química 4]



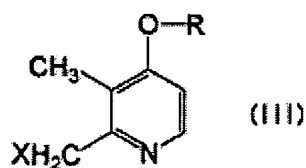
10 em que R representa um grupo hidroxialquila de cadeia reta tendo de 5 a 10 átomos de carbono, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o método caracterizado pelo fato de que compreende reagir um composto representado pela fórmula (II):

[Fórmula Química 2]



15 com um composto representado pela fórmula (III):

[Fórmula Química 3]



em que R tem o mesmo significado como definido acima; e X representa um

átomo de halogênio ou um grupo sulfonilóxi.

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o derivado de piridina como definido na reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5 4. Agente anti-*Helicobacter pylori*, caracterizado pelo fato de que compreende o derivado de piridina como definido na reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10 5. Agente anti-*Helicobacter pylori* de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a *Helicobacter pylori* objeto é uma bactéria que é resistente às substâncias antibióticas com base em macrolídeo ou novas substâncias antibióticas com base em quinolona.

6. Agente anti-*Helicobacter pylori* de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que compreende ainda uma ou duas ou mais dextrinas.

15 7. Agente anti-*Helicobacter pylori* de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um ou dois ou mais medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico.

20 8. Agente profilático ou terapêutico para uma doença associada com *Helicobacter pylori*, caracterizado pelo fato de que compreende o derivado de piridina como definido na reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como um ingrediente ativo.

25 9. Agente profilático ou terapêutico de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a doença é gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome da dispepsia não ulcerosa, linfoma MALT gástrico, pólipos hiperplásticos do estômago, câncer gástrico, câncer do sistema digestivo, pancreatite ou doença do intestino inflamatório.

10. Agente profilático ou terapêutico de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o câncer gástrico é um câncer gástrico que se desenvolve depois da excisão endoscópica de câncer gástrico

inicial.

11. Agente profilático ou terapêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações de 8 a 10, caracterizado pelo fato de que compreende ainda uma ou duas ou mais dextrinas.

5 12. Agente profilático ou terapêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações de 8 a 10, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um ou dois ou mais medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico.

10 13. Derivado de piridina ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R representa um grupo hidroxialquila de cadeia reta tendo de 5 a 10 átomos de carbono, que é substituído com um grupo hidroxila em uma extremidade de cadeia de carbono.

15 14. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R representa um grupo hidroxialquila de cadeia reta tendo de 5 a 10 átomos de carbono, que é substituído com um grupo hidroxila em uma extremidade de cadeia de carbono.

20 15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o derivado de piridina como definido na reivindicação 13 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Agente anti-*Helicobacter pylori*, caracterizado pelo fato de que compreende o derivado de piridina como definido na reivindicação 13 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25 17. Agente anti-*Helicobacter pylori* de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a *Helicobacter pylori* objeto é uma bactéria que é resistente às substâncias antibióticas com base em macrolídeo ou novas substâncias antibióticas com base em quinolona.

18. Agente anti-*Helicobacter pylori* de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que compreende ainda uma ou

duas ou mais dextrinas.

19. Agente anti-*Helicobacter pylori* de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um ou dois ou mais medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico.

5 20. Agente profilático ou terapêutico para uma doença associada com *Helicobacter pylori*, caracterizado pelo fato de que compreende o derivado de piridina como definido na reivindicação 13 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como um ingrediente ativo.

10 21. Agente profilático ou terapêutico de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a doença é gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome da dispepsia não ulcerosa, linfoma MALT gástrico, pólipos hiperplásticos do estômago, câncer gástrico, câncer do sistema digestivo, pancreatite ou doença do intestino inflamatório.

15 22. Agente profilático ou terapêutico de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o câncer gástrico é um câncer gástrico que se desenvolve depois da excisão endoscópica de câncer gástrico inicial.

20 23. Agente profilático ou terapêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações de 20 a 22, caracterizado pelo fato de que compreende ainda uma ou duas ou mais dextrinas.

24. Agente profilático ou terapêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações de 20 a 22, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um ou dois ou mais medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico.