



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

**(21) PI 0720539-2 A2**



(22) Data de Depósito: 18/12/2007  
(43) Data da Publicação: 07/01/2014  
(RPI 2244)

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

**(54) Título:** DERIVADO DE PIRIDINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO MESMO, MÉTODOS PARA PREVENIR OU TRATAR UMA DOENÇA, E PARA PRODUZIR UM DERIVADO DE PIRIDINA **(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 18/12/2006 JP 2006-340323

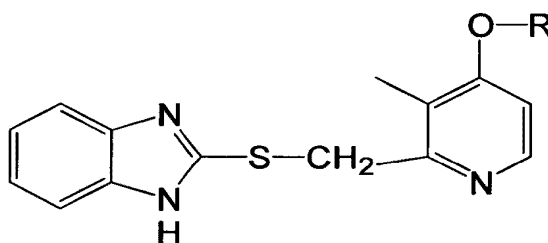
**(73) Titular(es):** Arigen Pharmaceuticals, INC.

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

**(74) Procurador(es):** KASZNAR LEONARDOS  
PROPRIEDADE INTELECTUAL

**(86) Pedido Internacional:** PCT JP2007001419 de 18/12/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/075462de  
26/06/2008



“DERIVADO DE PIRIDINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO MESMO, MÉTODOS PARA PREVENIR OU TRATAR UMA DOENÇA, E PARA PRODUZIR UM DERIVADO DE PIRIDINA”

### CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção se refere a um agente erradicador de *Helicobacter pylori* tendo uma excelente ação inibitória de secreção de ácido gástrico.

### FUNDAMENTO DA TÉCNICA

10 Gastrite, úlcera gástrica e úlcera duodenal são doenças as quais se desenvolvem como consequência do emaranhamento complicado de fatores tais como estresse, pré-disposição genética e estilo de vida. Nos últimos anos, atenção está sendo dada a bactéria *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) como uma das principais causas. Desde o sucesso de Warren e Marshall no isolamento e cultura de bactérias em forma espiralada de espécies de biopsia

15 gástrica em 1983, pesquisa vigorosa tem sido realizada sobre a relação entre a bactéria em questão e gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal e câncer gástrico. Como consequência, a taxa de infecção de *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) é relatada ser tal que enquanto a taxa positiva no estômago normal era cerca de 4%, a taxa positiva era tão alta quanto cerca de 83% para gastrite

20 crônica, cerca de 69% para úlcera gástrica, cerca de 92% para úlcera duodenal, e cerca de 51% para síndrome de dispepsia não ulcerosa (ver documento sem ser de patente 1). Além disso, infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* é fortemente correlacionada a taxa de incidência de câncer gástrico, e em 1994, a Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer do

25 WHO declarou a bactéria *Helicobacter pylori* como um carcinógeno indicando uma forte relação causal.

A tendência atual do tratamento para gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal e semelhante tem sido representada pela terapia sintomática, em que inibidores de secreção de ácido gástrico os quais inibem secreção de

ácido gástrico, tais como bloqueadores de H<sub>2</sub> e inibidores da bomba de próton, e agentes de proteção da mucosa são utilizados para o propósito de melhorar os sintomas subjetivos tais como dor epigástrica, e acelerar a cicatrização da úlcera gástrica. Entretanto, é relatado que embora as lesões sejam temporariamente cicatrizadas por esses fármacos, se o tratamento é paralisado, cerca de 80% dos pacientes têm um relapso dentro de um ano (ver documento sem ser de patente 1). Por outro lado, é também relatado que quando as bactérias *Helicobacter pylori* são erradicadas, a taxa de recorrência em uma ano era de 10% ou menos para úlcera duodenal, e taxa era menor para o caso de úlcera gástrica (ver documento sem ser de patente 2).

Atualmente, como um método para erradicar bactérias *Helicobacter pylori*, o tratamento é realizado, tal como usando um inibidor da bomba de próton (PPI) em combinação com agentes antibacterianos tais como amoxicilina e claritromicina, em grandes quantidades ao longo de uma semana ou mais, e em alguns casos, adicionando metronidazol aos mesmos. Entretanto, administração de agentes antibacterianos em grandes quantidades também provoca desinfecção de bactérias úteis no intestino, e como consequência, existe uma preocupação de efeitos colaterais adversos tais como perder fezes, diarreia e confusão do sabor, glossite, estomatite, anormalidade da função hepática, e enterite hemorrágica, assim como a possibilidade de promover a emergência de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).

Até hoje, um grande número de pedidos de patente tem sido depositados com relação aos derivados de piridina, para aplicações como agentes antiulcerosos, inibidores de secreção de ácido gástrico, agentes antibacterianos contra bactérias *Helicobacter pylori*, e semelhante (ver documentos de patente 1 a 8). Entretanto, não é revelado qualquer composto o qual combine uma ação anti-*Helicobacter pylori* e uma ação inibitória de secreção de ácido gástrico em uma maneira equilibrada, e seja capaz de

erradicar bactérias *Helicobacter pylori*, quando usados como um único agente.

Além disso, um composto tendo uma ação anti-*Helicobacter pylori* in vitro e uma ação inibitória de secreção de ácido gástrico tem sido revelado (ver documento sem ser de patente 3). Entretanto, em um modelo infectado por *Helicobacter pylori* usando Mongolian gerbil, o qual é considerado por refletir infecção humana por bactérias *Helicobacter pylori*, a eficácia não poderia ser verificada, e desenvolvimento do agente foi abandonado.

Apesar de tais esforços extensivos conforme descritos acima, terapia tripla é ainda amplamente praticada no presente, para erradicação de bactérias *Helicobacter pylori*. A razão é que inibidores da bomba de próton tais como omeprazol, lansoprazol e rabeprazol, e claritromicina são todos extremamente instáveis em ácido, e é difícil com amoxicilina de exibir atividade antibacteriana sob condições ácidas. Isto é, havia uma necessidade de se administrar grandes quantidades das substâncias antibióticas lábeis em ácido acima mencionadas, enquanto que ácido gástrico tinha sido fortemente inibido pelos inibidores da bomba de próton os quais foram administrados 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 de patente 1: Martin J. Blaser: Clin. Infectious Disease, 15;386-393, 1992;

Documento sem ser de patente 2: Graham D.Y., et al.: Ann.

Intern. Med., 116;705-708, 1992.

Documento sem ser de patente 3: Thomas C. Kuehler, et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1777-1788

### REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

#### 5 PROBLEMAS A SER RESOLVIDOS PELA INVENÇÃO

A presente invenção fornece uma nova composição farmacêutica para evitar e/ou tratar doenças que envolvem bactérias *Helicobacter pylori* e/ou doenças que envolvem secreção de ácido gástrico, o que é eficaz na prevenção e/ou tratamento de doenças associadas com

10 bactérias *Helicobacter pylori* e também age especificamente contra bactérias *Helicobacter pylori*, e que não exerce uma ação sobre bactérias intestinais, enquanto que sendo estável contra ácido e tendo uma ação inibitória de secreção de ácido gástrico; e um composto ou um sal da mesma, que é útil como um ingrediente ativo para a composição.

#### 15 MEIOS PARA RESOLVER OS PROBLEMAS

Foi conduzida uma pesquisa para um composto o qual satisfaz as seguintes condições, como uma meta:

1) para ser estável contra ácido; 2) para ter ação antibacteriana satisfatória contra bactérias *Helicobacter pylori*; 3) para agir especificamente

20 contra bactérias *Helicobacter pylori*, enquanto não exerce uma ação sobre bactérias intestinais; 4) para exibir efeitos mesmo sobre aquelas bactérias as quais mostram resistência aos agentes antibacterianos usados no tratamento de doenças associadas com bactérias *Helicobacter pylori*; 5) para ter uma ação inibitória de secreção de ácido gástrico; e 6) para exibir um efeito erradicador

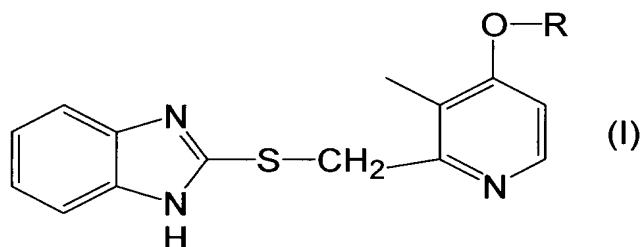
25 de bactérias em um modelo animal para infecção por bactérias *Helicobacter pylori*, quando usado como um único agente (Hirayama et al.; J. Gastroenterol., 1996. 31, (Supl. 9), 24-8).

Como consequência, os inventores revelaram uma família de compostos os quais são estáveis em ácido, têm uma forte atividade anti-

Helicobacter pylori com um MIC de 0,1 µg/ml ou menos, não tem uma ação sobre bactérias locais ao ser humano, exibem uma ação antibacteriana especificamente contra bactérias Helicobacter pylori, exibem eficácia mesmo contra bactérias resistentes a antibióticos tal como claritomicina, a qual é clinicamente amplamente usada na erradicação de bactérias Helicobacter pylori, e também oferecem efeitos operacionais específicos em combinação com uma ação inibitória de secreção de ácido gástrico. Os inventores da presente invenção também revelaram que os compostos relevantes exibem um efeito erradicador em um modelo de animal infectado por bactérias Helicobacter pylori quando usados como agentes individuais. Baseado nessas revelações, os inventores finalizaram a presente invenção.

Especificamente, a presente invenção se refere a um derivado de piridina representado pela fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo:

[Fórmula química 1]



em que R representa um grupo alquila linear tendo 4 a 8 átomos de carbono.

A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica incluindo o derivado de piridina representado fórmula (I) acima ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e mais particularmente, a uma composição farmacêutica incluindo um derivado de piridina representado pela fórmula (I) acima ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um veículo farmacologicamente aceitável.

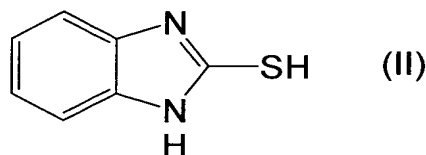
Além disso, a presente invenção se refere a um derivado de piridina representado pela fórmula (I) ou um sal

farmacologicamente aceitável do mesmo, para a produção de uma preparação para prevenir ou tratar uma doença que envolve bactérias *Helicobacter pylori* e/ou uma doença que envolve secreção de ácido gástrico.

5 A presente invenção também se refere a um método para prevenir ou tratar uma doença que envolve bactérias *Helicobacter pylori* e/ou uma doença que envolve secreção de ácido gástrico, o método incluindo administrar uma quantidade eficaz do derivado de piridina representa pela fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a um paciente que tem uma doença que envolve bactérias *Helicobacter pylori* e/ou uma  
10 doença que envolve secreção de ácido gástrico, ou a um paciente que tem um risco de contrair a doença.

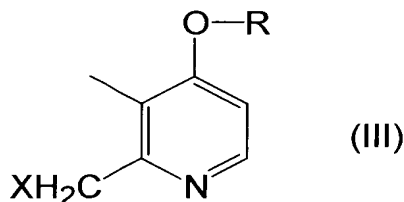
A presente invenção também se refere a um método para produzir o derivado de piridina representado pela fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, o método incluindo reagir um  
15 composto representado pela seguinte fórmula (II):

[Fórmula Química 2]



com um composto representado pela seguinte fórmula (III):

[Fórmula Química 3]



em que R representa um grupo alquila linear tendo 4 a 8  
20 átomos de carbono; e X representa um átomo de halogênio.

A presente invenção também se refere a um composto representa pela fórmula (III) descrita acima.

A presente invenção pode ser descrita em mais detalhe como

se segue.

(1) um derivado de piridina representado pela fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

5 (2) o derivado de piridina de acordo com (1) acima ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R na fórmula (I) é um grupo alquila linear tendo 5 a 7 átomos de carbono.

(3) uma composição farmacêutica incluindo o derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um veículo farmacologicamente aceitável.

10 (4) a composição farmacêutica de acordo com (3) acima, segundo a qual a composição farmacêutica é intencionada para evitar ou tratar uma doença que envolve bactérias *Helicobacter pylori* e/ou uma doença que envolve secreção de ácido gástrico.

(5) a composição farmacêutica de acordo com (4) acima, 15 segundo a qual a doença é gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia não ulcerosa, linfoma de MALT gástrico, pólipos hiperplásticos gástricos, câncer do sistema digestivo ou pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, uma doença do intestino inflamatória causada por *Helicobacter pylori*, ou um câncer gástrico após 20 ressecção endoscópica de câncer gástrico precoce.

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

(7) uso do derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima 25 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para a produção de uma preparação para prevenir ou tratar uma doença que envolve bactérias *Helicobacter pylori* e/ou uma doença que envolve secreção de ácido gástrico.

(8) o uso de acordo com (7) acima, segundo a qual a doença é gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia não ulcerosa,

linfoma de MALT gástrico, pólipo hiperplástico gástrico, câncer do sistema digestivo ou pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, uma doença do intestino inflamatória causada por *Helicobacter pylori*, ou um câncer gástrico após ressecção endoscópica de

5 câncer gástrico precoce.

(9) uso de acordo com (7) ou (8) acima, segundo a qual a preparação para prevenir ou tratar uma doença que envolve bactérias *Helicobacter pylori* e/ou uma doença que envolve secreção de ácido gástrico ainda inclui outro inibidor de secreção gástrica e/ou um agente antibacteriano

10 como um ingrediente ativo.

(10) um método para prevenir ou tratar uma doença que envolve bactérias *Helicobacter pylori* e/ou uma doença que envolve secreção de ácido gástrico, o método incluindo administrar uma quantidade eficaz do derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima ou um sal farmacologicamente aceitável, a um paciente tendo uma doença que envolve

15 bactérias *Helicobacter pylori* e/ou uma doença que envolve secreção de ácido gástrico ou tendo um risco de contrair a doença.

(11) o método de acordo com (10) acima, segundo a qual a doença é gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia não

20 ulcerosa, linfoma de MALT gástrico, pólipo hiperplástico gástrico, câncer do sistema digestivo ou pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, uma doença do intestino inflamatória causada por *Helicobacter pylori*, ou um câncer gástrico após ressecção endoscópica de câncer gástrico precoce.

(12) o método de acordo com (10) ou (11) acima, em que administra uma quantidade eficaz do derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e

25 concorrentemente ainda administrar outro inibidor de secreção de ácido gástrico e/ou um agente antibacteriano como um outro agente ativo.

(13) um método para produzir o derivado de piridina representado pela fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, o método incluindo reagir um composto representado pela fórmula (II) descrita acima com um composto representado pela fórmula (III) descrita acima.

(14) uma composição farmacêutica incluindo o derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

(15) a composição farmacêutica de acordo com (14) acima, intencionada para a erradicação ou bacteriostase de *elicobacter pylori*, e a inibição de secreção de ácido gástrico.

(16) a composição farmacêutica de acordo com (14) ou (15) acima, incluindo somente o derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, como um ingrediente ativo.

(17) a composição farmacêutica de acordo com qualquer um de (14) a (16) acima, ainda incluindo outro inibidor de secreção de ácido gástrico e/ou um agente antibacteriano como um ingrediente ativo.

(18) um agente anti-*Helicobacter pylori* incluindo o derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

(19) um inibidor de secreção de ácido gástrico incluindo o derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

(20) um agente profilático ou terapêutico para uma doença ou condição que envolve *Helicobacter pylori* e/ou secreção de ácido gástrico, incluindo o derivado de piridina de acordo com (1).

(21) o agente profilático ou terapêutico de acordo com (20) acima, segundo a qual a doença ou condição é gastrite, úlcera gástrica, úlcera

duodenal, síndrome de dispepsia não ulcerosa, linfoma de MALT gástrico, pólipos hiperplásticos gástricos, câncer do sistema digestivo ou pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, uma doença do intestino inflamatória causada por *Helicobacter pylori*, ou um câncer gástrico após ressecção endoscópica de câncer gástrico precoce.

(22) um agente profilático ou terapêutico para uma doença ou condição que envolve *Helicobacter pylori*, incluindo o novo derivado de piridina de acordo com (1) ou (2) acima ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

(23) o agente profilático ou terapêutico de acordo com (21) ou (22), segundo a qual a doença ou condição é câncer do sistema digestivo ou pancreatite resultante de hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, ou uma doença do intestino inflamatória causada por *Helicobacter pylori*.

#### EFEITOS DA INVENÇÃO

O derivado de piridina ou um sal do mesmo da presente invenção não somente tem uma ação bacteriana anti-*Helicobacter pylori* excelente, mas também é extremamente estável em ácido de modo que o composto não é decomposto mesmo na presença de ácido gástrico e exibe eficácia. Além disso, o composto também tem uma ação inibitória de secreção gástrica, tem uma ação erradicadora específica contra bactérias *Helicobacter pylori* quando usado como um único agente, e é útil como um fármaco profilático e/ou terapêutico para várias doenças que envolvem bactérias *Helicobacter pylori* ou várias doenças associadas com excesso de secreção de ácido gástrico, por exemplo, gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia não ulcerosa, linfoma de MALT gástrico, pólipos hiperplásticos gástricos, câncer do sistema digestivo ou pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, uma doença do intestino inflamatória causada por *Helicobacter pylori*, ou um câncer gástrico após ressecção endoscópica de câncer gástrico precoce, ou semelhante.

O derivado de piridina e seus sais da presente invenção são caracterizados em que os compostos podem ser usados como fármacos profiláticos e/ou terapêuticos para essas doenças, particularmente quando usado como um único agente.

5

### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1 é um gráfico mostrando os resultados de um teste de estabilidade para um composto da presente invenção e um composto do exemplo comparativo em uma solução de ácido clorídrico ácida (pH 2). O eixo vertical da figura 1 representa estabilidade (relação residual) (%), enquanto que o eixo horizontal representa tempo percorrido (minutos).

10

Figura 2 é um gráfico mostrando os resultados de um teste para a atividade antibacteriana (MIC) contra bactérias *Helicobacter pylori* baseado na presença ou ausência de oxidação do grupo tioéter do composto da presente invenção e do composto do exemplo comparativo, e a diferença no número de átomos do grupo alquila no grupo alcoxi na posição-4 da piridina. O eixo vertical da figura 2 representa MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), enquanto que o eixo horizontal representa o número de átomos de carbono do grupo alquila. A marca do círculo preto na figura 2 (azul escuro no diagrama original) indica o caso da forma SH, enquanto que a marca do círculo cinza (vermelho no diagrama original) indica o caso da forma SO.

15

20

### MELHOR MODO DE REALIZAR A INVENÇÃO

Os inventores da presente invenção têm conduzido uma investigação em detalhe sobre compostos de 2-(4-alcoxi-3-metilpiridin-2-ilmetiltio)benzimidazol e seus derivados de sulfinila, e obtidos das seguintes revelações. Foi revelado que existem efeitos operacionais altamente notáveis oferecidos tais como aqueles: (1) em um derivado de sulfinila, a atividade contra bactérias *Helicobacter pylori* tem um MIC de  $3,0 \mu\text{g}/\text{mL}$ , e embora o derivado mostre a atividade a uma certa extensão, o derivado é extremamente instável contra ácido (ver tabela 1 e figura 1); (2) quando o número de átomos

25

de carbono no grupo alcoxi é 4 a 8, e preferivelmente de 5 a 7, a atividade contra bactérias *Helicobacter pylori* é notadamente excelente, e o MIC é reduzido a 1/3 a 1/10 (ver tabela 2 e figura 2); (3) no caso onde o átomo de carbono na posição- $\alpha$  do grupo alcoxi está formando uma cadeia ramificada, isto é, no caso onde o grupo alcoxi é um grupo isoalcoxi, a atividade contra bactérias *Helicobacter pylori* é extremamente diminuída (ver tabela 3 e tabela 6); (4) o composto da presente invenção exibe uma atividade antibacteriana potente contra cepas resistentes a claritromicina e cepas insensíveis a amoxicilina (ver tabela 4); (5) o composto da presente invenção não é reconhecido por ter uma ação antibacteriana contra várias bactérias Gram-negativas e bactérias Gram-positivas (ver tabela 5); e (6) o composto da presente invenção exibe um efeito inibitório de secreção de ácido gástrico.

Como conseqüência, o composto da presente invenção é equivalente a ou melhor que a combinação tripla de omeprazol + amoxicilina + claritromicina, a qual é amplamente utilizada em todo o mundo como uma terapia para erradicar bactérias *Helicobacter pylori*, e particularmente, o composto da presente invenção tem uma eficácia equivalente a ou melhor que aquela de tal terapia de combinação tripla, mesmo quando usado como um único agente. Além disso, o composto inventado exibe uma atividade antibacteriana específica contra bactérias *Helicobacter pylori*, e exibe uma ação antibacteriana contra bactérias que são insensíveis ou resistentes a amoxicilina e claritromicina. Ainda, o composto tem uma ação inibitória de secreção de ácido gástrico, é também extremamente estável contra ácido de modo que o composto não é decomposto mesmo na presença de ácido gástrico, e oferece efeitos operacionais altamente excelentes de aspectos clínicos. Esses efeitos operacionais característicos do ponto que a porção metiltio não está na forma de um grupo sulfinila em um estado oxidado, mas na forma de tioéter, e o ponto que o grupo alcoxi na posição-4 do anel de piridina é um grupo alquila particular.

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

R na fórmula (I) da presente invenção é um grupo alquila linear tendo 4 a 8, e preferivelmente 5 a 7, átomos de carbono. Como para o grupo alquila linear de acordo com a presente invenção, um grupo n-alquila é preferido, e pode ser mencionado um grupo alquila o qual é -CH<sub>2</sub>-R' (em que R' representa um grupo alquila tendo 3 a 7, e preferivelmente 4 a 6 átomos de carbono), e não é ramificado na posição- $\alpha$  do grupo alcoxi. Como para os grupos alquila preferidos, um grupo n-butila, um grupo n-pentila, um grupo n-hexila, um grupo n-heptila, um grupo n-octila e semelhante podem ser mencionados, e como para os grupos alquila preferidos, um grupo n-pentila, um grupo n-hexila, e um grupo n-heptila podem ser mencionados.

Mais especificamente, como compostos preferidos de acordo com a presente invenção, podem ser mencionados:

2-[(4-n-butiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazol;

2-[(4-n-pentiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazol;

2-[(4-n-hexiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazol;

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

2-[(4-n-octiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazol.

Além disso, como compostos mais preferidos da presente invenção, podem ser mencionados:

2-[(4-n-pentiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazol;

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

2-[(4-n-heptiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazol.

5 O derivado de piridina representado pela fórmula (I) ou um sal do mesmo da presente invenção pode ser produzido reagindo, como compostos de matéria-prima, um derivado de mercapto representado pela fórmula (II) descrita acima com um derivado de piridila representado pela fórmula (III) descrita acima. No derivado de piridila representado pela  
10 fórmula (III), X não é particularmente limitado contanto que ele seja um grupo de saída, mas como um grupo de saída preferido, pode ser mencionado um átomo de halogênio. Como para o átomo de halogênio, cloro, bromo, iodo e semelhante podem ser mencionados.

O composto representado pela fórmula (III) é um novo  
15 composto, e é útil como um intermediário para a produção da fórmula (I) da presente invenção. A presente invenção é para fornecer um composto representado por tal fórmula (III).

Essa reação é realizada preferivelmente na presença de uma base. Como a base usada nessa reação, podem ser mencionados, por exemplo,  
20 hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio e hidreto de potássio; alcoolatos de sódio tais como metóxido de sódio e etóxido de sódio; carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de potássio e carbonato de sódio; aminas orgânicas tal como trietilamina; e semelhante. Além disso, como o solvente usado na reação, podem ser mencionados, por exemplo,  
25 álcoois tais como metanol e etanol, dimetilsulfóxido e semelhante. A quantidade da base usada na reação é usualmente uma quantidade levemente excessiva comparada com uma quantidade equivalente, mas um grande excesso de base pode também ser usado. Por exemplo, a quantidade é cerca de 2 a 10 equivalentes, e mais preferivelmente cerca de 2 a 4 equivalentes. A

temperatura de reação é usualmente de 0°C a próxima do ponto de ebulição do solvente usado, e mais preferivelmente, a temperatura de cerca de 20°C a 80°C pode ser mencionada. O tempo de reação pode ser apropriadamente selecionado, mas o tempo é usualmente, por exemplo, cerca de 0,2 a 24 horas, e mais preferivelmente cerca de 0,5 a 2 horas.

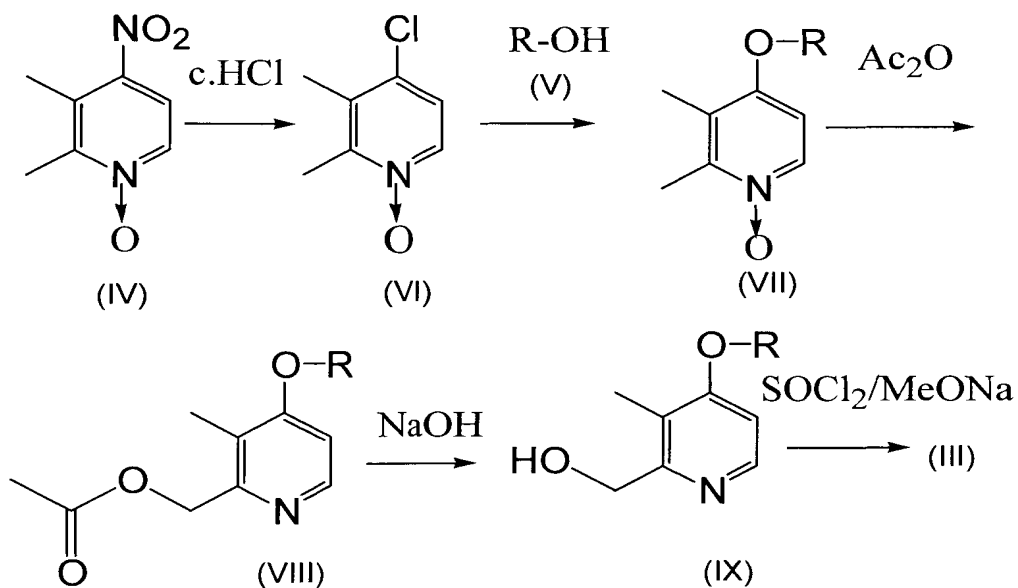
O composto alvo (I) produzido pela reação descrita acima pode ser isolado e purificado por meios convencionais tais como recristalização e cromatografia.

O derivado de piridina representado pela fórmula (I) da presente invenção pode ser produzido em um sal farmacologicamente aceitável por um meio convencionalmente usado. Exemplos de tal um sal inclui cloreto, brometo, iodeto, fosfato, nitrato, sulfato, acetato, citrato, e semelhante.

O composto da matéria-prima representado pela fórmula (III), o qual é usado na produção do derivado de piridina representado pela fórmula (I) da presente invenção, pode ser produzido pelo processo de reação mostrado a seguir.

[Fórmula Química 4]

Método de produção 1



Primeiro, um composto nitro representado pela fórmula (IV) é

reagido com ácido clorídrico concentrado para produzir um derivado de cloro (VI), e então esse derivado de cloro (VI) é reagido com um derivado de álcool ROH (V) na presença de uma base, um derivado de alcoxi representado pela fórmula (VII) pode ser obtido. Como a base usada nesse caso, 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-butoxipotássio, propoxisódio, etoxisódio e metoxisódio; carbonatos ou carbonatos de hidrogênio de metais alcalinos tais como carbonato de potássio, carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de hidrogênio-potássio e carbonato de hidrogênio-sódio; hidróxidos de metal alcalino tais como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; e semelhante podem ser mencionados. Como o solvente usado na reação, podem ser mencionados álcoois inferiores representados por ROH, assim como éteres tais como tetrahidrofurano e dioxano; cetonas tais como acetona e metil etil cetona; acetonitrila, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, e semelhante. Para a temperatura de reação, uma temperatura apropriada de uma temperatura gelada para a próxima do ponto de ebulição do solvente é selecionada. O tempo de reação é cerca de 1 a 48 horas.

O derivado de alcoxi (VII) assim obtido é aquecido para cerca de 80 a 120°C na presença de anidrido acético sozinho, ou com ácido mineral tal como ácido sulfúrico ou ácido perclórico, e por meio disso um derivado de 2-acetoximetilpiridina representado pela fórmula (VIII) é obtido. O tempo de reação é usualmente cerca de 0,1 a 10 horas.

Subseqüentemente, um derivado de 2-hidroximetilpiridina representado pela fórmula (IX) pode ser produzido submetendo o composto (VIII) a hidrólise alcalina. Como para o álcali nesse caso, podem ser mencionados, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, carbonato de sódio e semelhante. Como para o solvente usado, por exemplo, metanol, etanol, água e semelhante. Como para

o solvente usado, por exemplo, metanol, etanol, água e semelhante podem ser mencionados. O tempo de reação é cerca de 0,1 a 2 horas.

Subseqüentemente, halogenando o composto (IX) com um agente de halogenação tal como um agente de cloração como cloreto de tionila, um derivado de 2-halogenometilpiridina representado pela fórmula (III) pode ser produzido. Como para o solvente usado, podem ser mencionados, por exemplo, clorofórmio, diclorometano, tetracloroetano e semelhante. A temperatura de reação é usualmente cerca de 20°C a 80°C, e o tempo de reação é cerca de 0,1 a 2 horas.

O composto da presente invenção ou um sal do mesmo é estável contra ácido, e é capaz de submeter bactérias *Helicobacter pylori* a erradicação ou bacteriostase mesmo no corpo de um animal o qual pertence aos mamíferos (tipicamente, ser humano). Isto é, o composto da presente invenção ou um sal do mesmo é eficaz como um agente anti-*Helicobacter pylori*.

O composto da presente invenção ou um sal do mesmo pode também inibir secreção do ácido gástrico em um animal o qual pertence aos mamíferos (tipicamente, ser humano), em adição à ação acima mencionada. Isto é, o composto da presente invenção ou um sal do mesmo é também eficaz como um inibidor de secreção de ácido gástrico.

A presente invenção também fornece um método para submeter *Helicobacter pylori* a erradicação ou bacteriostase em um mamífero, e/ou a um método para inibir secreção de ácido gástrico, o método incluindo administrar uma quantidade eficaz do composto da presente invenção ou um sal do mesmo a um mamífero em necessidade do método.

A presente invenção também fornece um uso do composto da presente invenção ou um sal do mesmo para a produção de um agente anti-*Helicobacter pylori* e/ou um inibidor de secreção de ácido gástrico.

A presente invenção também fornece uma composição

farmacêutica combinando uma ação anti-*Helicobacter pylori* e uma ação inibitória de secreção de ácido gástrico, a composição contendo o composto da presente invenção ou um sal do mesmo como um ingrediente ativo. O composto da presente invenção é caracterizado por fornecer uma ação anti-*Helicobacter pylori* e uma ação inibitória da secreção de ácido gástrico quando usado como somente um agente. Portanto, é preferível para a composição farmacêutica incluir o composto da presente invenção ou um sal da mesma somente, como o ingrediente ativo. Além disso, a composição farmacêutica pode ainda incluir outro inibidor de secreção de ácido gástrico e/ou um agente antibacteriano como um ingrediente ativo. Como o outro inibidor de secreção de ácido gástrico, podem ser mencionados bloqueadores de H<sub>2</sub>, inibidores da bomba de próton e semelhante. Exemplos dos bloqueadores de H<sub>2</sub> que podem ser usados na presente invenção incluem cimetidina, famotidina, ranitidina e semelhante, enquanto exemplos dos inibidores da bomba de próton que podem ser usados na presente invenção incluem lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol e semelhante, mas os exemplos não são limitados aos mesmos.

Um medicamento contendo o composto da presente invenção ou um sal do mesmo é eficaz para a prevenção ou tratamento de uma doença envolvendo *Helicobacter pylori* e/ou secreção de ácido gástrico (preferivelmente *Helicobacter pylori* e secreção de ácido gástrico). Uma doença envolvendo *Helicobacter pylori* se refere a uma doença a qual é causada ou agravada pela infecção, sobrevivência ou crescimento de *Helicobacter pylori* in vivo. Uma doença envolvendo secreção de ácido gástrico se refere a uma doença a qual é causada ou agravada pela secreção de ácido gástrico. Exemplos de tal uma doença incluem gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia não ulcerosa, linfoma de MALT gástrico, pólipos hiperplásticos gástricos, câncer do sistema digestivo ou pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*,

uma doença do intestino inflamatória causada por *Helicobacter pylori*, ou um câncer gástrico após ressecção endoscópica de câncer gástrico precoce, e semelhante. Com relação ao câncer gástrico após ressecção endoscópica de câncer gástrico precoce, sua carcinogênese pode ser retardada ou impedida  
5 pelo composto da presente invenção ou um sal do mesmo.

O medicamento contendo o composto da presente invenção ou sal do mesmo é também eficaz para a prevenção ou tratamento de uma doença envolvendo *Helicobacter pylori*. Exemplos de tal uma doença incluem câncer do sistema digestivo ou pancreatite resultado de hipergastrinemia causada por  
10 *Helicobacter pylori*, ou doenças do intestino inflamatórias causadas por *Helicobacter pylori*. Com relação ao câncer do sistema digestivo, seu progresso pode ser retardado ou impedido pelo composto da presente invenção ou um sal do mesmo.

A presente invenção também fornece um método para prevenir  
15 ou tratar uma doença envolvendo *Helicobacter pylori* e/ou secreção de ácido gástrico, o método incluindo administrar uma quantidade eficaz do composto da presente invenção ou um sal do mesmo a um mamífero em necessidade do método. A presente invenção também fornece um uso do composto da presente invenção ou um sal do mesmo, para a produção de um agente  
20 profilático ou terapêutico para uma doença envolvendo *Helicobacter pylori* e/ou secreção de ácido gástrico.

A presente invenção também fornece um método para prevenir  
ou tratar uma doença envolvendo *Helicobacter pylori*, o método incluindo administrar uma quantidade eficaz do composto da presente invenção ou um  
25 sal do mesmo a um mamífero em necessidade do método. A presente invenção também fornece um uso do composto da presente invenção ou um sal do mesmo, para a produção de um agente profilático ou terapêutico para uma doença envolvendo *Helicobacter pylori*.

Ao usar o composto da presente invenção ou um sal do mesmo

como medicamento, várias formas de dosagem podem ser empregadas de acordo com o propósito de prevenção ou tratamento, e exemplo das formas de dosagem podem incluir preparações sólidas orais (por exemplo, pós, grânulos finos, grânulos, tabletes, tabletes revestidos e cápsulas), preparações líquidas orais (por exemplo, xaropes secos, xaropes, preparações líquidas internas e elixires), preparações injetáveis (por exemplo, preparações subcutâneas, intramusculares e intravenosas injetáveis), e semelhante. Esses medicamentos podem apropriadamente conter excipientes farmacologicamente aceitáveis, veículos e semelhante, em adição aos ingredientes ativos.

10                   No caso de preparar uma preparação sólida oral, um excipiente, e conforme necessário, um aglutinante, um desintegrante, um agente de deslizamento, um colorante, um agente de sabor/flavor, e semelhante podem ser adicionados ao composto da presente invenção, e então tabletes, tabletes revestidos, grânulos, pós, cápsulas e semelhante podem ser produzidos por métodos de rotina. Tais aditivos podem ser aqueles geralmente usados na técnica relacionada, e uso pode ser feito de, por exemplo, como o excipiente, amido de milho, lactose, sacarose, cloreto de sódio, manitol, sorbitol, glicose, amido, carbonato de cálcio, caulim, celulose microcristalina, ácido silícico, e semelhante; e como o aglutinante, água, etanol, goma arábica, tragacanto, propanol, xarope simples, solução de glicose, solução de amido, solução de gelatina, carboximetil celulose, hidroxipropil celulose, gelatina, hidroxipropil amido, metil celulose, etil celulose, shelac, fosfato de cálcio, álcool polivinílico, polivinil éter, polivinilpirrolidona, e semelhante. É permitido adicionar, como o desintegrante, gelatina pulverizada, celulose cristalina, amido seco, alginato de sódio, pectina, agar pulverizado, carboximetil celulose, carbonato de hidrogênio-sódio, carbonato de cálcio, citrato de cálcio, lauril sulfato de sódio, monoglicerídeo de ácido esteárico, lactose, e semelhante; como o agente de deslizamento, sílica, talco purificado, sais de ácido esteárico, bórax,

polietileno glicol, e semelhante; e como o colorante, óxido de titânio, óxido de ferro, e semelhante. O agente de sabor/flavor pode ser exemplificado por sacarose, casca de laranja, ácido cítrico, ácido tartárico, e semelhante.

5 No caso de preparar uma preparação líquida oral, um agente de sabor, um tampão, um estabilizante, um agente flavorizante, e semelhante podem ser adicionados ao composto da presente invenção, e uma preparação líquida interna, um xarope, um elixir e semelhante podem ser produzidos por métodos de rotina. Nesse caso, como o agente de sabor/flavor, os materiais previamente mencionados podem ser usados, e podem ser mencionados,  
10 como o tampão, citrato de sódio, e semelhante; e como o estabilizante, tragacanto, goma arábica, gelatina, e semelhante.

No caso de preparar uma preparação injetável, um agente de ajuste de pH, um tampão, um estabilizante, um agente isotônico, um agente anestésico local e semelhante podem ser adicionados ao composto da presente  
15 invenção, e preparações subcutâneas, intramusculares e intravenosas injetáveis podem ser produzidas por métodos de rotina. Como o agente de ajuste de pH e tampão nesse caso, citrato de sódio, acetato de sódio, fosfato de sódio, e semelhante podem ser mencionados. Como o estabilizante, piro-sulfito de sódio, EDTA, ácido tioglicólico, ácido tiolático, e semelhante  
20 podem ser mencionados. Como o agente anestésico local, cloreto de procaína, cloreto de lidocaína, e semelhante podem ser mencionados. Como o agente isotônico, cloreto de sódio, glicose, e semelhante podem ser mencionados como exemplos.

A quantidade do composto da presente invenção que pode ser  
25 incorporada em cada das formas de dosagem unitária mencionada acima não é constante, dependendo do paciente a quem esse composto deve ser aplicado, ou sintomas do paciente ou dependendo da formulação; entretanto, é geralmente desejável ajustar a quantidade para cerca de 1 a 1200 mg para preparações orais, e cerca de 0,1 a 500 mg para preparações injetáveis, por

forma de dosagem unitária. Ainda, a quantidade diária de administração de um medicamento tendo a forma de dosagem mencionada acima varia com os sintomas, peso do corpo, idade, gênero e semelhante do paciente, e assim não pode ser determinada coletivamente; entretanto, a quantidade pode usualmente ser cerca de 0,1 a 5000 mg, e preferivelmente 1 a 1200 mg, por dia para um adulto, e é preferível que esse possa ser administrado uma vez, ou em cerca de duas a quatro porções, em um dia.

A seguir, os compostos da matéria-prima usados no método da presente invenção e o método para produzir o composto da presente invenção irão ser especificamente descritos por meio de exemplos e exemplos de síntese, respectivamente, mas a presente invenção não é intencionada para ser limitada aos mesmos.

A análise por HPLC (CLAE) do composto dos exemplos foi realizada sob as seguintes condições.

15 Coluna Inertsil ODS-3 150 mm × 4.6 mm DI  
 Eluente 0.05 MK H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/acetonitrila = 50/50 (v/v)  
 Vazão 1,0 ml/min  
 Temperatura da coluna 40°C  
 Quantidade de injeção 2µl  
 20 Comprimento de onda de detecção 254 nm

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

Para uma solução preparada diluindo 41,6 g (2,0 eq.) de uma solução aquosa a 28% de metóxido de sódio com 200 ml de dimetilsulfóxido, um líquido contendo 17,0 g de 4-clor-2,3-dimetilpiridina-1-óxido dissolvido em dimetilsulfóxido (70 ml) foi adicionado em gotas. A mistura foi deixada reagir por 3 horas a 40 a 50°C, e então foi deixada parada durante a noite em temperatura ambiente. 15 ml de água foi adicionado ao líquido de reação, e a mistura foi concentrada, para obter um resíduo na forma de uma pasta preta.

Subseqüentemente, o resíduo foi dissolvido em 50 ml de água, e então a solução aquosa foi extraída três vezes com 670 ml de clorofórmio. O extrato foi seco sobre sulfato de magnésio anidro, e então foi concentrado para secura sob pressão reduzida, para obter 38,2 g de 4-metoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido.

Exemplo de síntese 2: Produção de 2-acetoximetil-3-metil-4-metoxi-piridina

Para 37,2 g de 4-metoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido, 55,0 g (5,0 eq.) de anidrido acético foi adicionado, e a mistura foi deixada reagir por 3 horas a 90 a 100°C. Anidrido acético foi destilado, e então o resíduo concentrado resultante foi purificado em uma coluna de sílica gel, para obter 15,8 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-metoxi-piridina como uma matéria oleosa.

Exemplo de síntese 3: Produção de 2-hidroximetil-3-metil-4-metoxi-piridina

15 15,8 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-metoxi-piridina foi adicionado em gotas para uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio, e a mistura foi deixada reagir por 1 hora em temperatura ambiente. Subseqüentemente, o líquido de reação foi diluído com tolueno, e então a fase do tolueno foi lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrada, para obter 5,7 g de 2-hidroximetil-3-metil-4-metoxi-piridina como uma matéria oleosa.

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

25 Para uma solução preparada diluindo 8,6 g (2,0 eq.) de hidreto de sódio a 60% com 200 ml de dimetilsulfóxido, 9,9 g (2,0 eq.) de etanol anidro foi adicionado, e a mistura foi deixada reagir por 1 hora a 60°C. O líquido de reação foi resfriado para 30°C, e então um líquido contendo 17,0 g de 4-clor-2,3-dimetilpiridina-1-óxido dissolvido em dimetilsulfóxido (70 ml) foi adicionado em gotas. A mistura foi deixada reagir por 2 horas a 40 a 50°C,

e então foi deixada parada durante a noite em temperatura ambiente. 16 ml de água foi adicionada para o líquido de reação, e a mistura foi concentrada, para obter um resíduo na forma de uma paste preta. Subseqüentemente, o resíduo foi dissolvido em 500 ml de água, e então a solução aquosa foi extraída três vezes com 670 ml de clorofórmio. O extrato foi secado sobre sulfato de magnésio anidro, e então foi concentrado para secura sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em uma coluna de sílica gel, para obter 22,9 g de 4-etoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido.

10 Exemplo de síntese 5: Produção de 2-acetoximetil-3-metil-4-etoxi-piridina

Para 22,9 g de 4-etoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido, 55,0 g (5.0 eq.) de anidrido acético foi adicionado, e a mistura foi deixada reagir por 6 horas a 90 a 100°C. O anidrido acético foi destilado, e o resíduo concentrado resultante foi purificado em uma coluna de sílica gel, para se obter 28,2 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-etoxi-piridina como uma matéria oleosa.

15 Exemplo de síntese 6: Produção de 2-hidroximetil-3-metil-4-etoxi-piridina

28,2 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-metoxi-piridina foi adicionada em gotas para uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio, e a mistura foi deixada reagir por 1 hora em temperatura ambiente. Subseqüentemente, o líquido de reação foi diluído com tolueno, e então a fase do tolueno foi lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrada, para obter 10,7 g de 2-hidroximetil-3-metil-4-metoxi-piridina como uma matéria oleosa.

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

Para uma solução preparada diluindo 8,6 g (2,0 eq.) de um hidróxido de sódio a 60% com 200 ml de dimetilsulfóxido, 13,0 g de 1-propanol (2,0 eq.) foi adicionado e a mistura foi deixada reagir por 1 hora a

60°C. O líquido de reação foi deixado resfriar para 30°C, e então uma solução contendo 17,0 g de 4-clor-2,3-dimetilpiridina-1-óxido dissolvido em dimetilsulfóxido (70 ml) foi adicionado em gotas. A mistura foi deixada reagir por 3 horas a 40 a 50°C. 15 ml de água foi adicionado ao líquido de reação, e a mistura foi concentrada, para obter um resíduo na forma de uma pasta preta. Subseqüentemente, o resíduo foi dissolvido em 500 ml de água, e então a solução aquosa foi extraída três vezes com 670 ml de clorofórmio. O extrato foi seco sobre sulfato de magnésio anidro, e então foi concentrado para secura sob pressão reduzida, para obter 20,3 g de 4-metoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido.

Exemplo de síntese 8: Produção de 2-acetoximetil-3-metil-4-propoxi-piridina

Para 20,3 g de 4-propoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido, 44,0 g (4,0 eq.) de anidrido acético foi adicionado, e a mistura foi deixada reagir por 4 horas a 90°C. Anidrido acético foi destilado, e então o resíduo concentrado resultante foi purificado em uma coluna de sílica gel, para obter 27,8 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-propoxi-piridina como uma matéria oleosa.

Exemplo de síntese 9: Produção de 2-hidroximetil-3-metil-4-propoxi-piridina

27,8 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-propoxi-piridina foi adicionado em gotas para uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio, e a mistura foi deixada reagir por 1 hora em temperatura ambiente. Subseqüentemente, o líquido de reação foi diluído com tolueno, e então a fase do tolueno foi lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrada, para obter 11,0 g de 2-hidroximetil-3-metil-4-propoxi-piridina como uma matéria oleosa.

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

Para uma solução preparada diluindo 8,6 g (2,0 eq.) de hidreto

de sódio a 60% com 200 ml de dimetilsulfóxido, 16,0 g (2,0 eq.) de 1-butanol foi adicionado, e a mistura foi deixada reagir por 1 hora a 60°C. O líquido de reação foi resfriado para 30°C, e então um líquido contendo 17,0 g de 4-clor-2,3-dimetilpiridina-1-óxido dissolvido em dimetilsulfóxido (70 ml) foi adicionado em gotas. A mistura foi deixada reagir por 3 horas a 40 a 50°C, e então foi deixada parada durante a noite em temperatura ambiente. 16 ml de água foi adicionada para o líquido de reação, e a mistura foi concentrada, para obter um resíduo na forma de uma paste preta. Subseqüentemente, o resíduo foi dissolvido em 500 ml de água, e então a solução aquosa foi extraída três vezes com 670 ml de clorofórmio. O extrato foi secado sobre sulfato de magnésio anidro, e então foi concentrado para secura sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em uma coluna de sílica gel, para obter 20,3 g de 4-butoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido.

Exemplo de síntese 11: Produção de 2-acetoximetil-3-metil-4-butoxi-piridina

Para 24,1 g de 4-butoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido, 44,0 g (4,0 eq.) de anidrido acético foi adicionado, e a mistura foi deixada reagir por 4 horas a 90°C. Anidrido acético foi destilado, e então o resíduo concentrado resultante foi purificado em uma coluna de sílica gel, para obter 13,4 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-butoxi-piridina como uma matéria oleosa.

Exemplo de síntese 12: Produção de 2-hidroximetil-3-metil-4-butoxi-piridina

13,4 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-butoxi-piridina foi adicionada em gotas para uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio, e a mistura foi deixada reagir por 1 hora em temperatura ambiente. Subseqüentemente, o líquido de reação foi diluído com tolueno, e então a fase do tolueno foi lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrada, para obter 8,3 g de 2-hidroximetil-3-metil-4-butoxi-piridina como uma matéria oleosa.

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

17,0 g (0,11 mol, 1,0 eq.) de 4-clor-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 8,6 g (0,225 mol, 2,0 eq.) de soda cáustica, e 19,0 g (0,22 mol, 2,0 eq.) de 1-pentanol foram adicionados a 68 ml de tolueno, e a mistura conforme aquecida para refluxo por 5 horas, e então resfriada para temperatura ambiente. 15 ml de água foram adicionados ao líquido de reação, e a mistura foi concentrada, para obter um resíduo na forma de uma pasta preta. Subseqüentemente, o resíduo foi dissolvido em 500 ml de água, e então a solução aquosa foi extraída três vezes com 670 ml de clorofórmio. O extrato foi secado sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrado para secar sob pressão reduzida para obter 28,8 g de 4-pentiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido.

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

Para 26,7 g (0,11 mol, 1,0 eq.) de 4-pentiloxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido, 44,0 g (0,43 mol, 4,0 eq.) de anidrido acético foi adicionado, e a mistura foi deixada reagir por 7 horas a 90°C a 100°C. Anidrido acético foi destilado, e então o resíduo concentrado resultante foi purificado em uma coluna de sílica gel, para obter 22,0 g de 4-pentiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa. (rendimento de 79,6%)

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

22,0 g (0,088 mol, 1,0 eq.) de 4-pentiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina foi adicionada em gotas para uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio, e a mistura foi deixada reagir por 1 hora em temperatura ambiente. Subseqüentemente, o líquido de reação foi diluído com tolueno, e então a fase do tolueno foi lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio

anidro, e então concentrada, para obter 11,2 g de 4-pentiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa (rendimento de 60,8%).

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

5                   15,8 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-clor-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 8,0 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de soda caustica, e 20,4 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de 1-hexanol foram adicionados a 64 ml de tolueno, e a mistura foi aquecida para refluxar por 4 horas, e então resfriada para temperatura ambiente. 15 ml de água foi adicionado ao líquido de reação, então a mistura foi neutralizada com  
10 ácido clorídrico concentrado (8 ml).. Subseqüentemente, o resultante foi extraído três vezes com 670 ml de clorofórmio. O extrato foi seco sobre sulfato de magnésio anidro, e então foi concentrado para secura para obter 33,1 g de 4-hexiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido como uma matéria oleosa marrom-preta.

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

                    Para 32,6 g (0,1 mol 1,0 eq.) de 4-hexiloxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido, 40,8 g (0,4 mol, 4,0 eq.) de anidrido acético foi adicionado, e a mistura foi deixada reagir por 5 horas a 87°C a 93°C. Anidrido acético foi  
20 destilado, e então o resíduo concentrado resultante foi purificado em uma coluna de sílica gel, para obter 17,6 g de 4-hexiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa. (rendimento de 74,3%).

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

25                   17,3 g (0,65 mol, 1,0 eq.) de 4-hexiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina foi adicionada em gotas para uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio a 5 a 22°C, e a mistura foi deixada reagir por 1 hora em temperatura ambiente, e então extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com água, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrado, para

obter 12,7 g de 4-hexiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa marrom (rendimento 87,6%).

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

5                   15,8 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-clor-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 8,0 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de soda caustica, e 23,2 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de 1-heptanol foram adicionados a 64 ml de tolueno, e a mistura foi aquecida para refluxar por 3 horas, e então resfriada para temperatura ambiente. 15 ml de água foi adicionado ao líquido de reação, então a mistura foi neutralizada com  
10 ácido clorídrico concentrado (8 ml). Subseqüentemente, o resultante foi extraído três vezes com 670 ml de clorofórmio. O extrato foi seco sobre sulfato de magnésio anidro, e então foi concentrado para secura para obter 37,3 g de 4-heptiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido como uma matéria oleosa marrom-preta.

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

                  Para 36,8 g (0,1 mol 1,0 eq.) de 4-heptiloxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido, 40,8 g (0,4 mol, 4,0 eq.) de anidrido acético foi adicionado, e a mistura foi deixada reagir por 5 horas a 87°C a 93°C. Anidrido  
20 acético foi destilado, e então o resíduo concentrado resultante foi purificado em uma coluna de sílica gel, para obter 19,5 g de 4-heptiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa. (rendimento de 69,9%).

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

25                   19,0 g (0,068 mol, 1,0 eq.) de 4-heptiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina foi adicionada em gotas para uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio a 13 a 25°C, e a mistura foi deixada reagir por 1 hora em temperatura ambiente e então extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com água, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrado, para

obter 15,0 g de 4-heptiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa marrom (rendimento de 92,9%).

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

5                   15,8 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-clor-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 8,0 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de soda caustica, e 26,0 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de 1-octanol foram adicionados a 64 ml de tolueno, e a mistura foi aquecida para refluxar por 3 horas, e então resfriada para temperatura ambiente. 15 ml de água foi adicionado ao líquido de reação, e então a mistura foi neutralizada  
10 com ácido clorídrico concentrado (8 ml). Subseqüentemente, o resultante foi extraído três vezes com 670 ml de clorofórmio. O extrato foi seco sobre sulfato de magnésio anidro, e então foi concentrado para secura para obter 39,2 g de 4-octiloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido como uma matéria oleosa marrom-preta.

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

                  Para 38,7 g (0,1 mol 1,0 eq.) de 4-octiloxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido, 40,8 g (0,4 mol, 4,0 eq.) de anidrido acético foi adicionado, e a mistura foi deixada reagir por 5 horas a 88°C a 92°C. Anidrido acético foi  
20 destilado, e então o resíduo concentrado resultante foi purificado em uma coluna de sílica gel, para obter 17,6 g de 4-octiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa. (rendimento de 60,0%).

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

25                   17,3 g (0,059 mol, 1,0 eq.) de 4-octiloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina foi adicionada em gotas para uma solução aquosa a 25% de hidróxido de sódio a 11 a 22°C, e a mistura foi deixada reagir por 1 hora em temperatura ambiente, e então extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com água, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrado, para

obter 12,2 g de 4-octiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa marrom claro (rendimento 82,3%).

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

5                   15,8 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-clor-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 8,0 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de soda caustica, e 28,9 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de 1-nonanol foram adicionados a 64 ml de tolueno, e a mistura foi aquecida para refluxar por 4 horas, e então resfriada para temperatura ambiente. 160 ml de água foi adicionado ao líquido de reação, e então a mistura foi neutralizada  
10 com ácido clorídrico concentrado (8,5 g). Subseqüentemente, o resultante foi extraído com 160 ml de acetato de etila. O extrato foi seco sobre sulfato de magnésio anidro, e então foi concentrado sob pressão reduzida, para obter 42,4 g de 4-noniloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido como uma matéria oleosa marrom-preta.

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

                    Para 41,4 g (0,1 mol 1,0 eq.) de 4-noniloxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido, 40,8 g (0,4 mol, 4,0 eq.) de anidrido acético foi adicionado, e a mistura foi deixada reagir por 7 horas a 88°C a 92°C. Anidrido acético foi  
20 destilado, e então o resíduo concentrado resultante foi purificado em uma coluna de sílica gel, para obter 16,7 g de 4-noniloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa marrom-preta. (rendimento total de dois processos de 54,4%).

25                   Exemplo de síntese 27: Produção de 4-nonil-2-hidroximetil-3-metilpiridina

                    15,4 g (0,05 mol, 1,0 eq.) de 4-noniloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina foi adicionada em gotas para uma solução aquosa a 20% de hidróxido de sódio (20,0 g) a 11 a 21°C, e a mistura foi deixada reagir por 1 hora em temperatura ambiente e então extraída com água (77 ml) e tolueno

(128 ml). O extrato foi lavado com água, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrado para secura, para obter 16,8 g de 4-noniloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa marrom.

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

15,8 g (0,1 mol, 1,0 eq.) de 4-clor-2,3-dimetilpiridina-N-óxido, 8,0 g (0,2 mol, 2,0 eq.) de soda caustica, e 28,5 g de 1-decanol (0,18 mol, 1,8 eq.) foram adicionados a 64 ml de tolueno, e a mistura foi aquecida para refluxar por 4 horas, e então resfriada para temperatura ambiente. 160 ml de água foi adicionado ao líquido de reação, e então a mistura foi neutralizada com ácido clorídrico concentrado (7,3 g). Subseqüentemente, o resultante foi extraído com 100 ml de acetato de etila. O extrato foi seco sobre sulfato de magnésio anidro, e então foi concentrado para secura sob pressão reduzida, para obter 42,4 g de 4-deciloxi-2,3-dimetilpiridina-N-óxido como uma matéria oleosa marrom-preta.

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

Para 41,2 g (0,1 mol 1,0 eq.) de 4-deciloxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido, 40,8 g (0,4 mol, 4,0 eq.) de anidrido acético foi adicionado, e a mistura foi deixada reagir por 8,5 horas a 88°C a 92°C. Anidrido acético foi destilado, e então o resíduo concentrado resultante foi purificado em uma coluna de sílica gel, para obter 19,8 g de 4-deciloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa marrom-preta. (rendimento total de dois processos de 61,7%).

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

18,6 g (0,058 mol, 1,0 eq.) de 4-deciloxi-2-acetoximetil-3-metilpiridina foi adicionada em gotas para uma solução aquosa a 20% de hidróxido de sódio (23 g) a 11 a 22°C, e a mistura foi deixada reagir por 1

hora em temperatura ambiente. Subseqüente, água (93 ml) foi adicionada, e então a mistura foi extraída com tolueno (130 ml). O extrato foi lavado com água, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrado para secura, para obter 20,6 g de 4-deciloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa marrom.

#### Exemplo 1

Daqui em diante, a presente invenção será especificamente descrita por meio de exemplos da presente invenção.

#### Produção de 2-[(4-n-pentiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazol

11,0 g (0,054 mol, 1,0 eq.) de 4-pentiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina foi dissolvido em 620 ml de clorofórmio, e 24,9 g (0,281 mol, 4 eq.) de cloreto de tionila foi adicionado em gotas a 22 a 30°C. Subseqüentemente, a mistura foi aquecida para refluxar por 1 hora, e então concentrada, para obter 4-pentiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa marrom.

Para um líquido preparado dissolvendo com agitação 7,5 g (0,052 mol, 1,0 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol e 61,5 g (0,319 mol, 5,8 eq.) de uma solução de metóxido de sódio a 28% em 120 ml de etanol, um líquido preparado dissolvendo a quantidade total de 4-pentiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina em 180 ml de metanol foi adicionado a 30°C. Subseqüentemente, a mistura foi aquecida para refluxar por 1 hora e resfriada, e então metanol foi secado a sólido sob pressão reduzida. Um resíduo oleoso marrom amarelado resultante do mesmo foi dissolvido em 250 ml de acetato de etila, e então a camada orgânica foi lavada com 100 ml de água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrada para secura. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia em coluna de sílica gel, e então foi concentrado para secura, para obter 6,9 g de produto solidificado amorfo. O produto foi recristalizado de um líquido misturado de

acetato de etila/1-hexano, para obter 4,3 g de cristais transparentes (HPLC: 98,5% de área, rendimento 10,6%)

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta :$

0,94 (3H, t J=6 Hz), 1,37-1,48 (4H, m),

5 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, bs)

10 MS m/z : 341 (M<sup>+</sup>)

### Exemplo 2

#### Produção de 2-[(4-n-hexiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazol

15 12,2 g (0,055 mol, 1,0 eq.) de 4-hexiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina foi dissolvido em 620 ml de clorofórmio e 33,4 g (0,281 mol, 5,1 eq.) de cloreto de tionila foi adicionado em gotas a 23 a 29°C. Subseqüentemente, a mistura foi aquecida para refluxar por 1 hora, e então concentrada, para obter 24,7 g de 4-hexiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa marrom.

20 Para um líquido preparado dissolvendo com agitação 7,8 g (0,052 mol, 0,95 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol e 61,5 g (0,319 mol, 5,8 eq.) de uma solução de metóxido de sódio a 28% em 360 ml de metanol, um líquido preparado dissolvendo a quantidade total de 4-hexiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina em 180 ml de metanol foi adicionado a 30°C.

25 Subseqüentemente, a mistura foi aquecida para refluxar por 1 hora e resfriada, e então metanol foi secado a sólido sob pressão reduzida. Um resíduo oleoso marrom amarelado resultante do mesmo foi dissolvido em 200 ml de acetato de etila, e então a camada orgânica foi lavada com 80 ml de água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrada para

secura. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia em coluna de sílica gel, e então foi concentrado para securo, para obter 15,2 g uma matéria oleosa de cor laranja. O produto foi recristalizado de acetato de etila (5 vol.) para obter 5,0 g de cristais transparentes (HPLC: 99,1% de área, rendimento 25,5%)

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \quad \delta :$   
 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, bs)  
 MS m/z: 355 (M+)

### Exemplo 3

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

14,5 g (0,061 mol, 1,0 eq.) de 4-heptiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina foi dissolvido em 700 ml de clorofórmio e 37,0 g (0,311 mol, 5,1 eq.) de cloreto de tionila foi adicionado em gotas a 22 a 30°C. Subseqüentemente, a mistura foi aquecida para refluxar por 30 minutos, e então concentrada, para obter 28,2 g de 4-heptiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa preta.

Para um líquido preparado dissolvendo com agitação 8,7 g (0,058 mol, 0,95 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol e 68,2 g (0,354 mol, 5,8 eq.) de uma solução de metóxido de sódio a 28% em 400 ml de metanol, um líquido preparado dissolvendo a quantidade total de 4-heptiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina em 210 ml de metanol foi adicionado a 28°C. Subseqüentemente, a mistura foi aquecida para refluxar por 1 hora e resfriada, e então metanol foi secado a sólido sob pressão reduzida. Um resíduo oleoso

marrom amarelado resultante do mesmo foi dissolvido em 250 ml de acetato de etila, e então a camada orgânica foi lavada com 100 ml de água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrada para secura. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia em coluna de sílica gel, e então foi concentrado para secura, para obter 17,8 g uma matéria oleosa de cor laranja. O produto foi recristalizado de acetato de etila (7 vol.) para obter 8,7 g de cristais transparentes (HPLC: 99,0% de área, rendimento 38,7%).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta :$

10 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),  
 15 8,34 (1H, d J=6 Hz), 13,04 (1H, bs)

MS m/z: 369 (M+)

#### Exemplo 4

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

20 8,3 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-butoxi-piridina foi dissolvido em clorofórmio e 21,6 g (4 eq.) de cloreto de tionila foi adicionado. A mistura foi aquecida para refluxar por 1 hora, e então concentrada, e um resíduo resultante do mesmo foi dissolvido em metanol. A solução foi adicionada anteriormente para 6,1 g (1 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol, 230  
 25 ml de uma solução de metóxido de sódio a 28%, e 120 ml de metanol, e a mistura foi aquecida para refluxar por 1 hora. Metanol foi destilado, gelo foi adicionado ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. Subseqüentemente, a solução de acetato dd etila foi concentrada para secura,

e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, e então foi concentrado para securo, para obter 12,2 g de cristais amarelos. 12,2 g dos cristais foram recristalizados de acetato de etila/1-hexano, para obter 4,2 g de cristais transparentes. Rendimento total 10,8% (pureza por HPLC: 97,0%).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta :$

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, bs)

MS m/z: 327 ( $\text{M}^+$ )

#### Exemplo 5

15 Produção de 2-[(4-n-octiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazol

11,8 g (0,047 mol, 1,0 eq.) de 4-octiloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina foi dissolvido em 600 ml de clorofórmio e 28,6 g (0,240 mol, 5,1 eq.) de cloreto de tionila foi adicionado em gotas a 19 a 27°C. Subseqüentemente, a mistura foi aquecida para refluxar por 1 hora, e então concentrada, para obter 23,8 g de 4-octiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa preta.

Para um líquido preparado dissolvendo com agitação 6,7 g (0,045 mol, 0,95 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol e 52,5 g (0,273 mol, 5,8 eq.) de uma solução de metóxido de sódio a 28% em 350 ml de metanol, um líquido preparado dissolvendo a quantidade total de 4-octiloxi-2-clorometil-3-metilpiridina em 180 ml de metanol foi adicionado a 27°C. Subseqüentemente, a mistura foi aquecida para refluxar por 1 hora e resfriada, e então metanol foi secado a sólido sob pressão reduzida. Um resíduo oleoso

marrom resultante do mesmo foi dissolvido em 250 ml de acetato de etila, e então a camada orgânica foi lavada com 100 ml de água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrada para secura. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia em coluna de sílica gel, e então foi concentrado para secura, para obter 14,9 g uma matéria oleosa de cor laranja. A matéria oleosa em cor laranja foi recristalizada de acetato de etila (5 vol.) para obter 5,8 g de cristais transparentes (HPLC: 98,8% de área, rendimento 32,2%).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta :$   
 10 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),  
 15 8,34 (1H, d J=6 Hz), 13,04 (1H, bs)  
 MS m/z: 383 ( $\text{M}^+$ )

A seguir, exemplos de produção para os compostos usados como exemplos comparativos serão mostrados como exemplos de referência.

Exemplo de referência 1: Produção de 2-[(4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazol

20 5,7 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-metoxi-piridina foi dissolvido em clorofórmio e 18 g (4 eq.) de cloreto de tionila foi adicionado. A mistura foi aquecida para refluxar por 1 hora, e então concentrada, e um resíduo resultante da mesma foi dissolvido em metanol.

25 A solução foi adicionada anteriormente para 5,3 g (1 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol, 45 ml de uma solução de metóxido de sódio a 28%, e 100 ml de metanol, e a mistura foi aquecida para refluxar por 1 hora. Metanol foi destilado, e gelo e acetato de etila foram adicionados ao resíduo, para lavar o resíduo suspendendo. Cristais produzidos foram coletados pela filtração, e

então foram lavados suspendendo em água, para obter 7,1 g de cristais transparentes. Rendimento total de 20,9% (pureza por HPLC: 98,2%).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta :$

2,27 (3H, s), 3,89 (3H, s),

5 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, bs)

MS m/z: 285 ( $\text{M}^+$ )

10 Exemplo de referência 2: Produção de 2-[(4-etoxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazol

15 10,7 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-etoxi-piridina foi dissolvido em clorofórmio e 28,2 g (4 eq.) de cloreto de tionila foi adicionado. A mistura foi aquecida para refluxar por 1 hora, e então concentrada, e um resíduo resultante da mesma foi dissolvido em metanol. A solução foi adicionada anteriormente para 8,4 g (1 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol, 71 ml de uma solução de metóxido de sódio a 28%, e 150 ml de metanol, e a mistura foi aquecida para refluxar por 1 hora. Metanol foi destilado, e gelo e acetato de etila foram adicionados ao resíduo, para lavar o resíduo suspendendo. Cristais produzidos foram coletados pela filtração e dissolvidos em metanol, e a

20 solução foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Subseqüentemente, a solução de metanol foi concentrada para secar, e o resultante foi dissolvido em clorofórmio. A camada de clorofórmio foi secada sobre sulfato de magnésio e então concentrada para secar, para obter um sólido amorfo. O sólido foi lavado suspendendo em acetato de etila, para obter 2,8 g de cristais

25 transparentes. O rendimento total de 7,9% (pureza por HPLC: 98,2%)

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta :$

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, bs)

MS m/z: 299 (M<sup>+</sup>)

5 Exemplo de referência 3: Produção de 2-[(4-propoxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazol

11,0 g de 2-acetoximetil-3-metil-4-propoxi-piridina foi dissolvido em clorofórmio e 30,0 g (4 eq.) de cloreto de tionila foi adicionado. A mistura foi aquecida para refluxar por 1 hora, e então concentrada, e um resíduo resultante da mesma foi dissolvido em metanol. A solução foi  
10 adicionada anteriormente para 8,7 g (1 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol, 73 ml de uma solução de metóxido de sódio a 28%, e 300 ml de metanol, e a mistura foi aquecida para refluxar por 1 hora. Metanol foi destilado, e gelo foi adicionado ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. Subseqüentemente, a solução de acetato de etila foi concentrada para secura, e  
15 o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, e então foi concentrado para secura, para obter 15,5 g de cristais amarelos. Os cristais amarelos foram recristalizados de acetato de etila, para obter 6,3 g de cristais transparentes. Rendimento total de 17% (pureza por HPLC: 98,1%).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

20 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),

25 13,02(1H, bs)

MS m/z: 313 (M<sup>+</sup>)

Exemplo de referência 4: Produção de 2-[(4-noniloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazol

16,0 g (0,05 mol, 1 eq.) de 2-noniloxi-2-hidroximetil-3-

metilpiridina foi dissolvido em 320 ml de acetato de etila, e 6,5 g (0,055 mol, 1,1 eq.) de cloreto de tionila foi adicionado em gotas a 8 a 12°C. Subseqüentemente, a mistura foi deixada reagir por 0,5 horas em temperatura ambiente, e então uma solução aquosa a 7% de bicarbonato de sódio (200 g) foi adicionada para ajustar o líquido de reação para pH 7,5. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa a 5% de bicarbonato de sódio (160 g), secada sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrada para secura sob pressão reduzida, para obter 12,8 g de 4-noniloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa preta.

10                    Para um líquido preparado dissolvendo com agitação 5,7 g (0,038 mol, 0,9 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol e 9,7 g (0,0504 mol, 1,2 eq.) de uma solução de metóxido de sódio a 28% em 120 ml de metanol, um líquido contendo 12,0 g de 4-noniloxi-2-clorometil-3-metilpiridina dissolvido em 60 ml de metanol foi adicionado a 29°C. Subseqüentemente, a mistura foi aquecida para refluxar por 0,5 hora e resfriada, e então metanol foi secado em sólido sob pressão reduzida. Um resíduo oleoso marrom resultante do mesmo foi dissolvido em 240 ml de acetato de etila, e então a camada orgânica foi lavada com 120 ml de água. 36 g de sílica gel foi adicionada com agitação à camada orgânica, subseqüentemente a sílica gel foi removida por filtração, e então o filtrado foi concentrado para secura sob pressão reduzida, para obter 16,4 g de cristais marrons esverdeados claros. Os cristais marrons esverdeados claros foram cristalizados de acetato de etila (10 vol.), para obter 5,5 g de cristais marrons claro (HPLC: 98,8% de área, rendimento 32,9%).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

25                    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, bs)

MS m/z: 397 (M<sup>+</sup>)

Exemplo de referência 5: Produção de 2-[(4-deciloxi-3-metilpiridin-2-il)-metiltio]-1H-benzimidazol

5                    19,8 g (0,058 mol, 1,0 eq.) de 2-deciloxi-2-hidroximetil-3-metilpiridina foi dissolvido em 300 ml de acetato de etila, e 7,6 g (0,064 mol, 1,1 eq.) de cloreto de tionila foi adicionado em gotas a 12 a 18°C. Subseqüentemente, a mistura foi deixada reagir por 0,5 horas em temperatura ambiente, e então uma solução aquosa a 7% de bicarbonato de sódio (220 g)  
10 foi adicionada para ajustar o líquido de reação para pH 7,5. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa a 5% de bicarbonato de sódio (160 g), secada sobre sulfato de magnésio anidro, e então concentrada para secura sob pressão reduzida, para obter 15,8 g de 4-deciloxi-2-clorometil-3-metilpiridina como uma matéria oleosa preta.

15                    Para um líquido preparado dissolvendo com agitação 6,8 g (0,045 mol, 0,9 eq.) de 2-mercaptobenzimidazol e 11,6 g (0,06 mol, 1,2 eq.) de uma solução de metóxido de sódio a 28% em 150 ml de metanol, um líquido contendo 15,0 g de 4-deciloxi-2-clorometil-3-metilpiridina dissolvido em 75 ml de metanol foi adicionado a 30°C. Subseqüentemente, a  
20 mistura foi aquecida para refluxar por 0,5 hora e resfriada, e então metanol foi secado em sólido sob pressão reduzida. Um resíduo oleoso de cor laranja resultante do mesmo foi dissolvido em 300 ml de acetato de etila, e então a camada orgânica foi lavada com 150 ml de água. 45 g de sílica gel foi adicionada com agitação à camada orgânica, subseqüentemente  
25 a sílica gel foi removida por filtração, e então o filtrado foi concentrado para secura sob pressão reduzida, para obter 18,5 g de cristais laranjas claros. Os cristais laranjas claros foram cristalizados de acetato de etila (10 vol.), para obter 9,7 g de cristais laranjas claro (HPLC: 99,6% de área, rendimento 47,1%).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ :

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),

5 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, bs)

MS m/z: 411 ( $\text{M}^+$ )

Exemplo de referência 6: Produção de ( $\pm$ )-2-[(4-n-pentiloxi-3-

10 metilpiridin-2-il)-metilsulfinil]-1H-benzimidazol

3,00 g (8,8 mmol, 1,0 eq.) de 2-[(4-n-pentiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metilsulfinil]-1H-benzimidazol foi dissolvido em 24,5 ml de diclorometano, e a mistura foi resfriada para  $-10^\circ\text{C}$  ou abaixo sob uma atmosfera de nitrogênio. Subseqüentemente, uma solução de 2,01 g (9,9 mmol, 1,1 eq.) de ácido m-cloroperbenzóico (85% de pureza) dissolvido em 15 19,4 ml de diclorometano foi adicionada em gotas ao longo de 1 hora a  $-10^\circ\text{C}$  ou abaixo. Enquanto a temperatura foi mantida a  $-10^\circ\text{C}$  ou abaixo, a mistura foi agitada por 2,5 horas. Já que a reação não foi completada, uma solução de 0,45 g (2,2 mmol, 0,3 eq.) de ácido m-cloroperbenzóico (85% de pureza) em 20 5,0 ml de diclorometano foi ainda adicionada a  $-10^\circ\text{C}$  ou abaixo, e a mistura foi ainda agitada por 1 hora a  $-10^\circ\text{C}$  ou abaixo. Após a temperatura do líquido ter alcançado  $20^\circ\text{C}$ , 9,41 g de uma solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio e 36 ml de água foram adicionados para ajustar a camada aquosa para pH 13,4. Com a camada de diclorometano removida, a camada aquosa foi 25 ajustada para pH 10,49 adicionando 11,21 g de uma solução aquosa a 10% de acetato de amônio, e então foi extraído com 50 ml de diclorometano. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida a  $40^\circ\text{C}$  ou abaixo, e então um líquido misturado de 1,35 g de acetona e 27,0 g de n-hexano foi adicionado. Um sólido precipitado do mesmo foi coletado por filtração, para

obter 1,86 g de ( $\pm$ )-2-[(4-n-pentiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metilsulfinil]-1H-benzimidazol como um pó amorfo verde cinzentado (HPLC: 97,7% de área, rendimento de 59,2%).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ :

5 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),  
 10 8,30 (1H, d J=6 Hz)

MS m/z: 357 ( $\text{M}^+$ )

Exemplo de referência 7: Produção de ( $\pm$ )-2-[(4-n-hexiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metilsulfinil]-1H-benzimidazol

15 1,00 g (2,8 mmol, 1,0 eq.) de 2-[(4-n-hexiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metilsulfinil]-1H-benzimidazol foi dissolvido em 7,8 ml de diclorometano, e a mistura foi resfriada para  $-18^\circ\text{C}$  ou abaixo sob uma atmosfera de nitrogênio. Subseqüentemente, uma solução de 0,63 g (3,1 mmol, 1,1 eq.) de ácido m-cloroperbenzóico (85% de pureza) dissolvido em 6,2 ml de diclorometano foi adicionada em gotas ao longo de 0,5 hora a  $-18^\circ\text{C}$   
 20 ou abaixo. Enquanto a temperatura foi mantida a  $-18^\circ\text{C}$  ou abaixo, a mistura foi agitada por 1 hora. Após a temperatura do líquido ter alcançado  $20^\circ\text{C}$ , 4,77 g de uma solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio e 22 ml de água foram adicionados para ajustar a camada aquosa para pH 13,11. Com a camada de diclorometano removida, a camada aquosa foi ajustada para pH 10,47  
 25 adicionando 16,56 g de uma solução aquosa a 10% de acetato de amônio, e então foi extraído com 30 ml de diclorometano. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida a  $40^\circ\text{C}$  ou abaixo para obter um concentrado, e então 20 ml de n-hexano foi adicionado para solidificar o concentrado. Subseqüentemente, o sólido foi coletado por filtração, para obter

0,538 g de ( $\pm$ )-2-[(4-n-hexiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metilsulfinil]-1H-benzimidazol como um pó amorfo verde cinzentado (HPLC: 97,3% de área, rendimento de 51,5%).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta :$

5 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),  
 10 8,30 (1H, d J=6 Hz)

MS m/z: 371 ( $\text{M}^+$ )

Exemplo de referência 8: Produção de ( $\pm$ )-2-[(4-n-heptiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metilsulfinil]-1H-benzimidazol

15 1,00 g (2,7 mmol, 1,0 eq.) de 2-[(4-n-heptiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metilsulfinil]-1H-benzimidazol foi dissolvido em 7,6 ml de diclorometano, e a mistura foi resfriada para  $-20^\circ\text{C}$  ou abaixo sob uma atmosfera de nitrogênio. Subseqüentemente, uma solução de 0,61 g (5,8 mmol, 2,1 eq.) de ácido m-cloroperbenzóico dissolvido em 6,0 ml de diclorometano foi adicionada em gotas ao longo de 0,5 hora a  $-20^\circ\text{C}$  ou  
 20 abaixo. Enquanto a temperatura foi mantida a  $-20^\circ\text{C}$  ou abaixo, a mistura foi agitada por 40 minutos. Após a temperatura do líquido ter alcançado  $20^\circ\text{C}$ , 6,0 g de uma solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio e 30 ml de água foram adicionados para ajustar a camada aquosa para pH 13,16. Com a  
 25 camada de diclorometano removida, a camada aquosa foi ainda lavada com 12 ml de diclorometano. Subseqüentemente, 30 ml de diclorometano fresco foi adicionado, e então 9,42 g de uma solução aquosa a 10% de acetato de amônio foi adicionado para ajustar o pH da camada aquosa para pH 10,44. A camada orgânica foi lavada com 12 ml de água, e então foi concentrada sob pressão reduzida a  $40^\circ\text{C}$  ou abaixo para obter

um concentrado. 20 ml de n-hexano foi adicionado para solidificar o concentrado, e então o sólido foi coletado por filtração, para obter 0,729 g de ( $\pm$ )-2-[(4-n-heptiloxi-3-metilpiridin-2-il)-metilsulfinil]-1H-benzimidazol como um pó amorfo verde cinzentado (HPLC: 97,4% de área, rendimento de 69,8%).

### TESTE DE ESTABILIDADE

Um teste para a estabilidade dos compostos de tioéter (daqui em diante, referidos a forma SH) e compostos de sulfóxido (daqui em diante, referidos a forma SO) em pH 2,0 foi realizado.

(Método) Cada das espécies produzidas nos Exemplos 1 a 3 e Exemplos de referência 6 a 8 (produtos de sulfinila dos Exemplos 1 a 3) foi mantida em uma solução ajustada para pH 2,0 com 0,5 ou 1,0 mmol/l de HCl (37°C) por um período de tempo pré-determinado. Subseqüentemente, a solução foi ajustada para pH 8 com trietilamina, e então uma análise por HPLC foi realizada para calcular a relação residual.

Os resultados são apresentados na Tabela 1 e Figura 1 em termos de estabilidade em uma solução de ácido clorídrico ácida (pH 2).

Tabela 1

#### Estabilidade contra ácido

n	Número de átomos de carbono de R	Relação residual em 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 existente	OMZ	100	0	0
	LAZ	100	0	0
	RAZ	100	0	0

OMZ: Omeprazol, LAZ: Lansoprazol, RAZ: Rabeprazol

Na tabela, OMZ indica omeprazol, LAZ indica lansoprazol, e RAZ indica rabeprazol. 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 estabilidade (relação residual) (%), enquanto o eixo horizontal representa tempo percorrido (minutos). Na figura 1, a marca em forma de diamante preta (azul escuro no diagrama original) indica o caso do composto do Exemplo 1; a marca em retângulo preta (vermelha no digrama original) indica o caso do composto do Exemplo 2; a marca em triângulo branca (amarelo no diagrama original) indica o caso do composto do Exemplo 3; a marca X cinza (azul no diagrama original) indica o caso do composto do Exemplo de Referência 6; a marca X preta (vermelho no diagrama original) indica o caso do composto do Exemplo de Referência 7; a marca em círculo preta (vermelha no diagrama original) indica o caso do composto do Exemplo de Referência 8; a barra vertical cinza (azul no diagrama original) indica o caso do omeprazol (OMZ); a marca grossa superior preta (azul escuro no diagrama original) indica o caso de lansoprazol (LAZ); e a marca grossa superior cinza (azul no diagrama original) indica o caso de rabeprazol (RAZ).

Dos resultados do presente teste, os compostos dos Exemplos 1, 2 e 3, os quais eram compostos SH, eram todos estáveis contra ácido, e todos tinham relações residuais de 100% após 30 minutos e 2 horas. Por outro lado, os compostos em 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 ácido, e todos tinham relações residuais de 0% após 30 minutos e 2 horas. Além disso, omeprazol, lansoprazol e rabeprazol, os quais são inibidores da bomba de próton amplamente usados no mundo atualmente, são todos compostos em forma SO, e os compostos foram instáveis contra ácido, e todos tinham relações residuais de 0% após 30 minutos

e 2 horas. Dos resultados acima, foi revelado que surpreendentemente, os compostos em forma SH da presente invenção eram estáveis contra ácido.

### EXEMPLO 1 TESTE FARMACOLÓGICO

#### 5 Teste de potência antibacteriana

Um teste foi conduzido para ver se existe uma diferença na atividade anti-*Helicobacter pilori* dependendo do número de átomos de carbono do grupo alquila linear para um substituinte na posição 4 do anel de piridina.

#### 10 (Método)

Para a bactéria *Helicobacter pilori*, uma cepa padrão ATCC 43504 foi usada para realizar testes in vitro em meio com Agar Columbia. Cada das espécies foi dissolvida em uma solução de DMSO a 1%, e as bactérias foram cultivadas a 37°C e pH 7,0 por 3 dias. No quarto dia, a concentração inibitória de crescimento mínima (MIC, µg/ml) foi determinada.

Os resultados são apresentados na Tabela 2 e Figura 2.

Tabela 2

Número de átomos de carbono e atividade anti-*Helicobacter pilori*

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

20

Na Figura 2, o eixo vertical representa o MIC (µg/ml),

enquanto o eixo horizontal representa o número de átomos de carbono do grupo alquila. A marca em círculo preta (azul escuro no diagrama original) na Figura 2 indica o caso da forma SH, e a marca em círculo cinza (vermelha no diagrama original) indica o caso da forma SO.

5                    Dos resultados do presente teste, como é óbvio da Tabela 2 e  
Figura 2, foi revelado que com relação aos compostos de forma SH, a  
atividade anti-HP se torna especificamente mais forte quando o número de  
átomos de carbono de uma cadeia linear está na faixa de 2 a 9, e  
particularmente na faixa de 4 a 8. Ainda, a atividade alcançou o máximo  
10 quando o número de átomos de carbono da cadeia linear era 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 ação anti-*Helicobacter pylori*  
foi atenuada, mas mesmo naquele caso, o MIC era 0,3 e 1,0 µg/ml,  
respectivamente, cujos valores eram respectivamente 1/10 e 1/3 quando  
15 comparados ao caso do número de átomos de carbono sendo 1. Por outro  
lado, a atividade anti-HP dos compostos de forma SO, os quais  
correspondiam aos Exemplos 1, 2 e 3 exibindo essa atividade anti-  
*Helicobacter pylori* máxima, era toda fraca, exibindo 3,0 µg/ml com relação ao  
número de átomos de carbono.

20                    Como tal, é a presente invenção a revelar pela primeira  
vez que a atividade anti-*Helicobacter pylori* amplamente flutua com  
o número de átomos de carbono do grupo alquila linear para um  
substituente na posição 4 do anel piridina, e também foi revelado que a  
flutuação é maximizada no caso onde o número de átomos de carbono  
da cadeia linear é 5,6, ou 7 e assim a flutuação não depende do número de  
25 átomos de carbono em uma maneira simples. O valor máximo é ainda  
cerca de 30 vezes o valor do caso onde o número de átomos de carbono  
é 1 ou 10. Além disso, poderia ser também confirmado que é obtido  
um resultado surpreendente que a atividade é mais forte em cerca

de 30 vezes, mesmo em comparação aos compostos de forma SO correspondentes.

### EXEMPLO 2 TESTE FARMACOLÓGICO

(Método)

5 Para as bactérias *Helicobacter pylori*, cepas padrões ATCC 43504, ATCC 43629 e ATCC 43570 foram usadas para realizar testes in vitro em meio com Agar Columbia. As bactérias foram cultivadas a 37°C e pH 7,0 por 3 dias. No quarto dia, a concentração inibitória de crescimento mínima (MIC, µg/ml) foi determinada. Cada das espécies foi dissolvida em uma  
10 solução de DMSO a 1%. Além disso, amoxicilina e calritormicina foram usadas como drogas de controle de substância antibacteriana. Ainda, 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  
15 comparação.

Os resultados são apresentados na Tabela 3 (atividade anti-*Helicobacter pylori* de derivados de tioéter (MIC: µg/ml)).

Tabela 3

Atividade anti-*Helicobacter pylori* de derivados de tioéter (MIC: µg/ml)).

	Cepa	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	Exemplo Comparativo 1	Exemplo Comparativo 2	Fármaco de controle AMPC	Fármaco de controle DAM
Cepa 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
Cepa clinicamente separada	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. Ainda, o composto do Exemplo Comparativo 1 é 2-[(4-isobutoxi-3-metilpiridin-2-il)metiltio]-1H-benzimidazol, e o composto do Exemplo Comparativo 2 é 2-[(4-isobutoxi-piridin-2-il)metiltio]-1H-benzimidazol.

Dos resultados do presente teste, foi reconhecido que os compostos dos Exemplos 1, 2 e 3 tinham uma forte atividade antibacteriana contra as cepas padrões respectivas e cepas clinicamente separadas das bactérias *Helicobacter pylori*. Também ficou claro que os compostos dos Exemplos tinham uma atividade de bactérias anti- *Helicobacter pylori* obviamente forte quando comparados com os Exemplos Comparativos, e mostraram uma atividade anti-bactérias *Helicobacter pylori* que é equivalente àquela do agente antibacteriano da amoxicilina e claritromicina.

### EXEMPLO 3 TESTE FARMACOLÓGICO

Um teste foi conduzido da potência antibacteriana dos compostos da presente invenção contra as cepas resistentes a claritromicina e cepas insensíveis a amoxicilina das bactérias *Helicobacter pylori*.

(Método)

Um teste foi conduzido sobre a potência antibacteriana dos compostos da presente invenção, usando cepas resistentes a claritromicina clinicamente separada e cepas insensíveis a amoxicilina das bactérias *Helicobacter pylori*. Para as cepas respectivas, testes in vitro foram realizados em meio com agar Columbia. Cada das espécies foi dissolvida em uma solução de DMSO a 1%. As bactérias foram cultivadas a 37°C e pH 7,0 por 3 dias, e no quarto dia, a concentração inibitória de crescimento mínima (MIC, µg/ml) foi determinada.

Os resultados são apresentados na Tabela 4 a seguir (Efeitos de derivados de tioéter sobre bactérias *Helicobacter pylori* resistentes (MIC: µg/ml)).

Tabela 4

Efeitos de derivados de tioéter sobre bactérias *Helicobacter pylori* resistentes  
(MIC: µg/ml)

	NO.	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	CAM	AMPC
Cepa de CAM-resistente	1	0,06	0,06	0,1	32	<0,015
	2	0,06	0,06	0,1	8	<0,015
	3	0,06	0,06	0,1	64	<0,015
	4	0,06	0,06	0,1	32	<0,015
Cepa insensível a AMO	1	0,06	0,06	0,12	0,06	0,25
	2	0,06	0,12	0,12	0,03	0,25
	3	0,06	0,12	0,12	0,06	0,25
	4	0,06	0,12	0,25	0,03	0,12

CAM: Claritromicina AMPC: Amoxicilina

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

Dos resultados mostrados acima, os compostos dos Exemplos 1, 2 e 3 exibiram forte atividade antibacteriana contra as cepas resistentes a claritromicina e as cepas insensíveis a amoxicilina. Já que amoxicilina e claritromicina são amplamente usadas atualmente como uma terapia para erradicação de bactérias *Helicobacter pylori*, e em particular, cepas resistentes a claritromicina estão aumentando, poderia ser visto que a presente invenção é também eficaz contra bactérias resistentes, e a utilidade clínica é também muito alta.

#### EXEMPLO 4 TESTE FARMACOLÓGICO

Um teste antibacteriano contra bactérias Gram-negativas e bactérias Gram-positivas foi conduzido com os compostos da presente invenção.

(Método)

Como para as bactérias Gram-negativas, *E. coli* (ATCC 10536, ATCC 25922), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 10031), *Proteus vulgaris* (ATCC 13315), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), e *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311) foram usadas, e como para as bactérias Gram-positivas, *Staphylococcus aureus*, MRSA (ATCC 33591), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Streptococcus pneumonia* (ATCC 6301), *Mycobacterium ranae*

(ATCC 110), e *Enterococcus faecalis* (VRE, ATCC 51575) forma usadas. As várias bactérias foram cultivadas a 37°C por 20 a 48 horas por métodos convencionais, e a concentração inibitória de crescimento mínimo (MIC, µg/ml) foi determinada. Cada das espécies foi dissolvida em uma solução de DMSO a 1%. Além disso, amoxicilina, claritromicina e gentamicina foram usadas como fármacos de controle de substância antibacteriana.

Os resultados são apresentados na Tabela 5 (Efeitos de derivados de tioéter sobre bactérias Gram-negativas e bactérias Gram-positivas (MIC, µg/ml)).

10 Tabela 5

Efeitos de derivados de tioéter sobre 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: Amoxicillina

CAM: Claritromicina

GEM: Gentamicina

Na tabela 5, AMPC indica amoxicilina, CAM indica claritromicina e GEm indica gentamicina.

Dos resultados desse teste, os compostos da presente invenção não foram todos reconhecidos por ter ação antibacteriana contra várias bactérias Gram-negativas e bactérias Gram-positivas. Por outro lado, amoxicilina, claritromicina e gentamicina exibiram uma forte ação antibacteriana contra várias bactérias Gram-negativas e bactérias Gram-positivas. Desse assunto, foi mostrado que os compostos da presente invenção não exerceram influência sobre bactérias intestinais.

#### EXEMPLO 5 TESTE FARMACOLÓGICO

Gerbos mongóis foram experimentalmente infectados com bactérias *Helicobacter pylori*, e a ação antiulcerosa e a ação erradicadora das bactérias *Helicobacter pylori* dos compostos da presente invenção foram testadas.

#### (Método)

Gerbis mongóis machos (30 a 40 g), cinco mamíferos em cada grupo, foram oralmente inoculados com bactérias *Helicobacter pylori* (ATCC 43504) em  $1.6 \times 10^7$  CFU/0,5 ml/rato, e procriados por 1 semana, e então fármaco foi administrado duas vezes ao dia por duas semanas. A seguir, os ratos foram procriados por três semanas, e então os ratos ficaram em jejum por 18 horas e submetidos a seção abdominal, seguida por autópsia. A severidade de úlcera gástrica, o número de bactérias *Helicobacter pylori* na mucosa gástrica, e a titragem de anticorpo foi medida.

Os resultados são apresentados na Tabela 6 (ação antiulcerosa e ação erradicadora de bactérias em ratos infectados por *Helicobacter pylori*).

Tabela 6

Ação antiulcerosa e ação erradicadora de bactérias em ratos infectados por *Helicobacter pylori*

	Número de úlceras reveladas	Taxa de erradicação (%)	Número de Bactérias (médio) (log CFU)	Titragem de anticorpo (média)
Grupo de controle (0.5% CMC)	5/5	0	5,6	0,43
Exemplo 1 30mg/kg	0/5	100	<3	0,05
Exemplo 1 10mg/kg	0/5	100	<3	0,07
Exemplo 2 30mg/kg	0/5	100	<3	0,17
Exemplo 3 30mg/kg	0/5	100	<3	0,22
Exemplo Comparativo 1 30mg/kg	5/5	0	6,3	0,49
Exemplo Comparativo 2 30mg/kg	5/5	0	5,9	0,55
Omeprazol (OMZ) 10 mg/kg	5/5	0	6,0	0,52
Claritromicina (CAM) 30mg/kg	4/5	20	5,2	0,35
Amoxicilina (AMPC) 10mg/kg	4/5	20	5,0	0,40
OMZ+CAM+AMPC	0/5	100	<3	0,08

Exemplo Comparativo 1:

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

Exemplo Comparativo 2:

2-[(4-isobutoxi-piridin-2-il)metiltio]-1H-benzimidazol

Na Tabela 6, o composto do Exemplo Comparativo 1 é 2-[(4-isobutoxi-3-metilpiridin-2-il)metiltio]-1H-benzimidazol, e o composto do Exemplo Comparativo 2 é 2-[(4-isobutoxi-piridin-2-il)metiltio]-1H-benzimidazol. Ainda, OMZ indica omeprazol, CAM indica claritromicina, e AMPC indica amoxicilina.

Como é óbvio dos resultados descritos acima, omeprazol, o qual é um inibidor de secreção de ácido gástrico, claritromicina e amoxicilina, as quais são agentes antibacterianos, e os compostos dos Exemplos Comparativos não são reconhecidos por ter uma ação antiulcerosa e uma ação erradicadora de bactérias no modelo infectado com *Helicobacter pylori* quando usado individualmente. Por outro lado, a combinação tripla (omeprazol, claritromicina e amoxicilina), a qual é um controle ativo, foi claramente reconhecida por ter uma ação antiulcerosa e uma ação

erradicadora de bactérias *Helicobacter pylori*. Disso, poderia ser visto que os compostos da presente invenção tem uma eficácia comparável a terapia de combinação tripla que é amplamente praticada clinicamente atualmente como uma terapia erradicadora de bactérias *Helicobacter pylori*, mesmo quando  
5 usado individualmente.

Dos resultados do presente experimento, os compostos da presente invenção exibiram uma ação antiulcerosa e uma ação erradicadora de bactérias *Helicobacter pylori* os quais eram similares àqueles do controle ativo, quando usado individualmente. Em particular, o composto do Exemplo  
10 1 inibiu a geração de úlcera mesmo em uma pequena quantidade de administração de 10 mg/kg, e exibiu uma forte ação erradicadora de bactérias *Helicobacter pylori*. Disso, foi fortemente indicado que o agente em questão é clinicamente muito útil como um agente erradicador de bactérias *Helicobacter pylori*.

#### 15 EXEMPLO 6 TESTE FARMACOLÓGICO

A ação inibitória de secreção de ácido gástrico dos compostos da presente invenção foi testada.

(Método)

Um grupo de cinco mamíferos de ratos SD machos (cerca de  
20 200 g) foram usados, e os medicamentos foram respectivamente dissolvidos em CMC a 0,5% e todos foram administrados aos duodeno respectivamente em 30 mg/kg. Os ratos ficaram em jejum durante a noite do dia anterior a administração da substância de teste ao ponto de administração, e ligação de piloro foi realizada. Após 4 horas, o estômago foi extraído sob anestesia com  
25 éter, e a quantidade de suco gástrico e acidez total foram medidas de acordo com os métodos padrões.

Os resultados são apresentados na Tabela 7 (ação inibitória de secreção de ácido gástrico de novos derivados de piridina (média %)).

Tabela 7

Ação inibitória de secreção de ácido gástrico de novos derivados de piridina (média %)

	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	Fármaco de controle
Quantidade de ácido gástrico	57	44	44	54
Acidez total	60	34	44	41
Quantidade de secreção de ácido gástrico	82	65	70	74

Fármaco de controle: cimetidina

O fármaco de controle na Tabela 7 é cimetidina.

5 Dos resultados acima, os compostos da presente invenção todos exibiram um efeito inibitório de secreção de ácido gástrico, e a potência era quase igual àquela de cimetidina.

Um resumo dos resultados do teste de estabilidade e exemplos de teste farmacológico descritos acima é apresentado na tabela 8 a seguir (Resumo).

Tabela 8

Resumo

n	Número de átomos de carbono de R	Estabilidade em ácido (relação residual em pH = 2: %)	Atividade anti-HP (MIC: µg/mL)	Erradicação de HP baseada em modelo infectado com gerbil mongol	
				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
Triplo	OME+AMPC+CAM	-	-	10+10+30	100

OMZ: Omeprazol, LAZ: Lansoprazol, RAZ: Rabeprazol  
AMPC: Amoxicilina, CAM: Claritromicina

Na tabela 8, OMZ indica omeprazol, LAZ indica lansoprazol, RAZ indica rabeprazol, AMPC indica amoxicilina, e CAM indica claritromicina.

Como discutido no acima, foi revelado que enquanto formas de SO (compostos em forma de sulfóxido) são muito instáveis em ácido, formas SH (compostos em forma de tioéter) são estáveis em ácido, e que quando o número de átomos de carbono de cadeia linear para R é 5, 6, ou 7, uma atividade especificamente muito forte anti-bactérias *Helicobacter pylori* é exibida. Além disso, esses três tipos de compostos exibiram uma ação erradicadora de bactérias *Helicobacter pylori* quando usados como um único agente, também em um modelo de infecção in vivo utilizando gerbil mongol. A potência da ação era igual a ou maior que a tripla combinação de omeprazol + amoxicilina + claritromicina, o que é amplamente praticado no mundo como uma terapia para erradicação de bactérias *Helicobacter pylori*. Além disso, foi confirmado que os compostos da presente invenção exibem uma atividade antibacteriana específica contra bactérias *Helicobacter pylori*, exibem uma ação antibacteriana mesmo contra as bactérias que são insensíveis ou resistentes a amoxicilina e claritromicina, e têm uma ação inibitória de secreção de ácido gástrico.

Exemplos de preparação usando o composto da presente invenção serão descritos no seguinte.

Exemplo de preparação 1: preparação de tablete

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

Uma preparação de tablete pesando 100 mg por tablete foi preparada na relação de mistura descrita acima, de acordo com o método de rotina.

Exemplo de preparação 2: preparação de grânulo

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

10 Uma preparação de grânulo pesando 1000 mg por porção foi preparada na relação de mistura descrita acima, de acordo com o método de rotina.

Exemplo de preparação 3: preparação de cápsula

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

20 Uma preparação de cápsula pesando 96,5 mg por cápsula foi preparada na relação de mistura descrita acima, de acordo com o método de rotina.

Exemplo de preparação 4: preparação injetável

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

Uma preparação injetável foi preparada na relação de mistura descrita acima, de acordo com o método de rotina.

Exemplo de preparação 5: preparação de xarope

	Composto 1	200 mg
	Sacarose purificada	6,0 g
	Paraidroxibenzoato de etila	5 mg
5	Paraidroxibenzoato de butila	5 mg
	Fragrância	quantidade adequada
	Matéria de coloração	quantidade adequada
	Água purificada	quantidade adequada

10 Uma preparação de xarope foi preparada na relação de mistura descrita acima, de acordo com o método de rotina.

Exemplo de preparação 6: preparação de tablete

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

20 Uma preparação de tablete pesando 120 mg por tablete foi preparada na relação de mistura acima descrita, de acordo com um método de rotina.

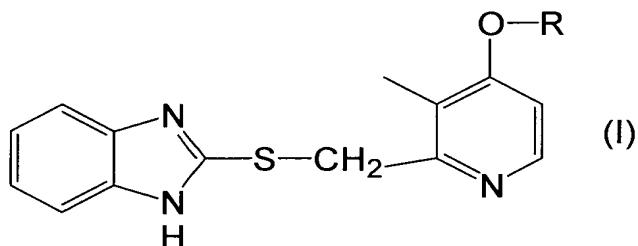
APLICABILIDADE INDUSTRIAL

25 A presente invenção é para fornecer um composto o qual é estável contra ácido, tem uma ação antibacteriana contra bactérias *Helicobacter pylori*, exibe uma ação antibacteriana suficiente quando usado como um único agente, não afeta bactérias intestinais, tem uma ação antibacteriana mesmo sobre agentes resistentes a bacteriais a antibacterianos, e tem uma ação inibitória de secreção de ácido gástrico, e uma composição farmacêutica fazendo uso do composto, e a invenção é útil para a indústria farmacêutica e semelhante, enquanto tendo uma aplicabilidade industrial.

## REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de piridina ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula (I):

[Fórmula química 5]



5 em que R representa um grupo alquila tendo 4 a 8 átomos de carbono.

2. Derivado de piridina ou o sal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R na fórmula (I) é um grupo alquila linear tendo 5 a 7 átomos de carbono.

10 3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o derivado de piridina como definido na reivindicação 1 ou 2 ou um sal farmacologicamente aceitável, e um veículo farmacologicamente aceitável.

15 4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que é intencionada para prevenção ou tratamento de uma doença que envolve bactérias *Helicobacter pylori* e/ou uma secreção de ácido gástrico.

20 5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que a doença é gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia não ulcerosa, linfoma de MALT gástrico, pólipos hiperplásticos gástricos, câncer do sistema digestivo ou pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, uma doença do intestino inflamatória causada por *Helicobacter pylori*, ou um câncer gástrico após ressecção endoscópica de câncer gástrico precoce.

25 6. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das

reivindicações 3 a 5, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um outro inibidor de secreção de ácido gástrico e/ou um agente antibacteriano como um ingrediente ativo.

5 7. Uso do derivado de piridina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que é para produção de uma preparação para prevenir ou tratar uma doença envolvendo bactérias *Helicobacter pylori* e/ou uma doença envolvendo secreção de ácido gástrico.

10 8. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a doença é gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia não ulcerosa, linfoma de MALT gástrico, pólipos hiperplásticos gástricos, câncer do sistema digestivo ou pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, uma doença do intestino inflamatória causada por *Helicobacter pylori*, ou um câncer gástrico após  
15 ressecção endoscópica de câncer gástrico precoce.

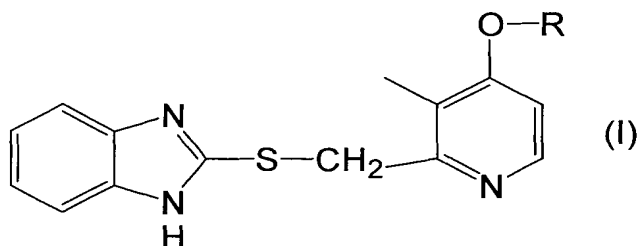
9. Método para prevenir ou tratar uma doença envolvendo bactérias *Helicobacter pylori* e/ou uma doença envolvendo secreção de ácido gástrico, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz do derivado de piridina como definido na reivindicação 1  
20 ou 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um paciente tendo uma doença envolvendo bactérias *Helicobacter pylori* e/ou uma doença envolvendo secreção de ácido gástrico, ou tendo um risco de contrair a doença.

25 10. Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a doença é gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, síndrome de dispepsia não ulcerosa, linfoma de MALT gástrico, pólipos hiperplásticos gástricos, câncer do sistema digestivo ou pancreatite resultante da hipergastrinemia causada por *Helicobacter pylori*, uma doença do intestino inflamatória causada por *Helicobacter pylori*, ou um câncer gástrico após

ressecção endoscópica de câncer gástrico precoce.

11. Método para produzir um derivado de piridina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo representado pela fórmula (I):

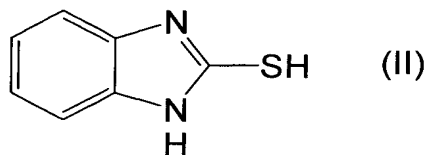
[Fórmula química 8]



5 em que R representa um grupo alquila linear tendo 4 a 8 átomos de carbono,

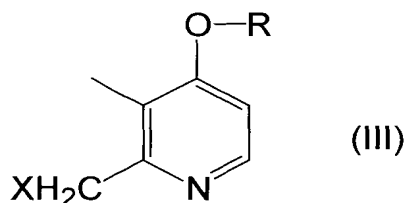
caracterizado pelo fato de compreender reagir o composto representado pela fórmula (II):

[Fórmula química 6]



10

[Fórmula química 7]



em que R representa um grupo alquila linear tendo 4 a 8 átomos de carbono; e X representa um átomo de halogênio.

FIG.1

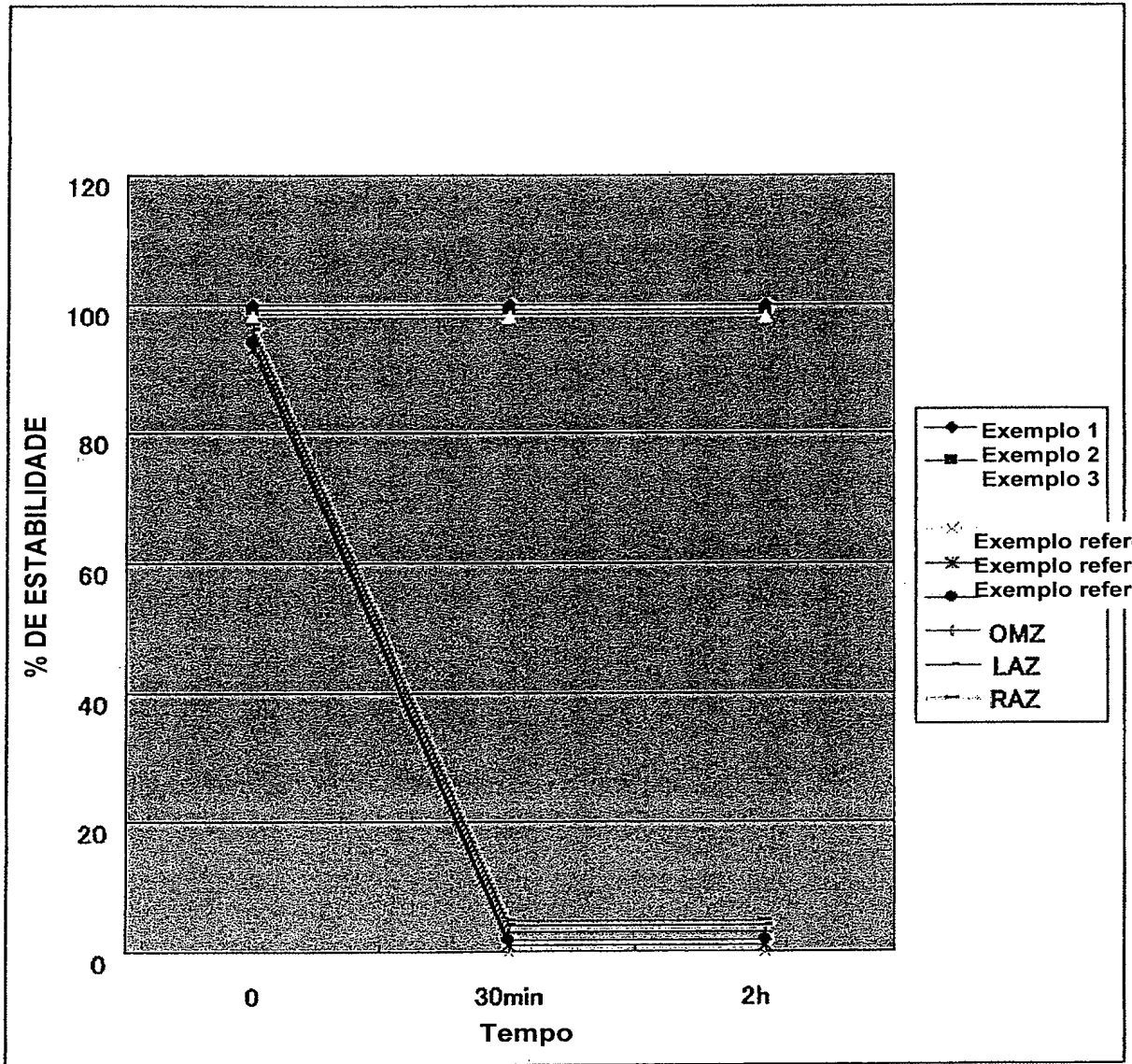
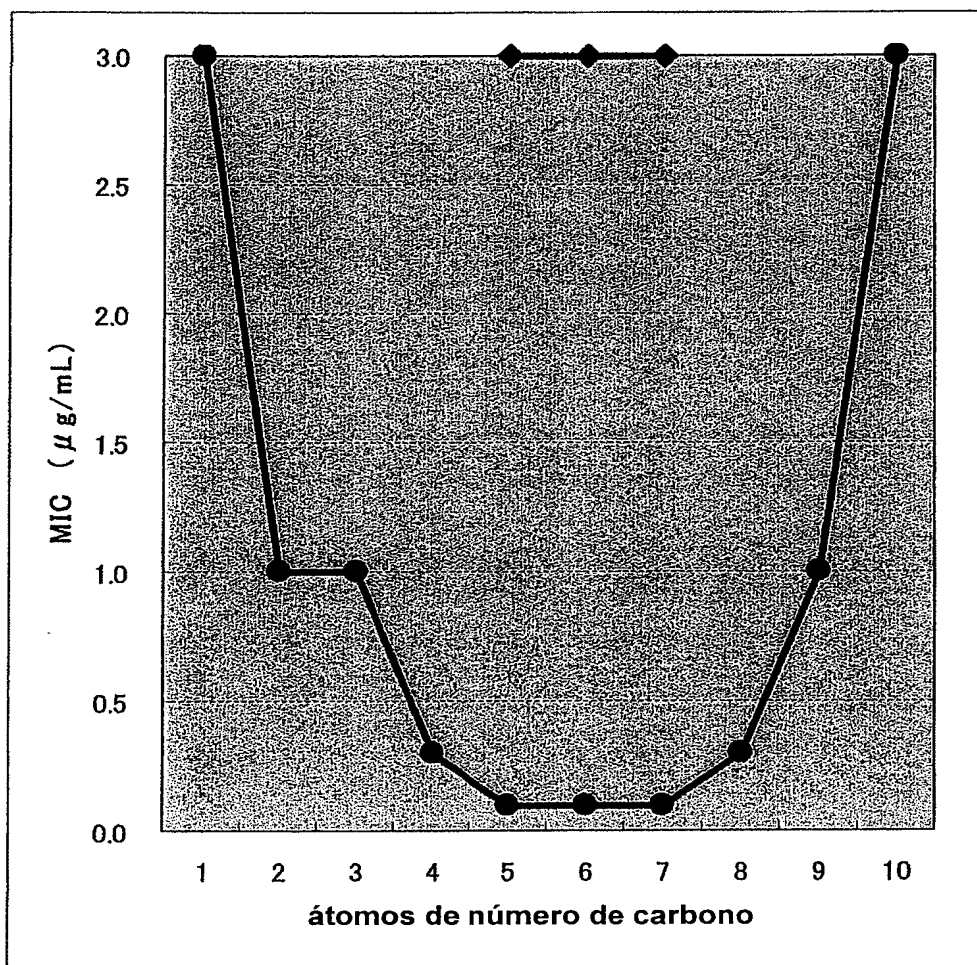


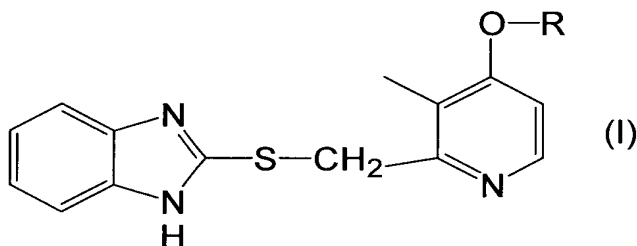
FIG.2



RESUMO

“DERIVADO DE PIRIDINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO MESMO, MÉTODOS PARA PREVENIR OU TRATAR UMA DOENÇA, E PARA PRODUZIR UM DERIVADO DE PIRIDINA”

5                   É descrito um composto o qual é estável em um ácido, tem um efeito antibacteriano contra bactérias *Helicobacter pylori*, pode exercer um nível satisfatório de um efeito antibacteriano quando usado individualmente, não afeta uma bactéria entérica, tem um efeito antibacteriano contra bactérias resistentes a um agente antibacteriano, e tem um efeito inibitório sobre  
10 secreção de ácido gástrico; e uma composição farmacêutica compreendendo o composto. Especificamente são revelados: um composto representado pela fórmula geral (I) ou um sal do mesmo; e uma composição farmacêutica compreendendo o composto ou o sal do mesmo:



15                   em que R representa um grupo alquila tendo 4 a 8 átomos de carbono, preferivelmente 5 a 7 átomos de carbono.