



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

**PCT**

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

**05-97869**

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

METODO PARA PREPARAR SALES DE ADICION DE ACIDOS DE COMPUESTOS

POLIACIDOS BASICOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/A96; A61P 1/00

A61P3/06; A61P9/00, A61P9/10

71. SOLICITANTE

KOWA CO., LTD.

A61P13/12

DOMICILIO

Nagoya-shi, Aichi, Japon.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C.,

27/09/2005

SS



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**PETITORIO**

1

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO  
Indicación: 1605/7069 00000000 Folios: 196  
Fecha (PDI): 2005-09-27 17:44:24  
Trámite: 411 PCT-PATENT 3/9 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2003 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT**

**ENTRADA EN FASE NACIONAL 28-09-05**

**SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.  
☐ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.  
☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE  
(71)**

Nombre: KOWA CO., LTD.  
sociedad constituida y existente bajo las  
leyes de Japón.

Dirección: 6-28, Nishiki 3-chome, naka-Ku,  
Nagoya-shi, Aichi 460-8625  
Japón

Domicilio: Nagoya-shi, Aichi 460-8625  
Japón

**IDENTIFICACIÓN**

C.C. ☐ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐  
Cual ☐  
Número

3

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

Nombre: EMILIO FERRERO  
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35  
Teléfono: 347 38 11  
Fax: 211 86 50  
E-mail: [clientes@camvp.com](mailto:clientes@camvp.com)  
Domicilio: Bogotá, Colombia.

**IDENTIFICACIÓN**

C.C. ☒ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐  
Cual ☐  
Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)  
(72)**

1. Kimiyuki SHIBUYA  
729-1-403, Oaza Mamlarai,  
Tokorozawa-shi, Saitama 359-1142,  
Japón.  
3. Takayuki MATSUDA  
2-23-42-207, Noguchicho,  
Higashimurayama-shi, Tokio 189-0022,  
Japón

2. Tadaaki OHGIYA  
2-23-38-408, Miyamoto-cho,  
Tokorozawa-shi, Saitama 359-1143,  
Japón.

5

**PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/JP2004/002375

Fecha: 27 de febrero de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/076441 A1

Fecha: 10 de septiembre de 2004

6

**Título (54)**

**METODO PARA PREPARAR SALES DE ADICION DE ACIDOS DE COMPUESTOS  
POLIACIDOS BASICOS**

7

**Clasificación Internacional (51)** C07D 401/12 A61K31/496; A61P1/00  
A61P3/06; A61P9/00; A61P9/10; A61P13/12

8

**Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JP

(32) Fecha

28 de febrero de 2003

(31) Número de Solicitud

2003-052700

9

**Comprobante de pago No.:** 05-72.309

**Fecha:** Septiembre 19 de 2005

10

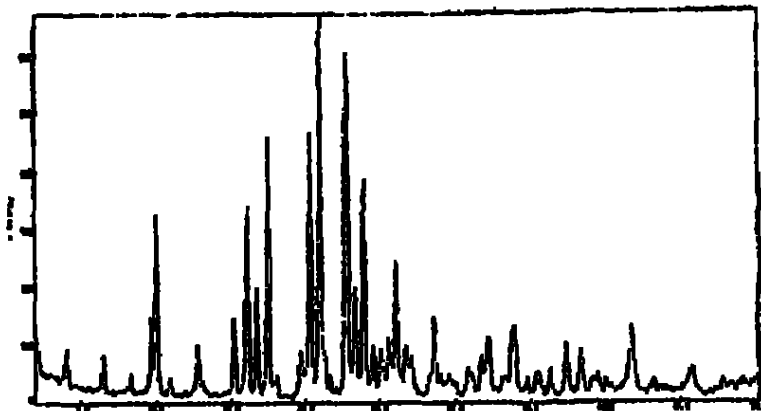
## Anex s:

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

## FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2004/076441 A1**

Descripción:

Páginas 54 en el idioma original

Páginas 44 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s) 24

2. ☐ **Forma PCT/RO/101. PCT Request**
3. ☐ **Forma PCT/RO/106. Invitation to Correct Defects.**
4. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
5. ☐ **Forma PCT/ISA/220. Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional, O De La Declaración.**
6. ☐ **Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.**
7. ☐ **Forma PCT/IB/304. Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document.**
8. ☐ **Forma PCT/IB/306. Notification Of The Recoding Of A Change.**
- Descripción De Modificación:
- \_\_\_\_\_
9. ☐ **Forma PCT/IB/308. Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices.**
10. ☐ **Forma PCT/IB/332. Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election.**
11. ☐ **FORMA PCT/IB/345. Communication In cases for which no other form is applicable.**
- \_\_\_\_\_
12. ☐ **Forma PCT/IPEA/401. PCT Demand**
13. ☐ **Forma PCT/IPEA/402. Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority.**
14. ☐ **Forma PCT/IPEA/408. Written Opinion.**
15. ☐ **Forma PCT/IPEA/416. Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.**
16. ☒ **Forma PCT/IPEA/409. Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
17. ☐ **Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
18. ☐ **Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
19. ☒ **Extracto de publicación.**

**REPRESENTACION Y PODER**

**REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY**

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

**KOWA CO., LTD.**

domiciliado (s) en/of 8-28, Nishiki 3-chome, Naka-ku,  
Nagoya-shi, Aichi 460-8625 Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de  
**CAVELIER ABOGADOS**  
WFODE01-179 (MINUTA 121.1.2.5)

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate representative ceases, the representation can be exercised by the principal, the first or second alternate, as the case may be, and the mere fact or its execution will not terminate the exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power-of Attorney in favor of the above-named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility

patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de estos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 26th day of July, 2005

en/in Tokyo, Japan

por/by Yoshihiro MIWA, President

Firma/Signature



6

**CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)**

A los \_\_\_\_\_ días del mes \_\_\_\_\_  
de \_\_\_\_\_  
ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado  
de 200 \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_  
compareció(eron) personalmente \_\_\_\_\_

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)  
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y  
quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL ---

**CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)**

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de  
**Yoshihiro MIWA**  
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el  
cargo de \_\_\_\_\_  
**Presidente**

de la compañía \_\_\_\_\_  
**Kowa Co., Ltd.**  
sociedad que actualmente existe y está organizada de  
acuerdo a las leyes de \_\_\_\_\_  
**Japon**  
que la dirección de dicha compañía es  
**6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi,**  
**Aichi 460-8625, Japon**

y que el signatario tiene facultad para otorgar este  
documento.  
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado  
los documentos respectivos y de todo ello da fe.  
Dado y firmado en \_\_\_\_\_  
Ciudad \_\_\_\_\_  
País \_\_\_\_\_  
Hoy \_\_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_ de 200 \_\_\_\_\_

**NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_  
200 \_\_\_\_\_ before me, a Notary Public or Attesting Official of \_\_\_\_\_  
personally appeared \_\_\_\_\_

to me known, and known to me to be the person(s) who executed  
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to  
execute it.

**NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)**

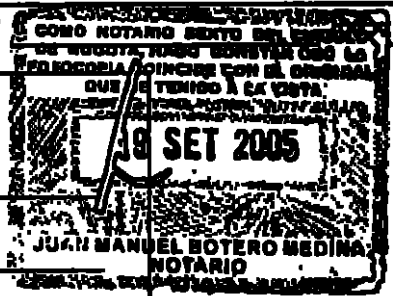
The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of  
**Yoshihiro MIWA**  
is authentic, that the signatory currently acts in the position of \_\_\_\_\_  
**President**

of the company \_\_\_\_\_  
**KOWA CO., LTD.**  
a company currently existing and organized under the laws of \_\_\_\_\_  
**Japan**  
that the address is  
**6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi**  
**460-8625 Japan**

and that the signatory has the power to grant this document.  
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon  
examination of the corresponding documents.  
Given and signed in \_\_\_\_\_  
City \_\_\_\_\_  
Country \_\_\_\_\_  
This \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_

**APOSTILLE**  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

|                                     |                     |
|-------------------------------------|---------------------|
| 1. Country: _____                   |                     |
| 2. This public document             |                     |
| 3. has been signed by: _____        |                     |
| 4. acting in the capacity of: _____ |                     |
| 5. bears the seal/stamp of: _____   |                     |
| 6. Certified                        |                     |
| 7. at: _____                        | 8. the _____        |
| 9. by _____                         |                     |
| 10. No. _____                       |                     |
| 11. Seal/stamp _____                | 12. Signature _____ |

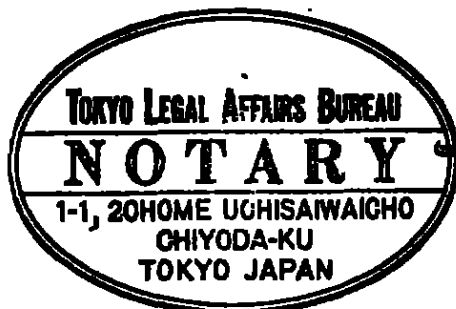
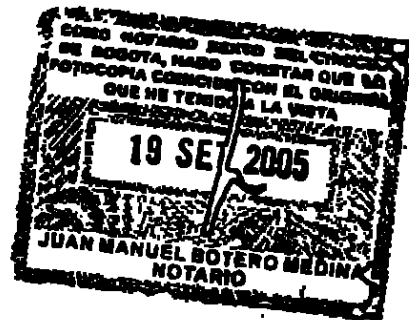


7  
Registration No. 1166

## NOTARIAL CERTIFICATE

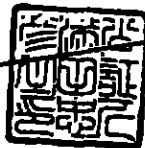
I, undersigned Notary, do hereby certify that Hirokuni TAMACHI, an agent of Yoshihiro MIWA, President of KOWA CO., LTD., manufacture and distribution of drugs being legally constituted and existing in accordance with the Laws of Japan and located at 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625 Japan, who has been authorized to sign the attached document, has stated in my very presence that said Yoshihiro MIWA acknowledged himself to have signed the attached document and that his signature is true and genuine. ✓

Dated: on this 28<sup>th</sup> day of July, 2005, Tokyo



*Tadahiko Mitsuda*  
TADAHIKO MITSUDA  
NOTARY

囑託人興和株式会社代表取締役三輪芳弘の代理人田町 邦は、本公証人に対し、囑託人が別添文 に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成17年 7 月 28 日、本公証人役場において  
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 霞ヶ関公証役場  
東京法務局所属

公 証 人  
Notary

満 田 忠 房  
TADAHIKO MITSUDA



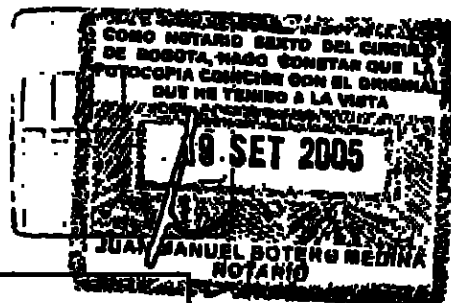
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、  
真実のものであることを証明する。

平成17年 7 月 28 日

東京法務局長

戸 田 信 久



APOSTILLE  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN  
This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA  
Certified
5. at Tokyo
6. JUL 28 2005
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 05- NO 001945
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

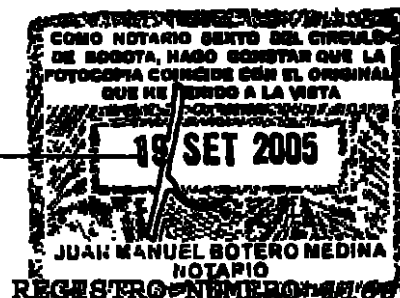
For the Minister for Foreign Affairs

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 09.15/05a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución N. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual KOWA CO., LTD. domiciliado en 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 N. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 26 de Julio de 2005 en Tokio, Japón por Yoshihiro MIWA, Presidente.

Firma Firma Ilegible



# CERTIFICADO NOTARIAL

Yo, el suscrito Notario, por el presente certifico que Hir kuni TOMACHI, agente de Yoshihiro MIWA, Presidente de KOWA CO., LTD., fabricación y distribución de medicamentos, compañía legalmente constituida y existente en concordancia con las leyes del Japón y ubicada en 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625, Japón, quién está autorizado para firmar el adjunto documento, ha declarado en presencia mía que dicho Yoshihiro MIWA reconoció el mismo haber firmado el adjunto documento y que su firma en el mismo es verdadera y auténtica.

Expedido: hoy 28 de Julio de 2005

Oficina de Asuntos Legales de Tokio  
NOTARIO

1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO  
TOKIO, JAPÓN

Firma ilegible  
TADAHIKO MITSUDA  
NOTARIO

(Anexo)

Texto en Japonés

## APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: JAPÓN

Esté documento público

2. ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA

3. actuando en calidad de Notario del Oficina de Asuntos  
Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA

### Certificado

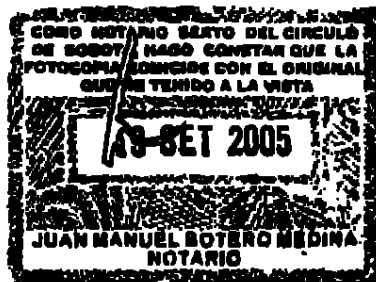
5. en Tokio

6. JUL 28 2005

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 05- No. 001945

9. Sello/estampilla 10. Firma:



Firma Ilegible

Kazutoyo OYABE  
Por el Ministro de Relaciones Exteriores

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-7085/WPCL002G/COLO 14890-841-001-9

*Diego F. Vargas*  
**DIEGO F. VARGAS Z.**  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL  
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999  
MINISTERIO DE JUSTICIA

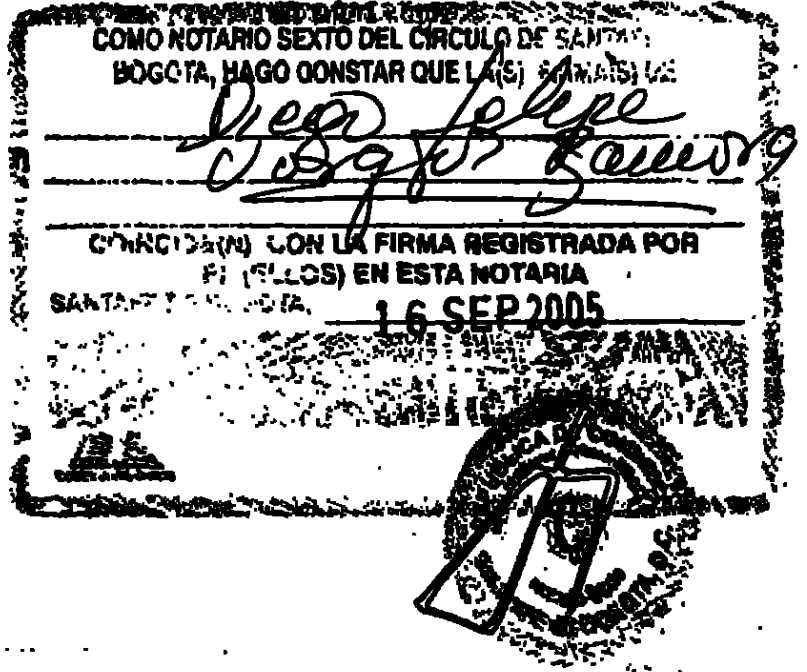
MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

160090  
Diego Vargas  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 SEP 16 P 1339

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



## CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1.

2.

3.

domiciliado(s) en

1.

2.

3.

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)

la invención: Método para preparar sales de Adición  
de Compuestos Poliacídicos Básicos.declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(amos), sin  
limitación, a favor de la sociedadKowa Co., Ltd

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Japondomiciliada en 6-29, Nishiki 3-chome,Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625 Japantodos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Japon  
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente  
de invención correspondiente en la República de Colombia.

## ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Kimiyuki SHIBUYA

2. Tadaaki OHGIYA

3. Takayuki MATSUDA

of

1. 729-1-403, Oaza Kamimachi, Tokorozawa-shi,  
Saitama 359-1142 Japan2. 2-23-36-408, Miyamoto-cho, Tokorozawa-shi,  
Saitama 359-1143 Japan3. 2-23-42-207, Noguchicho, Higashimurayama-shi  
Tokyo 189-0022 Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

Method for Preparing Acid Addition Salts  
of Polyacidic Basic Compoundsstate as well, that assign, without reservations or limitations in favour  
ofKOWA CO., LTD.a corporation constituted and existing in conformity with the laws of  
Japandomiciled in 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku,  
Nagoya-shi, Aichi 460-8625 Japanall rights inherent to said invention and that the above mentioned  
company hereby is enabled to apply, in its name, for the  
corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

26th day of July 2005

en/in Tokyo, Japan

Firma/Signature

Kimiyuki Shibuya

1. Kimiyuki SHIBUYA

Takayuki Matsuda

3. Takayuki MATSUDA

Tadaaki Ohgiya

2. Tadaaki OHGIYA

**CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)**

A los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_  
de 200 \_\_\_\_ Ante mí, Notario Público de \_\_\_\_\_

compareció(eron) personalmente \_\_\_\_\_

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)  
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)  
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

SIGNATURE/SEAL \_\_\_\_\_ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC \_\_\_\_\_ SIGNATURE/SEAL \_\_\_\_\_

**CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)**

A los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_  
de 200 \_\_\_\_ Ante mí, Notario Público de \_\_\_\_\_

compareció(eron) personalmente \_\_\_\_\_

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)  
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)  
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

SIGNATURE/SEAL \_\_\_\_\_ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC \_\_\_\_\_ SIGNATURE/SEAL \_\_\_\_\_

**NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_  
200 \_\_\_\_ before me, a Notary Public of \_\_\_\_\_

personally appeared \_\_\_\_\_

to me known, and known to me to be the person(s) who executed  
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to  
execute it.

**NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_  
200 \_\_\_\_ before me, a Notary Public of \_\_\_\_\_

personally appeared \_\_\_\_\_

to me known, and known to me to be the person(s) who executed  
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to  
execute it.

**APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: \_\_\_\_\_  
This public document
2. has been signed by: \_\_\_\_\_
3. acting in the capacity of: \_\_\_\_\_
4. bears the seal/stamp of: \_\_\_\_\_

**Certified**

5. at: \_\_\_\_\_
6. the \_\_\_\_\_
7. by \_\_\_\_\_
8. No. \_\_\_\_\_
9. Seal/stamp \_\_\_\_\_
10. Signature \_\_\_\_\_

Registration No. 1165, 2005

NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned Notary, do hereby certify that Hirokuni TAMACHI, an agent of Kimiyuki SHIBUYA, Tadaaki OHGIYA and Takayuki MATSUDA, who have been authorized to sign the attached document, has stated in my very presence that said Kimiyuki SHIBUYA, Tadaaki OHGIYA and Takayuki MATSUDA acknowledged themselves to have signed to the attached document, and that their signatures are true and genuine.

Dated: on this 28<sup>th</sup> day of July, 2005

*Tadahiko Mitsuda*  
TADAHIKO MITSUDA  
NOTARY

認 証

囑託人渋谷公幸、藤谷忠明及び松田隆行の代理人田町泰邦は、本公証人に対し、囑託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成17年 7 月 28 日、本公証人役場において  
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 霞ヶ関公証役場  
東京法務局所属

公 証 人  
Notary

藤 田 忠 明  
TADAHIKO MITSUDA



証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、  
真実のものであることを証明する。

平成17年 7 月 28 日

東京法務局長

戸 田 信 久



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN  
This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA

Certified

5. at Tokyo
6. JUL 28 2005
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 05- NO 001944
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs

15

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 04.08/05 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

---

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español mediante el cual

Kimiyuki SHIBUYA

Tadaaki OHGIYA

Takayuki MATSUDA

de

- 1) 729-1-403, Oaza Kamimachi, Tokorozawa-shi, Saitama 359-1142
  - 2) 2-23-36-408 Miyamoto-cho, Tokorozawa-shi, Saitama 359-1143
  - 3) 2-23-42-207, Noguchicho, Higashimurayama-shi, Tokio 189-0022
- Japón

inventores de la invención "Método para preparar sales de adición de compuestos poliácidos básicos", ceden dicha invención a KOWA C., LTD., sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón, domiciliada en 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625, Japón.

Dado y firmado el 26 de julio de 2005  
en Tokio, Japón

Firma

(Firma ilegible)

1) Kimiyuki SHIBUYA

(Firma ilegible)

3) Takayuki MATSUDA

(Firma ilegible)

2) Tadaaki OHGIYA

---

Registro No. 1165, 2005

**CERTIFICADO NOTARIAL**

Yo, el suscrito Notario, por el presente certifico que el Sr. Hirokuni TAMACHI, un agente de Kimiyuki SHIBUYA, Tadaaki OHGIYA y Takayuki MATSUDA, quienes están autorizados para formar el documento anexo, ha declarado en mi presencia que dichos Kimiyuki SHIBUYA, Tadaaki OHGIYA y Takayuki MATSUDA reconocieron haber firmado el documento anexo y que sus firmas son genuinas.  
Tokio, Japón, 31 de marzo de 2004

Dado: hoy 28 de juli de 2005

(Firma ilegible)

TADAHIKO MITSUDA

NOTARIO

(Sello)

Oficina de Asuntos Jurídicos de Tokio, NOTARIA, 1-1  
UCHISAIWAICHO, CHIYODA-KU, Tokio, Japón.

#### APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: JAPÓN

Este documento público:

2. ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA

3. Actuando en su capacidad de Notario de la Oficina de Asuntos  
Jurídicos de Tokio

4. Lleva el sello/timbre de TADAHIKO MITSUDA

#### CERTIFICADO

5. En Tokio

6. el 28 de julio de 2005

7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 05 - No. 001944 ✓

9. Sello/timbre:

10. Firma

(Firma ilegible)

Kazutoyo OYABE

Por el Ministro de Relaciones  
Exteriores

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES, JAPÓN

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta  
oficina para su confrontación.

COLO 14890-841-001-9

WPCL 002H - ID 71

AGO 05/05

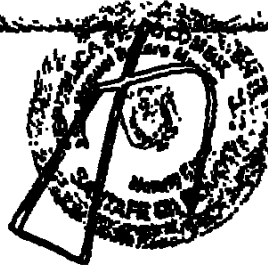
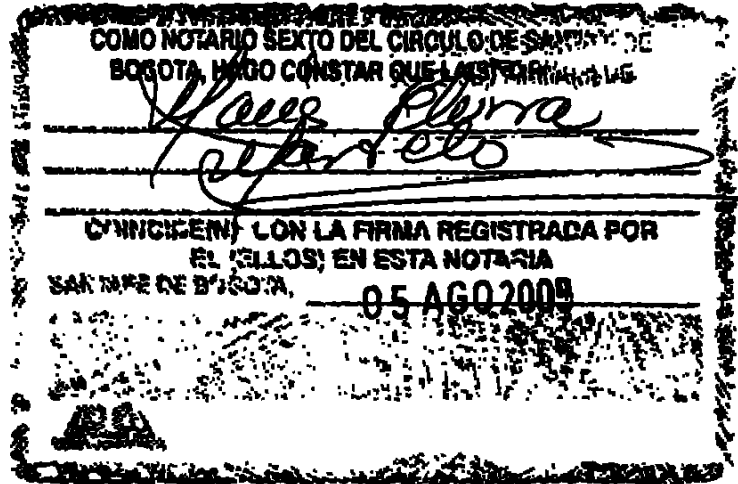
*Maria E. Martel*  
TRADUCCION No. 04.08.05  
MARIA ELVIRA MARTELO  
Traductora e interprete Oficial  
Inglés - Español - Inglés  
Res. No. 2879 Min. Justicia

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

143020  
Plan y Raito  
CITA PARA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DE RESOLUCION  
LAS FORTI ORES VINCULADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 AUG -5 P 2:17  
Los  
REF DE LEGALIZACIONES  
SACIATE DE BOGOTA D.C.



(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 9 月 10 日 (10.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/076441 A1

(51) 国際特許分類: C07D 401/12, 413/12, 417/12, A61K  
31/496, A61P 1/00, 3/06, 9/00, 9/10, 13/12, 35/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/002375

(22) 国際出願日: 2004 年 2 月 27 日 (27.02.2004)

(23) 国際出願の言語: 日本語

(24) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-052700 2003 年 2 月 28 日 (28.02.2003) JP

(71) 出願人 (米國を除く全ての指定国について) 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4608623 愛知県名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 号 Aichi (JP).

(72) 発明者: および

(73) 発明者/出願人 (米國についてのみ) 廣谷 公伸 (SHIBUYA, Kintyuki) [JP/JP]; 〒3591142 埼玉県所沢市大字上新井 7 2 9 - 1 - 4 0 3 Saitama (JP). 廣谷 忠明 (OHGIYA, Tadamaki) [JP/JP]; 〒3591143 埼玉県所沢市宮本町 2 - 2 3 - 3 6 - 4 0 8 Saitama (JP). 松

田 隆行 (MATSUDA, Takayuki) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2 - 2 3 - 4 2 - 2 0 7 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).

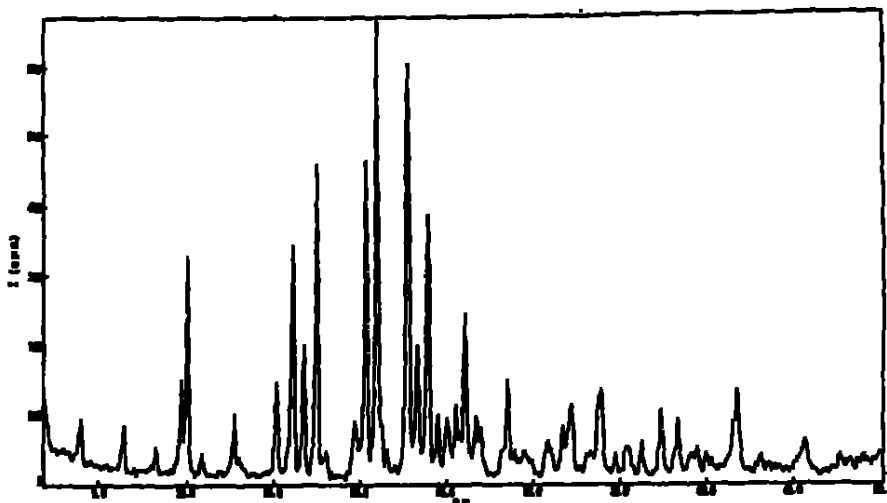
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,

(続項有)

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING ACID ADDUCT SALT OF POLYACIDIC BASE COMPOUND

(54) 発明の名称: 多酸性塩基化合物の酸付加塩の製造方法



(57) Abstract: A process for producing an acid adduct salt of polyacidic base compound or a water adduct thereof characterized in that a polyacidic base compound having a moiety of basicity stronger than that of pyridine is reacted with an acid salt of pyridine. This process enables easy appropriate changing of the acid addition quantity of the acid adduct salt of polyacidic base compound to a quantity suitable for the polyacidic base compound.

(57) 要約: 本発明は、ピリジンより強い塩基性部位を有する多酸性塩基化合物とピリジンの酸塩とを反応させることを特徴とする多酸性塩基化合物の酸付加塩又はその水付加物の製造方法に関する。本発明により、多酸性塩基化合物酸付加塩の酸の付加量を、その多酸性塩基化合物に適合した数に簡単に適宜変更される。

WO 2004/076441 A1

Ref: 3  
Intro: 4

WO 2004/076441 A1



KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

**DESCRIPTION**

Metodo para preparar sales ácidas de compuestos poliacídicos básicos

**METHOD FOR PREPARING ACID ADDITION SALTS  
OF POLYACIDIC BASIC COMPOUNDS**

5

**Technical Field**

This invention relates to a method for preparing an acid addition salt of a polyacidic basic compound or a water adduct of the acid addition salt, which makes it possible to readily add a desired number of moles of an acid to the polyacidic basic compound.

**Background Art**

Pharmaceutical compositions are well known to have significant differences in solubility, oral absorption, drug activity, stability and the like depending on the kind and crystallized type of their salts, even when they are made of the same ingredient in free form. For the development of a pharmaceutical composition, it is therefore extremely important to select an ingredient enabling itself to fulfill the most preferred conditions, based on the results obtained by making comprehensive analysis on the material's characteristics, such as chemical stability, bioavailability and physical stability (the degree of crystallinity and the degree of hydration),

effects on pharmaceutical properties (hardness, disintegration property and elution property) and effects on pharmaceutical capabilities (formability, anticaking property and capacity).

5 Piperazine derivatives, which are categorized into polyacidic basic compounds and represented typically by 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide, are useful as inhibitors against the enzyme (acyl coenzyme A  
10 cholesterol acyltransferase, ACAT) that catalyzes the synthesis of cholesterol into a cholesterol ester (WO 98/54153 Pamphlet).

Inhibition of ACAT is thought to prevent cholesterol absorption through the intestinal tract, and  
15 also to suppress the secretion of very-low-density lipoprotein into blood at the liver, leading to a reduction in blood cholesterol. Further, inhibition of ACAT suppresses the foaming of macrophages in artery walls, so atherosclerosis lesions are expected to shrink  
20 per se. ACAT inhibitors are, therefore, expected to be applicable for the treatment and prevention of various diseases such as hyperlipidemia, arteriosclerosis, cervical and cerebral arteriosclerosis, cerebrovascular accidents, ischemic heart diseases, coronary sclerosis,  
25 nephrosclerosis, arteriosclerotic nephrosclerosis,

arteriolosclerotic nephrosclerosis, malignant  
nephrosclerosis, ischemic bowel diseases, acute  
mesenteric vaso-occlusion, chronic intestinal angina,  
ischemic colitis, aortic cancer, and arteriosclerosis  
obliterans (ASO), and numerous researches and  
5 developments are now under way.

Among the above-described piperazine derivatives  
useful as ACAT inhibitors, 2-[4-[2-(benzimidazol-2-  
ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-  
10 methyl-3-pyridyl]acetamide, for example, has a problem  
such that it crystallizes in the form of the free base,  
but its oral absorption is little well because its  
crystals are not uniform and its physical stability and  
water solubility are too low.

15 Solutions to the aforementioned problems have been  
attempted mainly by adding an acid to such polyacidic  
basic compounds to improve their oral absorption or the  
like and using them as acid addition salts. For example,  
2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-  
20 [2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide can be  
substantially improved in water solubility and oral  
absorption by converting it into the tetrahydrochloride  
2-water adduct with an excess amount of hydrochloric acid.

Nonetheless, it has been pointed out that the  
25 number of moles of the added acid affects the physical

properties of the resulting acid addition salt of the polyacidic basic compound, and that the tetrahydrochloride 2-water adduct cannot avoid a low degree of crystallinity in its powder X-ray diffraction analysis; it is susceptible to dehydration and dehydrochlorination in a differential scanning thermal analysis; and it is also recognized as having high hygroscopicity in a hygroscopicity test. A further problem is also presumed in that tableting machines and aluminum sheets may undergo metal corrosion due to the residual of the acid used in excess and the strong acidity of the tetrahydrochloride. This raises concern about effects of the metal corrosion on the formulation of a pharmaceutical preparation and also on the stability of the pharmaceutical preparation. It is necessary to fully control factors such as drying temperature, vacuum (reduced pressured) level and drying degree upon preparation. Yet it is difficult to efficiently and stably supply such acid addition salts as active ingredients for pharmaceutical compositions while always providing them with uniform physical properties.

For the resolution of the above-described problems, it may be contemplated to prepare an acid addition salt with the number of moles of the acid to be added being controlled. However, there is still a problem in that

when hydrochloric acid or the like is used as an acid, it is difficult to accurately measure the amount of the acid in a mole number desired to be added to 1 mole of a polyacidic basic compound, thereby becoming too hard to easily prepare the acid addition salt of the polyacidic basic compound, said salt containing the added acid in a desired number of moles, or a water adduct of the acid addition salt.

Accordingly, there has since been strong demand for a preparation method making it possible to easily adjust the number of moles of an acid in an acid addition salt of a polyacidic basic compound to a number suited for the polyacidic basic compound as needed.

#### Disclosure of the Invention

An object of the present invention is to provide a preparation method which makes it possible to easily adjust the number of moles of an acid in an acid addition salt of a polyacidic basic compound, to a desired number.

With the foregoing circumstances in mind, the present inventors conducted an extensive investigation. As a result, it has been found that by reaction of a polyacidic basic compound with an acid salt of pyridine, said acid salt being formed from pyridine and an acid, it is readily possible to prepare an acid addition salt of

the polyacidic basic compound with a desired number of moles of the acid being added to basic site(s) stronger than pyridine. It has also been found that acid addition salts of various piperazine derivatives, said acid addition salts being available from the practice of the above method, for example, 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride 0.9-water adduct has a high degree of crystallinity, has no hygroscopicity, is excellent in thermal stability without being accompanied with any substantial weight change by dehydration, dehydrochlorination and/or the like, does not develop the problem of polymorphism, and is free from the influence of any residual of hydrochloric acid, so that said compound is a preferred acid addition salt and is useful as a pharmaceutical ingredient. Based on these findings, the present invention has been completed.

Thus the present invention provides a method for the preparation of an acid addition salt of a polyacidic basic compound having basic site(s) stronger than pyridine or a water adduct of the acid addition salt, which comprises reacting the polyacidic basic compound with an acid salt of pyridine.

The present invention also provides 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-

bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide  
monohydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-  
(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-  
N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-  
5 pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct  
thereof, 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-  
1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-  
pyridyl]acetamide  
dihydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-  
10 (benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-  
bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide  
monohydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-  
(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-  
dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide  
15 dihydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-(5-  
trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-  
N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide  
monohydrochloride or a water adduct thereof, or 2-[4-[2-  
(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-  
20 methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-  
pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct  
thereof.

The method of the present invention can easily  
prepare a salt of a polyacidic basic compound with a  
25 desired number of moles of an acid added thereto.

According to this preparation method, it is possible not only to control the number of moles of an added acid, but also to firmly prepare an acid addition salt of a polyacidic basic compound which is unstable to the acid.

5        The use of the acid salt of pyridine relatively weakens the acidity of the acid, and substantially lessens the problems of the conventional method such as the decomposition, the formation of impurities and the like by a localized pH reduction in a system due to the  
10       addition or the like of a strong acid.

#### Brief Description of the Drawings

FIG. 1 shows a powder X-ray diffraction pattern of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide  
15       monohydrochloride 0.9-water adduct.

FIG. 2 shows the results of TG-DSC measurements of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide  
20       monohydrochloride 0.9-water adduct.

FIG. 3 shows a powder X-ray diffraction pattern of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide  
tetrahydrochloride 2-water adduct.

25       FIG. 4 shows the results of TG-DSC measurements of

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide tetrahydrochloride 2-water adduct.

FIG. 5 shows a powder X-ray diffraction pattern of  
5 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide disulfate 1.5-water adduct.

FIG. 6 shows the results of TG-DSC measurements of  
10 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide disulfate 1.5-water adduct.

FIG. 7 shows a powder X-ray diffraction pattern of  
15 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monosulfate 4-water adduct.

FIG. 8 shows the results of TG-DSC measurements of  
2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monosulfate 4-water adduct.

20 FIG. 9 shows a powder X-ray diffraction pattern of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monosulfate.

FIG. 10 shows the results of TG-DSC measurements of  
25 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-

[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide  
monosulfate.

FIG. 11 shows a powder X-ray diffraction pattern of  
2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-  
5 [2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide  
dimaleate.

FIG. 12 shows the results of TG-DSC measurements of  
2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-  
[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide  
10 dimaleate.

FIG. 13 and FIG. 14 show a diagram showing the  
results of TG-DTA measurements of 2-[4-[2-(5,6-  
difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-  
[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-  
15 pyridyl]acetamide and its monohydrochloride, respectively.

FIG. 15 and FIG. 16 show the results of TG-DTA  
measurements of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-  
ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-  
trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide and its  
20 dihydrochloride, respectively.

FIG. 17 and FIG. 18 show the results of TG-DTA  
measurements of 2-[4-[2-(benzoxazol-2-  
ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-  
trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide and its  
25 monohydrochloride, respectively.

FIG. 19 and FIG. 20 show the results of TG-DTA measurements of 2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide and its dihydrochloride, respectively.

FIG. 21 and FIG. 22 show the results of TG-DTA measurements of 2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide and its monohydrochloride, respectively.

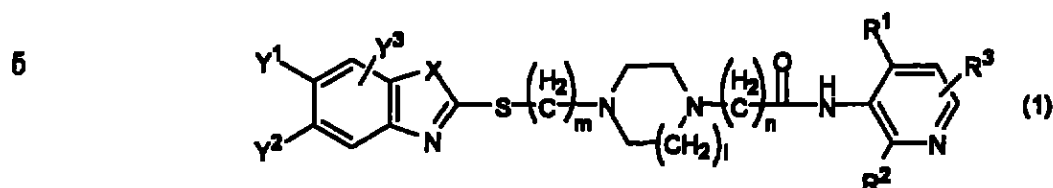
FIG. 23 and FIG. 24 show the results of TG-DTA measurements of 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide and its monohydrochloride, respectively.

#### Best Modes for Carrying out the Invention

The polyacidic basic compound for use in the present invention is a compound having one or more basic sites stronger than pyridine, and its examples include nitrogen-containing compounds having plural ones of piperazino groups, tertiary amino groups, secondary amino groups, primary amino groups and the like in the same molecule. Preferred as the polyacidic basic compound are nitrogen-containing organic compounds, with piperazine

derivatives being more preferred.

Preferred as the piperazine derivatives are those represented by the following formula (1):



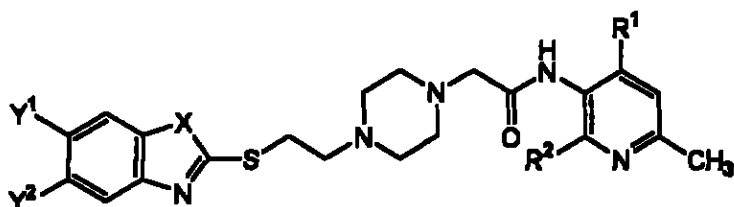
wherein X represents -NH-, an oxygen atom or a sulfur atom, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> and Y<sup>3</sup> each independently represent a hydrogen or halogen atom or a lower alkyl or lower haloalkyl group, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> each independently represents a hydrogen or halogen atom or a lower alkyl, lower haloalkyl, lower alkylthio, lower haloalkoxy or lower alkoxyalkoxy group, l denotes an integer of from 1 to 2, m denotes an integer of from 2 to 4, and n denotes an integer of from 1 to 3. The term "lower" as used herein means a carbon number of from 1 to 5, with 1 to 3 being particularly preferred.

10

15

More preferred as the piperazine derivatives are those represented by the following formula (2):

20



wherein X represents -NH-, an oxygen atom or a sulfur atom, Y<sup>1</sup> and Y<sup>2</sup> each independently represent a hydrogen or halogen atom or a trifluoromethyl group, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each independently represent a methyl, trifluoromethyl, methylthio, trifluoroethoxy or methoxyethoxy group. Particularly preferred are 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide, and 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide. These compounds can be prepared by the method disclosed

WO 98/54153.

The acid salt of pyridine, which is for use in the present invention, is the salt of pyridine with an inorganic acid or organic acid, and no particular limitation is imposed on the acid which forms a salt with pyridine. Examples thereof include inorganic acids such as hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, sulfurous acid, nitrous acid, hydrobromic acid and hydroiodic acid; fatty acids such as acetic acid, butyric acid and stearic acid; polybasic acids such as oxalic acid, maleic acid, succinic acid and fumaric acid; hydroxycarboxylic acids such as citric acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, mandelic acid, salicylic acid, pantoic acid, pantothenic acid and gluconic acid; sulfonic acids such as ethanedisulfonic acid, benzenesulfonic acid, paratoluenesulfonic acid and methanesulfonic acid; acidic amino acids such as glutamic acid and aspartic acid; and trifluoroacetic acid, and tannic acid.

Preferred examples of the acid include hydrochloric acid, sulfuric acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, malic acid, citric acid, methanesulfonic acid and the like, with hydrochloric acid, sulfuric acid and maleic acid being more preferred, with hydrochloric acid being particularly preferred.

The acid salt of pyridine may be used no matter

whether its form is in crystalline or non-crystalline.

In the preparation of said crystalline acid salt of pyridine, it is theoretically possible to obtain an acid salt of pyridine by reacting pyridine and an acid in  
5 equal equivalent amounts. Even so it is preferred that the reaction be performed by using pyridine in an excess amount relative to the acid in an anhydrous or water-containing organic solvent, for example, by using pyridine 1.0 to 1.5 times, more preferably 1.0 to 1.2  
10 times as much as the acid in terms of equivalents. The acid salt of pyridine so formed can be purified by a conventional crystallization method making use of a solvent or the like.

When a crystalline acid salt of pyridine is reacted  
15 with the polyacidic basic compound in the present invention, the acid salt of pyridine is used generally in an amount sufficient to supply the acid in the same number of moles as the acid to be added to 1 mole of the polyacidic basic compound. Specifically, the amount of  
20 the acid salt of pyridine is subject to the kind and amount of a solvent to be used, and it is preferred that the acid salt of pyridine be used in an enough amount able to supply the acid 1.0 to 3.0 times, preferably 1.0 to 2.5 times as much as the number of moles of the acid  
25 to be added.

When the acid addition salt of the polyacidic basic compound is prepared by using a non-crystalline acid salt of pyridine, it is preferred that the reaction be performed in an anhydrous or water-containing organic solvent by adding to the polyacidic basic compound the acid 1.0 to 2.5 times, preferably 1.0 to 1.2 times as much as the amount corresponding to the number of moles of the acid to be added to 1 mole of the polyacidic basic compound and also pyridine 1.0 to 1.5 times in equivalents, preferably 1.0 to 1.2 times in equivalents as much as the amount of the acid to be used.

In a process for the preparation of the acid addition salt of the polyacidic basic compound, a salt interchange is observed to occur between the polyacidic basic compound and the acid salt of pyridine to form the acid addition salt of the polyacidic basic compound, when the polyacidic basic compound and the acid salt of pyridine in an amount necessary for the acid to be added are heated and dissolved in an organic solvent at 0 to 120°C, more preferably at room temperature to 100°C, especially preferably at the reflux temperature of the organic solvent used.

Examples of the organic solvent used in the above process include lower alcohols such as methanol, ethanol and isopropanol; ethers such as dioxane and

tetrahydrofuran; and acetone and acetonitrile. Mixed solvents obtained by adding water to organic solvents are also usable.

5 No particular limitations are imposed on the kind and amount of the solvent to be used in the above process. It is nevertheless desirable to suitably choose the kind and amount of the solvent so that the yield of the acid addition salt of the polyacidic basic compound can be maximized.

10 The resulting acid addition salt of the polyacidic basic compound or the resulting water adduct of the acid addition salt can be obtained by collecting precipitated crystals optionally after allowing the reaction mixture to stand for 0.5 to 24 hours under stirring and the  
15 reaction product to crystallize out.

The acid salt of pyridine of the present invention has an activity to weaken the acidity of the acid employed, so when the free form of the polyacidic basic compound becomes unstable to the acid, it can  
20 significantly alleviate problems such as the decomposition of the active ingredient and the formation of impurities due to a localized pH reduction in the system by the addition or the like of the strong acid in the conventional methods.

25 The preparation method of the present invention is

35

extremely advantageous for the preparation of acid addition salts of the above-described piperazine derivatives, especially 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide dihydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide dihydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof, and 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof. Namely, no problem is existing with preparing

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide tetrahydrochloride 2-water adduct, given the use of hydrochloric acid in an excess amount. However, even if  
5 there is a need that an amount of hydrochloric be precisely weighed as in the case of the preparation of a monohydrochloride or a water adduct thereof, it would be extremely difficult not only to conduct its operation, but also to obtain the desired uniform hydrochloride or  
10 its water adduct.

When preparing 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-  
15 trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide  
20 dihydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-  
25 dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide

dihydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof, and 2-[4-[2-(5-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl)-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof, use of a water-containing lower alcohol as an organic solvent is preferred.

10 In particular, 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride 0.9-water adduct obtained as described above has a high degree of crystallinity, does not have hygroscopicity, is excellent  
15 in thermal stability without any a weight change due to dehydration, dehydrochlorination or the like, has no problem of polymorphism, and is free from influence by a residual of hydrochloric acid, so this is a preferred acid addition salt.

20

### Examples

The present invention will hereinafter be described in further detail on the basis of Examples, although the present invention should not be construed as being  
25 confined to the following Examples.

## Example 1

Preparation of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride 0.9-water adduct

- (1) After heating and dissolving the free base (2.00 kg, 3.98 mol) of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide and pyridine hydrochloride (0.92 kg, 7.96 mol) in ethanol (12 L) at reflux temperature, water (20 L) was added dropwise to the reaction mixture at 75 to 87°C. The reaction mixture was allowed to cool down to room temperature, and was stirred for 1 hour. Precipitated crystals were collected by filtration. The crystals were washed with water and dried at 80°C under reduced pressure to obtain 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride water adduct (1.96 kg, 89.0%; found to contain 2% of ethanol from <sup>1</sup>H-NMR) as colorless needles.
- (2) 2-[4-[2-(Benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride water adduct (1.96 kg) prepared in the procedure (1) was suspended in water (40 L), and at reflux temperature, the solvent (20 L) was distilled off

under the environmental pressure. After allowing the residue to cool down to room temperature, precipitated crystals were collected by filtration, washed with water and dried at 80°C under reduced pressure to obtain the  
5 title compound (1.70 kg, 84.2%) as colorless needles.

Melting point: 194-196°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3431, 1674, 1625, 1564, 1520.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 2.32 (3H, s), 2.40 (3H, s),  
2.45 (3H, s), 2.75-3.75 (14H, m), 6.92 (1H, m), 7.08-7.20  
10 (2H, m), 7.42-7.53 (2H, m), 9.38 (1H, br s).

Elemental analysis for  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{OS}_2\cdot\text{HCl}\cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$  (in view of 2.84% water content as determined by a water content test):

Calculated: C, 49.74; H, 5.95; N, 15.13; Cl, 6.38;  
15 S, 17.32

Found: C, 49.97; H, 6.00; N, 15.24; Cl, 6.48;  
S, 17.26

#### Referential Example 1

Preparation of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide  
20 tetrahydrochloride 2-water adduct

The free base (134.31 g, 0.267 mol) of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide was  
25

20

dissolved in methanol (500 mL), followed by the dropwise addition of 10% (w/v) hydrogen chloride in methanol (607.6 g, 1.666 mol) over 15 minutes under stirring at 0°C. Diethyl ether (700 mL) was added, and the mixture was left over for 2 hours. Precipitated crystals were collected by filtration, washed successively with a 1:1 mixed solvent (500 mL) of methanol-diethyl ether and diethyl ether (500 mL), and dried at room temperature for 3 hours under reduced pressure to afford the title compound (133.54 g, 73.0%) as colorless crystals.

Melting point: 193-196°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3405, 2922, 1699, 1614, 1564, 1516.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.42 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.66-3.84 (10H, m), 3.91 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.09 (2H, br s), 6.95 (1H, s), 7.33-7.43 (2H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 10.16 (1H, br s).

Elemental analysis for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>·4HCl·2H<sub>2</sub>O:

Calculated: C, 40.35; H, 5.59; N, 12.28; Cl, 20.71;  
S, 14.05

Found: C, 40.12; H, 5.83; N, 12.13; Cl, 20.59;  
S, 14.27

#### Referential Example 2

Preparation of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide

disulfate 1.5-water adduct

Sulfuric acid (purity: 96%, 799.9 mg, 7.83 mmol) was diluted with water (1.5 mL). The free base (1.94 g, 3.86 mmol) of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide was added to the above diluted sulfuric acid, and dissolved at room temperature. Ethanol (4.5 mL) was added, and a viscous substance formed was dissolved under heat. The solution was stirred at room temperature for 10 minutes, followed by the further addition of ethanol (9 mL). The mixture was chilled under stirring in ice water. Precipitated crystals were collected by filtration, and heated and dried at 80°C for 3 hours under reduced pressure to afford the title compound (2.64 g, 94.3%) as a colorless powder.

Melting point: 204-208°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3403, 1700, 1617, 1567, 1521.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , 120°C)  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.05-3.14 (4H, m), 3.26-3.53 (8H, m), 3.60 (2H, m), 6.92 (1H, m), 7.16-7.19 (2H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 9.18 (1H, br s).

Elemental analysis for  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ :

Calculated: C, 38.06; H, 5.14; N, 11.58; S, 22.09

Found: C, 37.99; H, 5.20; N, 11.39; S, 22.27

## Referential Example 3

Preparation of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monosulfate 4-water adduct

The free base (2.95 g, 5.86 mmol) of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide was heated and dissolved at 80°C for 2 minutes in 1 mol/L sulfuric acid (6 mL, 6.00 mmol). The solution was left over at room temperature for 3 days to induce precipitation of crystals. Subsequent to decantation, water (15 mL) was added, crystals were collected by filtration, successively washed with water (15 mL) and isopropanol (10 mL + 5 mL), and left over (dried in the air) at room temperature under environmental pressure for 24 hours in an open system to afford the title compound (3.71 g, 94.1%) as colorless prisms.

Melting point: Unspecified.

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3431, 1674, 1625, 1564, 1520.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 2.40 (6H, s), 2.45 (3H, s), 2.80-3.72 (14H, m), 6.92 (1H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.43-7.53 (2H, m), 9.38 (1H, br s).

Elemental analysis for  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}_3 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ :

Calculated: C, 41.06; H, 5.99; N, 12.49; S, 19.06

Found: C, 40.92; H, 5.85; N, 12.35; S, 19.07

Referential Example 4

Preparation of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monosulfate

The 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monosulfate 4-water adduct (3.25 g, 4.83 mmol), which had been prepared in Referential Example 3, was heated under reflux and dissolved in 97.5% ethanol (120 mL). The solution was left over at room temperature for 3 days to induce precipitation of crystals. The crystals were collected by filtration, washed with ethanol (30 mL + 20 mL), and heated and dried at 80°C for 6 hours under reduced pressure to afford the title compound (2.70 g, 93.0%) as colorless fine needles.

Melting point: 170-171°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3431, 1674, 1625, 1564, 1520.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.40 (6H, s), 2.45 (3H, s), 2.80-3.72 (14H, m), 6.92 (1H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.43-7.53 (2H, m), 9.38 (1H, br s).

Elemental analysis for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:

Calculated: C, 45.98; H, 5.37; N, 13.99; S, 21.35

Found: C, 45.73; H, 5.40; N, 13.75; S, 21.38

## Referential Example 5

Preparation of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide dimaleate

The free base (23.75 g, 47.2 mmol) of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide was dissolved in ethanol (200 mL). Maleic acid (11.4 g, 98.2 mol) was added and dissolved under heat to prepare a homogeneous solution. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was crystallized from ethanol-ethyl acetate. The crystals were collected by filtration to afford the title compound (30.95 g, 89.1%) as colorless crystals.

Melting point: 127-130°C.

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3424, 1687, 1624, 1576, 1492.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.43 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.93-3.00 (4H, m), 3.08-3.17 (4H, m), 3.25 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.37 (2H, br s), 3.55 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.14 (4H, s), 6.91 (1H, s), 7.13-7.16 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 9.04 (1H, br s).

Elemental analysis for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>3</sub>·2C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (maleic acid):

Calculated: C, 50.67; H, 5.21; N, 11.44; S, 13.09

Found: C, 50.49; H, 5.37; N, 11.20; S, 13.36

A powder X-ray diffraction pattern of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride 0.9-water adduct is illustrated in FIG. 1, and the results of its TG (thermogravimetric analysis)-DSC (differential scanning calorimetry) measurements are shown in FIG. 2. Further, a powder X-ray diffraction pattern of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide tetrahydrochloride 2-water adduct is illustrated in FIG. 3, and the results of its TG-DSC measurements are shown in FIG. 4. A powder X-ray diffraction pattern of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide disulfate 1.5-water adduct is illustrated in FIG. 5, and the results of its TG-DSC measurements are shown in FIG. 6. A powder X-ray diffraction pattern of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monosulfate 4-water adduct is illustrated in FIG. 7, and the results of its TG-DSC measurements are shown in FIG. 8. A powder X-ray diffraction pattern of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monosulfate is illustrated in

FIG. 9, and the results of its TG-DSC measurements are shown in FIG. 10. A powder X-ray diffraction pattern of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide  
5 dimaleate is illustrated in FIG. 11, and the results of its TG-DSC measurements are shown in FIG. 12.

Tabl 1

|                       | Invention                             | Comparative Examples                 |                                  |                                     |                                  |                                        |
|-----------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
|                       | Hydrochloride                         | Hydrochloride                        | Sulfates                         |                                     |                                  | Maleate                                |
| Salt                  | Monohydrochloride<br>0.9-water adduct | Tetrahydrochloride<br>2-water adduct | Disulfate 1.5-water<br>adduct    | Monosulfate 4-water<br>adduct       | Monosulfate                      | Dimaleate                              |
| Solubility mg/mL      | 0.5                                   | 1000                                 | 1000                             | 5                                   | 200 (5 when left over)           | 15                                     |
| pH of 1% aq. Solution | 5.2 (0.05%)                           | 1.97                                 | 2.00                             | 3.2 (0.5%)                          | 3.2 (0.5%)                       | 2.62                                   |
| Melting point (°C)    | 194-196                               | 193-196                              | 204-208                          | Unspecified                         | 170-171                          | 127-130                                |
| Thermal stability     | 99.2%                                 | 98.5%                                | 98.6%                            | 98.4%                               | (Not measured)                   | 93.1%                                  |
| Hygroscopicity        | None                                  | 10%                                  | 10%                              | None                                | 15%                              | 2%                                     |
| Powder X-ray          | Crystallinity                         | Low crystallinity                    | Low crystallinity                | Crystallinity                       | Low crystallinity                | Low crystallinity                      |
| TG                    | No change until<br>decomposition      | Gradual removal of<br>water and HCl  | No change until<br>decomposition | Decreased 10% at<br>100°C and lower | No change until<br>decomposition | Removal of water of<br>crystallization |
| DSC                   | 1 peak at 194°C                       | 1 peak at 188°C                      | 2 peaks at 168 and<br>210°C      | 3 peaks at 95, 168<br>and 210°C     | 1 peak at 172°C                  | 2 peaks at 117 and<br>137°C            |

(Note)

Thermal stability:

The purity of each acid addition salt of the polyacidic basic compound stored at 80°C for 10 days was determined by HPLC measurement relative to its purity before the storage with the proviso that the disulfate 1.5-water adduct and the dimaleate were stored at 60°C for 7 days before their storage at 80°C for 10 days.

Hygroscopicity:

A weight change of each acid addition salt was measured after storing it for 4 days under conditions of 25°C and 83% relative humidity.

TG: Thermogravimetric analysis

DSC: Differential scanning calorimetry

As being evident from Table 1, 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride 0.9-water adduct according to the present invention had a high degree of crystallinity, had no hygroscopicity, was excellent in thermal stability without any substantial weight change resulting from dehydration, dehydrochlorination and/or the like, did not develop the problem of polymorphism, was free from the influence of any residual of hydrochloric acid, and therefore, was a preferred acid addition salt.

**Example 2**

Preparation of 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide  
monohydrochloride

(1) Preparation of 1-tert-butoxycarbonyl-4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazine

To a solution of 1-tert-butoxycarbonyl-4-(2-hydroxyethyl)piperazine (7.40 g, 32.13 mmol) in THF (100 mL), triethylamine (4.36 g, 43.09 mmol), 4-dimethylaminopyridine (200 mg, 1.64 mmol) and methanesulfonyl chloride (7.40 g, 38.76 mmol) were successively added under ice cooling and stirring. The temperature of the reaction mixture was allowed to rise to room temperature, at which the reaction mixture was stirred for 50 minutes. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DMF (200 mL). At room temperature, 5,6-difluoro-2-mercaptobenzimidazole (5.00 g, 26.86 mmol), potassium carbonate (8.64 g, 62.51 mmol) and 18-crown-6 (500 mg, 1.92 mmol) were successively added, followed by stirring at 80°C for 90 minutes. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography on silica gel (silica gel: 200 g;

50  
developer: hexane:acetone = 8:1→1:1). Crystallization was conducted from acetone-ethyl ether-hexane to obtain the title compound (7.26 g, yield: 68%) as colorless crystals.

5 Melting point: 192.3-193.0°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3061, 2976, 2836, 1672, 1475, 1427.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50 (9H, s), 2.51-2.68 (4H, m), 2.94 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.28 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.45-3.65 (4H, m), 6.85-7.62 (2H, m).

10 (2) Preparation of 1-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazine tritrifluoroacetate

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazine (7.26 g, 18.22 mmol) was added to trifluoroacetic acid (50 mL) over 15 minutes under ice cooling and stirring to dissolve the same. Subsequent to stirring for 10 minutes under ice cooling, ether (100 mL) and hexane (100 mL) were added to the reaction mixture and crystals were collected by filtration. The crystals were recrystallized from ethanol-diethyl ether to afford the title compound (9.58 g, yield: 82%) as a pale yellow powder.

Melting point: 141.2-142.9°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3417, 3026, 2749, 2483, 1671, 1484.

25 <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.78-3.26 (10H, m), 3.49 (2H,

t,  $J = 7.2$  Hz), 7.51 (2H, t,  $J = 9.0$  Hz), 8.76 (2H, m).

(3) Preparation of 2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-nitropyridine

2,4-Dichloro-6-methyl-3-nitropyridine (30 g, 144.9 mmol) was dissolved in 2,2,2-trifluoroethanol (250 mL), followed by the addition of potassium carbonate (50 g, 361.8 mmol). The mixture was subjected to heating under reflux for 21 hours. The reaction mixture was extracted with chloroform-water. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride (brine), dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain the title compound (45.40 g, 94%) as a pale yellow oil.

Melting point: 72.8–73.2°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 3111, 2975, 1610, 1585, 1535.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 4.49 (2H, q,  $J = 7.7$  Hz), 4.85 (2H, q,  $J = 8.3$  Hz), 6.53 (1H, s).

Elemental analysis for  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$ :

Calculated: C, 35.94; H, 2.41; N, 8.38

Found: C, 35.94; H, 2.45; N, 8.49

(4) Preparation of 3-amino-2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methylpyridine

2,4-Bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-nitropyridine (45.00 g, 134.7 mmol) was dissolved in isopropanol (300 mL). While stirring the solution at

80°C, a solution of sodium dithionite (78.00 g, 448.0 mmol) in water (300 mL) was added, followed by stirring for 15 minutes. A solution of sodium dithionite (16.50 g, 94.8 mmol) in water (51 mL) was added, and the mixture  
5 was stirred for 10 minutes. Further, a solution of sodium dithionite (11.10 g, 63.8 mmol) in water (51 mL) was added, followed by stirring for 10 minutes. A 4 mol/L aqueous solution of sulfuric acid (201 mL) was added, and the mixture was stirred at 90°C for 30 minutes. After  
10 allowing the reaction mixture to cool down to room temperature, 28% aqueous ammonia (310 mL) was added to the reaction mixture in an ice bath, followed by stirring for 30 minutes. The mixture was extracted with chloroform. The organic layer was washed with brine,  
15 dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from hexane to obtain the title compound (32.91 g, 80%) as pale yellow needles.

Melting point: 53.5–53.8°C

20 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3453, 3314, 2968, 1603, 1505, 1456.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 3.66 (2H, br s), 4.39 (2H, q,  $J = 8.0$  Hz), 4.79 (2H, q,  $J = 8.6$  Hz), 6.35 (1H, s).

Elemental analysis for  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.55\text{H}_2\text{O}$ :

25 Calculated: C, 38.24; H, 3.56; N, 8.92

Found: C, 37.96; H, 3.19; N, 8.94

(5) Preparation of 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide

3-Amino-2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-nitropyridine (42.29 g, 139.0 mmol) was dissolved in dichloromethane (600 mL), followed by the addition of N,N-dimethylaniline (20.46 g, 16.8 mmol). While stirring the mixture in an ice bath, a solution of bromoacetyl bromide (28.73 g, 142.3 mmol) in dichloromethane (100 mL) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. The reaction mixture was extracted with chloroform-water. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from chloroform-hexane to obtain the title compound (50.25 g, 85%) as colorless needles.

Melting point: 152.8-154.0°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 3053, 1677, 1597, 1541, 1456.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.42 (2H, q,  $J = 7.9$  Hz), 4.78 (2H, q,  $J = 8.5$  Hz), 6.47 (1H, s), 7.49 (1H, br s).

Elemental analysis for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrF}_6\text{N}_2\text{O}_3$ :

Calculated: C, 33.90; H, 2.61; N, 6.59

Found: C, 34.13; H, 2.66; N, 6.65

(6) Preparation of 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide

To a mixed solution of 1-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazine tritritrfluoroacetate (4.00 g, 6.25 mmol) and potassium carbonate (4.32 g, 31.26 mmol) in acetonitrile (100 mL) and water (30 mL), 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide (2.20 g, 5.22 mmol) was added over 15 minutes under ice cooling and stirring. After stirring the reaction mixture at room temperature for 15 hours, it was extracted with chloroform-water. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel; 150 g; developer: hexane:acetone = 4:1→2:1→1:1). Recrystallization was conducted from chloroform-hexane to obtain the title compound (3.04 g, 91%) as a pale yellow powder.

Melting point: 191-192°C.

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3275, 1686, 1604, 1591, 1509.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.38 (3H, s), 2.42-2.62 (8H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.30 (2H, s), 3.40 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.82 (2H, q, J = 8.8 Hz), 4.90 (2H, q, J =

8.8 Hz), 6.91 (1H, s), 7.47 (2H, m), 8.77 (1H, s), 12.82 (1H, br s).

Elemental analysis for  $C_{25}H_{26}F_8N_6O_3S$ :

Calculated: C, 46.73; H, 4.08; N, 13.08

6 Found: C, 46.55; H, 4.12; N, 12.94

(7) Preparation of 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide hydrochloride

10 After dissolving 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide (1.00 g, 1.56 mmol) in ethanol (20 mL), pyridine hydrochloride (360 mg, 3.12 mmol) was added. The reaction mixture was  
15 concentrated, and the residue was recrystallized from ethanol to obtain the title compound (787 mg, 78%; including 40% equivalent of ethanol as determined by  $^1H$ -NMR) as a colorless crystalline powder.

(8) The crystalline powder (300 mg) prepared in the  
20 procedure (7) was suspended in water (3 mL), followed by heating under reflux for 1 hour. After allowing the reaction mixture to cool down to room temperature, crystals were collected by filtration, washed with water (2 mL x 2), and heated and dried at 50°C for 7 hours  
25 under reduced pressure to obtain the title compound (144

mg, 48%) in an ethanol-free form as a colorless crystalline powder.

FIG. 13 and FIG. 14 show the results of TG (thermogravimetric analysis)-DTA (differential thermal analysis) measurements of 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide and its monohydrochloride, respectively.

Melting point: 186-187°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3389, 3263, 1686, 1592, 1514, 1479, 1274.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.41 (3H, s), 2.80-3.74 (14H, m), 4.87 (2H, q, J = 8.8Hz), 4.94 (2H, q, J = 9.0 Hz), 6.96 (1H, s), 7.50 (2H, t, J = 9.0 Hz), 9.11 (1H, br).

Elemental analysis for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>9</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S·1.6H<sub>2</sub>O:

Calculated: C, 42.42; H, 4.30; N, 11.87; Cl, 5.01

Found: C, 42.72; H, 4.62; N, 11.23; Cl, 4.98

### Example 3

Preparation of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide dihydrochloride

(1) Preparation of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide

In a procedure similar to that described in Example

2 except for the use of 1-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazine trihydrochloride in place of 1-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazine tritrifluoroacetate, the title compound (91%) was  
5 obtained as a colorless crystalline powder.

Melting point: 152-153°C

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.43 (3H, s), 2.65-2.97 (8H, m),  
3.01 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.23 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.31  
(2H, s), 4.42 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.75 (2H, q, J = 8.5  
10 Hz), 6.48 (1H, s), 7.60-7.24 (2H,m), 7.41-7.65 (2H, m),  
8.26 (1H, s).

(2) Preparation of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide  
15 dihydrochloride

After dissolving the free base (1.00 g, 1.65 mmol) of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide in ethanol (20 mL), pyridine  
20 hydrochloride (381 mg, 3.30 mmol) was added. The reaction mixture was concentrated, and to the residue, ethanol (0.5 mL) and water (5 mL) were added.  
A precipitate was collected by filtration to obtain 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide  
25

dihydrochloride (545 mg, 52%) as a colorless crystalline powder. The dihydrochloride (250 mg) was suspended in water (2.5 mL), followed by heating to 80°C to dissolve the same. After allowing the reaction mixture to cool  
 5 down to room temperature, crystals were collected by filtration, washed with water (1 mL x 2), and heated and dried at 50°C for 7 hours under reduced pressure to obtain the title compound (183 mg, 73%) as a colorless crystalline powder.

10 FIG. 15 and FIG. 16 show the results of TG-DTA measurements of 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide and its dihydrochloride, respectively.

15 Melting point: 153-154°C

IR(KBr $\text{cm}^{-1}$ ): 3407, 1691, 1592, 1513, 1274, 1168.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ : 2.40 (3H, s), 2.90-3.19 (4H, m), 3.26 (2H, s), 3.27-3.42 (4H, m), 3.46 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.81 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 4.57 (2H, q,  $J = 8.3$  Hz), 4.83  
 20 (2H, q,  $J = 8.8$  Hz), 6.71 (1H, s), 7.34 (2H, dd,  $J = 3.2, 6.1$  Hz), 7.64 (2H, dd,  $J = 3.2, 6.1$  Hz), 8.31 (1H, br).

Elemental analysis for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_3\text{S} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ :

Calculated: C, 42.72; H, 4.67; N, 11.96; Cl, 10.09

Found: C, 42.73; H, 4.88; N, 11.86; Cl, 10.01

25 Example 4

Preparation of 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride

- 5 (1) Preparation of 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide

By conducting a reaction and treatments similar to those described in Example 3 except for the use of 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazine ditrifluoroacetate  
10 in place of 1-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazine trihydrochloride, the title compound was obtained.

Melting point: 141-142°C

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.42 (3H, s), 2.54-2.76 (8H, m),  
15 2.84 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.15 (2H, s), 3.49 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.41 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.75 (2H, q, J = 8.5 Hz), 6.46 (1H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.38 (1H, s).

- (2) Preparation of 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride  
20

After dissolving of 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide (1.00 g,  
25

1.65 mmol) in ethanol (20 mL), pyridine hydrochloride (380 mg, 3.29 mmol) was added. The reaction mixture was concentrated, and to the residue, ethanol (0.5 mL) and water (5 mL) were added. A precipitate was collected by filtration to obtain 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride (786 mg, 74%) as a colorless crystalline powder. The monohydrochloride (300 mg) was suspended in water (1.5 mL), followed by heating to 80°C to dissolve the same. After allowing the reaction mixture to cool down to room temperature, crystals were collected by filtration, washed with water (0.5 mL x 2), and heated and dried at 50°C for 7 hours under reduced pressure to obtain the title compound (84 mg, 28%) as a colorless crystalline powder.

FIG. 17 and FIG. 18 show the results of TG-DTA measurements of 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide and its monohydrochloride, respectively.

Melting point: 174-176°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3431, 1690, 1591, 1508, 1454, 1274, 1169, 1139.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.39 (3H, s), 2.66-3.82 (14H,

m), 4.87 (2H, q, J = 8.5 Hz), 4.94 (2H, q, J = 9.0 Hz),  
6.96 (1H, s), 7.33 (2H, t, J = 3.4 Hz), 7.60-7.69 (2H, m),  
8.17 (1H, br).

Elemental analysis for  $C_{25}H_{28}ClF_6N_5O_4S \cdot 0.4H_2O$ :

5    Calculated: C, 46.11; H, 4.46; N, 10.75; Cl, 5.44.  
     Found:        C, 46.17; H, 4.44; N, 10.74; Cl, 5.30.

Example 5

Preparation of 2-[4-[2-(benzothiazol-2-  
ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-dimethyl-4-  
10        trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide dihydrochloride

(1) Preparation of methyl 2,6-dimethyl-4-  
trifluoromethylpyridine-3-carboxylate

1,1,1-Trifluoro-2,4-pentanedione (25.01 g, 135.3  
mmol) was dissolved in acetonitrile (230 mL), followed by  
15    the addition of methyl 3-aminocrotonate (15.57 g, 135.2  
mmol). The mixture was subjected to heating under reflux  
for 20 hours. The reaction mixture was allowed to cool  
down to room temperature, and concentrated under reduced  
pressure. The residue was purified by column  
20    chromatography on silica gel (silica gel: 400 g;  
developer: hexane:acetone = 10:1) to obtain the title  
compound (22.30g, 71%) as a yellow oil.

(2) Preparation of 2,6-dimethyl-4-  
trifluoromethylpyridine-3-carboxylic acid  
25        hydrochloride

Methyl 2,6-dimethyl-4-trifluoromethylpyridine-3-carboxylate (23.30 g, 99.9 mmol) was dissolved in ethanol (50 mL), followed by the addition of 5 mol/L aqueous solution of potassium hydroxide (50 mL, 250 mmol). The mixture was subjected to heating under reflux for 2 days. The reaction mixture was allowed to cool down to room temperature, and concentrated hydrochloric acid (15 mL) was added and concentrated under reduced pressure. The residue was azeotropically distilled three times with ethanol and toluene. The residue was suspended in ethanol under heat, and subsequent to filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was azeotropically distilled twice with toluene, and subsequent to the addition of ether, the reaction product was collected by filtration to obtain the title compound (25.24 g, 99%) as a colorless powder.

(3) Preparation of 3-tert-butoxycarbonylamino-2,6-dimethyl-4-trifluoromethylpyridine

2,6-Dimethyl-4-trifluoromethylpyridine-3-carboxylic acid hydrochloride (23.17 g, 90.6 mmol) was suspended in tert-butanol (175 mL), and subsequent to the addition of Diphenylphosphorylazide (DPPA) (35.25 g, 128.1 mmol) and triethylamine (31.36 g, 309.9 mmol), the suspension was subjected to heating under reflux for 3 hours. Water (100 mL) was added to the reaction mixture, followed by

extraction from chloroform. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (silica gel: 400 g;  
5 developer: hexane:acetone = 10:1) to obtain the title compound (18.01 g, 68%) as a pale yellow oil.

(4) Preparation of 3-amino-2,6-dimethyl-4-trifluoromethylpyridine dihydrochloride

3-tert-Butoxycarbonylamino-2,6-dimethyl-4-trifluoromethylpyridine (21.12 g, 72.8 mmol) was  
10 dissolved in methanol (70 mL), and subsequent to the addition of 10% hydrogen chloride in methanol (140 mL), the solution was stirred at 60°C for 12 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure,  
15 and the residue was suspended in a mixture of ethyl acetate and ether. The reaction product was collected by filtration, and washed with ether to obtain the title compound (15.64 g, 82%) as a colorless powder.

(5) Preparation of 2-bromo-N-(2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl)acetamide  
20

3-Amino-2,6-dimethyl-4-trifluoromethylpyridine dihydrochloride (15.60 g, 59.30 mmol) was dissolved in methanol (100 mL). In an ice bath, an ammonia-saturated methanol solution (300 mL) was added, and the mixture was  
25 rendered uniform. The reaction mixture was extracted

from chloroform-water. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane (200 mL), and subsequent to the addition of N,N-dimethylaniline (10.80 g, 89.12 mmol), a solution of bromoacetyl bromide (15.52 g, 76.90 mmol) in dichloromethane (40 mL) was added dropwise while stirring the mixture in an ice bath. The mixture was stirred at room temperature for two hours, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (silica gel: 400 g; developer: hexane:acetone = 10:1→4:1→3:1). Recrystallization from ethyl acetate and hexane afforded the title compound (17.68 g, 96%) as colorless needles.

(6) Preparation of 2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide

The title compound was obtained as a free base by conducting a reaction and treatments similar to those described in Example 3 except that 2-bromo-N-(2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl)acetamide was used in place of 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide and 1-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazine dihydrochloride was used in lieu of 1-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazine

trihydrochloride.

(7) Preparation of 2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide dihydrochloride

5        2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide (500 mg, 0.98 mmol) was dissolved in ethanol (10 mL), followed by the addition of pyridine hydrochloride (227 mg, 1.96 mmol). The reaction mixture was concentrated, and to the residue, ethanol (0.2 mL) and water (2 mL) were added. A precipitate was collected by filtration to obtain the title compound (295 mg, 55%) as a colorless crystalline powder.

FIG. 19 and FIG. 20 show the results of TG-DTA measurements of 2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide and its dihydrochloride, respectively.

Melting point: 221-212°C

20 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3427, 1692, 1430, 1389, 1240, 1177, 1154.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.68 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.32-3.45 (4H, m), 3.62-3.73 (6H, m), 3.82 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.89 (2H, s), 7.37 (1H, dt,  $J = 1.0, 8.1$  Hz), 7.47 (1H, dt,  $J = 1.0, 8.1$  Hz), 7.85-7.93 (2H, m), 8.26 (1H, s).

Elemental analysis for  $C_{23}H_{28}Cl_2F_3N_5OS_2 \cdot 0.6H_2O$ :

Calculated: C, 46.56; H, 4.96; N, 11.80; Cl, 11.95

Found: C, 46.46; H, 5.07; N, 11.66; Cl, 12.04

Example 6

5 Preparation of 2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride

(1) Preparation of 2-mercapto-5-trifluoromethylbenzoxazole  
10

The title compound was obtained by conducting reactions and treatments similar to those described in Example 85 of WO 98/54153 except for the use of 4-trifluoromethylphenol in place of 2-trifluoromethylphenol.

15 (2) Preparation of 1-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazine ditrifluoroacetate

The title compound was obtained by conducting reactions and treatments similar to those described in Example 22 of WO 98/54153 except for the use of 2-mercapto-5-trifluorobenzoxazole in place of 2-mercaptobenzoxazole.  
20

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.60-3.20 (10H, m), 3.57 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.04 (1H, s), 8.66 (2H, s).

25 (3) Preparation of 2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-

2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide

The title compound was obtained as a colorless crystalline powder by conducting reactions and treatments similar to those described in Example 24 of WO 98/54153 except for the use of 1-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazine ditrifluoroacetate in place of 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazine ditrifluoroacetate.

10 Melting point: 103-104°C

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.42 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.60-2.82 (8H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.21 (2H, s), 3.51 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.67 (1H, s), 7.51-7.53 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.55 (1H, s).

15 (4) Preparation of 2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride

2-[4-[2-(5-Trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide (200 mg, 0.35 mmol) was dissolved in ethanol (4 mL), followed by the addition of pyridine hydrochloride (82 mg, 0.70 mmol). The reaction mixture was concentrated, and to the residue, ethanol  
25 (0.5 mL) and water (5 mL) were added. A precipitate was

collected by filtration to obtain the title compound (180 mg, 85%) as a colorless crystalline powder.

FIG. 21 and FIG. 22 show the results of TG-DTA measurements of 2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide and its monohydrochloride, respectively.

Melting point: 195-196°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3427, 1685, 1501, 1437, 1327, 1143, 1123.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.42 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.70-3.84 (14H, m), 6.94 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (1H, s).

Elemental analysis for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>·0.5H<sub>2</sub>O:

Calculated: C, 46.71; H, 4.90; N, 11.35

Found: C, 46.67; H, 4.89; N, 11.33

#### Example 7

Preparation of 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride

(1) Preparation of 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide

The title compound was obtained by conducting a

reaction and treatments similar to those described in the procedure (1) of Example 3 except that 2-bromo-N-[2-(2-methoxyethoxy)-6-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3-pyridyl]acetamide was used in place of 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide and 1-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazine dihydrochloride was used in lieu of 1-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazine trihydrochloride.

(2) Preparation of 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride

2-[4-[2-(Benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide (500 mg, 0.86 mmol) was dissolved in ethanol (10 mL), followed by the addition of pyridine hydrochloride (198 mg, 1.71 mmol). The reaction mixture was concentrated, and to the residue, ethanol (0.2 mL) and water (2 mL) were added. A precipitate was collected by filtration to afford the title compound (134 mg, 25.2%) as a colorless crystalline powder.

FIG. 23 and FIG. 24 show the results of TG-DTA measurements of 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide and

its monohydrochloride, respectively.

Melting point: 181-182°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3432, 1686, 1593, 1507, 1454, 1170, 1137.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ: 2.38 (3H, s), 2.92-3.26 (8H, m),  
5 3.31 (3H, s), 3.42-3.59 (4H, m), 3.62 (2H, t, J = 4.9 Hz),  
3.72-3.84 (2H, m), 4.38 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.54 (2H, q,  
J = 8.3 Hz), 6.61 (1H, s), 7.28-7.36 (2H, m), 7.54 (2H,  
dd, J = 2.2, 5.6 Hz), 8.19 (1H, br).

Elemental analysis for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S·0.4H<sub>2</sub>O

10 Calculated: C, 49.78; H, 5.43; N, 11.16; Cl, 5.65

Found: C, 49.76; H, 5.31; N, 11.25; Cl, 5.78

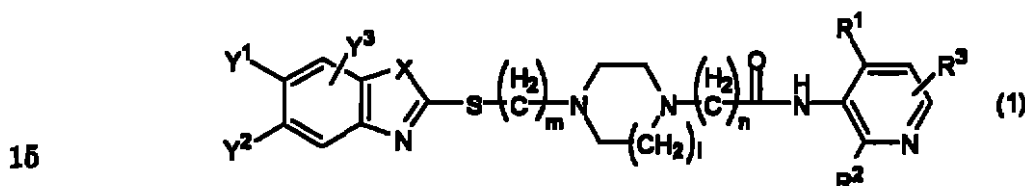
# CLAIMS

1. A method for preparing an acid addition salt of a polyacidic basic compound having basic site(s) stronger than pyridine, or a water adduct of said acid addition salt, which comprises reacting said polyacidic basic compound with an acid salt of pyridine.

2. The method of claim 1, wherein said polyacidic basic compound is a nitrogen-containing compound.

3. The method of claim 1 or 2, wherein said polyacidic basic compound is a piperazine derivative.

4. The method of claim 3, wherein said piperazine derivative is represented by the following formula (1):

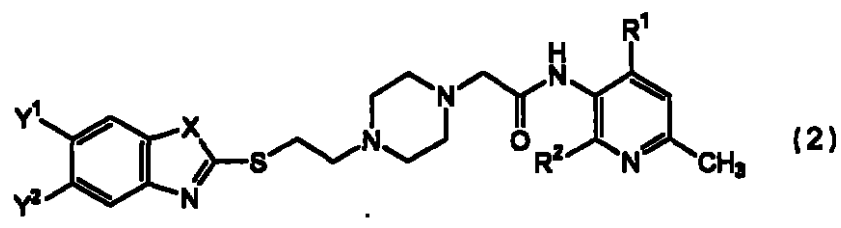


wherein X represents -NH-, an oxygen atom or a sulfur atom, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> and Y<sup>3</sup> each independently represent a hydrogen or halogen atom or a lower alkyl or lower haloalkyl group, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> each independently represents a hydrogen or halogen atom or a lower alkyl, lower haloalkyl, lower alkylthio, lower haloalkoxy or lower alkoxyalkoxy group, l denotes an integer of from 1 to 2, m denotes an integer of from 2 to 4, and n denotes an integer of from 1 to 3.

5. The method of claim 3, wherein said piperazine

derivative is represented by the following formula (2):

5



wherein X represents -NH-, an oxygen atom or a sulfur atom, Y<sup>1</sup> and Y<sup>2</sup> each independently represents a hydrogen or halogen atom or a trifluoromethyl group, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each independently represent a methyl, trifluoromethyl, methylthio, trifluoroethoxy or methoxyethoxy group.

6. The method of claim 3, wherein said piperazine derivative is 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-

methyl-3-pyridyl]acetamide, or 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide.

7. The method of claim 3, wherein said piperazine  
5 derivative is 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methylpyridin-3-yl]acetamide or 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-  
10 pyridyl]acetamide.

8. The method of any one of claims 1-6, wherein the acid in said acid salt of pyridine is selected from the group consisting of hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, sulfurous acid, nitrous  
15 acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, acetic acid, butyric acid, stearic acid, oxalic acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, citric acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, mandelic acid, salicylic acid, pantoic acid, pantothenic acid, gluconic acid,  
20 ethanedisulfonic acid, benzenesulfonic acid, paratoluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, glutamic acid, aspartic acid, trifluoroacetic acid, and tannic acid.

9. The method of any one of claims 1-6, wherein  
25 said acid salt of pyridine is a pyridine hydrochloride.

10. The method of claim 1, wherein said polyacidic  
basic compound is 2-[4-[2-(benzimidazol-2-  
ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-  
methyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-(5,6-  
5 difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-  
[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-  
pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-(benzimidazol-2-  
ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-  
trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-  
10 (benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-  
bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,  
2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-  
[2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide, 2-  
[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-  
15 ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-  
methyl-3-pyridyl]acetamide, or 2-[4-[2-(benzoxazol-2-  
ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-  
(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide; and  
said acid salt of pyridine is a pyridine hydrochloride.

20 11. The method of claim 1, wherein said polyacidic  
basic compound is 2-[4-[2-(benzimidazol-2-  
ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-  
methyl-3-pyridyl]acetamide or 2-[4-[2-(5,6-  
difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-  
25 [2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-

pyridyl]acetamide; and said acid salt of pyridine is a pyridine hydrochloride.

12. 2-[4-[2-(Benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methylpyridin-3-yl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof,
- 5 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-
- 10 (benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide dihydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-
- (benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide
- 15 monohydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide dihydrochloride or a water adduct thereof, 2-[4-[2-(5-
- trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-
- 20 N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof, or 2-[4-[2-
- (benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct
- 25 thereof.

## ABSTRACT

This invention relates to a method for preparing an acid addition salt of a polyacidic basic compound, or a water adduct having basic site(s) stronger than pyridine.

5 The method comprises reacting the polyacidic basic compound with an acid salt of pyridine.

By the present invention, the number of moles of an added acid in the acid addition salt of the polyacidic basic compound can be readily changed to a number suited  
10 for the polyacidic basic compound as needed.

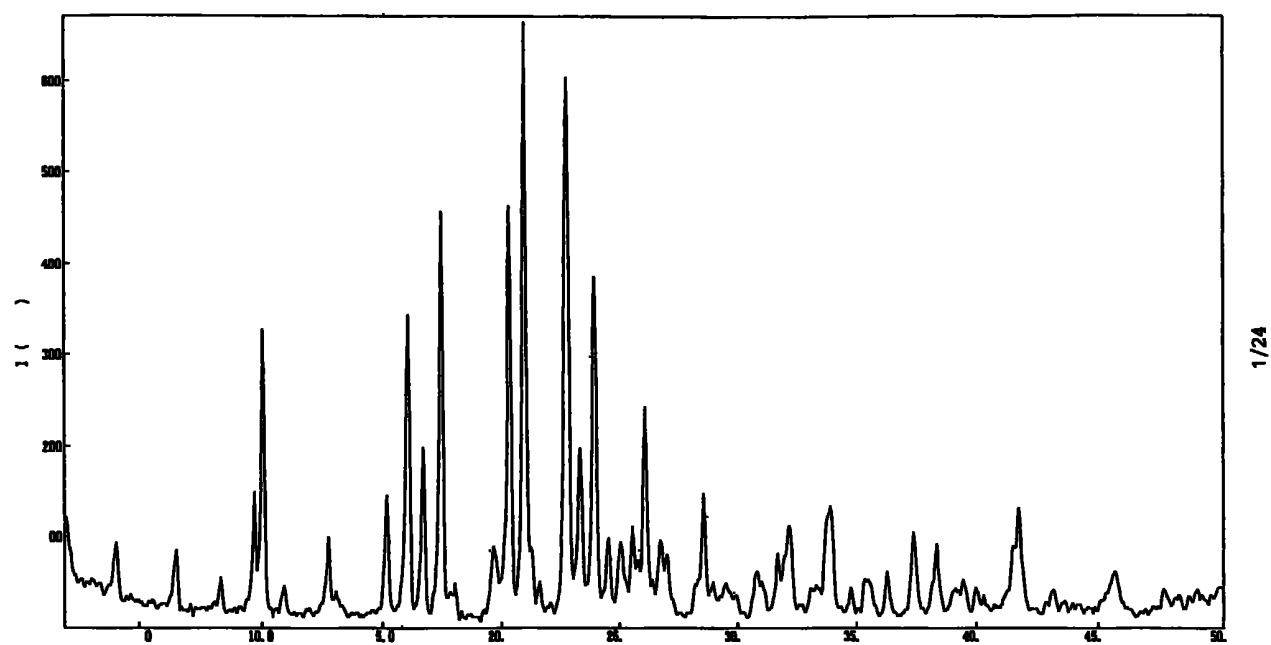


Fig 1

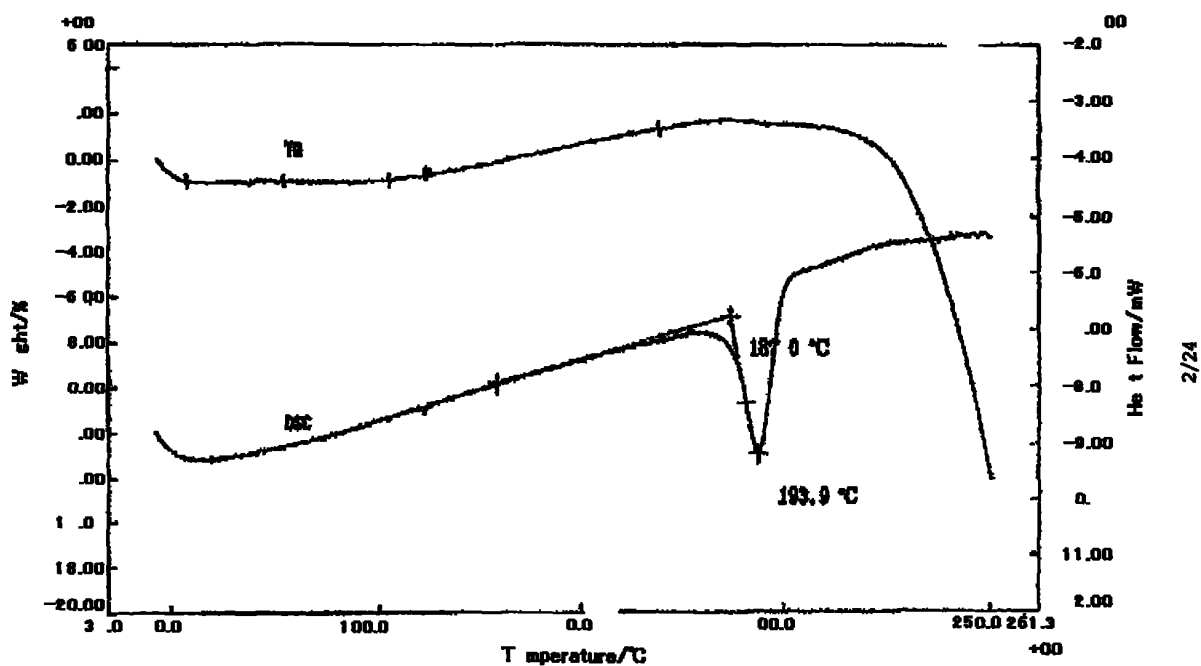
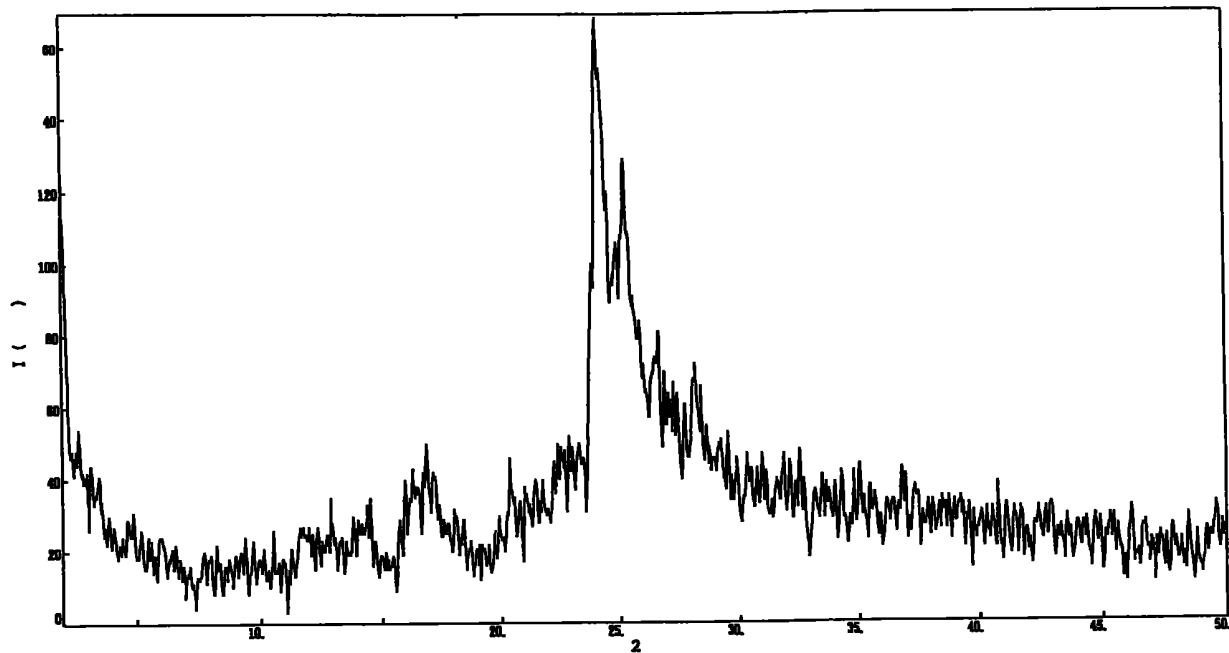


Fig 2

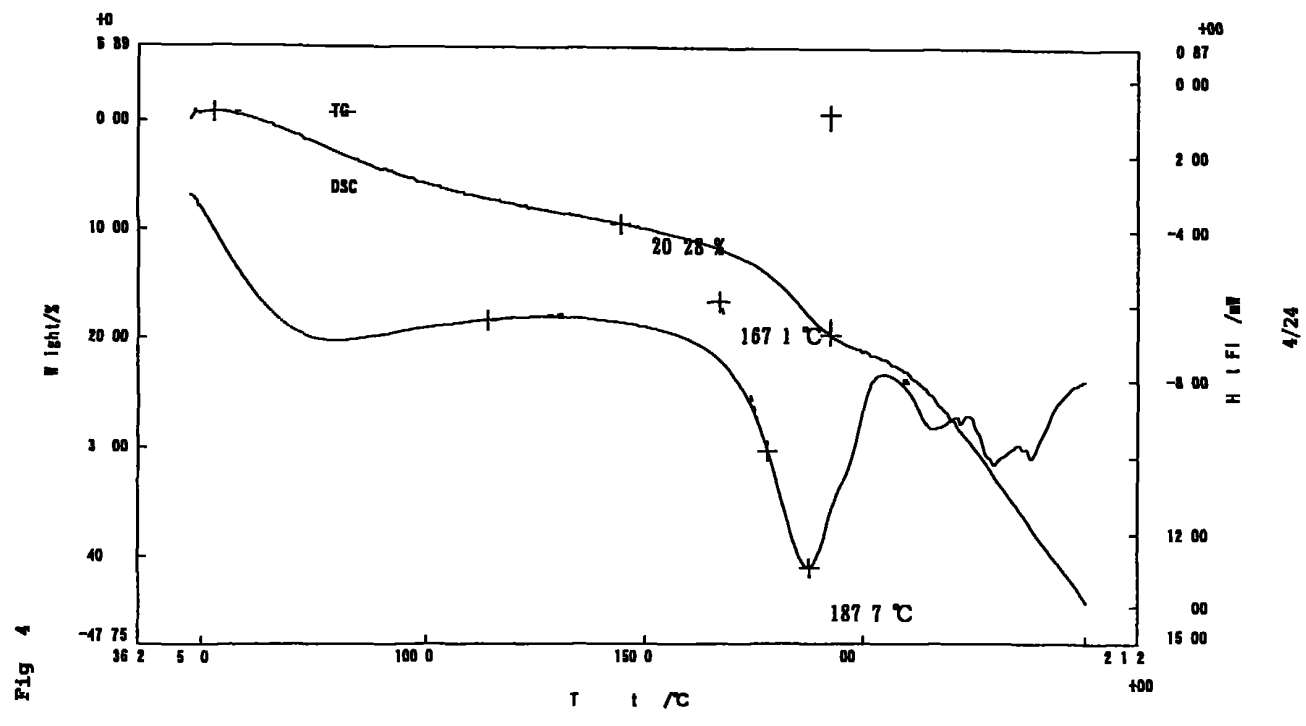
8

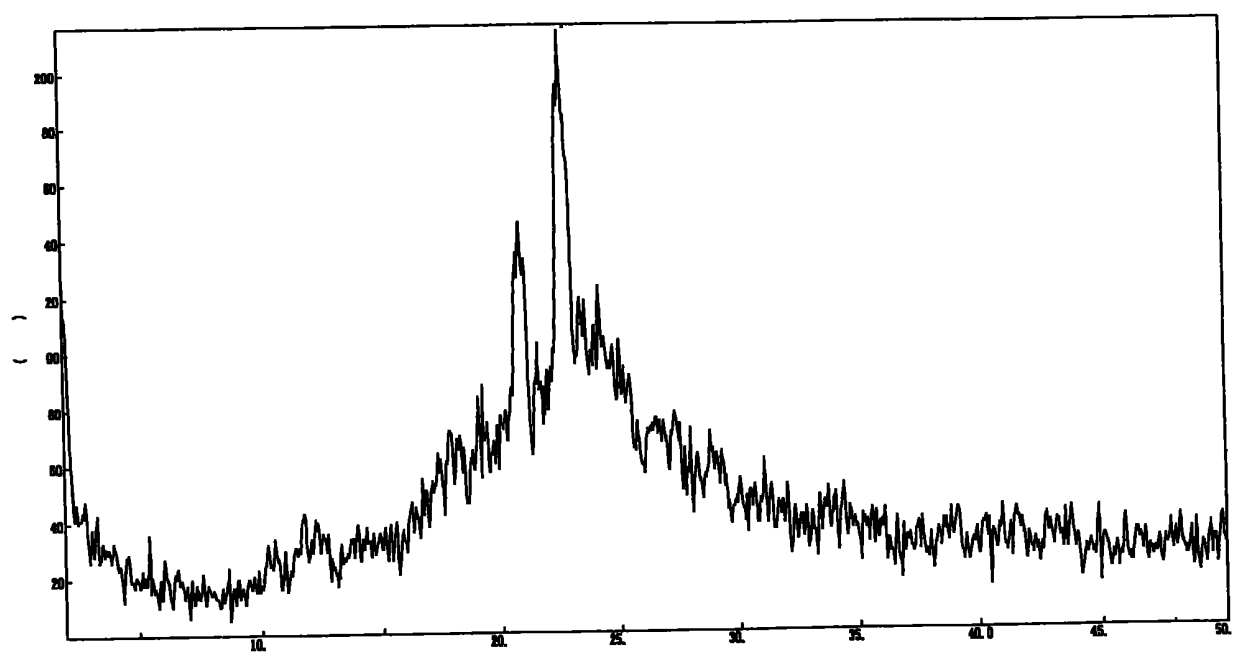
79



3/24

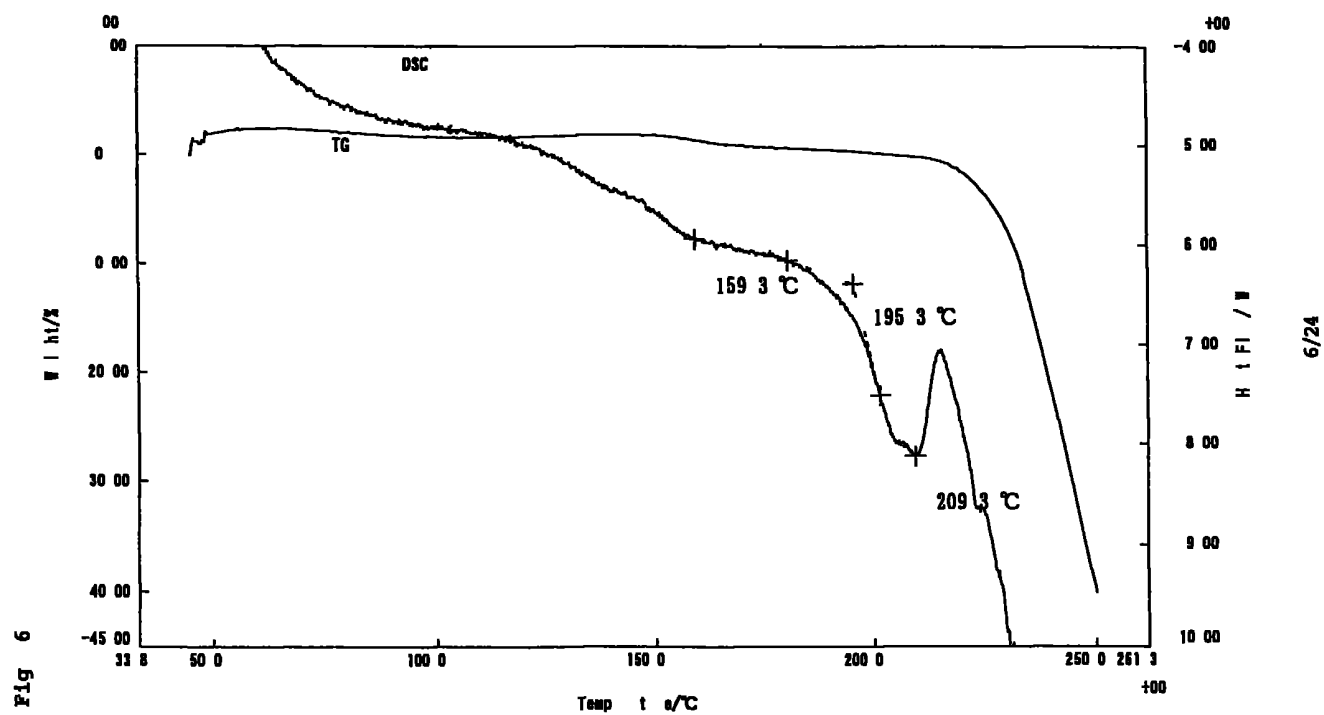
Fig 3

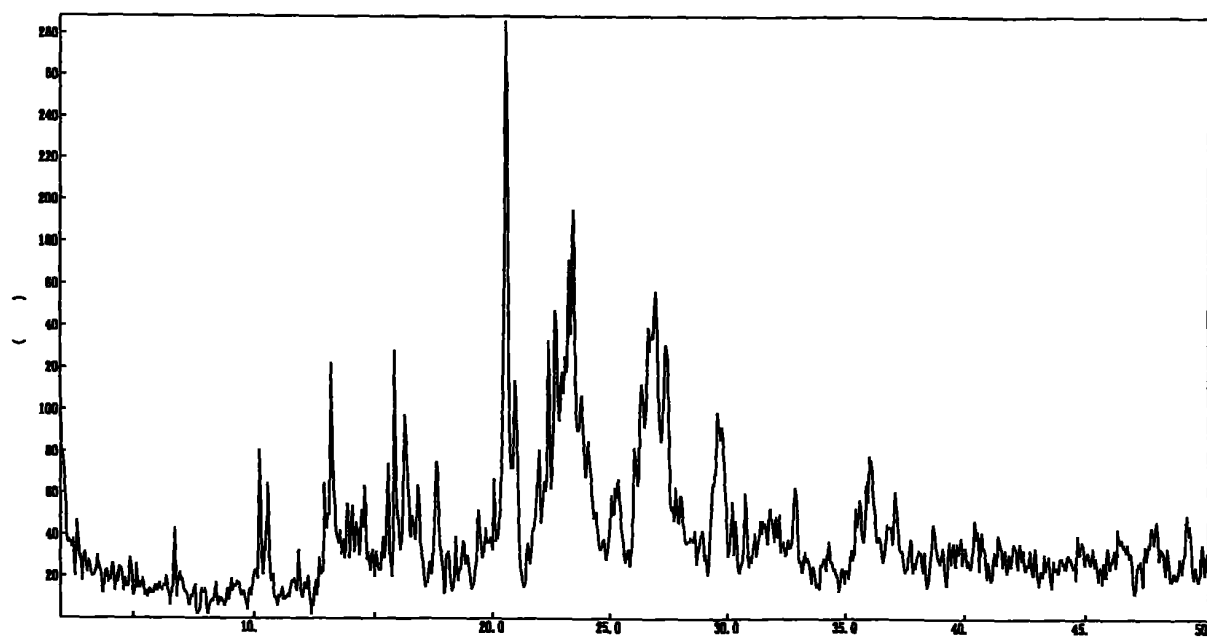




5/24

Fig 5





7/24

Fig 7

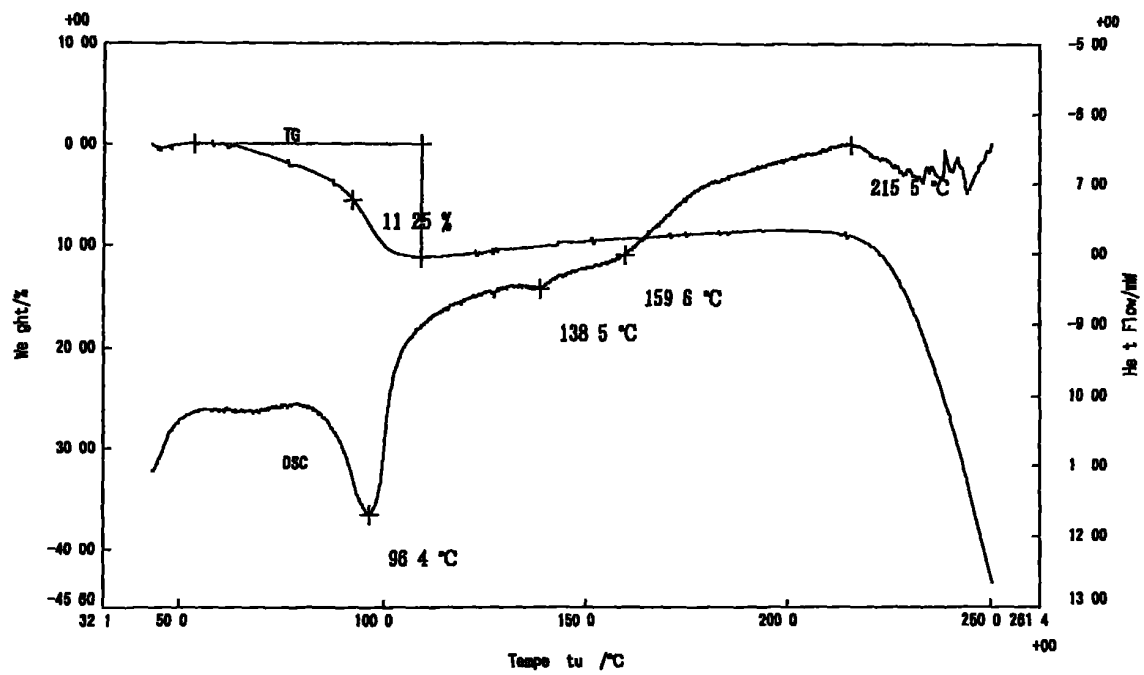
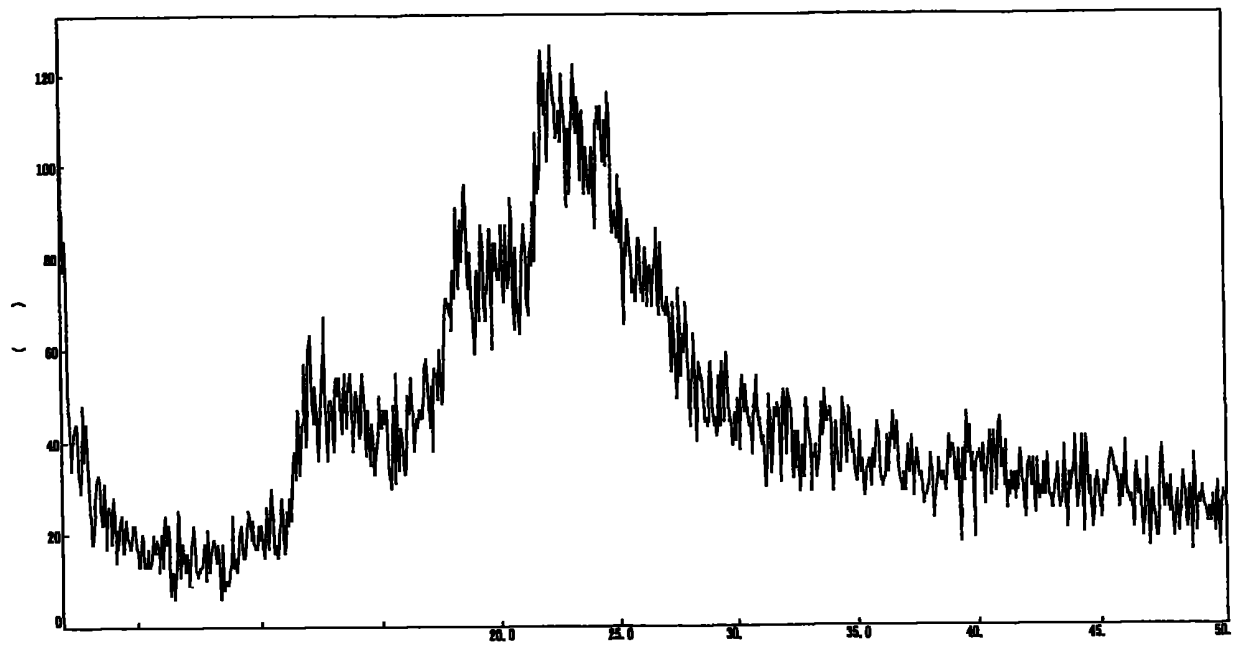


Fig 8

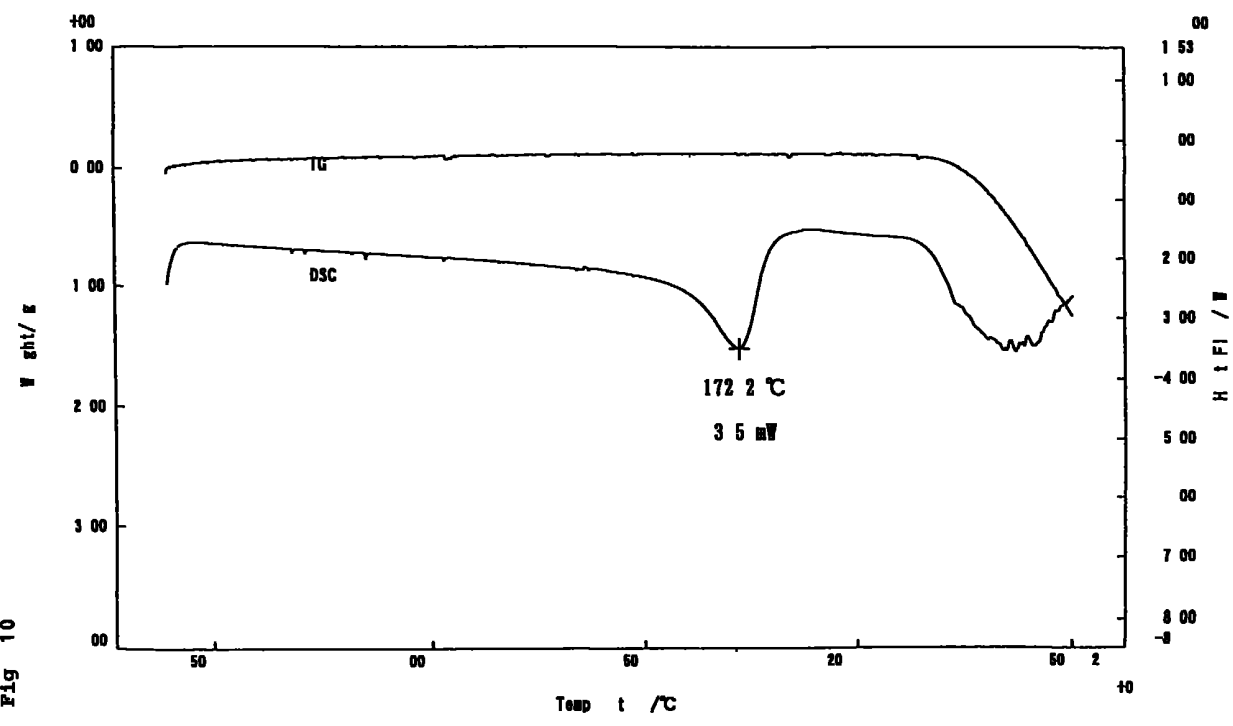
8/24



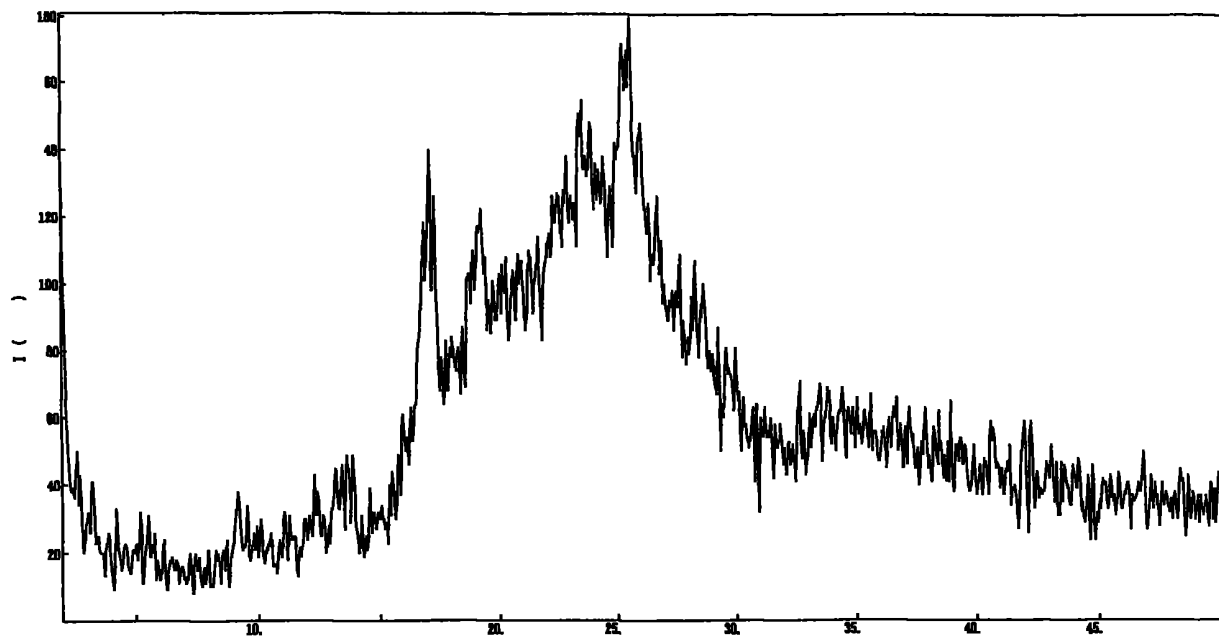
9/24

Fig 9

Fig 10



10/24



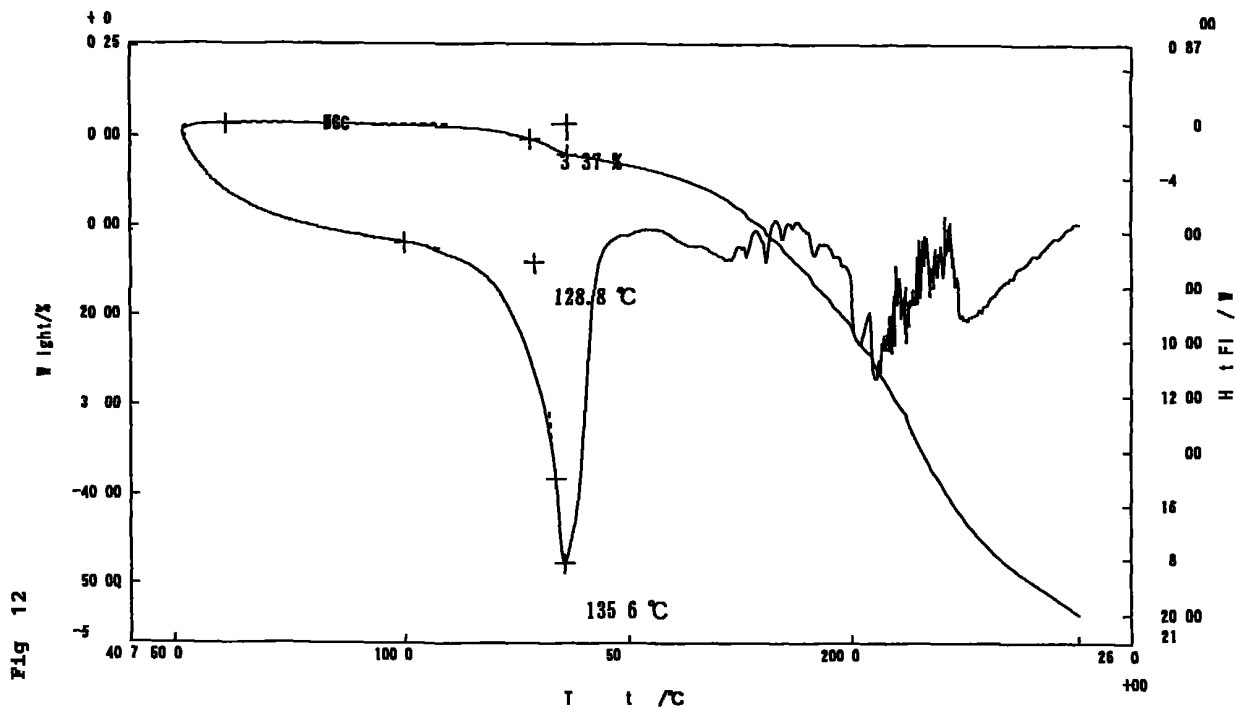
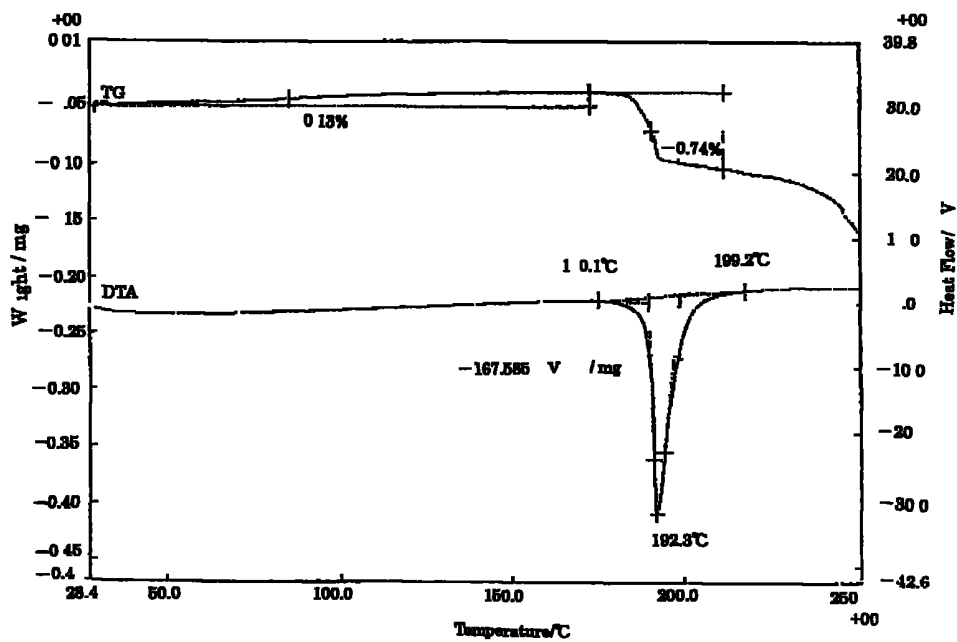
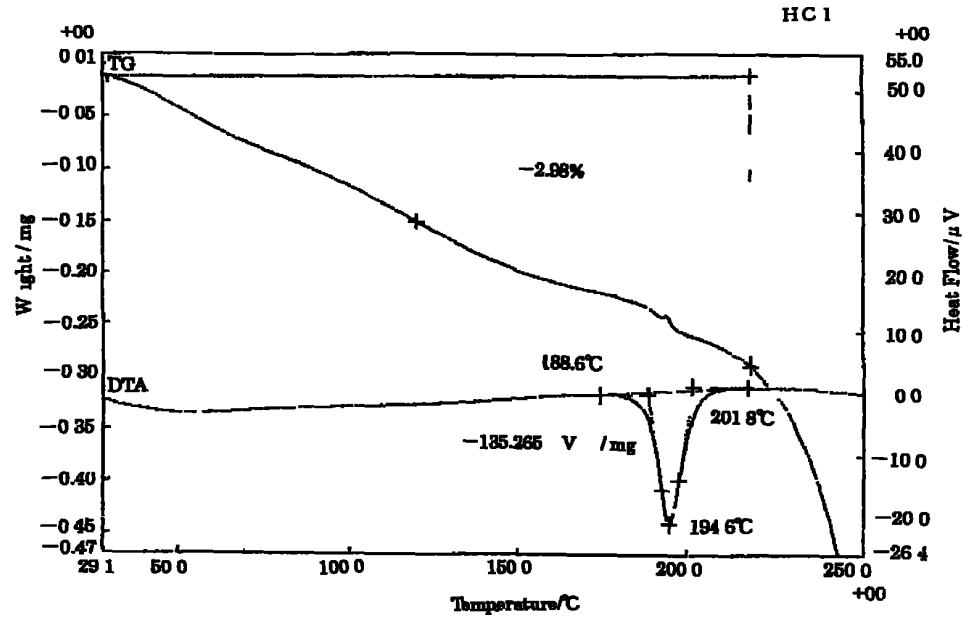


Fig 13



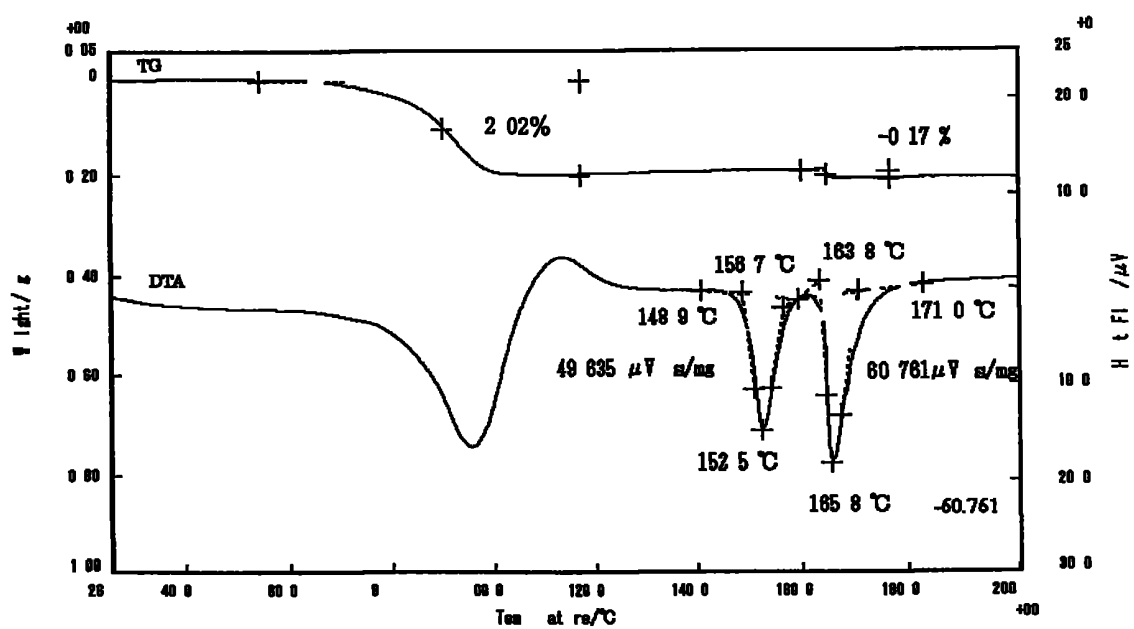
13/24

Fig 14



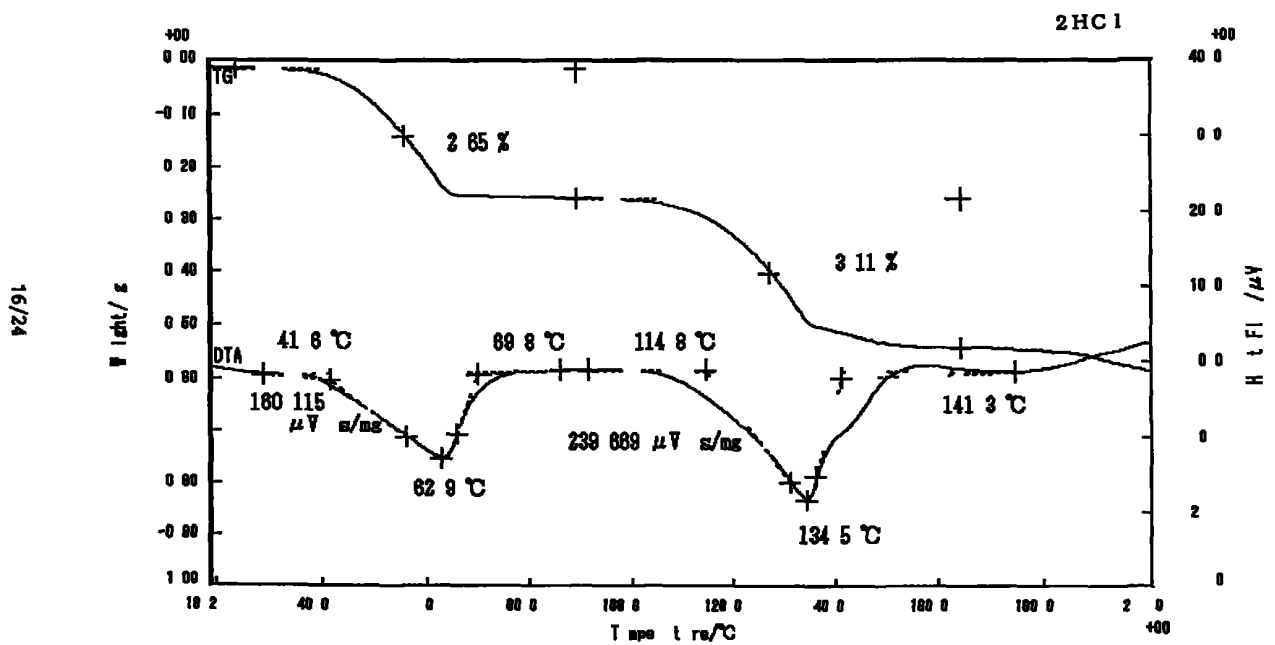
14/24

Fig 15



15/24

Fig 16



F g 17

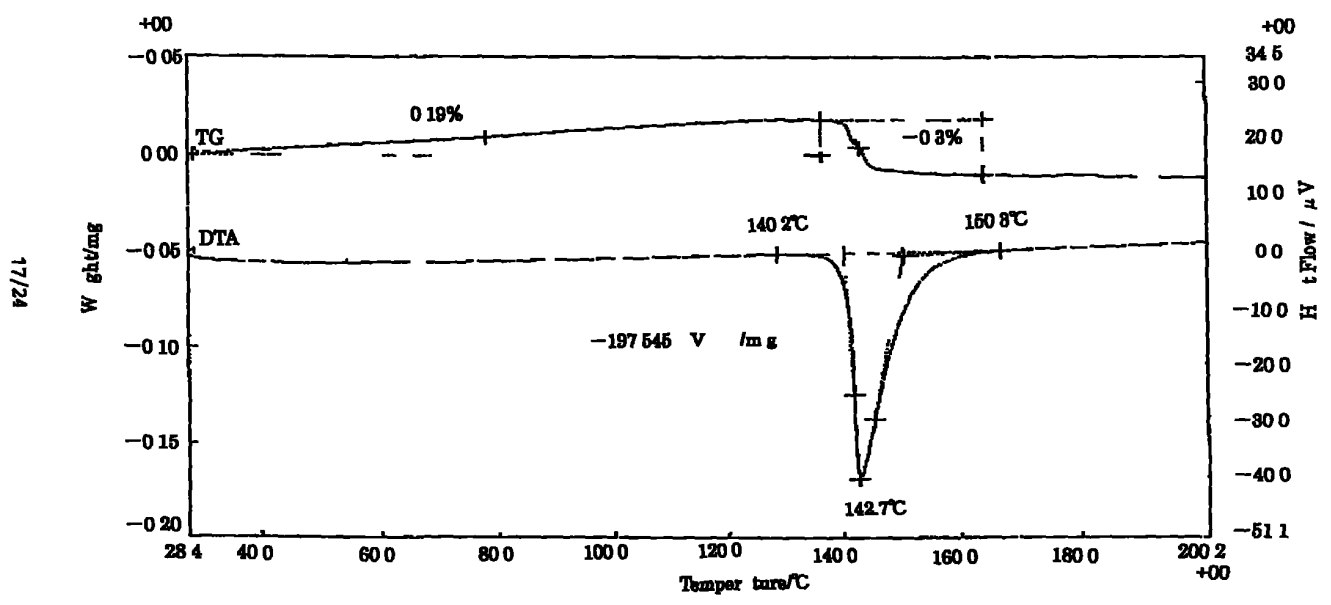


Fig 18

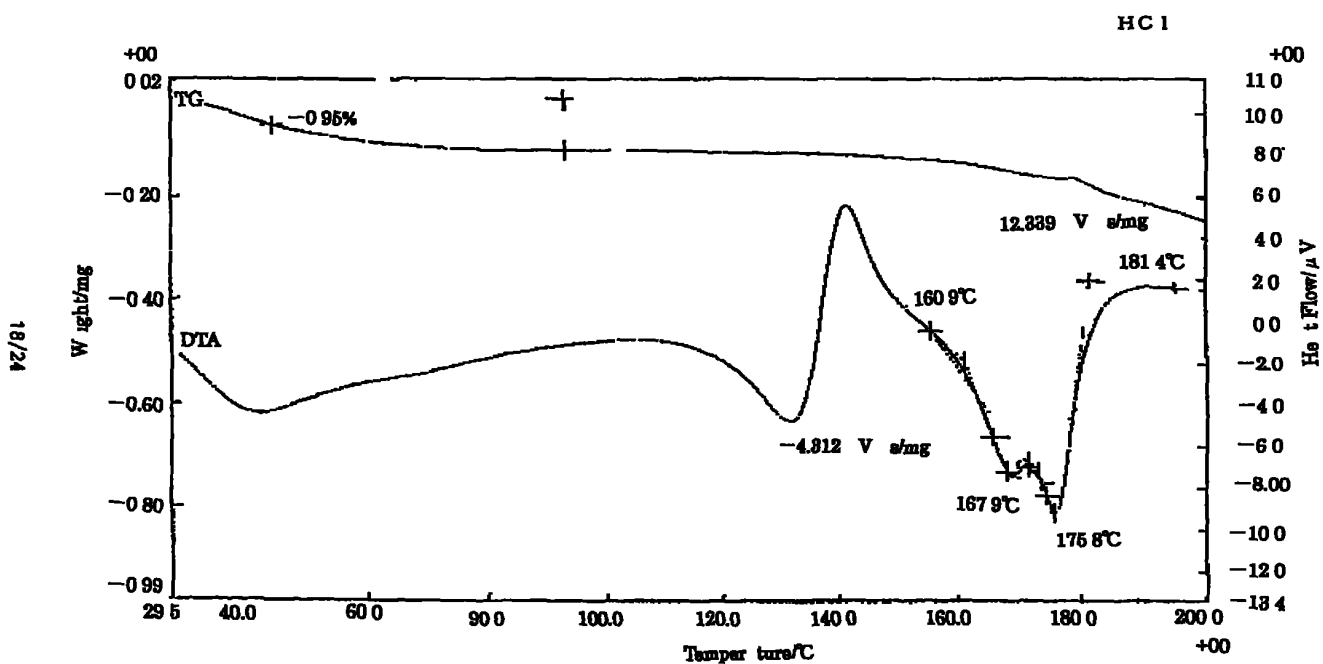


Fig 19

19/24

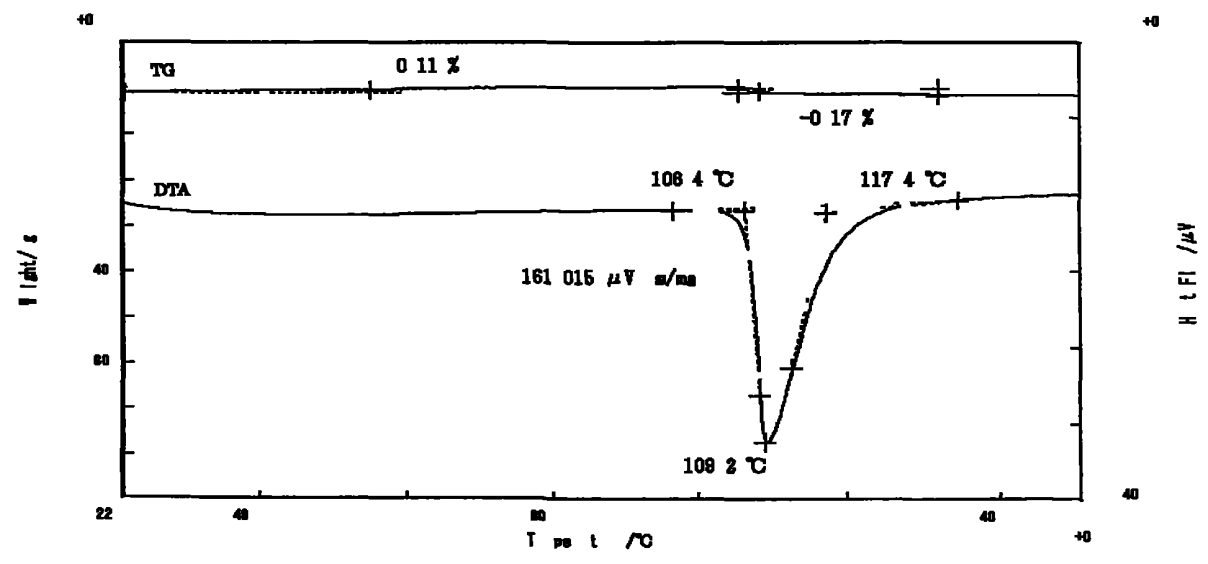
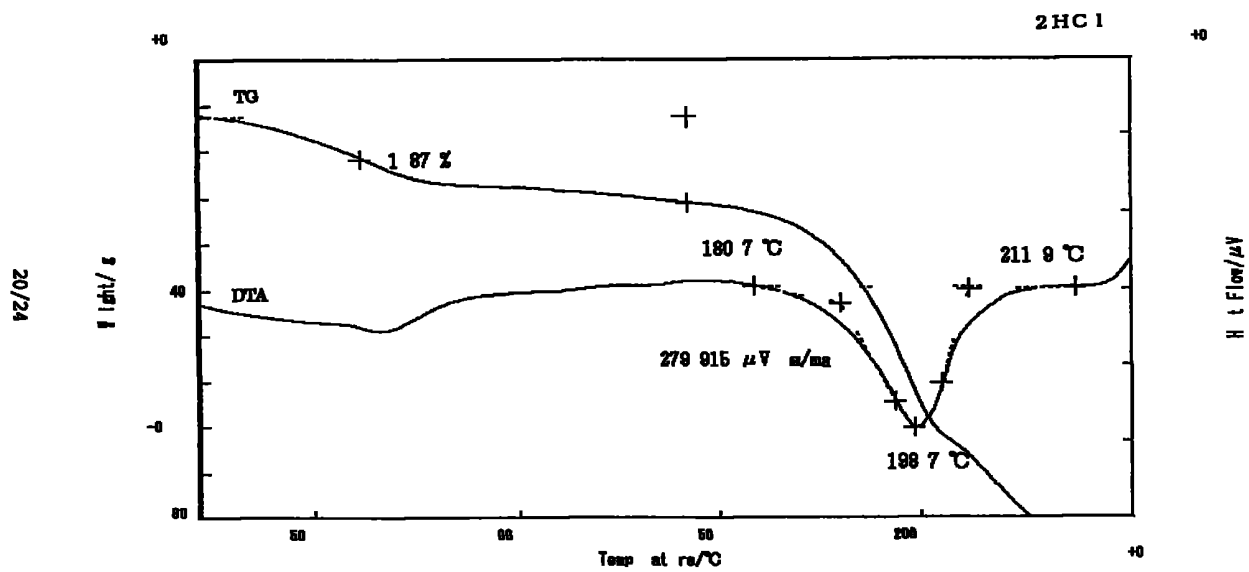
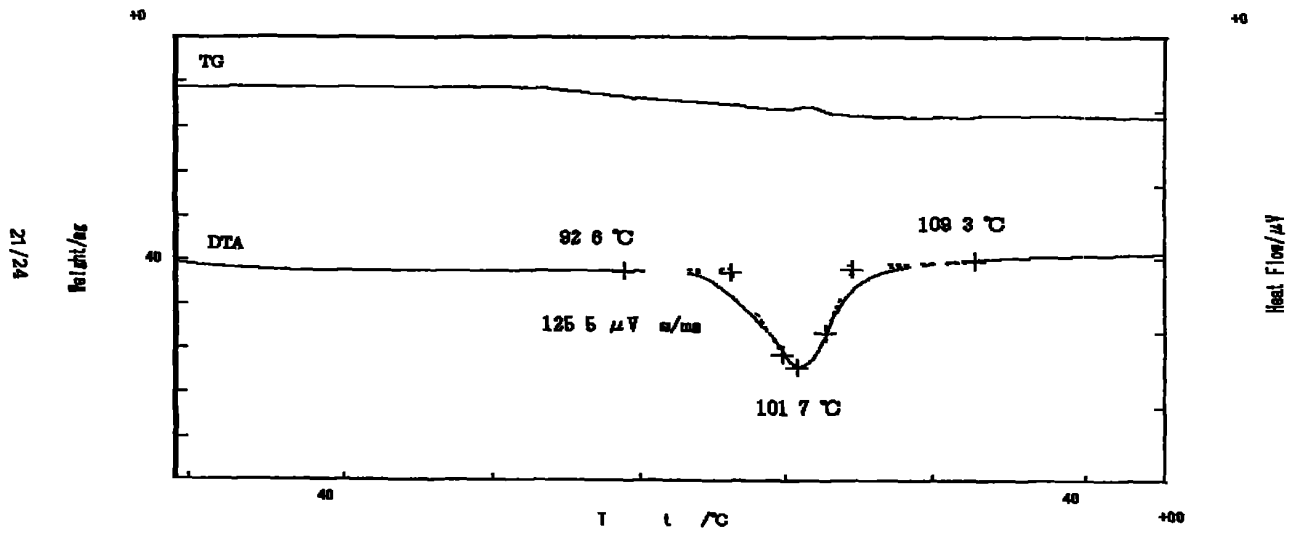
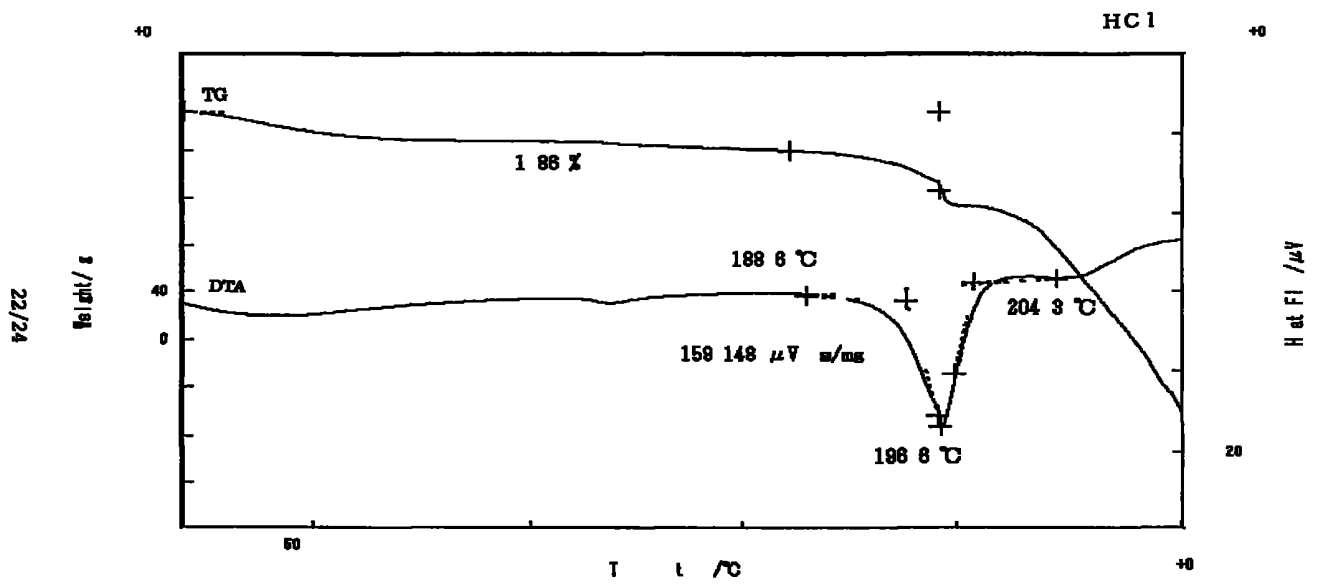


Fig 20





**Fig 22**



20

Fig 23

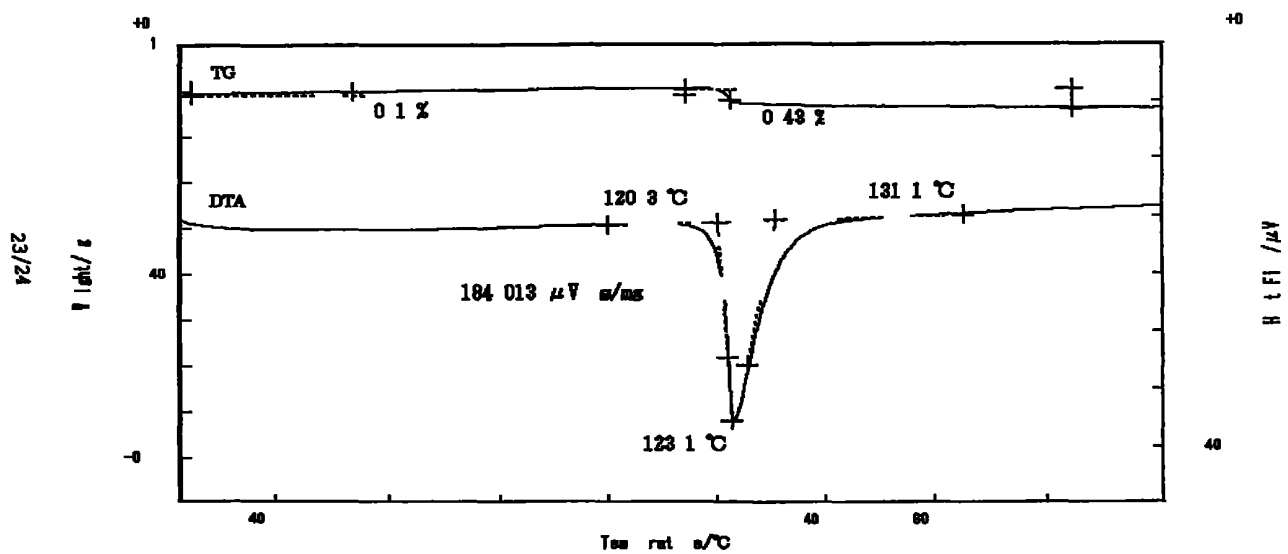
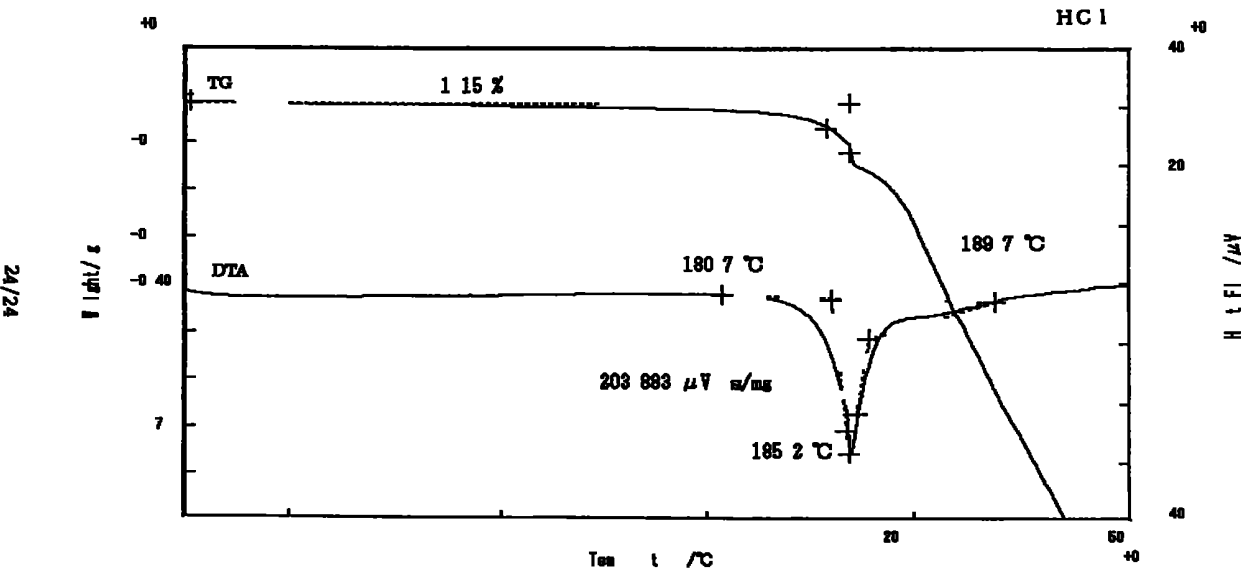


Fig 24



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002375

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 413/12, 417/12, A61K31/496, A61P1/00, 3/06,  
9/00, 9/10, 13/12, 35/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/00-401/12, 413/00-413/12, 417/11-417/12,  
A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | EP 987254 A1 (Kowa Co., Ltd.),<br>22 March, 2000 (22.03.00),<br>Full text<br>& WO 98/54153 A1                      & AU 9874512 A<br>& NO 9905783 A                        & CZ 9904159 A3<br>& CN 1258283 A                        & SK 9901582 A3<br>& KR 2001012926 A                    & HU 200002294 A2<br>& NZ 501156 A                         & MX 991959 A1<br>& US 2004/0038987 A1 | 1-12                  |
| Y         | Translated by Koji NAKANISHI et al., "Borrison<br>Boyd Yuki Kagaku (last part)", 6th edition,<br>Tokyo Kagaku Dojin, 1995 (2nd edition), ISBN<br>4-8079-0403-5, pages 1340 to 1366; in particular,<br>pages 1358 to 1359                                                                                                                                                                      | 1-12                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered  
to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international  
filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than  
the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority  
date and not in conflict with the application but cited to understand  
the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such combination  
being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
08 April, 2004 (08.04.04)

Date of mailing of the international search report  
20 April, 2004 (20.04.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/JP2004/002375****With respect to Claims 1-3**

The invention of claims 1-3 relates to, as defined in claim 1, a process for producing an acid adduct salt of polyacidic base compound or a water adduct thereof characterized in that a polyacidic base compound having a moiety of basicity stronger than that of pyridine is reacted with an acid salt of pyridine. Claim 2 and the ensuing claims each recite limitation of either the polyacidic base compound or the pyridine acid salt.

In this connection, the intensity of basicity of the polyacidic base compound against the pyridine acid salt is relative and highly depends on the chemical structure involving substituent, etc. With respect to part wherein satisfactory limitation is not provided thereon, even persons skilled in the art can hardly see what structure should be possessed by compound to be employed. Even when the contents of the description are studied, there is no particular definition on the chemical structures of those other than the compounds enumerated in claim 4 and the ensuing claims.

Therefore, in connection with the invention of claims 1-3, with respect to those other than the compounds specifically enumerated in claim 4 and the ensuing claims among the polyacidic base compounds, it cannot be stated that they are described in the description in a manner sufficiently clear and complete for the invention to be carried out by a person skilled in the art, and it cannot be stated that the claims are fully supported by the description. Hence, the present application is not in compliance with the provisions of PCT Article 5 and Article 6.

The description of the present application is as stated above and fails to satisfy the prescribed requirements to such an extent that any meaningful international search can be conducted. Consequently, in the preparation of international search report, rational scope based on particular definition given in claim 4 and the ensuing claims was selected as subject of the prior art search.

**AMENDMENT**

(Under PCT Art.34)

To: Commissioner, Patent Office

1. Identification of the International Application:

PCT/JP2004/002375

2. Applicant:

Name: KOWA CO., LTD.

Address: 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, AICHI  
460-0003 JAPAN

Nationality: Japan

Domicile: Japan

3. Agent:

Name: The Patent Corporate Body ARUGA PATENT OFFICE

Address: Kyodo Bldg., 3-6, Nihonbashiningyocho 1-chome,  
Chuo-ku, TOKYO 103-0013, JAPAN

4. Date of Invitation to Amend:

Voluntary Amendment

5. Portion Subject to Amendment:

Claims

6. Contents of Amendment:

(1) Claim 1 to 3 were deleted, claims 4 to 12 were amended, and claims 13 to 15 were added.

7. List of Attached Documents:

Replacing Sheets for Claims (pages 55 to 62)

\*\*\*\*\*

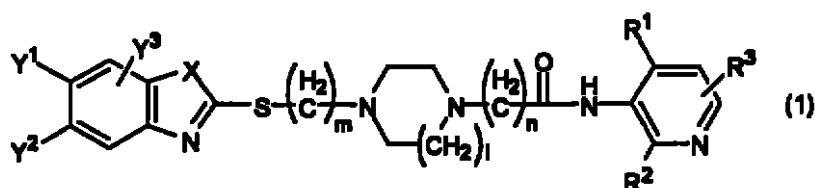
## CLAIMS

1. (deleted)

2. (deleted)

3. (deleted)

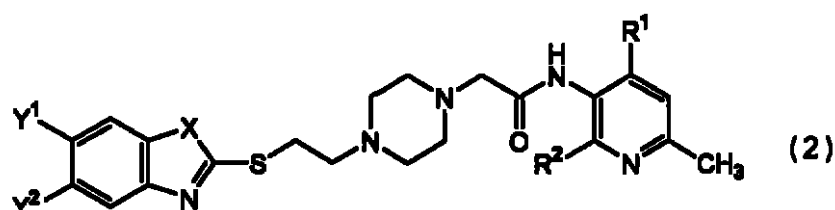
4. (amended): A method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative represented by the following formula (1) or a water adduct of said acid addition salt, which is characterized by reacting the piperazine derivative with an acid salt of pyridine :



wherein X represents -NH-, an oxygen atom or a sulfur atom, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> and Y<sup>3</sup> each independently represent a hydrogen or halogen atom or a lower alkyl or lower haloalkyl group, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> each independently represent a hydrogen or halogen atom or a lower alkyl, lower haloalkyl, lower alkylthio, lower haloalkoxy or lower alkoxyalkoxy group, l denotes an integer of from 1 to 2, m denotes an integer of from 2 to 4, and n denotes an integer of from 1 to 3.

5. (amended): The method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative described in claim 4, wherein said piperazine derivative is represented by the following

formula (2):



wherein X represents -NH-, an oxygen atom or a sulfur atom, Y<sup>1</sup> and Y<sup>2</sup> each independently represent a hydrogen or halogen atom or a trifluoromethyl group, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each independently represent a methyl, trifluoromethyl, methylthio, trifluoroethoxy or methoxyethoxy group.

6. The method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative or a water adduct of said acid addition salt described in claim 4, wherein said piperazine derivative is

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6

-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide, or 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide.

7. (amended): The method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative or a water adduct of said acid addition salt described in claim 4, wherein said piperazine derivative is

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide or 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide.

8. (amended): The method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative or a water adduct of said acid addition salt described in any one of claims 4-7, wherein the acid in said acid salt of pyridine is selected from the group consisting of hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, sulfurous acid, nitrous acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, acetic acid, butyric acid, stearic acid, oxalic acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, citric acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, mandelic acid,

salicylic acid, pamoic acid, pantothenic acid, gluconic acid, ethanedisulfonic acid, benzenesulfonic acid, paratoluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, glutamic acid, aspartic acid, trifluoroacetic acid, and tannic acid.

9(amended). The method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative described in any one of claims 4-8, wherein said acid salt of pyridine is a pyridine hydrochloride.

10(amended). The method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative or a water adduct of said acid addition salt described in claim 4, wherein said piperazine derivative is

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]

108

-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide, or 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide; and said acid salt of pyridine is a pyridine hydrochloride.

11(amended). The method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative or a water adduct of said acid addition salt described in claim 4, wherein said piperazine derivative is

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide or 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide; and said acid salt of pyridine is a pyridine hydrochloride.

12(amended). The method described in claim 4, wherein said piperazine derivative is

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide; said acid salt of pyridine is a pyridine hydrochloride; and said acid addition salt of a piperazine derivative is 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof.

13(added). The method described in claim 4, wherein said piperazine derivative is

2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide; said acid salt of pyridine is a pyridine hydrochloride; and said acid addition salt of a piperazine derivative is 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof.

14(added). 2-[4-[2-(Benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide dihydrochloride or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6

-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide

dihydrochloride or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof, or

2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof.

15 (added) . 2-[4-[2-(Benzimidazol-2-ylthio) ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis (methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride crystal or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride crystal or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide dihydrochloride crystal or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride crystal or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide

11

dihydrochloride crystal or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperaz

in-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]

acetamide monohydrochloride crystal or a water adduct thereof, or

2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2

methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl

]acetamide monohydrochloride crystal or a water adduct thereof.

COLO 14890 841 001 9

JDF ID 01/WPC14890

## 特許協力条約

PCT

特許性に関する国際予備報告 (特許協力条約第二章)

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT38条及びPCT規則70]

|                                                                                                                               |                                    |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| 出願人又は代理人<br>の書類記号<br>KW0136                                                                                                   | 今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。 |                           |
| 国際出願番号<br>PCT/JP2004/002375                                                                                                   | 国際出願日<br>(日.月.年) 27.02.2004        | 優先日<br>(日.月.年) 28.02.2003 |
| 国際特許分類 (IPC) Int.Cl. <sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/496, A61P1/00, 3/06, 9/00, 9/10, 13/12, 35/00, 43/00, C07D413/12, 417/12 |                                    |                           |
| 出願人 (氏名又は名称)<br><br>興 和 株 式 会 社                                                                                               |                                    |                           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 1. この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。<br>法施行規則第57条 (PCT38条) の規定に従い送付する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| 2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>4</u> ページからなる。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| 3. この報告には次の附属物件も添付されている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| a. <input checked="" type="checkbox"/> 附属書類は全部で <u>6</u> ページである。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> 補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面の用紙 (PCT規則70.16及び実施規則第607号参照)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <input type="checkbox"/> 第I欄4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| b. <input type="checkbox"/> 電子媒体は全部で _____ (電子媒体の種類、数を示す)。<br>配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。 (実施規則第802号参照)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| 4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> 第I欄 国際予備審査報告の基礎<br><input type="checkbox"/> 第II欄 優先権<br><input checked="" type="checkbox"/> 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成<br><input type="checkbox"/> 第IV欄 発明の単一性の欠如<br><input checked="" type="checkbox"/> 第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明<br><input type="checkbox"/> 第VI欄 ある種の引用文献<br><input type="checkbox"/> 第VII欄 国際出願の不備<br><input type="checkbox"/> 第VIII欄 国際出願に対する意見 |  |

|                                                                  |                              |         |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------|
| 国際予備審査の請求書を受領した日<br>05.10.2004                                   | 国際予備審査報告を作成した日<br>06.06.2005 |         |
| 名称及びあて先<br>日本国特許庁 (IPEA/JP)<br>郵便番号100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>荒 木 英 則  | 4C 9736 |
|                                                                  | 電話番号 03-3581-1101 内線         | 3452    |

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (2004年1月)

第I欄 報 の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

☐ この報告は、\_\_\_\_\_ 語による翻訳文を基礎とした。

それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査

☐ PCT規則12.4にいう国際公開

☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書

第 \_\_\_\_\_ 1-35 \_\_\_\_\_ ページ、出願時に提出されたもの

第 \_\_\_\_\_ ページ、\_\_\_\_\_ 付で国際予備審査機関が受理したもの

第 \_\_\_\_\_ ページ、\_\_\_\_\_ 付で国際予備審査機関が受理したもの

☒ 請求の範囲

第 \_\_\_\_\_ 項、出願時に提出されたもの

第 \_\_\_\_\_ 項、PCT19条の規定に基づき補正されたもの

第 \_\_\_\_\_ 4-7, 9-15 \_\_\_\_\_ 項、05.10.2004 付で国際予備審査機関が受理したもの

第 \_\_\_\_\_ 8 \_\_\_\_\_ 項、08.02.2005 付で国際予備審査機関が受理したもの

☒ 図面

第 \_\_\_\_\_ 1/24-24/24 \_\_\_\_\_ ページ/図、出願時に提出されたもの

第 \_\_\_\_\_ ページ/図、\_\_\_\_\_ 付で国際予備審査機関が受理したもの

第 \_\_\_\_\_ ページ/図、\_\_\_\_\_ 付で国際予備審査機関が受理したもの

☐ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☒ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ

☒ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 1-3 \_\_\_\_\_ 項

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図

☐ 配列表(具体的に記載すること) \_\_\_\_\_

☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) \_\_\_\_\_

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ

☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図

☐ 配列表(具体的に記載すること) \_\_\_\_\_

☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) \_\_\_\_\_

\* 4. に該当する場合、その用紙に“supersedes”と記入されることがある。

第三欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に因して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 12, 13, 15

理由:

☐ この国際出願又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 12, 13, 15 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

書面による配列表が

☐ 提出されていない。

☐ 所定の基準を満たしていない。

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が

☐ 提出されていない。

☐ 所定の基準を満たしていない。

☐ コンピュータ読み取り可能な形式によるヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

☐ 提出されていない。

☐ 所定の技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

|                |       |          |   |
|----------------|-------|----------|---|
| 新規性 (N)        | 請求の範囲 | 4-11, 14 | 有 |
|                | 請求の範囲 |          | 無 |
| 進歩性 (IS)       | 請求の範囲 |          | 有 |
|                | 請求の範囲 | 4-11, 14 | 無 |
| 産業上の利用可能性 (IA) | 請求の範囲 | 4-11, 14 | 有 |
|                | 請求の範囲 |          | 無 |

2. 文献及び説明 (PCT規則 70.7)

見解は、国際調査報告で引用された以下の文献に基づいて示された。

文献1 : EP 987254 A1 (Kowa Co., Ltd.)

文献2 : 中西 香爾ら訳, モリソンボイド有機化学 (下) 第6版, 東京化学同人, 1995 (第2刷), ISBN 4-8079-0403-5, pp. 1340-1366

○請求の範囲 1-11, 14 について

文献1では、請求の範囲4で示されるピペラジン誘導体に相当する化学構造を有する化合物及びその塩及びその製造方法が記載されている。ここで、本願の請求の範囲1-11, 14に係る発明と文献1に記載されたものとを比較すると、前者がピリジンの酸塩を用いて塩を生成させている点で後者に相違する。

しかし、文献2にあるように、ピリジンより強い塩基の存在下では、ピリジンの酸塩は遊離したピリジンとなり、強い塩基の酸塩を形成することは当業者によく知られた事項である。してみれば、かかる知見を用いてピリジンの酸塩を用いて文献1に記載されたピペラジン誘導体の塩を生成させること、及び、具体的なピリジンの酸塩として塩酸塩のものなどを用いてみることに、当業者が格別の創意を要したものとはいうことができない。

この点について、05.10.2004付で出願人が提出した答弁書によれば、式(1)で表されるピペラジン誘導体を製造するため種々の塩基の酸塩を用いる場合を検討した結果、ピリジンの酸塩を用いた場合のみ該ピペラジン誘導体への酸付加モル数が制御可能となり且つ酸が付加する塩基性部位も特定された、均一な一塩酸塩又は二塩酸塩が得られることを見出したこと、及び、単純な一塩基性化合物とピリジン酸塩の場合には塩交換は考えられるものの、本願発明のように4個の塩基性窒素を複雑に有する化合物とピリジン酸塩との間でどのような塩交換反応が生じるかは全く予測困難であるため、当業者といえども容易に本願発明に想到できい旨を主張している。

しかし、第一の点については、明細書を見ても特にピリジン酸塩を用いた場合にのみかかる反応が進行したことが明らかにされているわけではないから、かかる主張を参酌することはできない。また、第二の点についても、複数の塩基性窒素が存在する化合物であっても塩交換反応が進行しないとはいえず、その反応し得る部位が限定されているのであるから、これらのそれぞれに対し、その反応性を確認してみることは、当業者にとり格別困難であるとはいえない。

したがって、請求の範囲1-11, 14に係る発明は、文献1及び2の記載により進歩性を有さない。

## **METODO PARA PREPARAR SALES DE ADICION DE ACIDOS DE COMPUESTOS POLIACIDOS BASICOS**

### **Campo Técnico**

Esta invención se relaciona con un método para preparar una sal de adición de ácido un compuesto poliacídico básico o un aducto de agua de la sal de adición de ácido, el cual hace posible adicionar fácilmente un número deseado de moles de un ácido a un compuesto poliacídico básico

### **Antecedentes del Arte**

Las composiciones farmacéuticas son bien conocidas por tener diferencias significativas en solubilidad, absorción oral, actividad curativa, estabilidad y similares dependiendo de la clase y el tipo de cristalizado de sus sales, aún cuando ellas son hechas de los mismos ingredientes en forma libre. Para el desarrollo de una composición farmacéutica, es en consecuencia extremadamente importante seleccionar un ingrediente que le permita por si solo satisfacer las condiciones mas preferidas, basados en los resultados obtenidos de realizar análisis comprensivos de las características del material, tal como estabilidad química, biodisponibilidad y estabilidad física ( el grado de cristalinidad y el grado de hidratación), efectos en propiedades farmacéuticas (dureza, propiedades de desintegración y propiedades de elución) y efectos en capacidades farmacéuticas (formabilidad, propiedad antiendurecimiento y capacidad)

Los derivados de la piperazina, los cuales son categorizados en compuestos poliacidos básicos y representados típicamente por 2-[4-[2-(bencimidazol-2-

tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida, son útiles como inhibidores contra la enzima (acil coenzima A colesterol aciltransferasa, ACAT) que cataliza la síntesis del colesterol en colesterol ester (Panfleto WO 98/54143) .

La inhibición de ACAT se cree que previene la absorción de colesterol a través del tracto intestinal, y también suprime la secreción de lipoproteína de baja densidad a la sangre en el hígado, llevando a una reducción en el colesterol de la sangre. Además, inhibición de ACAT suprime el espumado de macrófagos en las paredes de las arterias, así que las lesiones de arterosclerosis se espera que se encojan por sí. Se espera, en consecuencia, que los inhibidores ACAT sean aplicables para el tratamiento y prevención de varias enfermedades tales como hiperlipidemia, arterosclerosis, arterosclerosis cervical y cerebral, accidentes cerebrovasculares, enfermedades de isquemia cardíaca, esclerosis coronaria, nefrosclerosis, nefrosclerosis arterosclerótica, , nefrosclerosis arteriolosclerótica, , nefrosclerosis maligna, enfermedades de isquemia del intestino, vaso oclusión mesentérica aguda, angina intestinal crónica, colitis isquémica, cáncer aórtico, y arteriosclerosis obliterante (ASO), y numerosas investigaciones y desarrollos están actualmente en camino.

Entre los derivados de piperazina descritos arriba útiles como inhibidores ACAT, 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida, por ejemplo, tiene un problema que se cristaliza en la forma de una base libre, pero su absorción oral es poco buena debido a que sus cristales no son uniformes y su estabilidad física y solubilidad en agua son muy bajas.

Soluciones para los problemas mencionados arriba han sido intentados principalmente mediante la adición de un ácido a tales compuestos poliácidos básicos para mejorar su absorción oral o similar y usarlos como sales de adición de ácido. Por ejemplo 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida puede ser sustancialmente mejorada en solubilidad al agua y absorción oral mediante su conversión en un tetraclorohidrato de aducto 2-agua con una cantidad en exceso de ácido clorhídrico.

Sin embargo, se ha señalado que el número de moles de los ácidos adicionados afectan las propiedades físicas de las sales de adición de ácido resultantes del compuesto poliácido básico y que el tetraclorohidrato de aducto aducto 2-agua no puede evitar un bajo grado de cristalinidad en sus análisis de polvo de difracción de rayos X; es susceptible a deshidratación y a dehidroclorinación en un análisis térmico diferencial; y también se reconoce que tiene una alta higroscopicidad en un ensayo de higroscopicidad. Un problema adicional es también presumido en que las maquinas de tableta y las láminas de aluminio pueden experimentar corrosión metálica debido a los residuos del ácido usado en exceso y la fuerte acidez del tetraclorohidrato.. Esto plantea inquietudes acerca de los efectos de la corrosión metálica en la formulación de la preparación farmacéutica y también sobre la estabilidad de la preparación farmacéutica . Es necesario controlar completamente factores tales como la temperatura de secado, nivel de vacío (presión reducida) y grado de secado en la preparación. Aún así es difícil suplir eficientemente y establemente tales sales de adición de ácidos como ingredientes activos para las composiciones farmacéuticas y que siempre provean estas con propiedades físicas uniformes.

Para la resolución de los problemas descritos anteriormente, puede considerarse el preparar las sales de adición de ácido con el número de moles del ácido a ser agregado de manera controlada, sin embargo, hay todavía un problema en que cuando el ácido clorhídrico o uno similar es usado como un ácido, es difícil medir adecuadamente la cantidad de ácido en el número de moles deseado para ser adicionado a 1 mol de un compuesto poliacídico básico, en consecuencia volviéndose muy difícil el preparar fácilmente la sal de adición de ácido del compuesto poliacídico básico, tal que dicha sal contenga el ácido adicionado en número deseado de moles, o un aducto de agua de la sal de adición de ácido

Consecuentemente, ha habido entonces fuerte demanda por un método de preparación que posible ajustar fácilmente el número de moles de un ácido en una sal de adición de ácido de un compuesto poliacídico básico como es necesario.

### **Exposición de la Invención**

Un objeto de la presente invención es proveer un método de preparación que haga posible ajustar fácilmente el número de moles de ácido en una sal de adición de ácido de un compuesto poliacídico básico al número deseado.

Con las anteriores circunstancias en mente, los presentes inventores condujeron una extensa investigación. Como resultado, se ha encontrado que por reacción de un compuesto poliacídico básico con una sal ácida de piridina, dicha sal ácida habiendo sido preparada de piridina y un ácido, es claramente posible preparar una sal de adición de ácido de un compuesto poliacídico básico con el número deseado de moles del ácido que esta siendo adicionado al sitio (s) básico mas fuerte que la piridina. También se ha encontrado que

las sales de adición de ácido de varios derivados de la piperazina , dichas sales de adición de ácido obtenidas por la práctica del método anterior, por ejemplo, Monoclorhidrato de aducto 0.9-agua de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida tiene un alto grado de cristalinidad, no tiene higroscopia, es excelente en estabilidad térmica sin estar acompañado con un sustancial cambio de peso por deshidratación, dehidroclorinación y/o similar, no desarrolla el problema de polimorfismo, y esta libre de la influencia de cualquier ácido clorhídrico residual, tal que dicho compuesto es una sal de adición de ácido preferida y es útil como un ingrediente farmacéutico. Basados en estos hallazgos, la presente invención ha sido completada.

Así, la presente invención provee un método para la preparación de un sal de adición de ácido de un compuesto poliacídico básico que tiene un sitio (s) básico mas fuerte que la piridina o un aducto de agua de una sal de adición de ácido, el cual comprende la reacción de un compuesto poliacídico básico con una sal ácida de piridina.

La presente invención también provee monoclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de el, monoclorhidrato de 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil) etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, diclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil) etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, monoclorhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil) etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, diclorhidrato de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil) etil] piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, monoclorhidrato de 2-[4-[2-(5-

trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de el, o monoclórhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

El método de la presente invención puede fácilmente preparar una sal de un compuesto poliacídico básico con un número deseado de moles de una ácido adicionado a él.

De acuerdo con este método de preparación, es posible no solo controlar el número de moles de una ácido adicionado, sino también preparar firmemente una sal de adición de ácido de un compuesto poliacídico básico el cual es inestable al ácido.

El uso de sales ácidas de piridina debilita relativamente la acidez del ácido y disminuye sustancialmente los problemas de los métodos convencionales tales como la descomposición, la formación de impurezas y similares por un reducción localizada de pH en un sistema de debido a la adición o similar de un ácido fuerte.

### **Breve Descripción de los Dibujos**

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de Monoclórhidrato de aducto 0.9-agua de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil) etil ] piperazin-1-il]-N-[ 2, 4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

La Figura 2 muestra los resultados de mediciones TG-DSC de Monoclórhidrato de aducto 0.9-agua de 2-[4-[ 2-(bencimidazol-2-tioil) etil ] piperazin-1-il]-N-[ 2, 4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

La Figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de tetraclorhidrato de aducto 2-agua de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[ 2, 4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida

La Figura 4 muestra los resultados de mediciones TG-DSC de tetraclorhidrato de aducto 2-agua de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

La Figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de disulfato de aducto 1.5-agua de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[ 2, 4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

La Figura 6 muestra los resultados de mediciones TG-DSC de disulfato de aducto 1.5-agua de 2- [ 4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[ 2, 4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

La Figura 7 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de monosulfato de aducto 4-agua de 2- [ 4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[ 2, 4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

La Figura 8 muestra los resultados de mediciones TG-DSC de monosulfato de aducto 4-agua de 2- [ 4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[ 2, 4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

La Figura 9 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de monosulfato de 2- [ 4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[ 2, 4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

La Figura 10 muestra los resultados de mediciones TG-DSC de monosulfato de 2- [ 4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[ 2, 4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

La Figura 11 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de dimaleato de 2- [ 4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[ 2, 4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

La Figura 12 muestra los resultados de mediciones TG-DSC de dimaleato de 2- [ 4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[ 2, 4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

Las Figuras 13 y 14 muestran un diagrama que muestra los resultados de las medidas de TG-DTA de 2- [ 4- [2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[ 2, 4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida y su monoclóridato respectivamente.

Las Figuras 15 y 16 muestran un diagrama que muestra los resultados de las medidas de TG-DTA de 2- [ 4- [ 2 – (benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida y su diclorhidrato respectivamente.

Figuras 17 y 18 muestran un diagrama que muestra los resultados de las medidas de TD-DTA de 2- [ 4- [ 2 – (benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[ 2, 4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida y su monoclóridato respectivamente.

Figuras 19 y 20 muestran un diagrama que muestra los resultados de las medidas de TD-DTA de 2- [ 4- [ 2 – (benzotiazol-2-tioil) etil ] piperazin-1-il]-N-

[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil] acetamida y su diclorhidrato respectivamente.

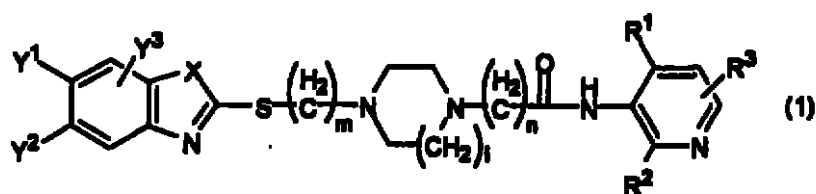
Figuras 21 y 22 muestran un diagrama que muestra los resultados de las medidas de TD-DTA de 2- [ 4- [ 2 - (trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida y su monoclóridato respectivamente.

Figuras 23 y 24 muestran un diagrama que muestra los resultados de las medidas de TD-DTA de 2- [ 4- [ 2 - (benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida y su monoclóridato respectivamente.

#### **Mejores Maneras para Ejecutar la Invención**

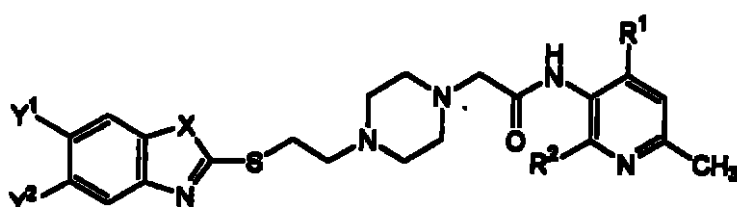
Los compuestos poliacídicos básicos para usar en la presente invención es un compuesto que tiene uno o mas sitios básicos mas fuertes que la piridina, y sus ejemplos incluyen compuestos que contienen nitrógeno que tiene grupos de piperazina plurales, grupos amino terciarios, grupos amino secundarios, grupo amino primarios y similares en la misma molécula. Preferidos como compuestos poliacídicos básicos son los compuestos orgánicos que contienen nitrógeno, siendo los derivados de piperazina los mas preferidos.

Los derivados de piperazina preferidos son aquellos representados por la siguiente formula (1):



Donde X representa -NH-, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> y Y<sup>3</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o grupo alquil mas bajo o haloalkil mas bajo, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquil mas bajo, haloalkil mas bajo, alkiltio mas bajo, haloalkoxi mas bajo alkoxialkoxi mas bajo, l denota un integro de 1 a 2, m denota un integro de 2 a 4, y n denota un integro de 1 a 3. El término "mas bajo" como se emplea aquí significa un numero de carbonos de 1 a 5, con 1 a 3 siendo particularmente preferido.

Derivados de la piperazina mas preferidos son aquellos representados por las siguiente formula (2):



(2)

Donde X representa -NH-, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y<sup>1</sup> y Y<sup>2</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo trifluorometil, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> cada uno representa independientemente un grupo metil, trifluorometil, tiometil, trifluoroetoxi o metoxietoxi. Particularmente preferidos son 2-[4-[2- (bencimidazol-2-tioil)etil]

piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida, 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida, 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida, 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida, 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil] acetamida, 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida, y 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida.

Estos compuestos pueden ser preparados por el método expuesto en WO 98/54153.

La sal ácida de piridina, que es usada en la presente invención, es la sal de piridina con un ácido inorgánico o un ácido orgánico, y no se imponen limitaciones particulares en el ácido que forma la sal con la piridina. Ejemplos de ellos incluyen ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfuroso, el ácido nitroso, el ácido bromhídrico y el ácido yodhídrico; ácidos grasos tales como el ácido acético, el ácido butírico y el ácido esteárico, ácidos polibásicos tales como el ácido oxálico, el ácido maleico, el ácido succínico y el ácido fumárico; ácidos hidroxicarboxílicos tales como el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido salicílico, ácido pamoico, ácido pantoténico y ácido glucónico; ácidos sulfónicos tales como ácido etanodisulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido paratoluenosulfónico y ácido metanosulfónico; ácidos amino acídicos tales como el ácido glutámico y ácido aspartico; y ácido trifluoroacético, y ácido tánico.

Ejemplos preferido del ácido incluyen el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido cítrico, el ácido metasulfónico, y similares, siendo el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido maleico mas preferidos y el ácido clorhídrico siendo el particularmente preferido.

Las sales ácidas de piridina pueden ser usadas no importa si su forma es cristalina o no cristalina.

En la preparación de las mencionada sal ácida cristalina de piridina, es teóricamente posible obtener una sal de ácido de piridina mediante la reacción de piridina y un ácido en cantidades de equivalentes iguales. Aun así es preferido que la reacción sea realizada usando piridina en una cantidad excesiva en relación al ácido en un solvente orgánico anhídrido o que contenga agua, por ejemplo, mediante el uso de piridina 1.0 a 1.5 veces, mas preferiblemente 1.0 a 1.2 veces la cantidad de ácido en términos de equivalentes. La sal ácida de piridina así formada puede ser purificada por un método de cristalización convencional haciendo uso de un solvente o similar.

Cuando una sal ácida de piridina cristalina es reaccionada con un compuesto poliacídico básico en la presente invención, la sal ácida de piridina es usada generalmente en una cantidad suficiente para suplir el ácido en la misma cantidad de moles del ácido a ser adicionado a 1 mol del compuesto poliacídico básico. Específicamente la cantidad de sal ácida de piridina es sometida a la clase y cantidad de un solvente a ser usado, y es preferido que la sal ácida de piridina sea usada en una cantidad suficientemente capaz de suplir el ácido 1.0 a 3.0 veces, preferiblemente 1.0 a 2.5 veces tantas como el número de moles de ácido a ser adicionado.

Cuando la sal de adición de ácido del compuesto poliacídico básico es preparada usando una sal ácida de piridina no cristalina, es preferido que la reacción sea realizada en un solvente orgánico anhídrido o que contenga agua mediante la adición al compuesto poliacídico básico del ácido 1.0 a 2.5 veces, preferiblemente 1.0 a 1.2 veces la cantidad del número correspondiente de moles de ácido a ser adicionado a un mol del compuesto poliacídico básico y también piridina 1.0 a 1.5 veces en equivalentes, preferiblemente 1.0 a 1.2 veces en equivalentes la cantidad de ácido a ser usada.

En un proceso para la preparación de sales de ácido de adición de un compuesto poliacídico básico se observa que ocurre un intercambio de sal entre el compuesto poliacídico básico y la sal ácida de piridina para formar la sal de adición de ácido del compuesto poliacídico básico cuando el compuesto poliacídico básico y la sal ácida de piridina en una cantidad necesaria para que el ácido sea adicionado son calentados y disueltos en un solvente orgánico a 0 a 120 °C, mas preferiblemente a temperatura ambiente a 100 °C, preferiblemente especialmente a temperatura de reflujo del solvente orgánico utilizado.

Ejemplos del solvente orgánico usado en el proceso anterior incluye alcoholes mas bajos como metanol, etanol e isopropanol; éteres tales como dioxano y tetrahidrofuran; y acetona y acetonitrilo. Solventes mezclados obtenidos mediante la adición de agua a solventes orgánicos son también utilizables.

Limitaciones particulares no son impuestas en la clase y cantidad del solvente a ser usado en el proceso anterior. Es sin embargo, deseable escoger adecuadamente la clase y cantidad de solvente tal que la producción de la sal de adición de ácido del compuesto poliacídico básico pueda ser maximizada.

Las sales de adición de ácido del compuesto poliacídico básico o el aducto de agua resultante de la sal de adición de ácido puede ser obtenido mediante la recolección de los cristales precipitados opcionalmente después de permitir que la mezcla de reacción permanezca por 0.5 a 24 horas bajo agitación y que el producto de la reacción cristalice completamente.

La sal ácida de piridina de la presente invención tiene una actividad para debilitar la acidez del ácido empleado, así que cuando la forma libre de compuesto poliacídico básico se vuelve inestable al ácido, ella puede aliviar significativamente problemas tales como la descomposición del ingrediente activo y la formación de impurezas debido a una reducción localizada del pH en el sistema por la adición o lo similar del ácido fuerte en los métodos convencionales.

El método de preparación de la presente invención es extremadamente ventajoso para la preparación de sales de adición de ácido de los derivados de piperazina, anteriormente descritos especialmente monoclóridato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de el, monoclóridato de 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, diclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, monoclóridato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, diclorhidrato de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de el, monoclóridato de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-

piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, y monoclórhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso. Principalmente no existe problema con la preparación de tetraclohidrato de aducto 2-agua de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida, dado el uso de ácido clorhídrico en una cantidad en exceso. Sin embargo, aún si hay una necesidad de que una cantidad de ácido clorhídrico sea precisamente pesada como en el caso de la preparación de un monoclórhidrato o un aducto de agua del él, sería extremadamente difícil no solo conducir su operación, pero también obtener el clórhidrato uniforme deseado o su aducto de agua.

Cuando se prepara monoclórhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]-N-[2,4-bis( tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, monoclórhidrato de 2-[4-[ 5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, diclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, monoclórhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, diclorhidrato de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, monoclórhidrato de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil) etil] piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso y monoclórhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil) etil] piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de ella, el uso de un solvente orgánico de alcohol bajo que contiene agua es preferido.

En particular, el monoclórhidrato de 2- [4 -[ 2-(bencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]- N -[2,4- bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida 0.9 aducto de agua obtenido como se describió arriba tiene un alto grado de cristalinidad, no tiene higroscopia, es excelente en estabilidad térmica sin ningún cambio de peso debido a deshidratación, dehidroclorinación o similar, no tiene problemas de poliformismo , y esta libre de influencia por el ácido clorhídrico residual, así que esta es una sal de adición de ácido preferida.

### Ejemplos

La presente invención será descrita aquí con mayor detalle sobre la base de ejemplos, aunque la presente invención no debe ser interpretada como confinada a los siguientes ejemplos.

#### Ejemplo 1

Preparación de monoclórhidrato de aducto 0.9-agua de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

(1) Después de calentar y disolver la base libre ( 2.00 kg, 3.98 mol) de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida y clorhidrato de piridina ( 0.92 kg, 7.96 mol) en etanol (12 L) a temperatura de reflujo, agua ( 20 L) fue adicionada en forma de gotas a la mezcla de reacción a 75 a 87 °C. A la mezcla de reacción se le permitió enfriarse a temperatura ambiente, y fue agitada por 1 hora. Los cristales precipitados fueron recogidos por filtración. Los cristales fueron lavados con agua y secados a 80 °C bajo presión reducida para obtener monoclórhidrato de aducto de agua de 2- [4- [2-(bencimidazol- 2 -tioil)etil] piperazin-1-il]-N-

[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida ( 1.96 kg, 89.0 %; conteniendo 2 % de etanol desde  $^1\text{H-NMR}$ ) como agujas incoloras.

(2) Monoclorhidrato de aducto de agua de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]-N-[2,4-bis( tiometil)- 6 -metil-3-piridil] acetamida (1.96 kg) preparado en el procedimiento (1) fue suspendido en agua (40L), a temperatura de reflujo, el solvente (20L) fue destilado bajo la presión ambiental. Después de permitir que el residuo se enfriara a temperatura ambiente, los cristales precipitados fueron recogidos por filtración, lavados con agua y secados a 80 °C bajo presión reducida para obtener el compuesto del título ( 1.70 kg, 84.2 %) como agujas incoloras.

Punto de fusión: 194 – 196 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3431, 1674, 1625, 1564, 1520.

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 Mhz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.32 ( 3H, s), 2.40 (3H, s), 2.45 ( 3H, s), 2.75 – 3.75 (14H, m), 6.92 (1H, m), 7.08 – 7.20 ( 2H, m), 7.42 – 7.53 ( 2H, m), 9.38 ( 1H, br s).

Análisis de elementos por  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}_2\cdot\text{HCL}\cdot 0.9 \text{ H}_2\text{O}$  (en vista del contenido de humedad de 2.84 % determinado por una prueba de contenido de agua)

Calculado: C, 49.74; H, 5.95; N, 15.13; Cl, 6.38;

S, 17.32

Encontrado C, 49.97; H, 6.00; N, 15.24; Cl, 6.48;

S, 17.26

#### Ejemplo de Referencia 1

Preparación de tetraclorhidrato de aducto 2-agua de 2- [4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]- N -[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida

La base libre ( 134.31 g, 0.267 moles) de 2- [4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]- N -[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida fue disuelta en

metanol ( 500 mL), seguido por una adición por goteo de 10 % ( W/V) de cloruro de hidrógeno en metanol ( 607.6 g, 1.666 moles) durante 15 minutos bajo agitación a 0 °C. Dietil eter (700 mL) fue adicionada, y la mezcla fue dejada por dos horas. Los cristales precipitados fueron recogidos por filtración, lavados sucesivamente con un solvente mezclado ( 500 mL) 1:1 de metanol-dietil eter y dietil eter (500 mL), y secado a temperatura ambiente por 3 horas bajo presión reducida para alcanzar el compuesto del título (133.54 g, 73.0 %) como cristales incoloros.

Punto de Fusión : 193 – 196 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3405, 2922, 1699, 1614, 1564, 1516.

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 Mhz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.42 ( 3H, s), 2.43 (3H, s), 2.46 ( 3H, s), 3.66 – 3.84 (10H, m), 3.91 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.09 ( 2H, br, s), 6.95 ( 1H, s), 7.33 – 7.43 ( 2H, m), 7.63 – 7.69 ( 2H, m), 10.16 ( 1H, br s).

Análisis de elementos para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}_2 \cdot 4\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 40.35; H, 5.59; N, 12.28; Cl, 10.71;

S, 14.05

Encontrado C, 40.12; H, 5.83; N, 12.13; Cl, 20.59;

S, 14.27

## Ejemplo de Referencia 2

Preparación de disulfato de aducto 1.5-agua de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]- N -[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

Acido sulfúrico ( pureza: 96 %, 799.9 mg, 7.83 mmol) fue diluido con agua ( 1.5 mL). La base libre ( 1.94 g, 3.86 mmol) de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]- N -[2,4-bis( tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida fue adicionada , y una sustancia viscosa formada fue disuelta bajo calor. La solución fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos, seguido de una adición de etanol (9 mL). La mezcla fue enfriada con agitación en agua

helada. Los cristales precipitados fueron recogidos por filtración, y calentados y secados a 80 °C por 3 horas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título ( 2.64 g, 94.3 %) como un polvo incoloro.

Punto de Fusión : 204 – 208 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3403, 1700, 1617, 1567, 1521.

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 Mhz, DMSO- $d_6$ , 120 °C)  $\delta$  : 2.44 ( 3H, s), 2.46 (3H, s), 2.48 ( 3H, s), 3.05 – 3.14 (4H, m), 3.26 – 3.53 ( 8H, m), 3.60 (2H, m), 6.92 ( 1H, m) , 7.16 – 7.19 ( 2H, m), 7.48 – 7.52 ( 2H, m), 9.18 ( 1H, br s).

Análisis de elementos para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 38. 06; H, 5.14; N, 11.58; S, 22.09;

Encontrado C, 37.99; H, 5.20; N, 11.39; S, 22.27.

### Ejemplo de Referencia 3

Preparación de monosulfato de aducto 4.0-agua de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]- N -[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

La base libre ( 2.95 g, 5.86 mmol) de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]- N -[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida fue calentada y disuelta a 80 °C por 2 minutos en 1mol/L de ácido sulfúrico (6 mL, 6.00 mmol). La solución se dejó a temperatura ambiente por 3 días para inducir la precipitación de los cristales. Después de decantación, agua (15 mL) fue adicionada, los cristales fueron recogidos por filtración, posteriormente lavados con agua (15 mL) e isopropanol ( 10 mL + 5 mL), y dejados ( secar al aire) a temperatura ambiente bajo presión ambiental por 24 horas en un sistema abierto para obtener el compuesto del título ( 3.71 g, 94.1 %) como prismas incoloros.

Punto de Fusión : No especificado

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3431, 1674, 1625, 1564, 1520.

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 Mhz,  $\text{DMSO-d}_6$  )  $\delta$  : 2.40 ( 6H, s), 2.45 (3H, s), 2.80 – 3.72 ((14H, m), 6.92 ( 1H, m) , 7.11 – 7.18 ( 2H, m), 7.43 – 7.53 ( 2H, m), 9.38 (1H, br s).

**Análisis de elementos para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}_2\cdot\text{H}_2\text{SO}_4\cdot 4 \text{ H}_2\text{O}$**

Calculado: C, 41. 06; H, 5.99; N, 12.49; S, 19.06;

Encontrado C, 40.92; H, 5.85; N, 11.35; S, 19.07.

#### **Ejemplo de Referencia 4**

**Preparación de monosulfato de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]- N -[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.**

El monosulfato de aducto 4.0-agua de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]- N -[2,4-bis( tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida ( 3.25 g, 4.83 mmol), que había sido preparado en el ejemplo de Referencia 3, fue calentado bajo reflujo y disuelto en etanol al 97.5 % ( 120 mL). La solución fue dejada a temperatura ambiente por 3 días para inducir precipitación de los cristales. Los cristales fueron recogidos por filtración, lavados con etanol ( 39 ml + 20 mL), y calentado y secado a 80 °C por 6 horas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título ( 2.70 g, 93.0 %) como agujas finas incoloras.

**Punto de Fusión : 170 – 171 °C**

**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3431, 1674, 1625, 1564, 1520.**

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 Mhz,  $\text{DMSO-d}_6$  )  $\delta$  : 2.40 ( 6H, s), 2.45 (3H, s), 2.80 – 3.72 ( 14H, m), 6.92 ( 1H, m) , 7.11 – 7.18 ( 2H, m), 7.43 – 7.53 ( 2H, m), 9.38 ( 1H, br s).

**Análisis de elementos para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}_2\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$ :**

Calculado: C, 45. 98; H, 5.37; N, 13.99; S, 21.35;

Encontrado C, 45. 73; H, 5.40; N, 13.75; S, 21.38.

### Ejemplo de Referencia 5

Preparación de dimaleato de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]- N -[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

La base libre ( 23.75 g, 47.2 mmol) de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]- N -[2,4-bis( tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida fue disuelta en etanol (200 mL) . Ácido maléico ( 11.4 g, 98.2 mol) fue adicionado y disuelto bajo calor para preparar una solución homogénea. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue cristalizado a partir de acetato de etanol-etil. Los cristales fueron recogidos por filtración para obtener el compuesto del título ( 30. 95 g, 89.1 %) como cristales incoloros.

Punto de Fusión : 127 – 130 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3424, 1687, 1624, 1576, 1492.

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 Mhz,  $\text{DMSO-d}_6$  )  $\delta$  : 2.43 ( 6H, s), 2.45 (3H, s), 2.47 (3H, s) , 2.93 – 3.00 ( 4H, m), 3.08 – 3.17 (4H, m) , 3.25 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.37 ( 2H, br, s), 3.55 ( 2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 6.14 (4H, s) 6.91 ( 1H, s) , 7.13 – 7.16 ( 2H, m), 7.44 – 7.50 ( 2H, m), 9.04 ( 1H, br s).

Análisis de elementos para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}_3 \cdot 2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$  (ácido maleico):

Calculado: C, 50. 67; H, 5.21; N, 11.44; S, 13.09;

Encontrado C, 50. 49; H, 5.37; N, 11.20; S, 13.36

Un patrón de difracción de Rayos X de polvo de monoclóhidrato de aducto 0.9-agua de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]- N -[2,4-bis( tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida es ilustrado en la Figura 1, y los resultados de su TG ( análisis termogravimétrico) – y las mediciones de DSC (escáner de calorimetría diferencial) son mostrados en la Figura 2.

Además un patrón de difracción de Rayos X de polvo de tetraclohidrato de aducto 2.0-agua de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]- N -[2,4-bis( tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida es ilustrado en la Figura 3, y sus resultados de sus medidas TG-DSC son mostrados en la Figura 4.

Un patrón de difracción de Rayos X de polvo de disulfato de aducto 1.5-agua de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]- N -[2,4-bis( tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida es ilustrado en la Figura 5, y sus resultados de sus medidas TG-DSC son mostrados en la Figura 6.

Un patrón de difracción de Rayos X de polvo de monosulfato de aducto 4.0-agua de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]- N -[2,4-bis( tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida es ilustrado en la Figura 7, y sus resultados de sus medidas TG-DSC son mostrados en la Figura 8.

Un patrón de difracción de Rayos X de polvo de monosulfato de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]- N -[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida es ilustrado en la Figura 9, y sus resultados de sus medidas TG-DSC son mostrados en la Figura 10.

Un patrón de difracción de Rayos X de polvo de dimelato de 2- [4- [2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]- N -[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida es ilustrado en la Figura 11, y sus resultados de sus medidas TG-DSC son mostrados en la Figura 12.

T bl 1

|                        | I ó                                 |                                 | Ej mplo C mp at              |                                 |                                   |                                    |
|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
|                        | Cl rh d t                           | Cl h d t                        | S if t                       |                                 |                                   | Male t                             |
| S l                    | Mocio h dr to d<br>ad cto<br>09 g a | T t a lorh d t<br>d d ct<br>2 g | D s lf at d<br>ad ct<br>15 g | M lf lto d<br>d cto<br>4 g a    | M lf t                            | D mal t                            |
| S l b l d d mg/mL      | 05                                  | 1000                            | 1000                         | 5                               | 200 (5 d<br>h y b t )             | 15                                 |
| pH d l s l ón<br>1% q  | 5 2 (0 05%)                         | 1 97                            | 2 00                         | 3 2 (0 5%)                      | 3 2 (0 5%)                        | 2 62                               |
| P t d F s ó<br>( C )   | 194 196                             | 193 196                         | 204 208                      | N p f cada                      | 170 171                           | 127 130                            |
| E t b l d d<br>té m ca | 99 2%                               | 98 5%                           | 99 6%                        | 99 4%                           | (N m d d )                        | 93 1%                              |
| H gro cop d d          | N g a                               | 10%                             | 10%                          | N g                             | 15%                               | 2%                                 |
| P l R y s X            | C st l dad                          | B j tal d d                     | B j cr tal n d d             | C tal dad                       | Baja cr stal d d                  | B j cr t l d d                     |
| TG                     | N g camb<br>h t<br>d comp ó         | R moc ón grad l<br>d g y HCl    | N g camb<br>h t<br>d scomp ó | D r e al 10%<br>100 C y más baj | N ng camb<br>h ta<br>d scomp os ó | R m có d l<br>g de<br>cr t l zació |
| DSC                    | 1 p co 194 C                        | 1 p co a 188 C                  | 2 p co 168 y<br>210 C        | 3 p co 95 168<br>y 210 C        | 1 p co 172 C                      | 2 p cos a 117 y<br>137 C           |

140

(Nota)

**Estabilidad térmica:**

La pureza de cada sal por adición de ácido del compuesto poliacídico básico almacenado a 80°C por 10 días fue determinada por medición HPLC relativa a su pureza antes del almacenamiento con la condición de que el disulfato de aducto 1.5-agua y el dimaleato fueron almacenados a 60°C por 7 días antes de su almacenamiento a 80°C por 10 días.

**Higroscopicidad:**

El cambio de peso de cada sal de adición de ácido fue medido después de su almacenamiento por 4 días bajo condiciones de 25°C y 83% de humedad relativa.

**TG: Análisis Termogravimétrico (Thermogravimetric analysis)**

**DSC: Calorimetría Diferencial de Escaneo (Differential scanning calorimetry)**

Como se evidencia de la Tabla 1, el monoclórhidrato de aducto 0.9-agua de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida de acuerdo con la presente invención tuvo un alto grado de cristalinidad, no tuvo higroscopicidad, fue excelente en estabilidad térmica sin ningún cambio de peso sustancial resultante de la deshidratación, dehidroclorinación y/o similar, no desarrolló el problema de polimorfismo, fue libre de la influencia de cualquier residuo de ácido clorhídrico, y por lo tanto, fue la sal preferida por adición de ácido.

## **Ejemplo 2**

**Preparación de monoclórhidrato de 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3piridil]acetamida.**

**(1) Preparación de 1-tert-butoxycarbonil-4-[2-(5,6-difluorobencimidazo-2-tioil)etil]piperazina.**

A una solución de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(2-hidroxyetil)piperazina (7.40 g, 32.13 mmol) en THF (100 mL), fueron agregados sucesivamente bajo enfriamiento por hielo y agitación, trietilamina (4.36 g, 43.09 mmol), 4-dimetilaminopiridina (200 mg, 1.64 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (7.40 g, 38.76 mmol) fue agregado sucesivamente bajo enfriamiento por hielo y agitación. La temperatura de la mezcla de reacción fue permitida que alcanzara la temperatura ambiente, a la cual la mezcla de reacción fue agitada por 50 minutos. La mezcla de reacción fue filtrada, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en DMF (200 mL). A temperatura ambiente, 5,6-difluoro-2-mercaptobencimidazol (5.00 g, 26.68 mmol), carbonato de potasio (8.64 g, 62.51 mmol) y 18-corona-6 (500 mg, 1.92 mmol) fueron adicionados sucesivamente, seguidos por agitación a 80°C por 90 minutos. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna sobre gel de sílica (gel de sílica: 200 g; revelador: hexano: acetona = 8:1→1:1). La cristalización fue conducida desde acetona-éter etílico-hexano para obtener el compuesto del título (7.26 g, producto: 68%) como cristales sin color.

Punto de fusión: 192.3-193.0°C.

IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3061, 2976, 2836, 1672, 1475, 1427.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50 (9H, s), 2.51-2.68 (4H, m), 2.94 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.28 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.45-3.65 (4H, m), 6.85-7.62 (2H, m).

## (2) Preparación de tritrifluoroacetato de 1-[2-[(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazina

1-*tert*-Butoxicarbonil-4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazina (7.26 g, 18.22 mmol) fue adicionada a ácido trifluoroacético (50 mL) sobre 15 minutos bajo enfriamiento con hielo y agitación para disolver el mismo. Después de agitar por 10 minutos bajo enfriamiento con hielo, éter (100 mL) y

hexano (100 mL) fueron adicionados a la mezcla de reacción y los cristales fueron recogidos por filtración. Los cristales fueron recrystalizados desde etanol- éter dietílico para alcanzar el compuesto del título (9.58 g, producto: 82%) como un polvo amarillo claro.

Punto de Fusión: 141.2-142.9°C

IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3417, 3026, 2749, 2483, 1671, 1484.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.78-3.26 (10H, m), 3.49 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.51 (2H, t,  $J = 9.0$  Hz), 8.76 (2H, m).

### (3) Preparación de 2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-nitropiridina.

2, 4-Dicloro-6-metil-3-nitropiridina (30 g, 144.9 mmol) fue disuelta en 2,2,2-trifluoroetanol (250 mL), seguido por la adición de carbonato de potasio (50 g, 361.8 mmol). La mezcla fue sujeta a calentamiento bajo reflujo por 21 horas. La mezcla de reacción fue extractada con cloroformo-agua. La capa orgánica fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera), secada sobre sulfato de sodio anhidro, y concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (45.40 g, 94%) como un aceite amarillo claro.

Punto de fusión: 72.8-73.2°C

IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 3111, 2975, 1610, 1585, 1535.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 4.49 (2H, q,  $J = 7.7$  Hz), 4.85 (2H, q,  $J = 8.3$  Hz), 6.53 (1H, s).

Análisis de elementos para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$ :

Calculado: C, 35.94; H, 2.41; N, 8.38

Encontrado: C, 35.94; H, 2.45; N, 8.49

### (4) Preparación de 3-amino-2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metilpiridina.

2,4-Bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-nitropiridina (45.00 g, 134.7 mmol) fue disuelta en isopropanol (300 mL). Mientras se agitaba la solución a 80°C, una

solución de ditionato de sodio (78.00 g, 448.0 mmol) en agua (300 mL) fue adicionada, seguida por agitación por 15 minutos. Una solución de ditionita de sodio (16.50 g, 94.8 mmol) en agua (51 mL) fue adicionada, y la mezcla fue agitada por 10 minutos. Más adelante, una solución de ditionita de sodio (11.10 g, 63.8 mmol) en agua (51 mL) fue adicionada, seguida por agitación por 10 minutos. 4 mol/L de una solución acuosa de ácido sulfúrico (201 mL) fue adicionada, y la mezcla fue agitada a 90°C por 30 minutos. Después de permitir el enfriamiento de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, solución acuosa de amoníaco al 28% (310 mL) fue adicionado a la mezcla de reacción en un baño de hielo, seguido por agitación por 30 minutos. La mezcla fue extractada con cloroformo. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio anhidro, y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue recristalizado desde hexano para obtener el compuesto del título (32.91 g, 80%) como agujas amarillo claro.

Punto de fusión: 53.5-53.8°C

IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3453, 3314, 2968, 1603, 1505, 1456.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.34 (3H, s), 3.66 (2H, br s), 4.39 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.79 (2H, q, J = 8.6 Hz), 6.35 (1H, s).

Análisis de elementos para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> • 0.55H<sub>2</sub>O:

Calculado: C, 38.24; H, 3.56; N, 8.92

Encontrado: C, 37.96; H, 3.19; N, 8.94

#### (5) Preparación de 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil]acetamida

3-Amino-2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-nitropiridina (42.29 g, 139.0 mmol) fue disuelta en diclorometano (600 mL), seguido por la adición de N,N-dimetilanilina (20.46 g, 16.8 mmol). Mientras se agita la muestra en un baño de hielo, una solución de bromuro de bromoacetilo (28.73 g, 142.3 mmol) en diclorometano (100 mL) fue adicionada por goteo, y la mezcla

de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. La mezcla de reacción fue extractada con cloroformo-agua. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio anhidro, y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue recrystalizado desde cloroformo-hexano para obtener el compuesto del título (50.25g, 85%) como agujas sin color.

Punto de fusión: 152.8-154.0°C

IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 3053, 1677, 1597, 1541, 1456.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.42 (2H, q,  $J = 7.9$  Hz), 4.78 (2H, q,  $J = 8.5$  Hz), 6.47 (1H, s), 7.49 (1H, br s)

Análisis de elementos para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrF}_6\text{N}_2\text{O}_3$ :

Calculado: C, 33.90; H, 2.61; N, 6.59

Encontrado: C, 34.13; H, 2.66; N, 6.65

(6) Preparación de 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-

N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil]acetamida

A una mezcla de solución de tritrifluoroacetato de 1-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazina (4.00 g, 6.25 mmol) y carbonato de potasio (4.32 g, 31.26 mmol) en acetonitrilo (100 mL) y agua (30 mL), 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil]acetamida (2.20 g, 5.22 mmol) fue adicionada sobre 15 minutos bajo enfriamiento por hielo y agitación. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 15 horas, ésta fue extractada con cloroformo-agua. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio anhidro, y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (gel de sílica; 150 g; revelador: hexano:acetona = 4:1→2:1→1:1).

Recrystalización fue conducida desde cloroformo-hexano para obtener el compuesto del título (3.04 g, 91%) como un polvo amarillo claro.

Punto de fusión: 191-192°C

IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3275, 1686, 1604, 1591, 1509.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.38 (3H, s), 2.42-2.62 (8H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.30 (2H, s), 3.40 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.82 (2H, q, J = 8.8 Hz), 4.90 (2H, q, J = 8.8 Hz), 6.91 (1H, s), 7.47 (2H, m), 8.77 (1H, s), 12.82 (1H, br s)

Análisis de elementos para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S:

Calculado: C, 46.73; H, 4.08; N, 13.08

Encontrado: C, 46.55; H, 4.12; N, 12.94

(7) Preparación de clorhidrato de 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil]acetamida

Después de disolver 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil]acetamida (1.00 g, 1.56 mmol) en etanol (20 mL), fue adicionado clorhidrato de piridina (360 mg, 3.12 mmol). La mezcla de reacción fue concentrada, y el residuo fue recrystalizado desde etanol para obtener el compuesto del título (787 mg, 78%; incluyendo 40% equivalente de etanol como se determina por <sup>1</sup>H-NMR) como un polvo incoloro cristalino.

(8) El polvo cristalino (300 mg) preparado en el procedimiento (7) fue suspendido en agua (3 mL), seguido por calentamiento bajo reflujo por 1 hora. Después de permitir el enfriamiento de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, los cristales fueron recogidos por filtración, lavados con agua (2 mL x 2), y calentados y secados a 50°C por 7 horas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (144 mg, 48%) en una forma libre de etanol como un polvo incoloro cristalino.

Las FIG. 13 y FIG. 14 muestran los resultados de las mediciones de TG (análisis termogravimétrico) – DTA (análisis diferencial térmico) de 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-

trifluoroetoxy)-6-metil-3piridil]acetamida y su monoclóhidrato, respectivamente.

Punto de fusión: 186-187°C

IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3389, 3263, 1686, 1592, 1514, 1479, 1274.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.41 (3H, s), 2.80-3.74 (14H, m), 4.87 (2H, q, J = 8.8 Hz), 4.94 (2H, q, J = 9.0 Hz), 6.96 (1H, s), 7.50 (2H, t, J = 9.0 Hz), 9.11 (1H, br)

Análisis de elementos para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S•1.6H<sub>2</sub>O:

Calculado: C, 42.42; H, 4.30; N, 11.87; Cl, 5.01

Encontrado: C, 42.72; H, 4.62; N, 11.23; Cl, 4.98

### Ejemplo 3

Preparación de diclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3piridil]acetamida.

(1) Preparación de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil]acetamida.

En un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 2 excepto por el uso de triclorhidrato de 1-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazina en lugar de tritrifluoroacetato de 1-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazina, el compuesto del título (91%) fue obtenido como un polvo incoloro cristalino.

Punto de fusión: 152-153°C

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.43 (3H, s), 2.65-2.97 (8H, m), 3.01 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.23 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.31 (2H, s), 4.42 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.75 (2H, q, J = 8.5 Hz), 6.48 (1H, s), 7.60-7.24 (2H, m) 7.41-7.65 (2H, m), 8.26 (1H, s)

(2) Preparación de diclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil]acetamida.

Después de disolver la base libre (1.00 g, 1.65 mmol) de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil]acetamida en etanol (20 mL), fue adicionado clorhidrato de piridina (381 mg, 3.30 mmol). La mezcla de reacción fue concentrada, y al residuo, se adicionó etanol (0.5 mL) y agua (5 mL).

El precipitado fue recolectado por filtración para obtener diclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil]acetamida (545 mg, 52%) como un polvo incoloro cristalino. El diclorhidrato (250 mg) fue suspendido en agua (2.5 mL) seguido por calentamiento a 80°C para disolver el mismo. Después de permitir el enfriamiento de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, los cristales fueron recolectados por filtración, lavados con agua (1 mL x 2), y calentados y secados a 50°C por 7 horas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (183 mg, 73%) como un polvo incoloro cristalino.

Las FIG. 15 y FIG. 16 muestran los resultados de las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil]acetamida y su diclorhidrato, respectivamente.

Punto de fusión: 153-154°C

IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3407, 1691, 1592, 1513, 1274, 1168.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ: 2.40 (3H, s), 2.90-3.19 (4H, m), 3.26 (2H, s), 3.27-3.42 (4H, m), 3.46 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.81 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.57 (2H, q, J = 8.3 Hz), 4.83 (2H, q, J = 8.8 Hz), 6.71 (1H, s), 7.34 (2H, dd, J = 3.2, 6.1 Hz), 7.64 (2H, dd, J = 3.2, 6.1 Hz), 8.31 (1H, br)

Análisis de elementos para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S•1.3H<sub>2</sub>O:

Calculado: C, 42.72; H, 4.67; N, 11.96; Cl, 10.09

Encontrado: C, 42.73; H, 4.88; N, 11.86; Cl, 10.01

**Ejemplo 4**

Preparación de monoclóridato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil]acetamida.

(1) Preparación de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil]acetamida.

Mediante la conducción de una reacción y tratamientos similares a los descritos en el Ejemplo 3 excepto por el uso de ditrifluoroacetato de 1-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazina en lugar de triclorhidrato de 1-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazina, se obtuvo el compuesto del título.

Punto de fusión: 141-142°C

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.43 (3H, s), 2.54-2.76 (8H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.15 (2H, s), 3.49 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.41 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.75 (2H, q, J = 8.5 Hz), 6.46 (1H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.38 (1H, s)

(2) Preparación de monoclóridato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil]acetamida.

Después de disolver 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil]acetamida (1.00 g, 1.65 mmol) en etanol (20 mL), clorhidrato de piridina (380 mg, 3.29 mmol) fue adicionado. La mezcla de reacción fue concentrada, y al residuo, le fueron adicionados etanol (0.5 mL) y agua (5 mL). El precipitado fue recogido por filtración para obtener monoclóridato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil]acetamida (786 mg, 74%) como un polvo incoloro cristalino. El monoclóridato (300 mg) fue suspendido en agua (1.5 mL), seguido por calentamiento a 80°C para disolver el mismo. Después

33  
130 148

de dejar enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, los cristales fueron recogidos por filtración, lavados con agua (0.5 mL x 2), y calentados y secados a 50°C por 7 horas bajo presión reducida para obtener el título del compuesto (84 mg, 28%) como un polvo incoloro cristalino.

Las FIG. 17 y FIG. 18 muestran los resultados de las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida y su monoclóridrato, respectivamente.

Punto de fusión: 174-176°C

IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3431, 1690, 1591, 1508, 1454, 1274, 1169, 1139.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.39 (3H, s), 2.66-3.82 (14H, m), 4.87 (2H, q, J = 8.5 Hz), 4.94 (2H, q, J = 9.0 Hz), 6.96 (1H, s), 7.33 (2H, t, J = 3.4 Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 8.17 (1H, br)

Análisis de elementos para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S•0.4H<sub>2</sub>O:

Calculado: C, 46.11; H, 4.46; N, 10.75; Cl, 5.44

Encontrado: C, 46.17; H, 4.44; N, 10.74; Cl, 5.30

### Ejemplo 5

Preparación de diclorhidrato de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida.

(1) Preparación de metil 2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridin-3-carboxilato.

1,1,1-Trifluoro-2,4-pentanediona (25.01 g, 135.3 mmol) fue disuelta en acetonitrilo (230 mL), seguido por la adición de metil 3-aminocrotonato (15.57 g, 135.2 mmol). La mezcla fue sometida a calentamiento bajo reflujo por 20 horas. La mezcla de reacción fue dejada enfriar a temperatura ambiente, y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna en gel de sílica (gel de sílica: 400 g; revelador: hexano:acetona = 10:1) para obtener el compuesto del título (22.30 g, 71%) como un aceite amarillo.

**(2) Preparación de clorhidrato del 2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridin-3-ácido carboxílico.**

Metil 2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridina-3-carboxilato (23.30 g, 99.9 mmol) fue disuelto en etanol (50 mL), seguido por la adición de 5 mol/L de solución acuosa de hidróxido de potasio (50 mL, 250 mmol). La mezcla fue sometida a calentamiento bajo reflujo por 2 días. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y fue adicionado ácido clorhídrico concentrado (15 mL) y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue destilado azeotrópicamente tres veces con etano y tolueno. El residuo fue suspendido en etanol bajo calor, y después de filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue destilado azeotrópicamente dos veces con tolueno, y después de la adición de éter, el producto de reacción fue recogido por filtración para obtener el compuesto del título (25.24 g, 99%) como un polvo incoloro.

**(3) Preparación de 3-tert-butoxicarbonilamino-2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridina**

Clorhidrato de 2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridin-3-ácido carboxílico (23.17 g, 90.6 mmol) fue suspendido en tert-butanol (175 mL), y después de la adición de difenilfosforilazida (DPPA) (35.25 g, 128.1 mmol) y trietilamina (31.36 g, 309.9 mmol), la suspensión fue sujeta a calentamiento bajo reflujo por 3 horas. Agua (100 mL) fue adicionada a la mezcla de reacción, seguida por extracción desde cloroformo. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna sobre gel de sílica (gel de sílica: 400 g; revelador: hexano:acetona = 10:1) para obtener el compuesto del título (18.01 g, 68%) como un aceite amarillo claro.

**(4) Preparación de diclorhidrato de 3-amino-2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridina.**

3-tert-Butoxicarbonilamino-2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridina (21.12 g, 72.8 mmol) fue disuelta en metanol (70 mL), y después de la adición de cloruro de hidrógeno al 10% en metanol (140 mL), la solución fue agitada a 60°C por 12 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo fue suspendido en una mezcla de acetato de etilo y éter. El producto de reacción fue recogido por filtración, y lavado con éter para obtener el compuesto del título (15.64 g, 82%) como un polvo incoloro.

**(5) Preparación de 2-bromo-N-(2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil)acetamida.**

Diclorhidrato de 3-amino-2,6-dimetil-4-trifluorometilpiridina (15.60 g, 59.30 mmol) fue disuelto en metanol (100 mL). En un baño de hielo, fue adicionada una solución saturada de amoníaco en metanol (300 mL), y la mezcla fue hecha uniforme. La mezcla de reacción fue extractada desde cloroformo-agua. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio anhidro, y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en diclorometano (200 mL), y después de la adición de N,N-dimetilanilina (10.80 g, 89.12 mmol), una solución de bromuro de bromoacetilo (15.52 g, 76.80 mmol) en diclorometano (40 mL) fue adicionada por goteo durante agitación de la mezcla en un baño de hielo. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por dos horas, y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna en gel de sílica (gel de sílica: 400g; revelador: hexano:acetona = 10:1→4:1→3:1).

Recristalización desde acetato de etilo y hexano produce el compuesto del título (17.68 g, 96%) como agujas incoloras.

**(6) Preparación de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida.**

El compuesto del título fue obtenido como una base libre por conducción de una reacción y tratamientos similares a los descritos en el Ejemplo 3 excepto que 2-bromo-N-(2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil)acetamida fue utilizada en lugar de 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxy)-6-metil-3-piridil] y diclorhidrato de 1-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazina en lugar de triclórhidrato de 1-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazina.

(7) Preparación de diclorhidrato de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida.

2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida (500 mg, 0.98 mmol) fue disuelta en etanol (10 mL), seguido por la adición de clorhidrato de piridina (227 mg, 1.96 mmol). La mezcla de reacción fue concentrada, y al residuo, fue adicionado etanol (0.2 mL) y agua (2 mL). El precipitado fue recogido por filtración para obtener el compuesto del título (295 mg, 55%) como un polvo incoloro cristalino.

Las FIG. 19 y FIG. 20 muestran los resultados de las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida y su diclorhidrato, respectivamente.

Punto de fusión: 221-212°C

IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3427, 1692, 1430, 1389, 1240, 1177, 1154.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.68 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.32-3.45 (4H, m), 3.62-3.73 (6H, m), 3.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.89 (2H, s), 7.37 (1H, dt, J = 1.0, 8.1 Hz), 7.47 (1H, dt, J = 1.0, 8.1 Hz), 7.85-7.93 (2H, m), 8.26 (1H, s)

Análisis de elementos para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>•0.6H<sub>2</sub>O:

Calculado: C, 46.56; H, 4.96; N, 11.80; Cl, 11.95

Encontrado: C, 46.46; H, 5.07; N, 11.66; Cl, 12.04

## Ejemplo 6

**Preparación de monoclóhidrato de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida**

**(1) Preparación de 2-mercapto-5-trifluorometilbenzoxazol**

El compuesto del título fue obtenido por conducción de reacciones y tratamientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 85 de WO 98/54153 excepto por el uso de 4-trifluorometilfenol en lugar de 2-trifluorometilfenol.

**(2) Preparación de ditrifluoroacetato de 1-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazina**

El compuesto del título fue obtenido por conducción de reacciones y tratamientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 22 de WO 98/54153 excepto por el uso de 2-mercapto-5-trifluorobenzoxazol en lugar de 2-mercaptobenzoxazol.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.60-3.20 (10H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.66 (2H, s).

**(3) Preparación de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-piridil]acetamida**

El compuesto del título fue obtenido como un polvo incoloro cristalino por conducción de reacciones y tratamientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 24 de WO 98/54153 excepto por el uso de ditrifluoroacetato de 1-2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazina en lugar de ditrifluoroacetato de 1-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazina

Punto de fusión: 103-104°C

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.42 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.60-2.82 (8H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.21 (2H, s), 3.51 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.67 (1H, s), 7.51-7.53 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.55 (1H, s).

**(4) Preparación de monoclóhidrato de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-piridil]acetamida**

2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-piridil]acetamida (200 mg, 0.35 mmol) fue disuelta en etanol (4 mL), seguido por la adición de clorhidrato de piridina (82 mg, 0.70 mmol). La mezcla de reacción fue concentrada, y al residuo, le fueron agregados etanol (0.5 mL) y agua (5 mL). El precipitado fue recogido por filtración para obtener el compuesto del título (180 mg, 85%) como un polvo incoloro cristalino.

Las FIG. 21 y FIG. 22 muestran los resultados de las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida y su monoclóhidrato, respectivamente.

Punto de fusión: 195-196°C

IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3427, 1685, 1501, 1437, 1327, 1143, 1123.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.42 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.70-3.84 (14H, m), 6.94 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (1H, s).

Análisis de elementos para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>•0.5H<sub>2</sub>O:

Calculado: C, 46.71; H, 4.90; N, 11.35

Encontrado: C, 46.67; H, 4.89; N, 11.33

### **Ejemplo 7**

**Preparación de monoclóhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida**

**(1) Preparación de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida**

El compuesto del título fue obtenido por conducción de una reacción y tratamientos similares a aquellos descritos en el procedimiento (1) del Ejemplo

3 excepto que 2-bromo-N-[2-(2-metoxietoxi)-6-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]acetamida fue usada en lugar de 2-bromo-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida y diclorhidrato de 1-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazina fue utilizado en lugar de triclорhidrato de 1-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazina.

(2) Preparación de monoclорhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida

2-[4-[2-(Benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida (500 mg, 0.86 mmol) fue disuelta en etanol (10 mL), seguido por la adición de clorhidrato de piridina (198 mg, 1.71 mmol). La mezcla de reacción fue concentrada, y al residuo, fueron agregados etanol (0.2 mL) y agua (2 mL). El precipitado fue recogido por filtración para producir el compuesto del título (134 mg, 25.2%) como un polvo incoloro cristalino.

Las FIG. 23 y FIG. 24 muestran los resultados de las mediciones de TG-DTA de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida y su monoclорhidrato, respectivamente.

Punto de fusión: 181-182°C

IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3432, 1686, 1593, 1507, 1454, 1170, 1137.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ: 2.38 (3H, s), 2.92-3.26 (8H, m), 3.31 (3H, s), 3.42-3.59 (4H, m), 3.62 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.72-3.84 (2H, m), 4.38 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.54 (2H, q, J = 8.3 Hz), 6.61 (1H, s), 7.28-7.36 (2H, m), 7.54 (2H, dd, J = 2.2, 5.6 Hz), 8.19 (1H, br).

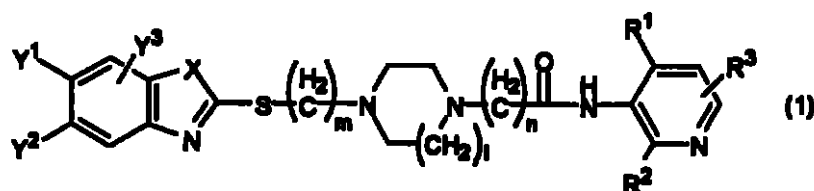
Análisis de elementos para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S•0.4H<sub>2</sub>O:

Calculado: C, 49.78; H, 5.43; N, 11.16; Cl, 5.65

Encontrado: C, 49.76; H, 5.31; N, 11.25; Cl, 5.78

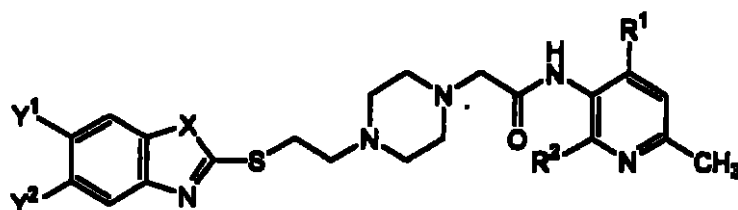
## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una sal de adición de ácido de un compuesto poliacídico básico que tiene un sitio (s) básico mas fuerte que la piridina, o un aducto de agua de la mencionada sal de adición de ácido, que comprende la reacción de el mencionado compuesto poliacídico básico con una sal ácida de piridina.
2. El método de la reivindicación 1, donde el compuesto poliacídico básico mencionado es un compuesto que contiene nitrógeno.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, donde el compuesto poliacídico básico mencionado es un derivado de piperazina.
4. El método de la reivindicación 3, donde el derivado de la piperazina mencionado es representado por la siguiente formula (1):



Donde X representa - NH -, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> y Y<sup>3</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquil mas bajo o haloalkil mas bajo, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alkil mas bajo, haloalkil mas bajo, alkiltio mas bajo, haloalkoxi mas bajo alkoxialkoxi mas bajo, l denota un integro desde 1 a 2, m denota un integro desde 2 a 4, y n denota un integro desde 1 a 3.

5. El método de la reivindicación 3, donde el derivado de piperazina mencionado esta representado por la siguiente formula (2)



(2)

Donde X representa - NH- , un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y<sup>1</sup> y Y<sup>2</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo trifluorometil, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> cada uno representa independientemente un grupo metil , trifluorometil, tiometil, trifluoroetoxi o metoxietoxi.

6. El método de la reivindicación 3, donde el derivado de la piperazina mencionado es 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2trifluoroetoxi -6-metil-3-piridil] acetamida, 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil) etil] piperazin-1-il]-N-[ 2, 4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida, 2- [4- [2-(benzoxazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]-N-[ 2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida, 2-[ 4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil] acetamida, 2-[4-[ 2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil] piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida, y 2-[ 4-[ 2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida.
7. El método de la reivindicación 3, donde el derivado de la piperazina mencionado es 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metilpiridin-3-il]acetamida o 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2trifluoroetoxi -6-metil-3-piridil] acetamida.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 6, donde el ácido en la sal ácida de piridina mencionada es seleccionado de un grupo consistente de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfuroso, ácido nitroso, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico; ácido acético, ácido butírico, ácido esteárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido fumárico; ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido pamoico, ácido pantoténico y ácido glucónico; ácido etanodisulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido paratoluenosulfónico y ácido metanosulfónico, ácido glutámico, ácido aspartico, ácido trifluoroacético y ácido tánico.
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 6, donde la sal ácida de piridina mencionada es un clorhidrato de piridina.
10. El método de la reivindicación 1, donde menciona compuesto poliacídico básico es 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoaxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida, o 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida; y la sal ácida de piridina mencionada es un clorhidrato de piridina.
11. El método de la reivindicación 1, donde menciona compuesto poliacídico básico es 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida o 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-

2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida; y la sal ácida de piridina mencionada es un clorhidrato de piridina.

12. Monoclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metilpiridin-3-il]acetamida o un aducto de agua de eso, monoclorhidrato de 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto de agua de eso, diclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto de agua de eso, monoclorhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto de agua de eso, diclorhidrato de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida o un aducto de agua de eso, monoclorhidrato de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoaxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto de agua de eso, o monoclorhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto de agua de eso.

## RESUMEN

Esta invención se relaciona con un método para preparar una sal de adición de ácidos de un compuesto poliacídico básico, o un aducto de agua que tiene un sitio (s) básico mas fuerte que la piridina.

El método comprende la reacción del compuesto poliacídico básico con una sal ácida de piridina.

Por la presente invención, el número de moles de un ácido adicionado en la sal de adición de ácido del compuesto poliacídico básico puede ser facilmente cambiado al número adecuado para el compuesto poliacídico básico como sea necesario.

## **ENMIENDA**

(bajo PCT Art. 34)

**A: Comisionado, Oficina de Patentes**

**1 Identificación de la Aplicación internacional :**

**PCT/JP2004/002375.**

**2. Apicante**

**Nombre: KOWA CO., LTD**

**Dirección: 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, AICHI 460-0003 JAPON**

**Nacionalidad: Japón**

**Domicilio: Japón**

**3. Agente**

**Nombre: El cuerpo corporativo de Patentes ARUGA PATENT OFFICE**

**Dirección: kyodo Bldg., 3-6 Nihonbashiningyocho 1-chome, Cho-ku, TOKYO 103-0013, JAPON.**

**4. Fecha de la Invitación a Enmendar.**

**Enmienda Voluntaria**

**5. Parte sujeta a enmienda**

**Reivindicaciones**

**6. Contenido de las Enmiendas**

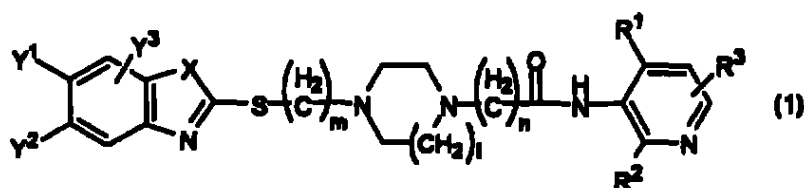
**(1) Reivindicaciones 1 a 3 fueron eliminadas, reivindicaciones 4 a 12 fueron enmendadas y reivindicaciones 13 a 15 fueron adicionadas.**

7. Lista de los documentos anexados

Hojas de reemplazo para las reivindicaciones ( paginas 55 a 62)

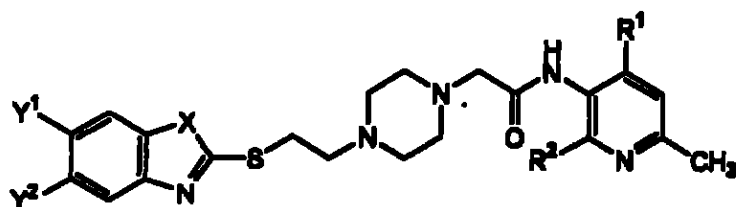
## REIVINDICACIONES

1. (eliminada)
2. (eliminada)
3. (eliminada)
4. (enmendada). El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina representado por la siguiente formula (1) o un aducto de agua de la sal de adición de ácido mencionada, la cual es caracterizada por la reacción del derivado de la piperazina con una sal ácida de piridina:



Donde X representa - NH -, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> y Y<sup>3</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquil mas bajo o haloalkil mas bajo, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alkil mas bajo, haloalkil mas bajo, alkiltio mas bajo, haloalkoxi mas bajo alkoxialkoxi mas bajo, l denota un integro desde 1 a 2, m denota un integro desde 2 a 4, y n denota un integro desde 1 a 3.

5. (enmendada). El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina descrito en la reivindicación 4, donde el derivado de piperazina mencionado esta representado por la siguiente formula (2)



(2)

Donde X representa - NH- , un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y<sup>1</sup> y Y<sup>2</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo trifluorometil, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> cada uno representa independientemente un grupo metil , trifluorometil, tiometil, trifluoroetoxi o metoxietoxi.

6. (enmendada) El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de la piperazina o de un aducto de agua de la mencionada sal de adición de ácido descrita en la reivindicación 4, donde el derivado de la piperazina mencionado es 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida, 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida, 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida, 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil] acetamida, 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida, y 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida.
7. (enmendada). El método para preparar una sal de ácido de un derivado de la piperazina o un aducto de agua de la mencionada sal de adición de agua descrita en la reivindicación 4, donde el derivado de la piperazina

mencionado es 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida o

2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida.

8. (enmendada): El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de la piperazina o un aducto de agua de la mencionada sal de adición de ácido descrito en cualquiera de las reivindicaciones 4 – 7, donde el ácido en la sal ácida de piridina mencionada es seleccionado de un grupo consistente de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfuroso, ácido nitroso, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico; ácido acético, ácido butírico, ácido esteárico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico; ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido pamoico, ácido pantoténico y ácido glucónico; ácido etanodisulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido trifluoroacético y ácido tánico.
9. (enmendada). El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de la piperazina descrito en cualquiera de las reivindicaciones 4 – 8, donde la sal ácida de piridina mencionada es un clorhidrato de piridina.
10. (enmendada). El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de la piperazina o un aducto de agua de la mencionada sal de adición de ácido descrita en la reivindicación 4, donde el derivado de la piperazina mencionado es 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-

piridil]acetamida, 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoaxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida, o 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida; y la sal ácida de piridina mencionada es un clorhidrato de piridina.

11. (enmendada). El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina o un aducto de agua de la mencionada sal de adición de ácido descrito en la reivindicación 4, donde el derivado de la piperazina mencionado es 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida o 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida; y la sal ácida de piridina mencionada es un clorhidrato de piridina.
12. (enmendada). El método descrito en la reivindicación 4, donde el derivado de piperazina mencionado es 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida; la sal de ácido de piridina mencionada es un clorhidrato de piridina; y la sal de adición de ácido de un derivado de la piperazina es monoclóhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto de agua de eso.
13. (adicionada) El método descrito en la reivindicación 4, donde el derivado de piperazina mencionado es 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida; la sal de adición de ácido mencionada de un derivado de piperazina es monoclóhidrato de 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)

tioil) etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

14. (adicionada) Monoclorhidrato de 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

Monoclorhidrato de 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

Diclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

Monoclorhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

Diclorhidrato de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4- trifluorometil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

Monoclorhidrato de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, o

monoclorhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

15. (adicionada) Cristal Monoclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

Cristal monoclorhidrato de 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

**Cristal diclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.**

**Cristal monoclorhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.**

**Cristal diclorhidrato de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4- trifluorometil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.**

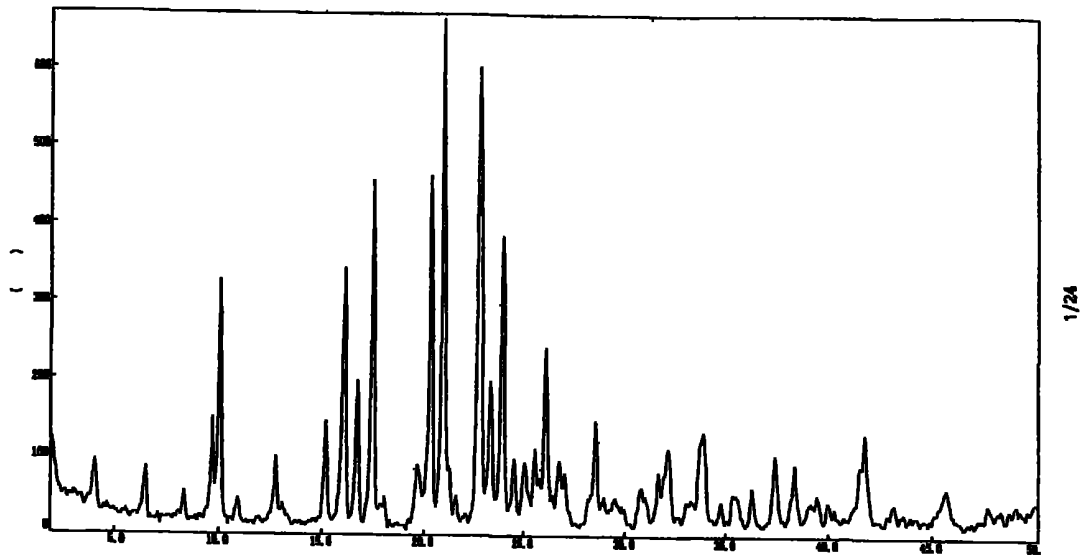
**Cristal monoclorhidrato de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, o**

**Cristal monoclorhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.**

**COLO 14890 841 001 9  
ID02/JDF/WPC14892**

53

Fig 1



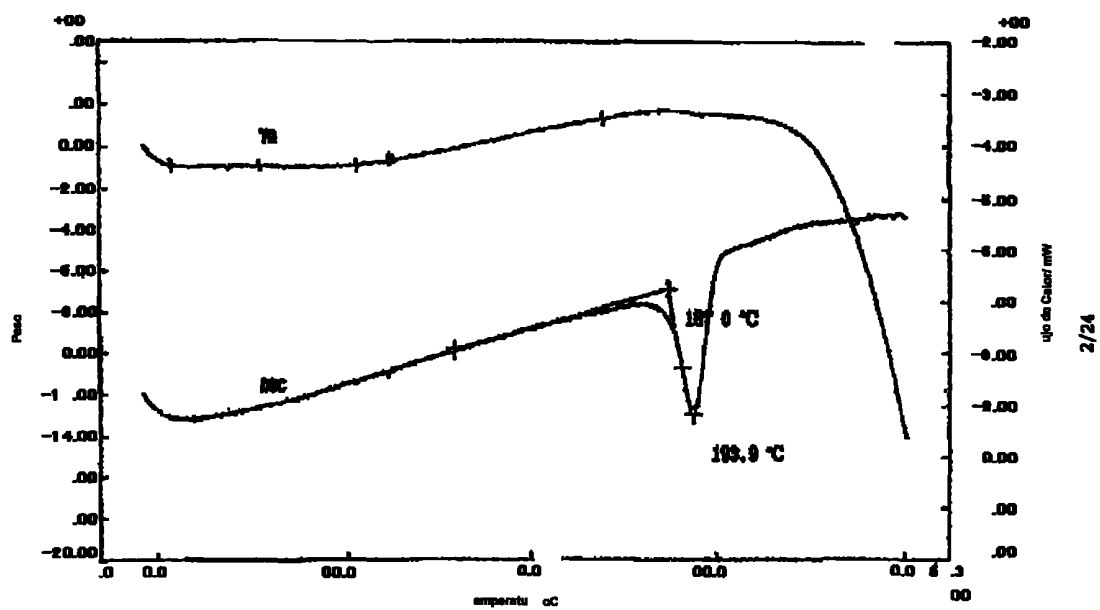


Fig 2

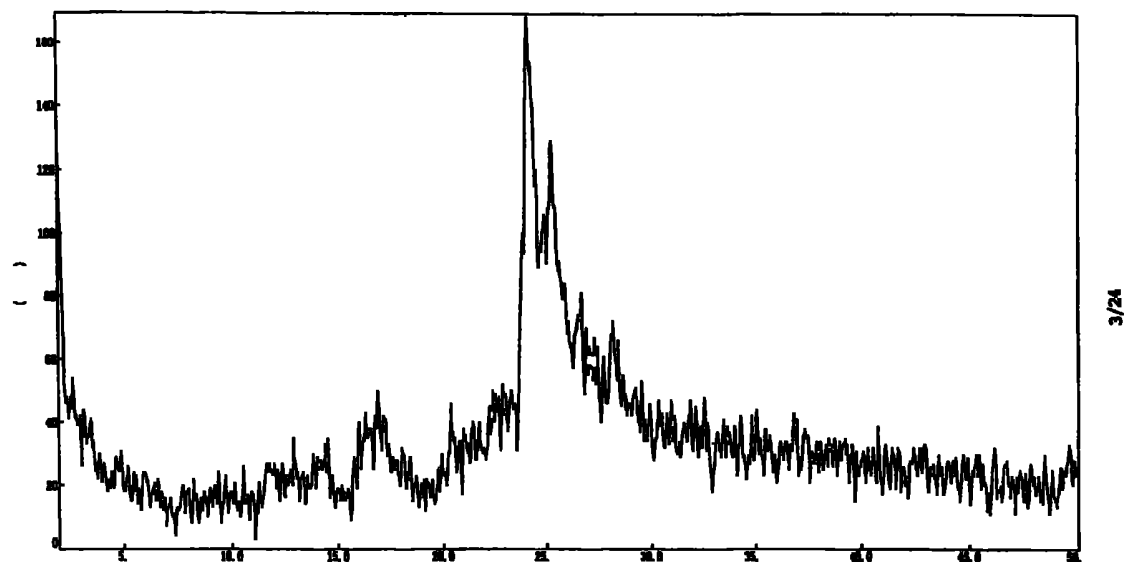
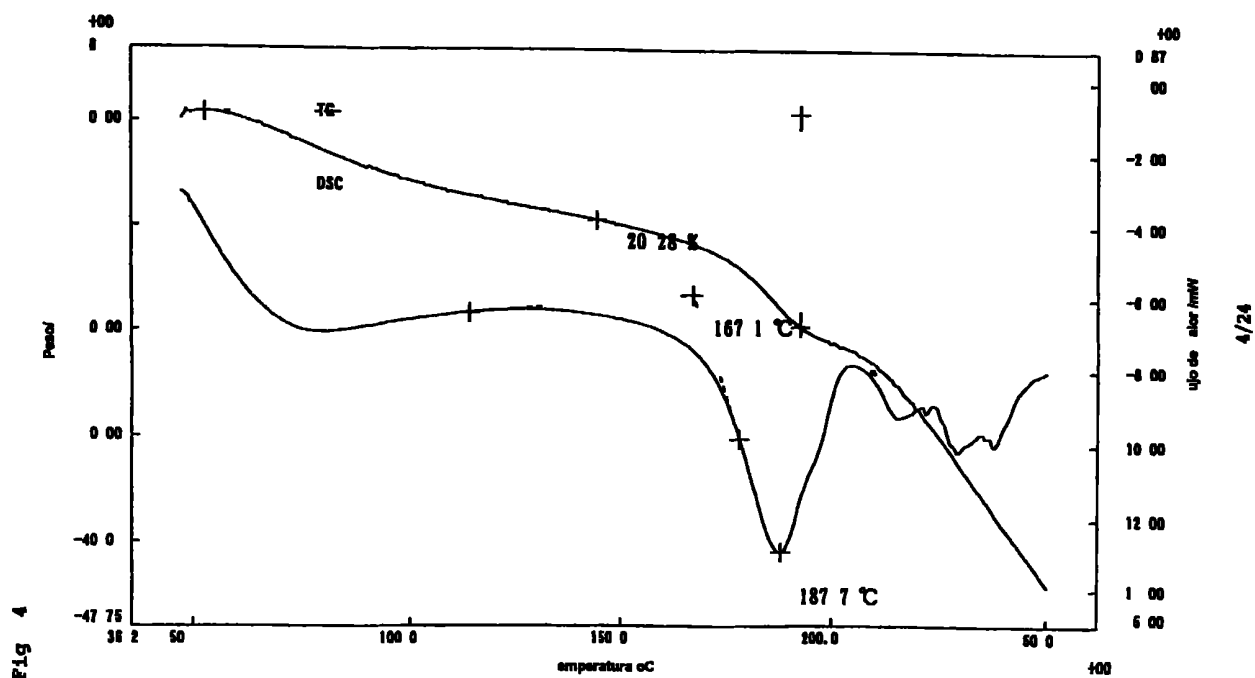


Fig 3



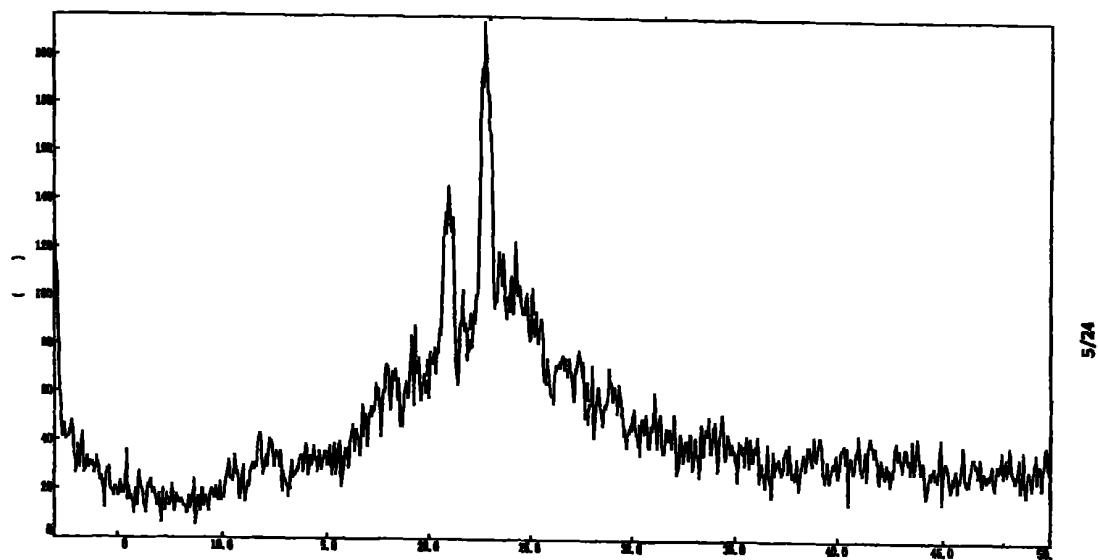
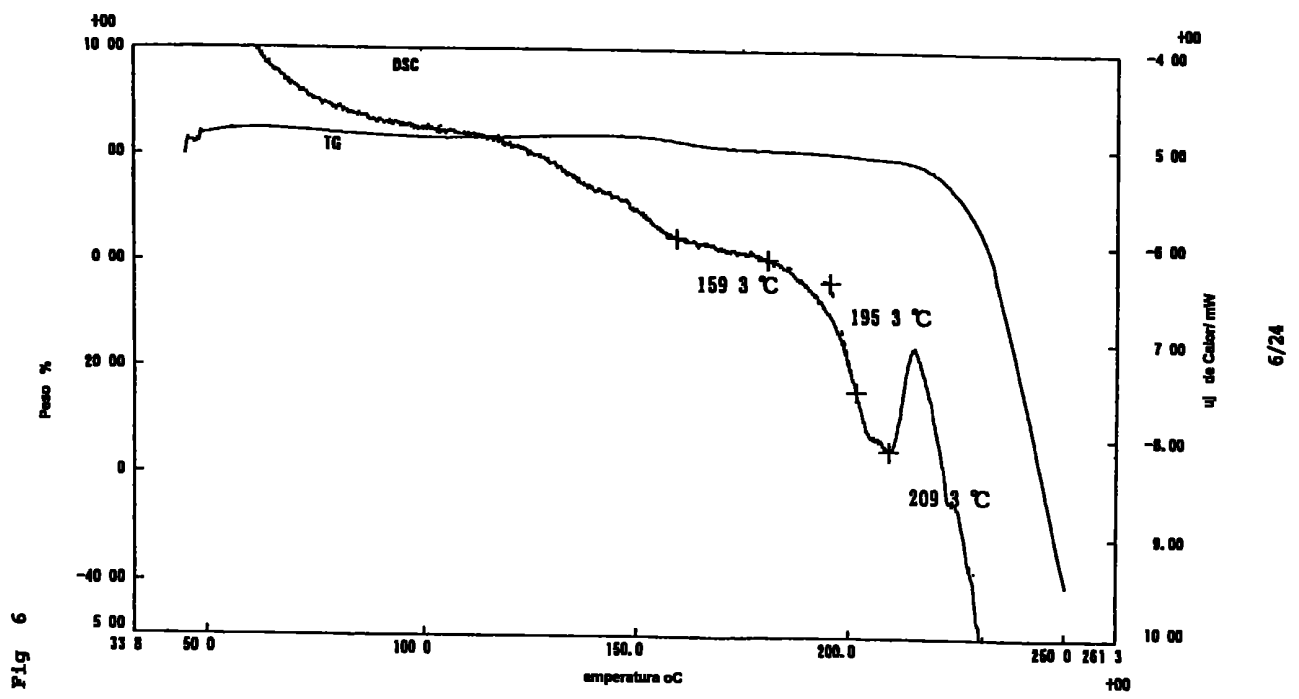


Fig 5



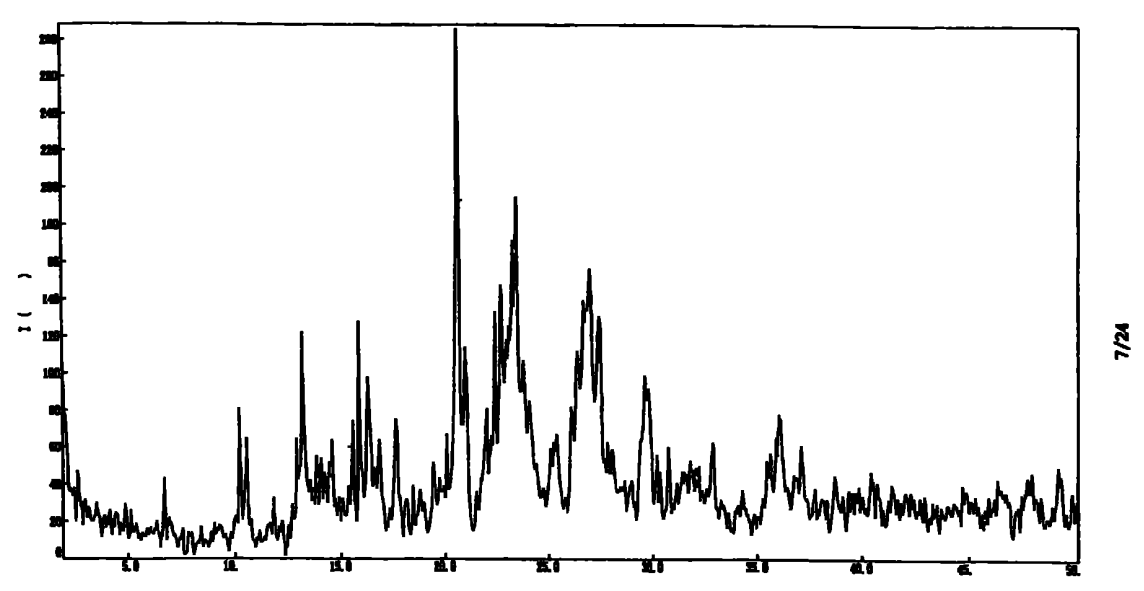
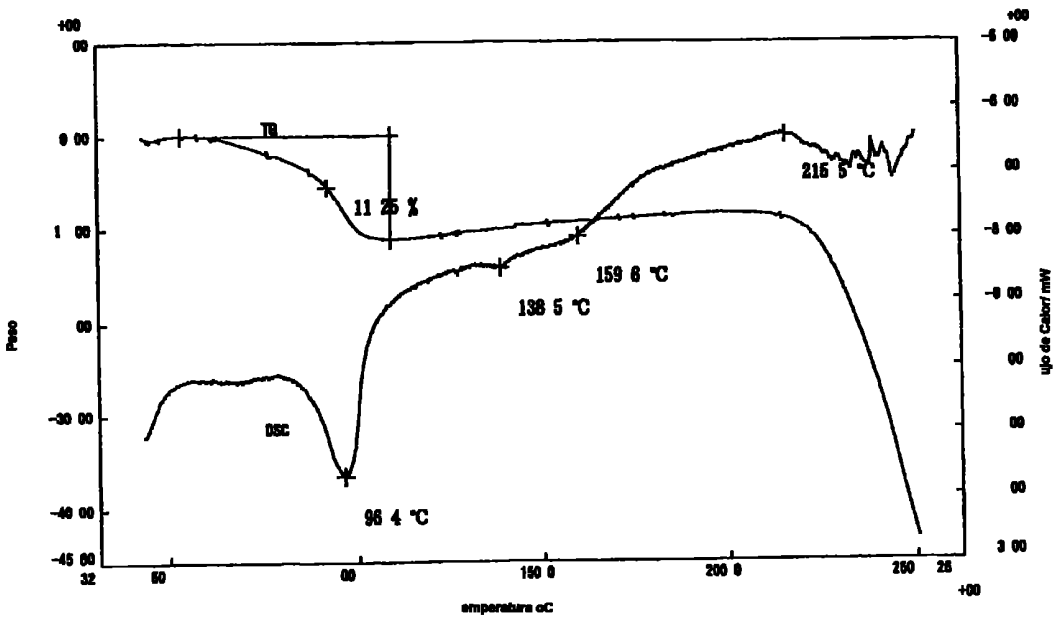


Fig 7

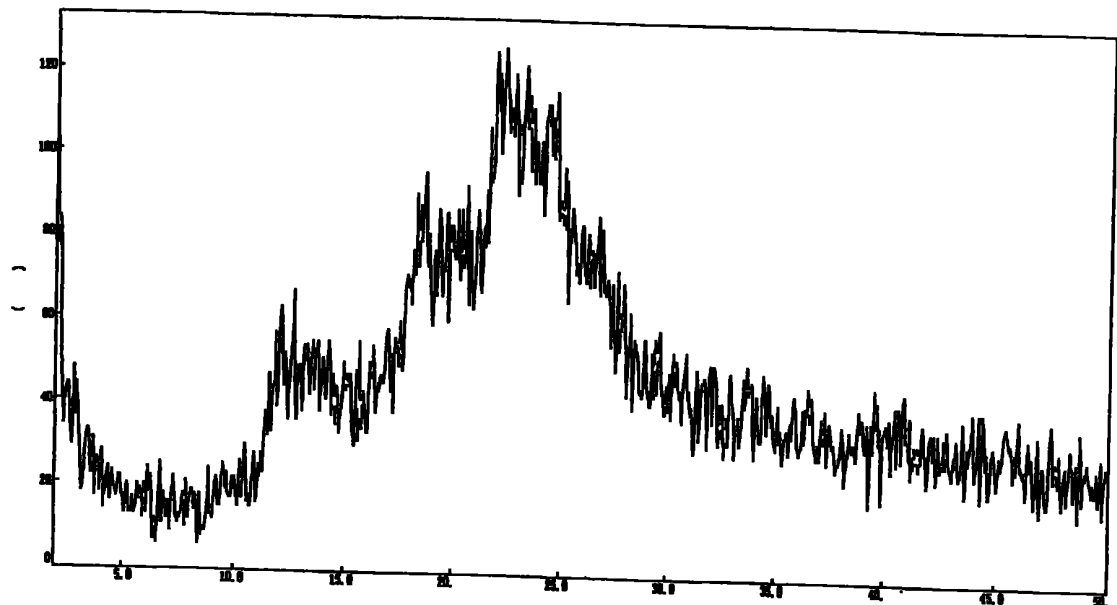
7/24



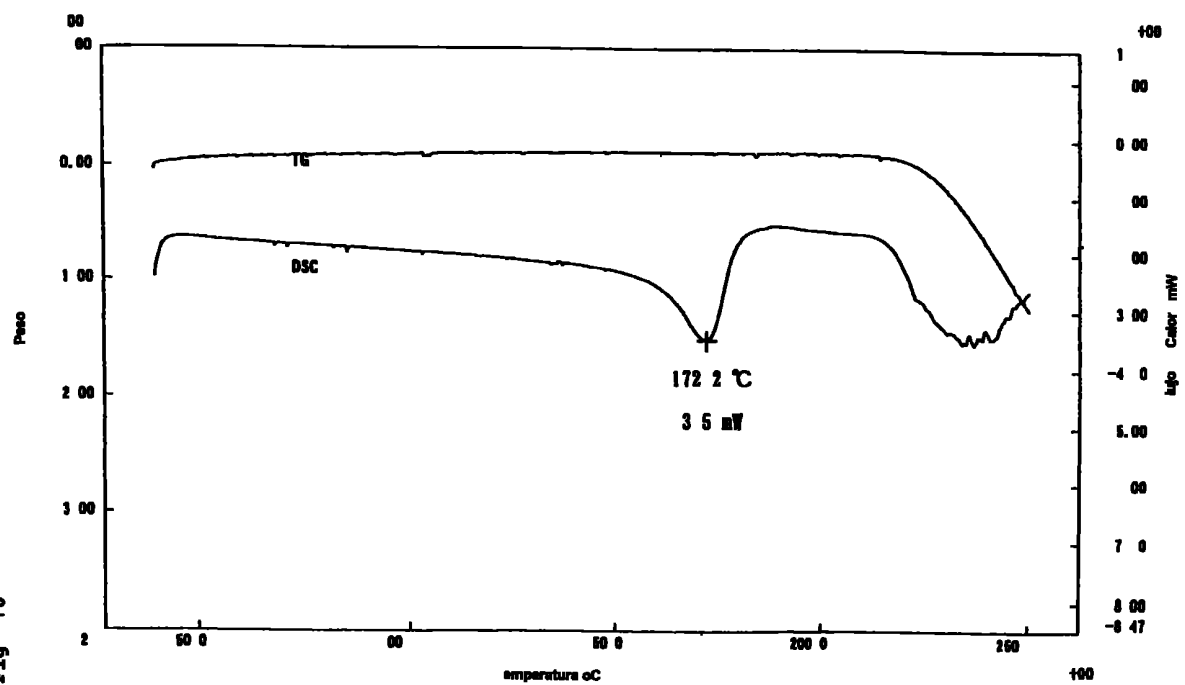
8/24

Fig 8

Fig 9

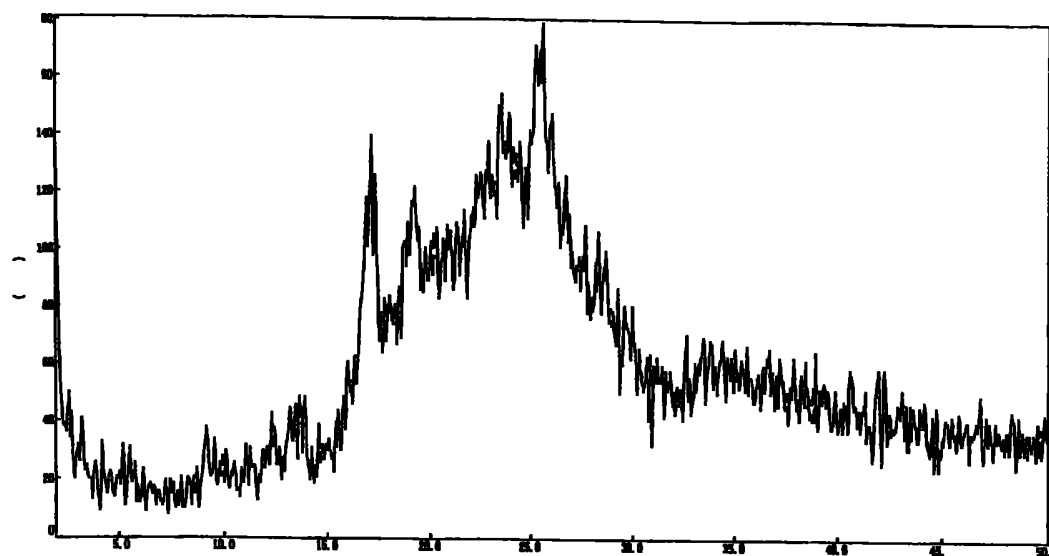


9/24



10/24

Fig 10



11/24

Fig 11

Fig 12

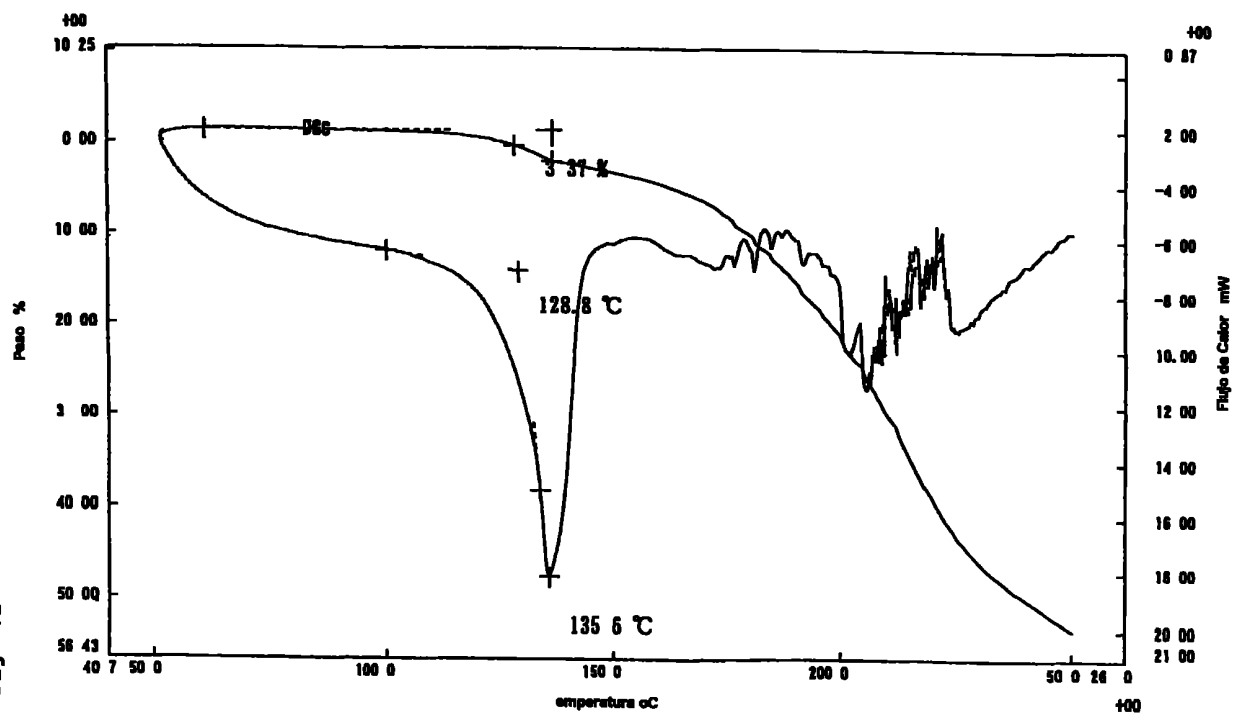


Fig 13

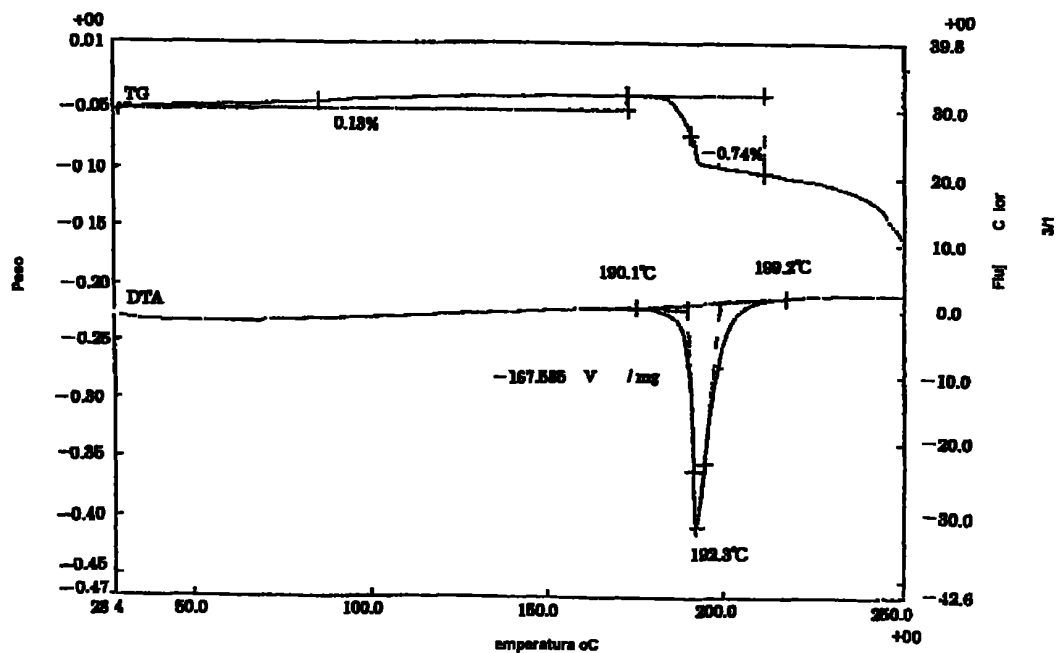


Fig 14

14/24

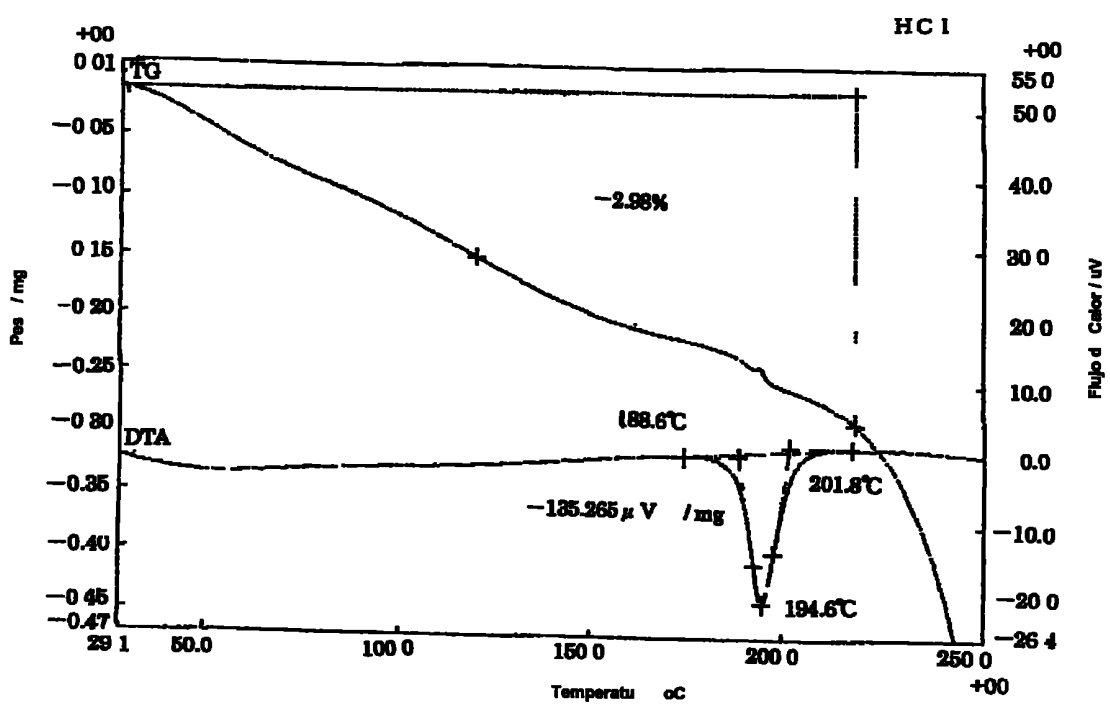
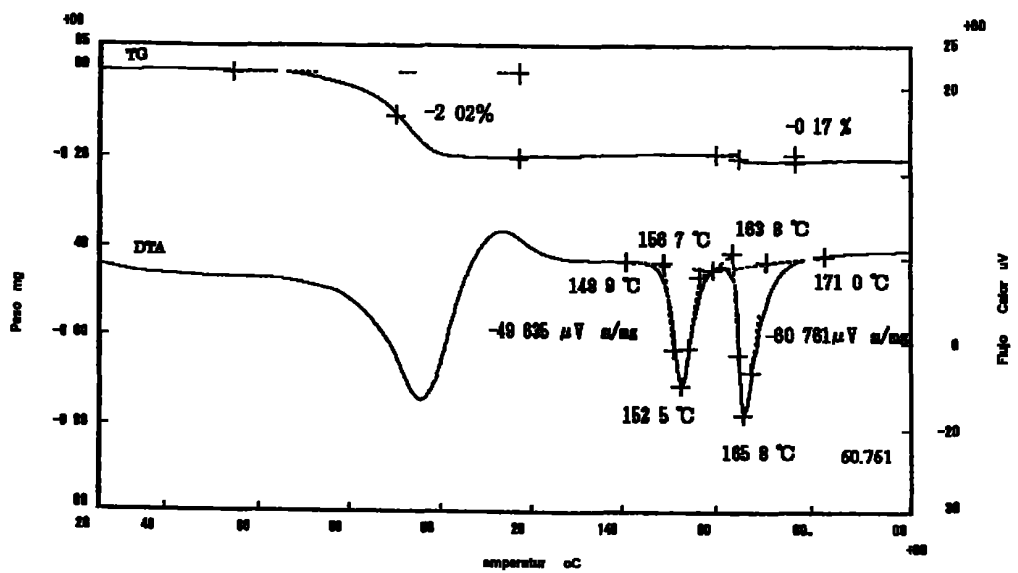


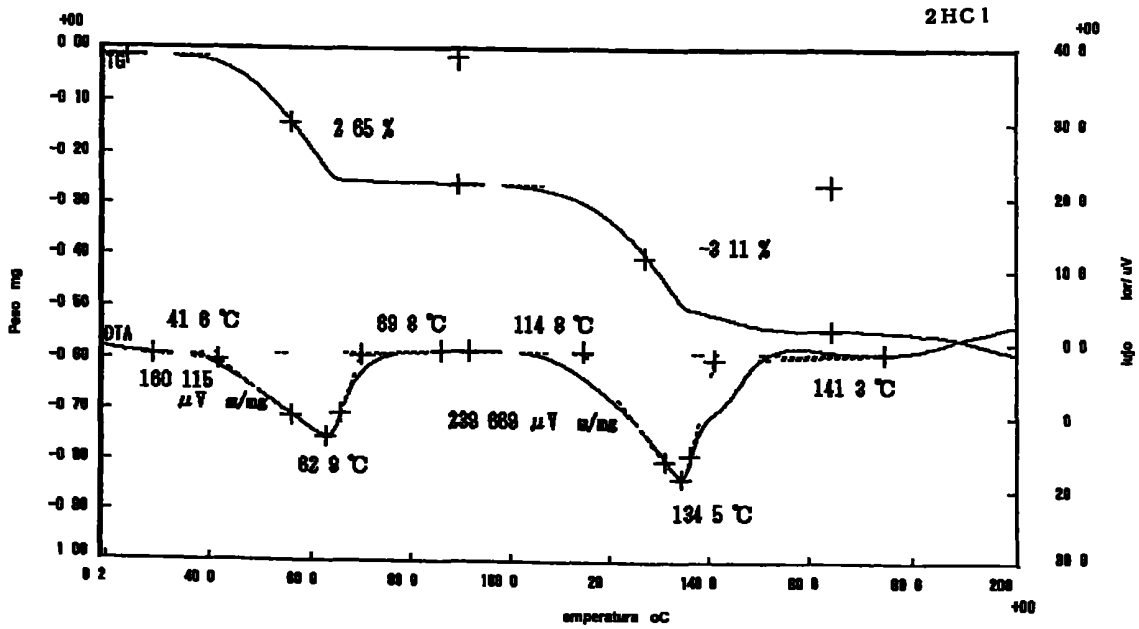
Fig 15



15/24

Fig 16

16/24



16/24

Fig 17

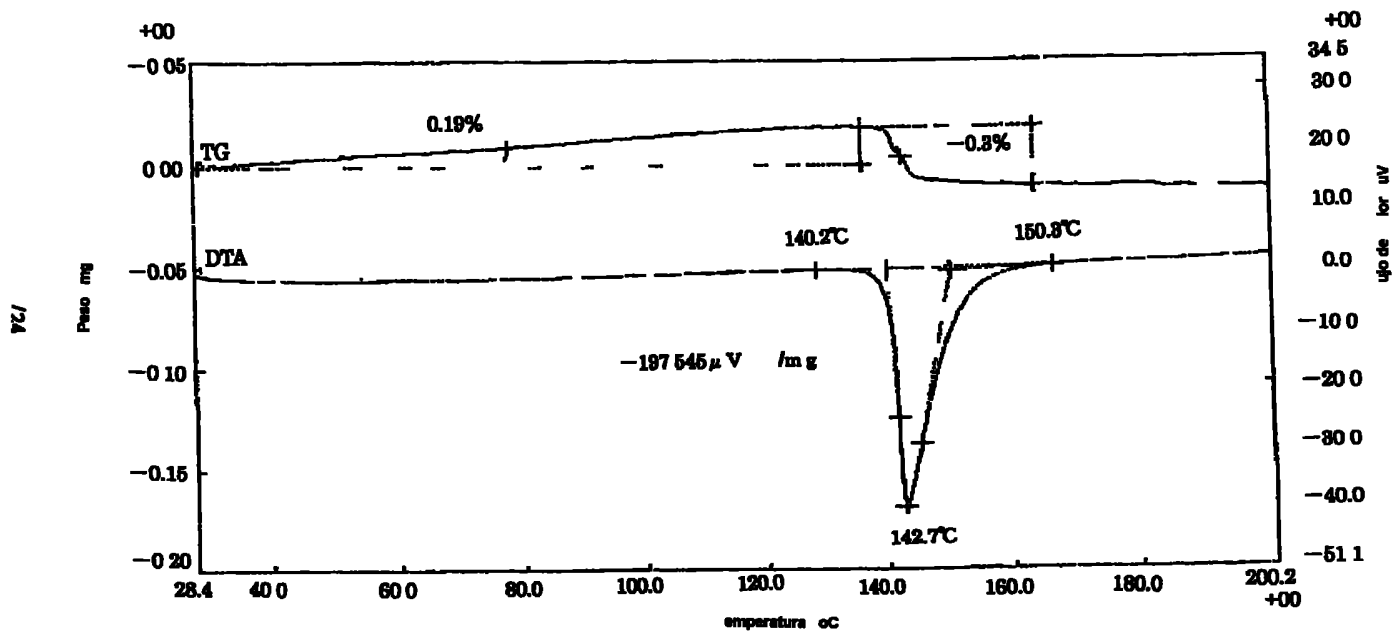
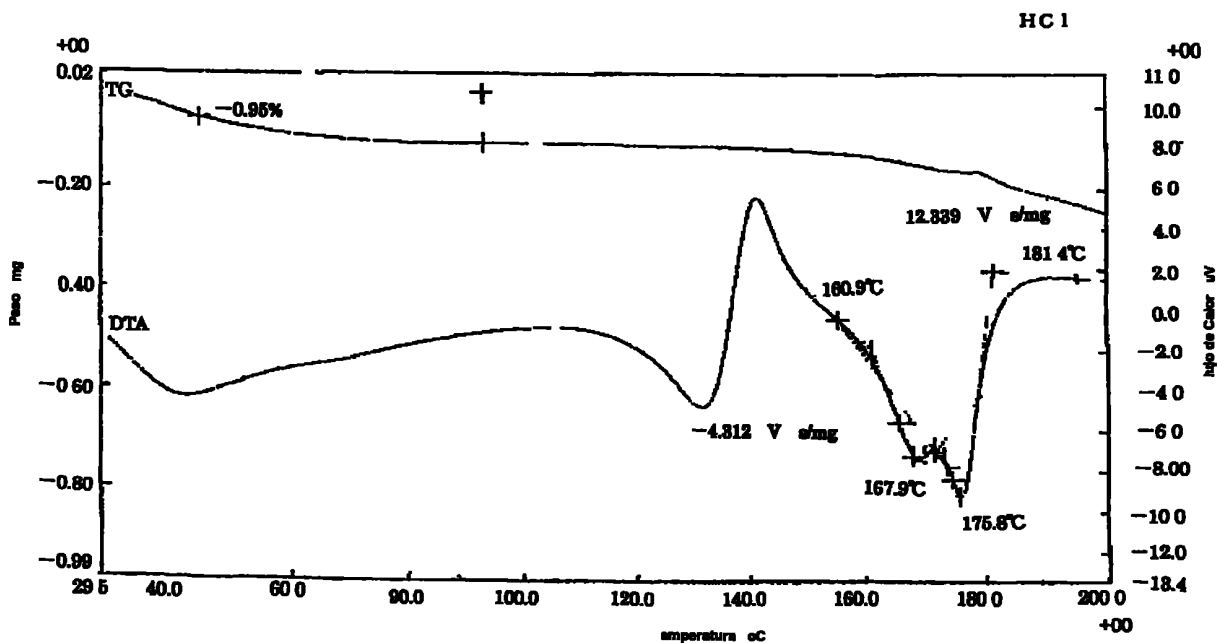


Fig 18



18/24

Fig 19

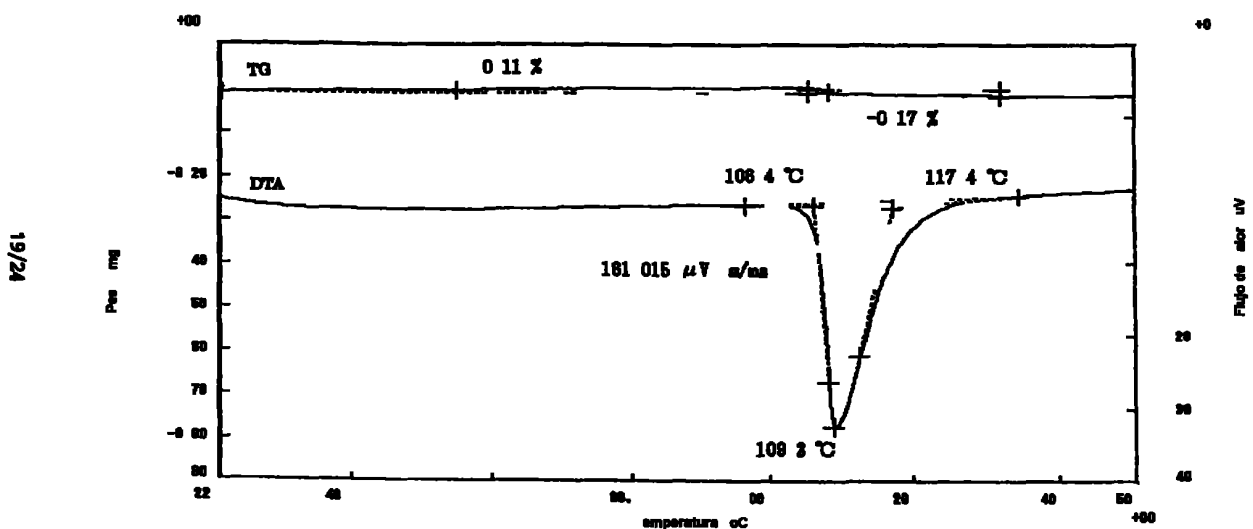
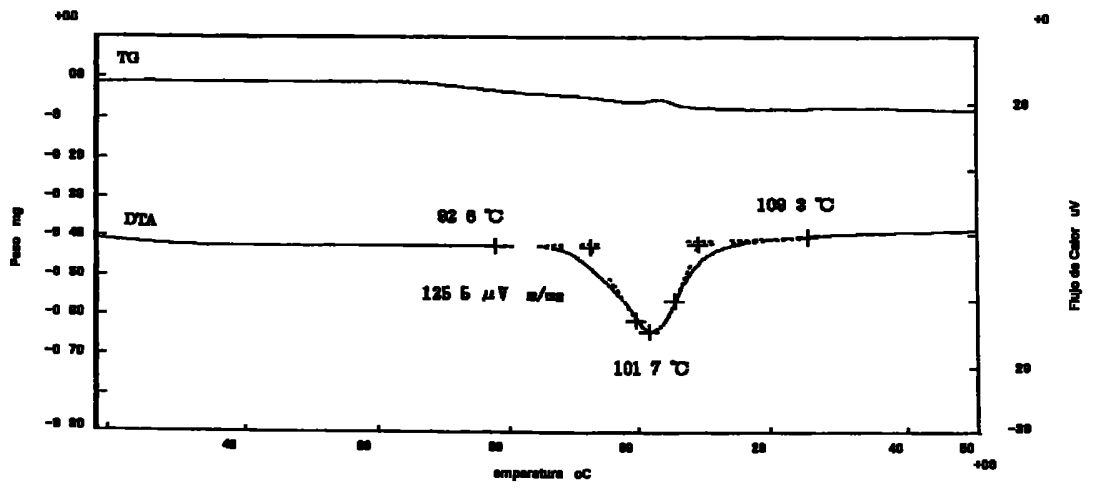


fig 2



21/24

Fig 20

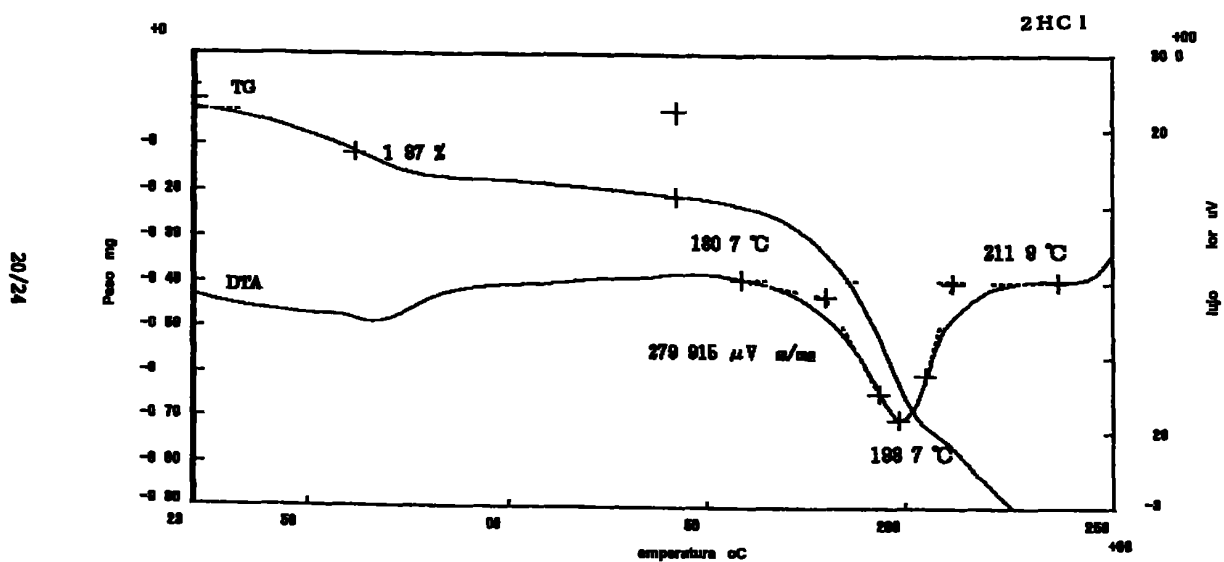
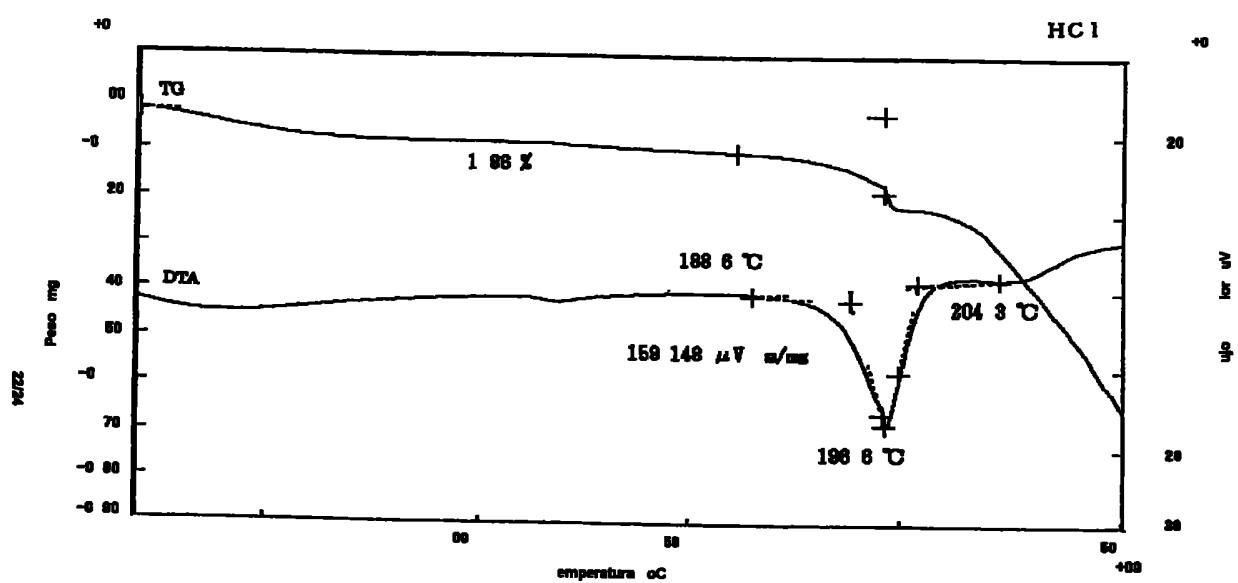


Fig 22



ig 23

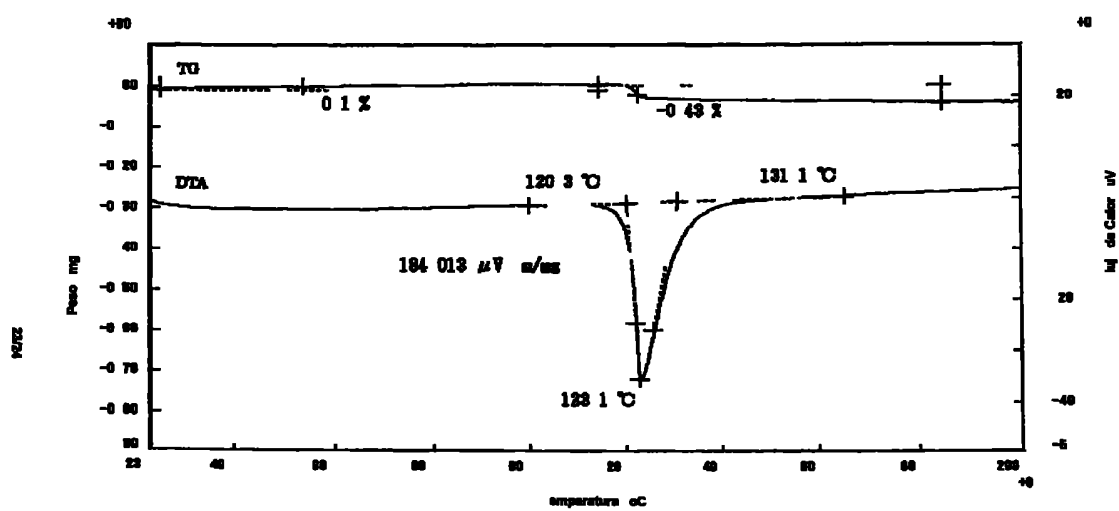
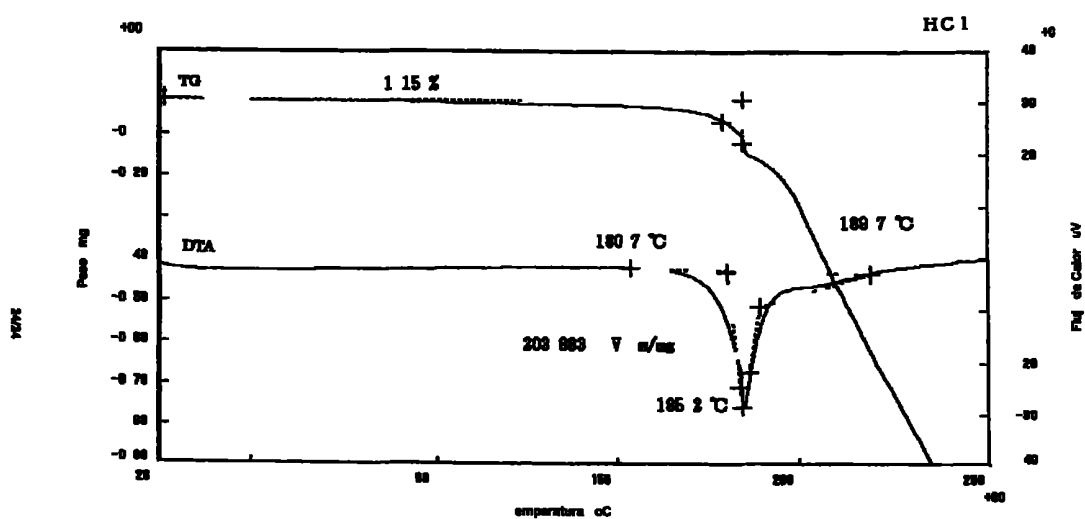


Fig 24



Extracto folio 794



FORMATO DE DIGITALIZACION  
RELACION DE ANEXOS



Royal  
Technologies S.A.  
Desarrollo de Software y Servicios

192

| Expediente No |                            | No de unidades | No de Folio |
|---------------|----------------------------|----------------|-------------|
| Item          |                            |                |             |
| 1             | CD                         |                | ✓           |
| 2             | DVD                        |                |             |
| 3             | REVISTA                    |                |             |
| 4             | LIBRO                      |                |             |
| 5             | PERIODICO                  |                |             |
| 6             | DISQUETES                  |                |             |
| 7             | SOBRE DE MANILA            |                |             |
| 8             | SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA  | 2              | 1           |
| 9             | SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO |                |             |
| 10            | OTROS:                     |                |             |

Observaciones:

Art. Final

193  
19/0

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Indicacion : 42897069 00000000 Folios: 196  
Fecha (AMB): 2005-09-27 17:44:24  
Tracito : 011 PCT-PATENT 379 FASE NCI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 72.309  
FECHA : SEPTIEMBRE 19 DE 2005

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-4 | 31556011 | 19/09/2005 | 33,981,560.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 443,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 443,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Cdo 14890-841-001-9

197  
194

INDAGACIÓN Y LÍNEA  
Indicación : 05097069 00000000 Folios: 196  
Fecha (MM): 2005-09-27 17:44:04  
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NULI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 0420 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

|                                                                                                              | USUARIO               | RADICADOR |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|
| <b>PATENTE DE INVENCION</b> ✓                                                                                | ( )                   | ( ) ✓     |
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente.                                                 | ( )                   | ( ) ✓     |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | ( )                   | ( ) ✓     |
| - Descripción de la invención.                                                                               | ( )                   | ( ) ✓     |
| - Dibujos de ser estos pertinentes.                                                                          | ( )                   | ( ) ✓     |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )                   | ( ) ✓     |
| <b>COMPLETA</b> ( ) ✓                                                                                        | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )       |
| <b>DISEÑO INDUSTRIAL</b> ( )                                                                                 |                       |           |
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial                                             | ( )                   | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.                         | ( )                   | ( )       |
| - Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. | ( )                   | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                              | ( )                   | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )       |
| <b>ESQUEMA DE TRAZADO</b> ( )                                                                                |                       |           |
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.                                           | ( )                   | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.                         | ( )                   | ( )       |
| - Representación gráfica del esquema de trazado                                                              | ( )                   | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )                   | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )       |

Firma Responsable: 

Fecha:

195  
+195

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
FERRERO EMILIO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
KOWA CO LTD

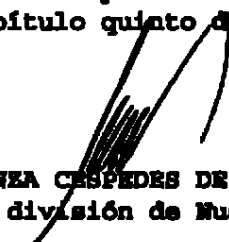
|            |                            |               |
|------------|----------------------------|---------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 05 97869      |
|            | Solicitud internacional    | JP2004/002375 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 28/09/2005    |
|            | Trámite                    | 11            |
|            | Evento                     | 379           |
|            | Actuación                  | 430           |
|            | Oficio No.                 | 11095         |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 25 NOV 2005  
adpal

NY 101-2  
BOR

