

**NUEVA FORMA CRISTALINA DE SAL DE 1-(5-(2,4-DIFLUORFENIL)-
1-((3-FLUORFENIL)SULFONIL)-4-METOXI-1H-PIRROL-3-IL)-N-
METILMETANAMINA**

CAMPO TÉCNICO.

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA.

La selección de sales farmacéuticamente aceptables y sus polimorfos cristalinos es una etapa crítica en el proceso de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos. Esto se debe a que las sales o los polimorfos cristalinos de ciertos medicamentos pueden ser a menudo determinantes importantes de la facilidad de preparación de materias primas medicinales, la solubilidad, estabilidad durante la distribución y el almacenamiento, la facilidad de formulación y las propiedades farmacocinéticas. Cuando se cristaliza la misma composición correspondiente en una disposición de red diferente, lo que da lugar a propiedades termodinámicas y estabilidades específicas diferentes, se produce un polimorfo cristalino. Cuando pueden producirse dos o más sustancias polimórficas cristalinas, es preferible adoptar un método para preparar un polimorfo cristalino farmacéuticamente excelente, en una forma pura.

Al seleccionar el polimorfismo cristalino deseado, las propiedades de muchos polimorfos cristalinos deben ser comparadas, y los polimorfismos cristalinos preferidos se seleccionan sobre la base de muchos tipos de propiedades físicas. Una forma polimórfica cristalina puede ser deseable en algunas circunstancias, en las que ciertos aspectos, tales como la facilidad de fabricación, la estabilidad, etc., se consideran importantes, y en otras

situaciones, pueden ser deseables otros polimorfos cristalinos en términos de mayor solubilidad y/o propiedades farmacocinéticas predominantes.

En particular, existe una necesidad continua de desarrollar formulaciones de fármacos que exhiban mejor biodisponibilidad o mejor estabilidad, y por lo tanto, se ha llevado a cabo una investigación continua de nuevas sales aceptables o sales más puras de las moléculas medicinales existentes y sus formas cristalinas.

Por lo tanto, los presentes inventores han hallado que una sal de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina, que es una nueva sustancia medicinal activa, y una nueva forma cristalina de la misma, pueden prepararse y pueden usarse farmacéuticamente sobre la base de sus propiedades fisicoquímicas y estabilidades, de modo de completar así la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION.

PROBLEMA TÉCNICO.

Es un objeto de la presente invención proporcionar una nueva forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina que tenga alta solubilidad en agua y excelente estabilidad.

SOLUCIÓN TÉCNICA.

A fin de lograr el objeto anterior, la presente invención proporciona:

una forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato,

una forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato,

una forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina succinato,

una forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina tartrato,

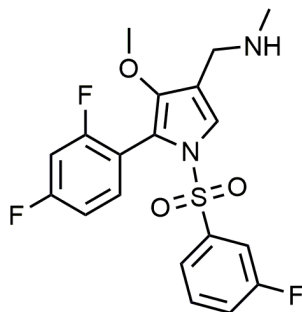
una forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato, y

una forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato.

En adelante, la presente invención se describirá en detalle.

Una 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina, que es una nueva sustancia medicinal activa, es un compuesto representado por la siguiente fórmula química (1), que corresponde a un derivado de 4-metoxipirrol:

[Fórmula química 1]



La arriba mencionada 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden tener no solo actividad inhibitoria de la bomba de protones, una actividad inhibitoria del daño gástrico y un efecto mejorador de factores defensivos, sino, además, excelente actividad de erradicación contra *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Por lo tanto, la 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina y una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse eficazmente para la prevención y el tratamiento de la lesión gastrointestinal debida a úlcera

gastrointestinal, gastritis, esofagitis de reflujo, o *H. pylori*.

La forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de la 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina puede prepararse por diversos métodos de cristalización, tales como un método de cristalización evaporativa, un método de cristalización de antisolvente, un método de cristalización reactiva, un método de transición polimórfica mediada por solvente y un método de transición polimórfica de estado sólido, que se seleccionan de acuerdo con las características termodinámicas y dinámicas de la sal.

Además, la forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina así preparada puede ser identificada a través de un análisis de difracción de polvo de rayos X y un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

Específicamente, la forma cristalina anterior puede clasificarse mediante un ángulo de difracción (2θ) que presenta un pico característico en un patrón de difracción de rayos X de polvo, y una intensidad de un pico de acuerdo con los respectivos ángulos de difracción (2θ). Aquí, el ángulo de difracción (2θ) puede variarse en $\pm 0,2^\circ$ o preferentemente $\pm 0,1^\circ$ debido a diversos factores, tales como una técnica de fabricación de la muestra de medición, un procedimiento de fijación de la muestra de medición; y un instrumento de medición.

Además, la forma cristalina puede distinguirse a través de la temperatura de iniciación endotérmica y la temperatura endotérmica que indica el máximo pico endotérmico en el análisis de calorimetría de barrido diferencial. En este caso, la temperatura puede variarse en $\pm 3^\circ\text{C}$, preferiblemente $\pm 2^\circ\text{C}$, o más preferiblemente $\pm 1^\circ\text{C}$ de acuerdo con diversos factores tales como una técnica de fabricación de la muestra de medición, un instrumento de medición y una tasa de cambio de temperatura.

Forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato

La forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato puede tener picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $5,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,0^\circ$, $12,8^\circ$, $13,2^\circ$, $17,4^\circ$ y $18,5^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Específicamente, la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato puede tener picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $5,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,0^\circ$, $12,8^\circ$, $13,2^\circ$, $17,4^\circ$, $18,5^\circ$, $19,5^\circ$, $19,8^\circ$, $20,1^\circ$, $25,9^\circ$ y $28,2^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Más específicamente, la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato puede tener picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $5,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,0^\circ$, $12,8^\circ$, $13,2^\circ$, $17,4^\circ$, $18,5^\circ$, $19,5^\circ$, $19,8^\circ$, $20,1^\circ$, $21,8^\circ$, $25,9^\circ$, $26,5^\circ$ y $28,2^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Adicionalmente, la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato puede tener una temperatura de iniciación endotérmica de $215,02 \pm 3^\circ\text{C}$ y exhibir un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de $217,11 \pm 3^\circ\text{C}$ en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

La forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato puede prepararse por un método de cristalización evaporativa que comprende las etapas de:

- 1) disolución de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-

1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato en uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₈ alcohol alifático, pentano, hexano, heptano, ciclohexano, benceno, tolueno, metil acetato, etil acetato, cloruro de metileno, cloroformo, éter, éter de petróleo, etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, acetonitrilo y acetona para preparar una solución; y

2) evaporación del solvente de la solución para cristalizar el clorhidrato.

La etapa 1) es una etapa de disolución del clorhidrato usando un buen solvente capaz de producir la disolución completa del clorhidrato, y puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. Alternativamente, en la etapa 1), pueden usarse una 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina base libre y un ácido clorhídrico, en lugar de clorhidrato.

En este caso, como el alcohol alifático C₁₋₈, pueden usarse metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, o n-octanol.

Por ejemplo, el solvente puede ser metanol, etanol, etil acetato, cloruro de metileno o acetona, y puede usarse como un volumen (ml/g) de 1-20 veces, o preferentemente, como un volumen (ml/g) de 5-20 veces, en relación con el peso del clorhidrato.

La etapa 2) es una etapa de evaporación del solvente de la solución preparada en la etapa 1) y de preparación de la solución en un estado supersaturado para cristalizar el clorhidrato, y puede realizarse a una temperatura de 23°C a 28°C durante 1 día a 4 días.

Alternativamente, la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato puede prepararse por un método de cristalización de antisolvente que comprende las etapas de:

1) disolución de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-

1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato en uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₈ alcohol alifático, pentano, hexano, heptano, ciclohexano, benceno, tolueno, metil acetato, etil acetato, cloruro de metileno, cloroformo, éter, éter de petróleo, etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, acetonitrilo y acetona para preparar una solución; y

2) adición y agitación de uno o más solventes de cristalización seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₈ alcohol alifático, agua y un solvente orgánico, a la solución, para cristalizar el clorhidrato.

La etapa 1) puede llevarse a cabo de la misma manera que la etapa 1 del método de cristalización evaporativa arriba descripto.

La etapa 2) es una etapa de adición de un antisolvente a la solución preparada en la etapa 1) a fin de cambiar la solubilidad, de modo de cristalizar un clorhidrato, donde la agitación puede llevarse a cabo a una velocidad de 50 rpm a 300 rpm a una temperatura de 23°C a 28°C, durante 1 hora a 1 día.

En este caso, como el C₁₋₈ alcohol alifático, pueden usarse metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol o n-octanol. Como el solvente orgánico, pueden usarse n-hexano, etil acetato, butil acetato, acetonitrilo, cloroformo, dietil éter, o acetona.

Además, el solvente de cristalización puede usarse como un volumen (ml/g) de 1–20 veces, o preferentemente, como un volumen (ml/g) de 5–20 veces, en relación con el peso del clorhidrato, y una relación de volumen del solvente de cristalización de la etapa 2 y el solvente de la etapa 1 puede ser de 1:1 a 1:2. Dentro del rango anterior, puede producirse un cristal con alto rendimiento y alta pureza, sin pérdida económica debido a un aumento en el tiempo de generación de cristal y un uso excesivo del solvente.

El cristal producido por el método de cristalización por evaporación o el

método de cristalización de antisolvente se puede recuperar de la solución mediante un proceso de filtración al vacío. Si es necesario, el cristal recuperado puede lavarse y secarse al vacío para obtener una forma cristalina de clorhidrato que tiene una alta pureza. Además, las condiciones de reacción tales como la relación de solventes, el rango de temperatura, el tiempo de proceso y similares descritas en los métodos de preparación anteriores pueden ajustarse de acuerdo con el solvente seleccionado.

Forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina clorhidrato.

La forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina clorhidrato puede tener picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,2^\circ$, $10,0^\circ$, $12,9^\circ$ y $20,2^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Específicamente, la forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina clorhidrato puede tener picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,2^\circ$, $9,8^\circ$, $10,0^\circ$, $12,9^\circ$, $13,2^\circ$, $13,4^\circ$, $13,8^\circ$, $15,0^\circ$, $18,4^\circ$, $19,6^\circ$ y $20,2^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Adicionalmente, la forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina clorhidrato puede tener una temperatura de iniciación endotérmica de $213,14 \pm 3^\circ\text{C}$ y exhibir un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de $215,7 \pm 3^\circ\text{C}$ en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

La forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina clorhidrato puede prepararse por un método de cristalización evaporativa por el cual el solvente de la etapa 1) se usa

como un volumen (ml/g) de 5–50 veces, o preferentemente, como un volumen (ml/g) de 30–50 veces, en relación con el peso del clorhidrato.

Forma cristalina de 1–(5–(2,4–difluorfenil)–1–((3–fluorfenil)sulfonil)–4–metoxi–1H–pirrol–3–il)–N–metilmetanamina succinato.

La forma cristalina de 1–(5–(2,4–difluorfenil)–1–((3–fluorfenil)sulfonil)–4–metoxi–1H–pirrol–3–il)–N–metilmetanamina succinato puede tener picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,0^\circ$, $11,2^\circ$, $12,0^\circ$, $14,9^\circ$, $22,1^\circ$ y $24,1^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Específicamente, la forma cristalina de 1–(5–(2,4–difluorfenil)–1–((3–fluorfenil)sulfonil)–4–metoxi–1H–pirrol–3–il)–N–metilmetanamina succinato puede tener picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,0^\circ$, $11,2^\circ$, $12,0^\circ$, $14,9^\circ$, $20,0^\circ$, $22,1^\circ$ y $24,1^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Adicionalmente, la forma cristalina de 1–(5–(2,4–difluorfenil)–1–((3–fluorfenil)sulfonil)–4–metoxi–1H–pirrol–3–il)–N–metilmetanamina succinato puede tener una temperatura de iniciación endotérmica de $132,3 \pm 3^\circ\text{C}$ y exhibir un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de $133,9 \pm 3^\circ\text{C}$ en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

La forma cristalina de 1–(5–(2,4–difluorfenil)–1–((3–fluorfenil)sulfonil)–4–metoxi–1H–pirrol–3–il)–N–metilmetanamina succinato puede prepararse usando el método de cristalización evaporativa o el método de cristalización de antisolvente de manera similar a la forma cristalina I de clorhidrato, excepto que se usó succinato en lugar de clorhidrato.

Forma cristalina de 1–(5–(2,4–difluorfenil)–1–((3–fluorfenil)sulfonil)–4–metoxi–1H–pirrol–3–il)–N–metilmetanamina tartrato.

La forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina tartrato puede tener picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $11,7^\circ$, $21,5^\circ$ y $23,5^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Específicamente, la forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina tartrato puede tener picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $11,7^\circ$, $13,0^\circ$, $13,5^\circ$, $14,5^\circ$, $18,3^\circ$, $19,5^\circ$, $20,3^\circ$, $21,5^\circ$ y $23,5^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Adicionalmente, la forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina tartrato puede tener una temperatura de iniciación endotérmica de $146,34 \pm 3^\circ\text{C}$ y exhibir un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de $148,27 \pm 3^\circ\text{C}$ en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

La forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina tartrato puede prepararse usando el método de cristalización evaporativa o el método de cristalización de antisolvente de manera similar a la forma cristalina I de clorhidrato, excepto que se usó tartrato en lugar de clorhidrato.

Forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato.

La forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato puede tener picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $7,9^\circ$, $11,9^\circ$ y $24,0^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Específicamente, la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-

fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato puede tener picos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $7,9^\circ$, $11,9^\circ$, $20,0^\circ$ y $24,0^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Adicionalmente, la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato puede tener una temperatura de iniciación endotérmica de $164,97 \pm 3^\circ\text{C}$ y exhibir un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de $167,46 \pm 3^\circ\text{C}$ en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

La forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato puede prepararse usando el método de cristalización evaporativa de manera similar a la forma cristalina I de clorhidrato, excepto que se usó fumarato en lugar de clorhidrato.

Alternativamente, la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato puede prepararse por un método de cristalización reactiva que comprende las etapas de:

- 1) disolución de una base libre de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina y un ácido fumárico, respectivamente, en C_{1-8} alcohol alifático para preparar una solución de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina base libre y una solución de ácido fumárico; y

- 2) mezcla de la solución de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina base libre y la solución de ácido fumárico y luego la agitación de las soluciones mezcladas para cristalizar el fumarato.

La etapa 1) es una etapa de preparación de una solución usando un buen solvente capaz de producir la completa disolución de la base libre y el ácido

fumárico, y puede realizarse a temperatura ambiente.

En este caso, pueden usarse metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, o n-octanol como el C₁₋₈ alcohol alifático. Preferentemente, puede usarse etanol como el C₁₋₈ alcohol alifático.

El C₁₋₈ alcohol alifático puede usarse como un volumen (ml/g) de 5–20 veces, en relación con el peso de la 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina base libre, y puede usarse como un volumen (ml/g) de 5–30 veces, en relación con el peso del ácido fumárico.

La etapa 2) es una etapa de la mezcla de las soluciones preparadas en la etapa 1) y la agitación de la mezcla para producir un cristal por reacción química, donde la agitación se lleva a cabo a una temperatura de 24°C a 28°C a una velocidad de 50 a 300 rpm durante 2 a 4 horas. Dentro de este rango, el cristal puede ser eficazmente producido, mientras se forma el fumarato.

El cristal producido por el método de cristalización reactiva puede recuperarse de la solución mediante un proceso de filtración al vacío. Si es necesario, el cristal recuperado puede lavarse y secarse al vacío para obtener una forma cristalina que tiene una alta pureza. Además, las condiciones de reacción tales como la relación de solventes, el rango de temperatura y el tiempo de proceso descriptas en los métodos de preparación anteriores pueden ajustarse de acuerdo con el solvente seleccionado.

Forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina fumarato.

La forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina fumarato puede tener picos en

ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,4^\circ$, $10,5^\circ$, $18,3^\circ$ y $19,02^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Específicamente, la forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina fumarate puede tener una temperatura de iniciación endotérmica de $179,47 \pm 3^\circ\text{C}$ y exhibir un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de $189,05 \pm 3^\circ\text{C}$ en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

La forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina fumarate puede prepararse por un método de transición polimórfica a través de la transición de fases de una forma cristalina I de fumarate a una forma cristalina II de fumarate.

Por ejemplo, la forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina fumarate puede prepararse por un método de transición polimórfica mediada por solvente, que comprende las etapas de:

- 1) disolución de una forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina fumarate en un C_{1-8} alcohol alifático para preparar una solución; y
- 2) agitación de la solución a fin de someter la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina fumarate a una transición polimórfica.

La etapa 1) es una etapa de preparación de una solución usando un buen solvente capaz de realizar la completa disolución de la forma cristalina I, y puede llevarse a cabo a temperatura ambiente.

En este caso, pueden usarse metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, o n-octanol como el C_{1-8} alcohol alifático. Preferentemente, puede

usarse etanol como el C₁₋₈ alcohol alifático.

El solvente puede ser usado como un volumen (ml/g) de 1–20 veces, o preferentemente, como un volumen (ml/g) de 5–20 veces, en relación con el peso de la forma cristalina I.

La etapa 2) es una etapa de agitación de la solución preparada en la etapa 1), y de cambio de una estructura cristalina de la forma cristalina I en la solución, para transitarla a la forma cristalina II, donde la agitación se lleva a cabo a una temperatura de 24°C a 28°C a una velocidad de 50 rpm a 300 rpm, durante 12 horas a 16 horas.

Alternativamente, la forma cristalina II de 1–(5–(2,4–difluorfenil)–1–((3–fluorfenil)sulfonyl)–4–metoxi–1H–pirrol–3–il)–N–metilmetanamina fumarato puede prepararse por un método de transición polimórfica de estado sólido, que comprende la etapa de:

el secado al vacío de la forma cristalina I de 1–(5–(2,4–difluorfenil)–1–((3–fluorfenil)sulfonyl)–4–metoxi–1H–pirrol–3–il)–N–metilmetanamina fumarato a 40°C hasta 50°C, y su sometimiento a una transición polimórfica.

El secado al vacío en la etapa anterior puede llevarse a cabo durante 12 horas hasta 24 horas, y la estructura cristalina de la forma cristalina I puede ser cambiada por el secado al vacío a fin de producir una forma cristalina II.

El cristal producido por el método de cristalización polimórfica puede recuperarse de la solución mediante un proceso de filtración al vacío. Si es necesario, el cristal recuperado puede lavarse y secarse al vacío para obtener una forma cristalina que tiene una alta pureza. Además, las condiciones de reacción tales como la relación de solventes, el rango de temperatura y el tiempo de proceso descriptas en los métodos de preparación anteriores pueden ajustarse de acuerdo con el solvente seleccionado.

Por otra parte, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: una o más formas cristalinas seleccionadas del grupo que consiste en una forma cristalina I de clorhidrato, una forma cristalina II de clorhidrato, una forma cristalina de succinato, una forma cristalina de tartrato, una forma cristalina I de fumarato y una forma cristalina II de fumarato, de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmethanamine.

Dicha composición farmacéutica puede incluir portadores farmacéuticamente aceptables comúnmente usados. El portador es aquel que se usa habitualmente en el momento de la formulación, e incluye lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma de acacia, fosfato cálcico, alginato, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, talco, estearato de magnesio, aceite mineral y similares, sin limitación. La composición farmacéutica puede incluir además un lubricante, un agente humectante, un edulcorante, un agente saborizante, un agente emulsionante, un agente de suspensión, un conservante, etc., además de los componentes anteriores.

La composición farmacéutica puede administrarse por vía oral, o administrarse por vía parenteral, que incluye las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea y transdérmica.

En este caso, la composición farmacéutica puede administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, en una cantidad eficaz que oscila de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg por día. La dosificación puede variar de acuerdo con el método de formulación, el método de administración, la edad del paciente, el peso corporal, la presencia de infección de transmisión sexual, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, tasa de excreción o la sensibilidad.

La composición farmacéutica puede formularse por el método que puede ser llevado a cabo fácilmente por los expertos en la técnica usando un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable, en forma de dosis unitaria o en envase de múltiples dosis. En este caso, las formulaciones pueden utilizarse sin limitación, siempre que se presente en cualquier forma adecuada para preparaciones farmacéuticas que incluyen formas farmacéuticas orales tales como polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, suspensiones, emulsiones, jarabes o aerosoles, preparaciones externas tales como ungüentos o cremas, supositorios y soluciones de inyección esterilizadas. Además, se puede incluir adicionalmente un agente dispersante o un estabilizador.

EFFECTOS CONVENIENTES.

Las nuevas formas cristalinas de sales de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina de acuerdo con la presente invención tienen alta solubilidad en agua y excelente estabilidad en condiciones a prueba de humedad y en condiciones de exposición a alta humedad, y por lo tanto, pueden ser usadas farmacéuticamente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS.

FIG. 1 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato preparada en el Ejemplo 1-1.

FIG. 2 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato preparada en el Ejemplo 2.

FIG. 3 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-

pirrol-3-il)-N-metilmetanamina succinato preparada en el Ejemplo 3-1.

FIG. 4 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmethanamine tartrate preparada en el Ejemplo 4-1.

FIG. 5 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmethanamine fumarate preparada en el Ejemplo 5-1.

FIG. 6 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmethanamine fumarate preparada en el Ejemplo 6-1.

FIG. 7 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmethanamine base libre preparada en el Ejemplo Comparativo 1.

FIG. 8 muestra un resultado del análisis de calorimetría de barrido diferencial de la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmethanamine clorhidrato preparada en el Ejemplo 1-1.

FIG. 9 muestra un resultado del análisis de calorimetría de barrido diferencial de la forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmethanamine clorhidrato preparada en el Ejemplo 2.

FIG. 10 muestra un resultado del análisis de calorimetría de barrido diferencial de la forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-

fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina succinato
preparada en el Ejemplo 3-1.

FIG. 11 muestra un resultado del análisis de calorimetría de barrido diferencial de la forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina tartrato preparada en el Ejemplo 4-1.

FIG. 12 muestra un resultado del análisis de calorimetría de barrido diferencial de la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato preparada en el Ejemplo 5-1.

FIG. 13 muestra un resultado del análisis de calorimetría de barrido diferencial de la forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato preparada en el Ejemplo 6-1.

FIG. 14 muestra un resultado del análisis de calorimetría de barrido diferencial y resultado del análisis termogravimétrico de la forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina base libre preparada en el Ejemplo Comparativo 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN.

A continuación, se proporcionarán las formas de realización preferidas a fin de asistir en la comprensión de la presente divulgación. Sin embargo, estos ejemplos se proporcionan solo con propósitos de ilustración de la presente invención, y no deben interpretarse como una limitación de la presente invención a estos ejemplos.

Ejemplo de preparación 1: Preparación de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmethanamine (base libre).

Etapas 1-1) Preparación de ácido 2-(2,4-difluorfenil)-2-((3-methoxy-2-(methoxycarbonyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)amino)acético.

Se agregaron 2,4-difluorfenil glicina (150,0 g, 801,5 mmol), dimetil 2-(metoximetileno)malonato (126,9 g, 728,6 mmol) y acetato de sodio (65,8 g, 801,5 mmol) a metanol (800,0 ml), y la mezcla se sometió luego a reflujo a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida a fin de eliminar alrededor de 70% de metanol, y luego se filtró. El sólido obtenido se secó a presión reducida a fin de obtener 190,0 g del compuesto del título. (Rendimiento: 79,2%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,02–7,99 (m, 1H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,00–6,95 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

Etapas 1-2) Preparación de metil 5-(2,4-difluorfenil)-4-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxilato.

Se agregaron anhídrido acético (1731,2 ml) y trietilamina (577,1 ml) a ácido 2-(2,4-difluorfenil)-2-((3-methoxy-2-(methoxycarbonyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)amino)acético (190,0 g, 577,1 mmol) preparado en la etapa 1-1. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 140°C durante 30 minutos, y luego se enfrió hasta 0°C. A la mezcla de reacción, se agregó agua helada (577,1 ml) a 0°C, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se extrajo con etil acetato. El extracto obtenido se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El compuesto resultante se filtró usando gel de sílice a fin de eliminar los sólidos, y luego se concentró a presión reducida.

Se agregaron tetrahidrofurano (140,0 ml) y agua (120,0 ml) al residuo resultante, y la mezcla se enfrió a 0°C; se le agregó entonces hidróxido de sodio (46,17 g, 1154,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se neutralizó con solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N y luego se extrajo con etil acetato. El extracto obtenido se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (etil acetato: n-hexano = 1: 4 (v/v)) a fin de obtener 22,0 g del compuesto del título. (Rendimiento: 15.1%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,80 (s, 1H), 8,17–8,12 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,86–6,83 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

Etapas 1–3) Preparación de metil 5-(2,4-difluorfenil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-carboxilato.

Metil 5-(2,4-difluorfenil)-4-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxilato (22,0 g, 86,9 mmol) preparado en la etapa 1–2 se disolvió en tetrahidrofurano (434,5 ml) y metanol (173,9 ml). A la mezcla de reacción, se agregó (trimetilsilil)diazometano (solución 2,0 M dietil éter, 173,8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con etil acetato. El extracto obtenido se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (etil acetato: n-hexano = 1:4 (v/v)) a fin de obtener 18.1 g del compuesto del título. (Rendimiento: 75,3%)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,78 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)

Etapas 1–4) Preparación de metil 5-(2,4-difluorfenil)-4-metoxi-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato.

Metil 5-(2,4-difluorfenil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-carboxilato (18,0 g, 67,4 mmol) preparada en la etapa 1-3 se disolvió en dimetilformamida (335,0 ml). A la solución obtenida, se agregó hidruro de sodio (60%, dispersión en parafina líquida) (4,0 g, 101,0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción, se agregó cloruro de 3-fluorbencenosulfonilo (13,37 ml, 101,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con etil acetato. El extracto obtenido se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (etil acetato: n-hexano = 1: 4 (v/v)) a fin de obtener el compuesto del título (26,1 g). (Rendimiento: 91,1%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 7,98 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (q, 1H), 7,67 (q, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).

Etapas 1-5) Preparación de 5-(2,4-difluorfenil)-4-metoxi-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído.

Metil 5-(2,4-difluorfenil)-4-metoxi-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato (26,0 g, 61,1 mmol) preparado en la etapa 1-4 se disolvió en tetrahidrofurano (300,0 ml). Se agregó hidruro de diisobutil aluminio (solución 1,0 M tetrahidrofurano) (183,4 ml, 183,4 mmol) a la solución obtenida a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se neutralizó con solución 1N de ácido clorhídrico y luego se extrajo con etil acetato. El extracto obtenido se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en diclorometano (300,0 ml), y luego se agregaron celite (26,0 g) y cloroformato de piridinio (39,5 g, 183,4 mmol). La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtró a fin de eliminar un sólido, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (etil acetato: n-hexano = 1:2 (v/v)) a fin de obtener el compuesto del título (17,2 g). (Rendimiento: 70,9%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 9,89 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,45–7,41 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (q, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,63 (s, 3H).

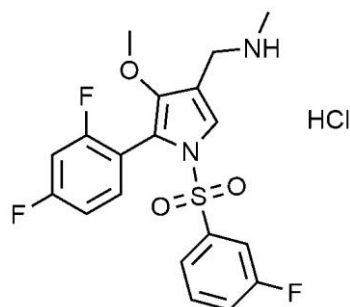
Etapas 1–6) Preparación de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-4-metoxi-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-yl)-N-metilmetanamina.

5-(2,4-difluorfenil)-4-metoxi-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído (17,0 g, 43,0 mmol) preparada en la etapa 1–5 se disolvió en metanol (430,0 ml). Metilamina (9,8 M solución de metanol) (87,8 ml, 860,0 mmol) se agregó a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó borohidruro de sodio (16,3 g, 430,0 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con etil acetato. El extracto obtenido se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (etil acetato: n-hexano = 1:2 (v/v)) a fin de obtener el compuesto del título (15,2 g). (Rendimiento: 86,1%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 7,39–7,35 (m, 1H), 7,26–7,20 (m, 2H), 7,15 (q, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 3,60 (d, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 2: Preparación de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-yl)-N-metilmetanamina

clorhidrato



1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metil metanamina (15,0 g, 36,6 mmol) preparada en Ejemplo de preparación 1 se disolvió en etil acetato (36,6 ml), a lo cual se agregó solución de ácido clorhídrico (2,0 M solución de dietil éter) (36,6 ml, 73,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtró, y el sólido obtenido se secó a presión reducida a fin de obtener el compuesto del título (15,1 g). (Rendimiento: 92,5%).

Peso molecular: 446,87.

^1H -RMN (500 MHz, MeOD): 7,69(s, 1H), 7,58–7,53(m, 1H), 7,45(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,20–7,15(m, 2H), 7,02–6,94(m, 2H), 4,07(d, 2H), 3,46(s, 3H), 2,71(s, 3H).

De aquí en adelante, en los siguientes ejemplos, se usaron 1-(5-(2,4-difluorfenil)-4-metoxi-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina (base libre), preparada en Ejemplo de preparación, 1 y 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metil metanamina clorhidrato, preparado en Ejemplo de preparación 2.

Ejemplo 1-1: Preparación de forma cristalina I de clorhidrato por un método de cristalización evaporativa.

Se disolvieron 300 mg de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-

4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato en 5 ml de etanol para preparar una solución. A continuación, se evaporó etanol de la solución preparada a temperatura ambiente durante 1 día. Después de producirse un cristal, el cristal se separó por filtración a presión reducida para obtener 250 mg de forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato.

Ejemplo 1-2: Preparación de forma cristalina I de clorhidrato por un método de cristalización de antisolvente.

Se disolvieron 300 mg de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato en 5 ml de etanol para preparar una solución. A continuación, 5 ml de n-hexano se agregaron a la solución preparada, y se agitaron a 50 rpm a temperatura ambiente durante 1 día. Después de producirse un cristal, el cristal se separó por filtración a presión reducida para obtener 235 mg de forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato.

Ejemplo 2: Preparación de forma cristalina II de clorhidrato por un método de cristalización evaporativa.

Se disolvieron 20 mg de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato en 1 ml de metanol para preparar una solución. A continuación, el metanol se evaporó de la solución preparada a temperatura ambiente durante 1 día. Después de producirse un cristal, el cristal se separó por filtración a presión reducida para obtener 15 mg de forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato.

Ejemplo 3-1: Preparación de forma cristalina de succinato por un método de cristalización evaporativa.

Se disolvieron 300 mg de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina base libre y 86,3 mg de ácido succínico en 5 ml de metanol para preparar una solución. A continuación, el metanol se evaporó de la solución preparada a temperatura ambiente durante 2 días. Después de producirse un cristal, el cristal se separó por filtración a presión reducida para obtener 340 mg de forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina succinato.

Ejemplo 3-2: Preparación de forma cristalina de succinato por un método de cristalización de antisolvente.

Se disolvieron 300 mg de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina base libre y 86,3 mg de ácido succínico en 5 ml de metanol para preparar una solución. A continuación, se agregaron 5 ml de n-hexano a la solución preparada y se agitaron a 50 rpm a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de producirse un cristal, el cristal se separó por filtración a presión reducida para obtener 300 mg de forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina succinato.

Ejemplo 4-1: Preparación de forma cristalina de tartrato por un método de cristalización evaporativa.

Se disolvieron 300 mg de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metil metanamina base libre y 109,7 mg de ácido tartárico en 5 ml de metanol para preparar una solución. A continuación, el metanol se evaporó de la solución preparada a temperatura ambiente durante 2 días. Después de producirse un cristal, el cristal se separó por filtración a presión reducida para obtener 385 mg de forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina tartrato.

Ejemplo 4-2: Preparación de forma cristalina de tartrato por un método de cristalización de antisolvente.

Se disolvieron 300 mg de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina base libre y 109,7 mg de ácido tartárico en 5 ml de etanol para preparar una solución. A continuación, 5 ml de n-hexano se agregaron a la solución preparada y se agitaron a 50 rpm a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de producirse un cristal, el cristal se separó por filtración a presión reducida para obtener 340 mg de forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina tartrato.

Ejemplo 5-1: Preparación de forma cristalina I de fumarato por un método de cristalización evaporativa.

Se disolvieron 300 mg de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metil metanamina base libre y 84,8 mg de ácido fumárico en 5 ml de etanol para preparar una solución. A continuación, el etanol se evaporó de la solución preparada a temperatura ambiente durante 2 días. Después de producirse un cristal, el cristal se separó por filtración a presión reducida para obtener 340 mg de forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metil metanamina fumarato.

Ejemplo 5-2: Preparación de forma cristalina I de fumarato por un método de cristalización reactiva.

Se disolvieron 300 mg de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metil metanamina base libre en 5 ml de etanol, y se disolvieron 109,7 mg de ácido fumárico en 3 ml de etanol para preparar respectivas soluciones. A continuación, las dos soluciones preparadas se mezclaron y se agitaron a 50 rpm durante 2 horas a temperatura ambiente.

Después de producirse un cristal, el cristal se separó por filtración a presión reducida para obtener 314 mg de forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato.

Ejemplo 6-1: Preparación de forma cristalina II de fumarato por un método de transición polimórfica mediado por solvente.

Se disolvieron 300 mg de forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metil metanamina fumarato en 5 ml de etanol para preparar una solución. A continuación, la solución preparada se agitó a 50 rpm a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de producirse un cristal, el cristal se separó por filtración a presión reducida para obtener 250 mg de forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato.

Ejemplo 6-2: Preparación de forma cristalina II de fumarato por un método de transición polimórfica de estado sólido.

300 mg de forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metil metanamina fumarato se secaron al vacío a una temperatura de 50°C durante 24 horas. Después de producirse un cristal, el cristal se separó por filtración a presión reducida para obtener 300 mg de forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metil metanamina fumarato.

Ejemplo comparativo 1: Preparación de forma cristalina de base libre por un método de cristalización de enfriamiento.

Se enfriaron 100 mg de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina base libre a una baja temperatura de 4°C, durante 2 semanas. Después de producirse un cristal, el cristal se separó

por filtración a presión reducida para obtener 100 mg de forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina base libre.

Ejemplo de ensayo 1: Efectos inhibitorios sobre la actividad de la bomba protónica (H⁺/K⁺-ATPasa).

Los efectos inhibitorios sobre la actividad de la bomba protónica (H⁺/K⁺-ATPasa) de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato preparado en el Ejemplo de preparación 2 se midieron de la siguiente manera.

Se prepararon vesículas gástricas a partir de un estómago de cerdo de acuerdo con un método conocido (Edd C. Rabon et al., Preparation of Gastric H⁺,K⁺-ATPase., Methods in enzymology, vol. 157 Academic Press Inc. (1988), pp.649-654). Los contenidos de proteínas de las vesículas gástricas así preparadas se midieron cuantitativamente con el equipo Bicinchoninic Acid (BCA) (Thermo). Se añadieron 80 μ l de (una concentración predeterminada de un compuesto de ensayo, DMSO al 0,5%, MgCl₂ 2,5 mM, KCl 12,5 mM, EDTA 1,25 mM, Tris – HCl 60 mM, pH 7,4) a cada pocillo de placas de 96 pocillos. Se añadieron 10 μ l de una solución de reacción que contenía vesículas gástricas (60 mmol/l, regulador Tris-HCl, pH 7,4) y 10 μ l de una solución de regulador de Tris que contenía adenosina trifosfato (ATP 10 mM, solución regulador Tris-HCl, pH 7,4) a cada pocillo, y se sometió a reacción enzimática a 37°C durante 40 minutos. Se añadieron 50 μ l de solución de verde de malaquita (solución de 0,12% de verde de malaquita en ácido sulfúrico 6,2 N, molibdato de amonio 5,8% y Tween 20 al 11% en una proporción de 100: 67: 2) para detener la reacción enzimática, y se le agregaron 50 μ l de 15,1% de citrato de sodio. La cantidad de monofosfato (Pi) en la solución de reacción se midió a 570 nm usando un lector de microplacas (FLUOstar Omega, BMG). La tasa de inhibición (%) se midió a partir del valor de actividad del grupo de control y del valor de

actividad de los compuestos de ensayo a diversas concentraciones. La concentración (IC₅₀) que inhibe la actividad de H⁺/K⁺-ATPasa en el 50% se calculó a partir de cada valor de inhibición porcentual de los compuestos utilizando la función logística de 4 parámetros del programa Sigmaplot 8.0. Como resultado, clorhidrato de 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamine preparado en el Ejemplo de Preparación 2 exhibió un valor IC₅₀ de 0,024 µM. Por lo tanto, una sal de 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamine de acuerdo con una realización de la presente invención tuvo una excelente actividad inhibidora de la bomba de protones y, por lo tanto, se puede usar para una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de lesiones gastrointestinales debidas a úlcera del tracto gastrointestinal, gastritis, esofagitis por reflujo o *H. pylori*.

Ejemplo de ensayo 2: Análisis de difracción de rayos X de polvo.

Se realizó un análisis de difracción de rayos X de polvo para las formas cristalinas preparadas en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, y los resultados se mostraron en las Figs. 1 a 7. En este caso, el análisis de difracción de rayos X de polvo se llevó a cabo utilizando un objetivo de CuKα en el rango de ángulos de difracción (2θ) de 5° a 35° con un espectrómetro de difracción de rayos X de polvo (D8 Advance, Bruker) en condiciones de un voltaje de 45 kV, una cantidad de corriente de 40 mA, una ranura de divergencia y dispersión de 1°, una ranura de recepción de luz de 0,2 mm y una velocidad de barrido de 3°/min (0,4 segundos/intervalo de 0,02°).

Con referencia a la Fig. 1, pudo confirmarse que la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamine clorhidrato preparada en el Ejemplo 1-1 tuvo picos a ángulos de difracción (2θ) de 5,8°, 9,7°, 10,0°, 12,8°, 13,2°, 17,4°, 18,5°, 19,5°, 19,8°, 20,1°, 21,8°, 25,9°, 26,5° y 28,2° en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Con referencia a la Fig. 2, pudo confirmarse que la forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato preparada en el Ejemplo 2 tuvo picos a ángulos de difracción (2θ) de 9,2°, 9,8°, 10,0°, 12,9°, 13,2°, 13,4°, 13,8°, 15,0°, 18,4°, 19,6° y 20,2° en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Con referencia a la Fig. 3, pudo confirmarse que la forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina succinato preparada en el Ejemplo 3-1 tuvo picos a ángulos de difracción (2θ) de 8,0°, 11,2°, 12,0°, 14,9°, 20,0°, 22,1° y 24,1° en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Con referencia a la Fig. 4, pudo confirmarse que la forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina tartrato preparada en el Ejemplo 4-1 tuvo picos a ángulos de difracción (2θ) de 11,7°, 13,0°, 13,5°, 14,5°, 18,3°, 19,5°, 20,3°, 21,5° y 23,5° en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Con referencia a la Fig. 5, pudo confirmarse que la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato preparada en el Ejemplo 5-1 tuvo picos a ángulos de difracción (2θ) de 7,9°, 11,9°, 20,0° y 24,0° en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Con referencia a la Fig. 6, pudo confirmarse que la forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato preparada en el Ejemplo 6-1 tuvo picos a ángulos de difracción (2θ) de 8,4°, 10,5°, 18,3° y 19,02° en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Con referencia a la Fig. 7, pudo confirmarse que la forma cristalina de 1-

(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina base libre preparada en el Ejemplo Comparativo 1 tuvo picos a ángulos de difracción (2θ) de 8,7°, 10,4°, 12,4°, 17,08°, 17,48°, 21,6°, 25,06°, 26,03°, 28,7° y 29,6° en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Ejemplo de ensayo 3: Análisis de calorimetría de barrido diferencial.

El análisis de calorimetría de barrido diferencial se llevó a cabo para las formas cristalinas preparadas en los Ejemplos y Ejemplos comparativos, y los resultados se mostraron en la FIG. 8 a la FIG. 14. En este caso, el análisis de calorimetría de barrido diferencial se llevó a cabo con elevación de la temperatura desde 200°C hasta 300°C, a una tasa de barrido de 10°C/min bajo una purificación de nitrógeno en un recipiente sellado, usando un calorímetro de barrido diferencial (DSC Q20, TA Instruments Co., Ltd.).

Con referencia a la Fig. 8, pudo confirmarse que la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato preparada en el Ejemplo 1-1 tuvo una temperatura de iniciación endotérmica de 215,02°C, y exhibió un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de 217,11°C en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

Con referencia a la Fig. 9, pudo confirmarse que la forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina clorhidrato preparada en el Ejemplo 2 tuvo una temperatura de iniciación endotérmica de 213,14°C y exhibió un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de 215,7°C en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

Con referencia a la Fig. 10, pudo confirmarse que la forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-

metilmetanamina succinato preparada en el Ejemplo 3-1 tuvo una temperatura de iniciación endotérmica de 132,3°C y exhibió un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de 133,9 °C en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

Con referencia a la Fig. 11, pudo confirmarse que la forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina tartrato preparada en el Ejemplo 4-1 tuvo una temperatura de iniciación endotérmica de 146,34 °C y exhibió un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de 148,27 °C en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

Con referencia a la Fig. 12, pudo confirmarse que la forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato preparada en el Ejemplo 5-1 tuvo una temperatura de iniciación endotérmica de 164,97 °C y exhibió un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de 167,46 °C en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

Con referencia a la Fig. 13, pudo confirmarse que la forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato preparada en el Ejemplo 6-1 tuvo una temperatura de iniciación endotérmica de 179,47 °C y exhibió un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de 189,05 °C en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

Con referencia a la Fig. 14, pudo confirmarse que la forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina base libre preparada en el Ejemplo Comparativo 1 tuvo una temperatura de iniciación endotérmica de 79,76°C y exhibió un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de 83,45 °C en un análisis de

calorimetría de barrido diferencial.

Como puede observarse en las FIGS. 8 a 14, pudo confirmarse que la forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina base libre preparada en el Ejemplo Comparativo 1 tuvo una menor temperatura de iniciación endotérmica y una menor temperatura endotérmica con el pico endotérmico máximo, en comparación con las formas cristalinas de las sales preparadas en los Ejemplos. Por lo tanto, se confirmó que la forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina base libre no era adecuada para la producción de productos farmacéuticos, debido a su bajo punto de fusión, mientras que las formas cristalinas de las sales de acuerdo con los Ejemplos fueron farmacéuticamente aplicables.

Ejemplo de ensayo 4: Prueba de higroscopicidad.

La prueba de higroscopicidad se llevó a cabo para las formas cristalinas preparadas en los Ejemplos anteriores. En primer lugar, 40 mg de las formas cristalinas de los Ejemplos se sellaron herméticamente y se almacenaron en cada desecador de vidrio que contenía una solución acuosa saturada de varias sales, durante por lo menos dos días en la condición de constante humedad relativa, como se expone en la Tabla 1 a continuación. Posteriormente, el resultado de la medición de cambio de peso para cada una de estas formas cristalinas mostró que no se observaba el cambio de peso debido a la humedad. Por consiguiente, pudo observarse que las formas cristalinas preparadas en los Ejemplos no tuvieron higroscopicidad.

Tabla 1.

Desecador	Humedad relativa	Tipos de solución acuosa saturada de sal
1	33%	MgCl ₂ –solución acuosa saturada
2	53%	Mg(NO ₃) ₂ · 6H ₂ O–solución acuosa saturada
3	64%	NaNO ₂ –solución acuosa saturada
4	75%	NaCl–solución acuosa saturada
5	93%	KNO ₃ –solución acuosa

Ejemplo de ensayo 5: Prueba de confirmación de estabilidad.

La prueba de estabilidad se llevó a cabo para las formas cristalinas preparadas en los Ejemplos a fin de evaluar el grado al cual se formaban impurezas durante el almacenamiento en condiciones severas (condición a prueba de humedad y condición de exposición a alta humedad). Los resultados de la prueba de estabilidad en la condición a prueba de humedad se expusieron en la Tabla 2 a continuación, y los resultados de la prueba de estabilidad en la condición de exposición a alta humedad se expusieron en la Tabla 3 a continuación.

Para la prueba de estabilidad, se prepararon en la cantidad planeada viales que contenían 10 mg de cada muestra, que fue pesada en forma precisa, y llevada, y se almacenaron mediante la división en la condición a prueba de humedad (60°C y menos de 10% de humedad relativa) y en la condición de exposición a alta humedad (60°C y 95% de humedad relativa). Sin embargo, en la condición de exposición a alta humedad, no se usó el tapón del vial para el mantenimiento, de modo que la muestra estuviera en contacto suficiente con la humedad en el aire. En un punto fijo de tiempo luego del inicio de la prueba, se tomaron dos viales por punto de tiempo (número de muestras por prueba n = 2).

Se agregaron 10 ml de metanol a cada vial para disolver la muestra, que luego fue centrifugada. El sobrenadante resultante se analizó usando una cromatografía líquida. El área pico se determinó por integración de todos los picos detectados, y el área pico relativa para el principal componente y la impureza total se calcularon y se expresaron como un valor promedio.

Tabla 2

	Tipos de forma cristalina	Inicial		Después de 2 semanas		Después de 4 semanas	
		Área pico de principal componente (%)	Área pico de total impurezas (%)	Área pico de principal componente (%)	Área pico de total impurezas (%)	Área pico de principal componente (%)	Área pico de total impurezas (%)
Ej. 1–1	Forma cristalina I de clorhidrato	99,82	0,18	99,80	0,19	99,80	0,20
Ej. 3–1	Forma cristalina de succinato	99,55	0,45	99,61	0,39	99,55	0,45
Ej. 4–1	Forma cristalina de tartrato	99,52	0,48	99,54	0,46	99,48	0,52
Ej. 5–1	Forma cristalina II de fumarato	99,38	0,62	99,36	0,64	99,37	0,63

Tabla 3

	Tipo de forma cristalina	Inicial		Después de 1 semana		Después de 2 semanas		Después de 4 semanas	
		Área pico de principal componente (%)	Área pico de total impurezas (%)	Área pico de principal componente (%)	Área pico de total impurezas (%)	Área pico de principal componente (%)	Área pico de total impurezas (%)	Área pico de principal componente (%)	Área pico de total impurezas (%)
Ej. 1–1	Forma cristalina I de clorhidrato	99,82	0,18	99,81	0,19	99,80	0,20	99,80	0,20
Ej. 3–1	Forma cristalina de succinato	99,55	0,45	99,56	0,44	99,53	0,47	99,47	0,54
Ej. 4–1	Forma cristalina de tartrato	99,52	0,48	99,48	0,52	99,43	0,57	99,23	0,77
Ej. 5–1	Forma cristalina I de fumarato	99,38	0,62	99,40	0,60	99,32	0,68	99,30	0,70

Como se muestra en las Tablas 2 y 3, pudo confirmarse que las formas cristalinas preparadas en los Ejemplos no exhibieron una disminución en el área pico del principal componente y un incremento en el área pico del total de impurezas que fueron significativas en la condición a prueba de humedad y la condición de exposición a alta humedad. Por lo tanto, se confirmó que las formas cristalinas producidas en los Ejemplos suprimieron un incremento de impurezas, sin consideración del efecto de la humedad en condiciones severas, y exhibieron excelente estabilidad química.

Ejemplo de ensayo 6: Prueba de solubilidad en agua.

La prueba de solubilidad en agua se llevó a cabo para la forma de cristal preparada en los Ejemplos, y los resultados se expusieron en la Tabla 4 a continuación. Para la prueba de solubilidad en agua, una muestra de menos de 10 mg fue primero pesada en forma precisa y llevada y colocada en un vial, al

cual se agregaron 50 µl de agua desionizada; se llevaron a cabo la agitación durante 30 segundos, y la agitación ultrasónica durante 1 minuto, y estos procesos se repitieron varias veces. Se calculó la solubilidad en agua midiendo la cantidad de agua usada para disolver todas las muestras.

Tabla 4

	Tipo de forma cristalina	Solubilidad en agua (mg/ml)
Ejemplo 1–1	Forma cristalina I de clorhidrato	11,11
Ejemplo 3–1	Forma cristalina de succinato	7,20
Ejemplo 4–1	Forma cristalina de tartrato	6,90
Ejemplo 5–1	Forma cristalina I de fumarato	1,73–2,60
Ejemplo comparativo 1	Forma cristalina de base libre	Menos de 0,16

Como se exhibe en la Tabla 4, pudo observarse que las formas cristalinas preparadas en los Ejemplos tuvieron una solubilidad en agua de 10 veces o más, en comparación con aquella de la forma cristalina de la base libre preparada en el Ejemplo Comparativo 1. Además, las formas cristalinas preparadas en los Ejemplos mostraron alta solubilidad en el orden de la forma cristalina I de clorhidrato, forma cristalina de succinato, forma cristalina de tartrato y forma cristalina I de fumarato.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina clorhidrato que tiene picos a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $5,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,0^\circ$, $12,8^\circ$, $13,2^\circ$, $17,4^\circ$ y $18,5^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

2. La forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina clorhidrato de la Reivindicación 1,

donde la forma cristalina I tiene una temperatura de iniciación endotérmica de $215,02 \pm 3^\circ\text{C}$, y exhibe un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de $217,11 \pm 3^\circ\text{C}$ en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

3. Una forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina clorhidrato que tiene picos a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,2^\circ$, $10,0^\circ$, $12,9^\circ$ y $20,2^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

4. La forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina clorhidrato de la Reivindicación 3,

donde la forma cristalina II tiene una temperatura de iniciación endotérmica de $213,14 \pm 3^\circ\text{C}$ y exhibe un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de $215,7 \pm 3^\circ\text{C}$ en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

5. Una forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina succinato que tiene picos a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,0^\circ$, $11,2^\circ$, $12,0^\circ$, $14,9^\circ$, $22,1^\circ$ y $24,1^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

6. La forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina succinato de la Reivindicación 5,

donde la forma cristalina tiene una temperatura de iniciación endotérmica de $132,3\pm 3^{\circ}\text{C}$ y exhibe un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de $133,9\pm 3^{\circ}\text{C}$ en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

7. Una forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina tartrato que tiene picos a ángulos de difracción ($2\theta\pm 0,2^{\circ}$) de $11,7^{\circ}$, $21,5^{\circ}$ y $23,5^{\circ}$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

8. La forma cristalina de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina tartrato de la Reivindicación 7,

donde la forma cristalina tiene una temperatura de iniciación endotérmica de $146,34\pm 3^{\circ}\text{C}$ y exhibe un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de $148,27\pm 3^{\circ}\text{C}$ en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

9. Una forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato que tiene picos a ángulos de difracción ($2\theta\pm 0,2^{\circ}$) de $7,9^{\circ}$, $11,9^{\circ}$ y $24,0^{\circ}$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

10. La forma cristalina I de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato de la Reivindicación 9,

donde la forma cristalina I tiene una temperatura de iniciación endotérmica de $164,97\pm 3^{\circ}\text{C}$ y exhibe un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de $167,46\pm 3^{\circ}\text{C}$ en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

11. Una forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato que tiene picos a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,4^\circ$, $10,5^\circ$ y $19,02^\circ$ en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

12. La forma cristalina II de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato de la reivindicación 11,

donde la forma cristalina II tiene una temperatura de iniciación endotérmica de $179,47 \pm 3^\circ\text{C}$ y exhibe un pico endotérmico máximo a una temperatura endotérmica de $189,05 \pm 3^\circ\text{C}$ en un análisis de calorimetría de barrido diferencial.

RESUMEN

La presente invención proporciona una nueva forma cristalina I de clorhidrato, una forma cristalina II de clorhidrato, una forma cristalina de succinato, una forma cristalina de tartrato, una forma cristalina I de fumarato y una forma cristalina II de fumarato de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmethanamine. Las nuevas formas cristalinas descritas anteriormente tienen alta solubilidad en agua y excelente estabilidad en condiciones a prueba de humedad y en condiciones de exposición a alta humedad, y por lo tanto, pueden usarse farmacéuticamente.

FIG. 1

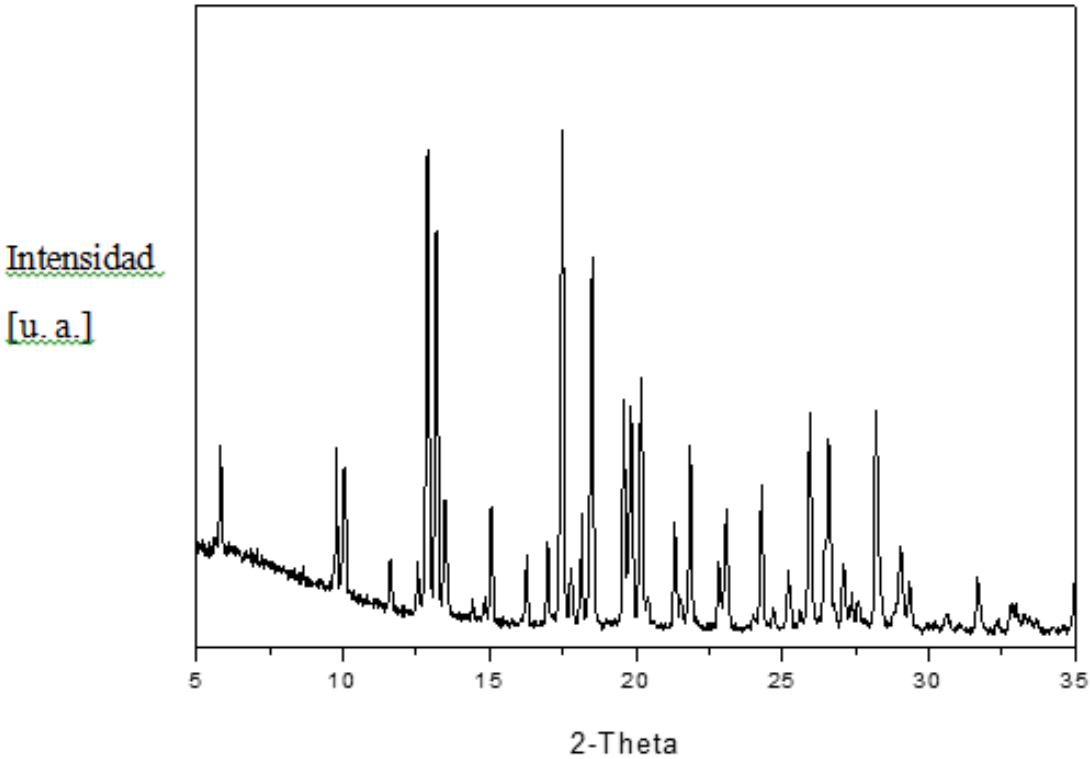
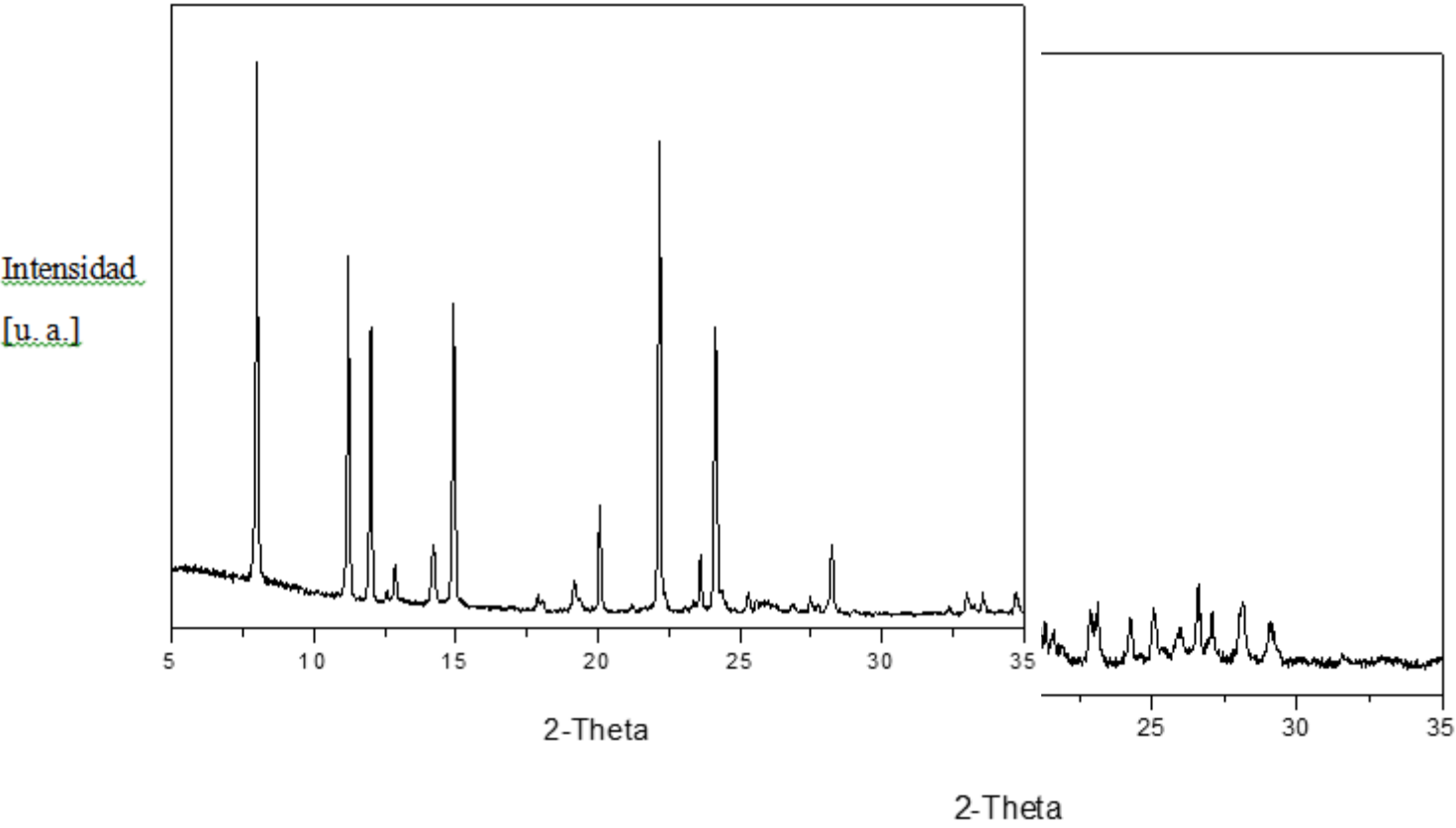
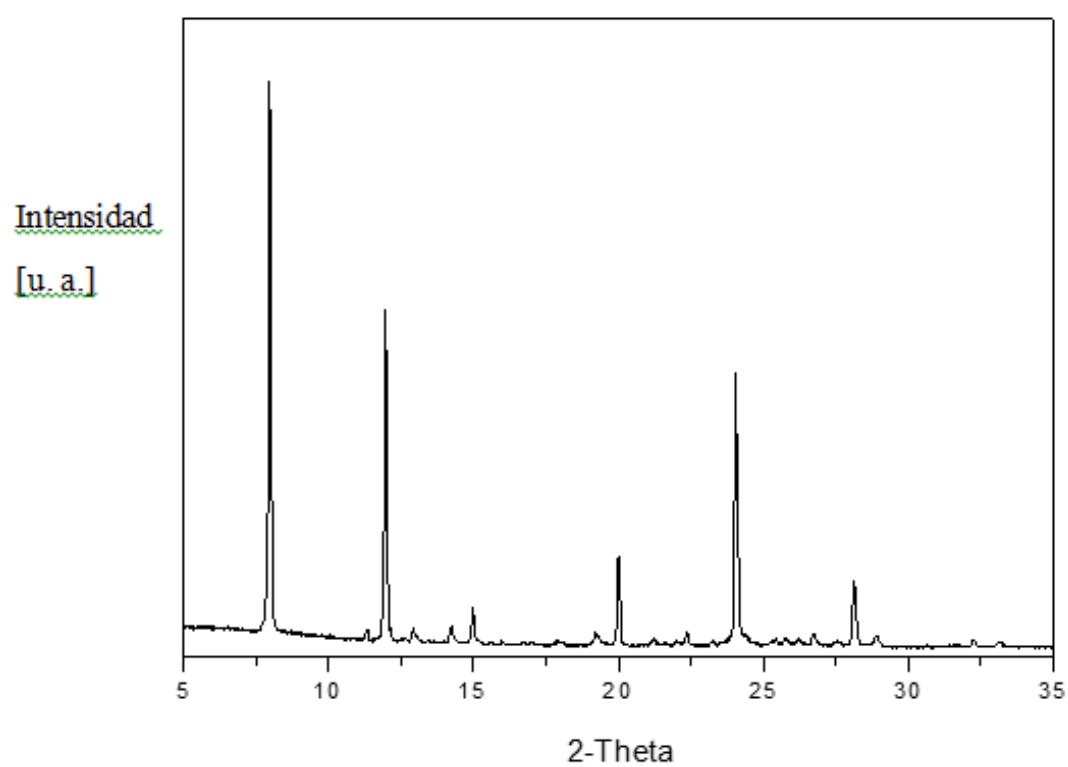
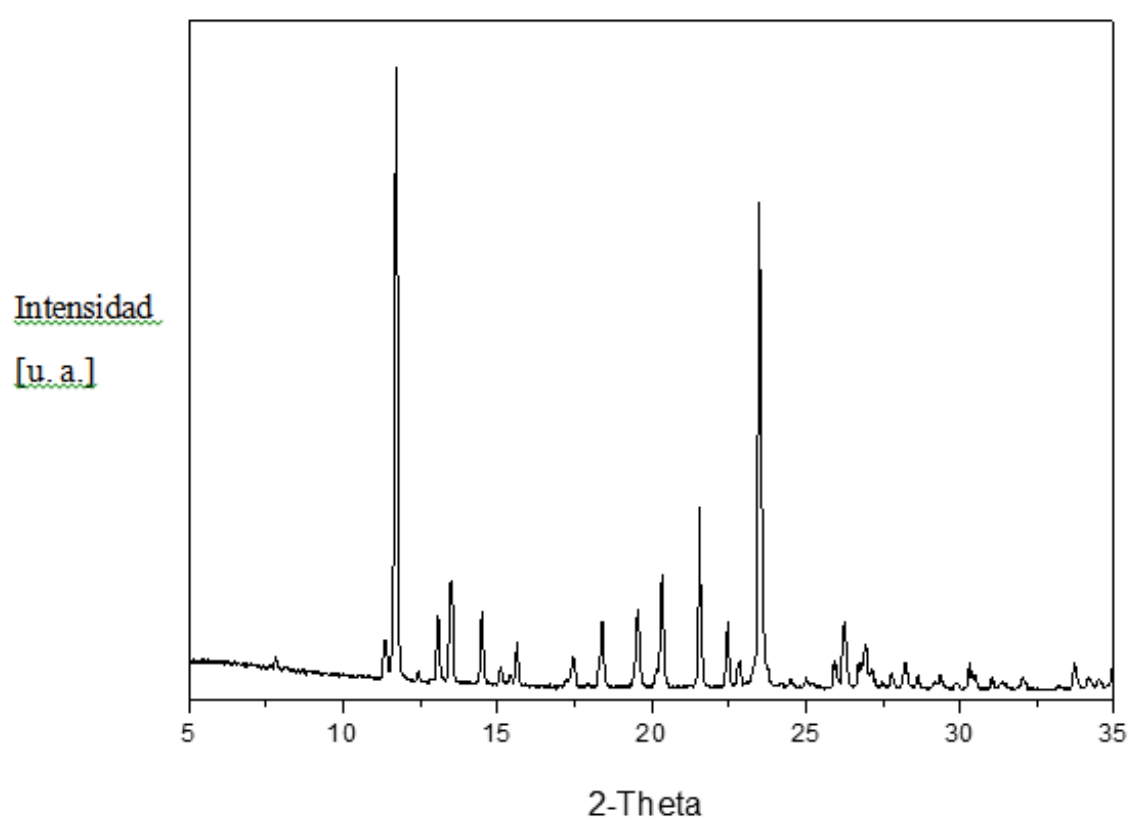


FIG. 2





F

IG.
5

FIG. 6

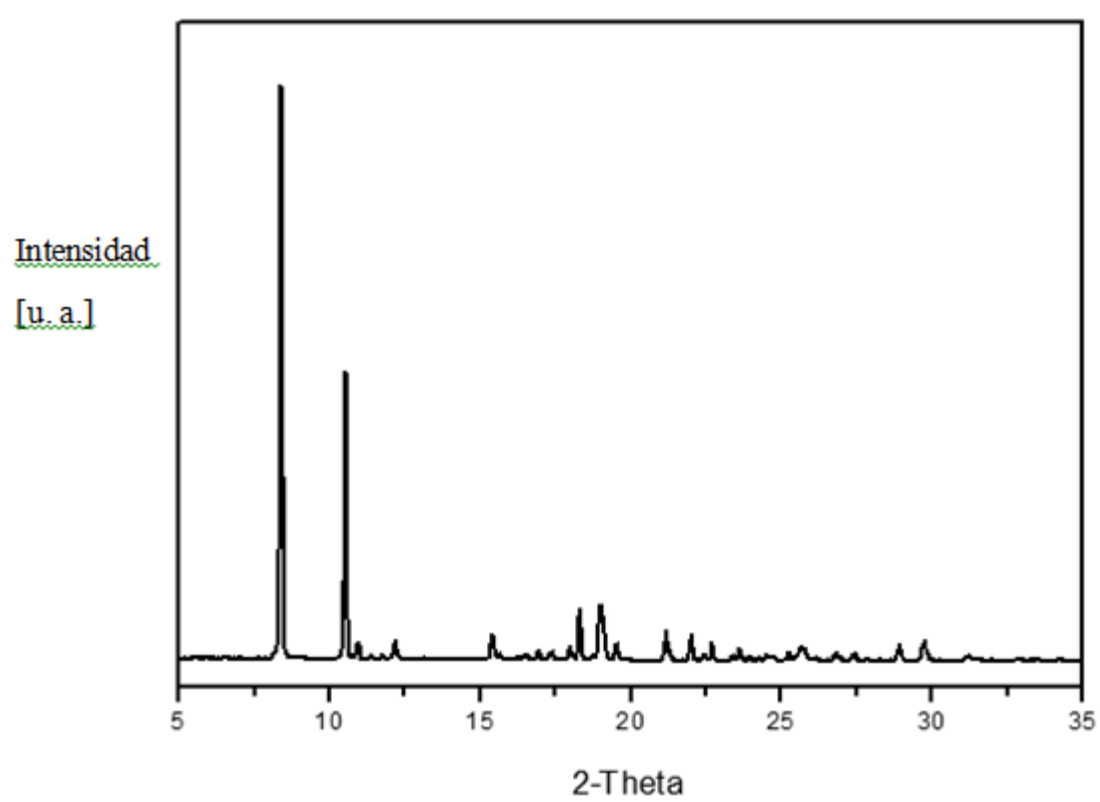


FIG. 7

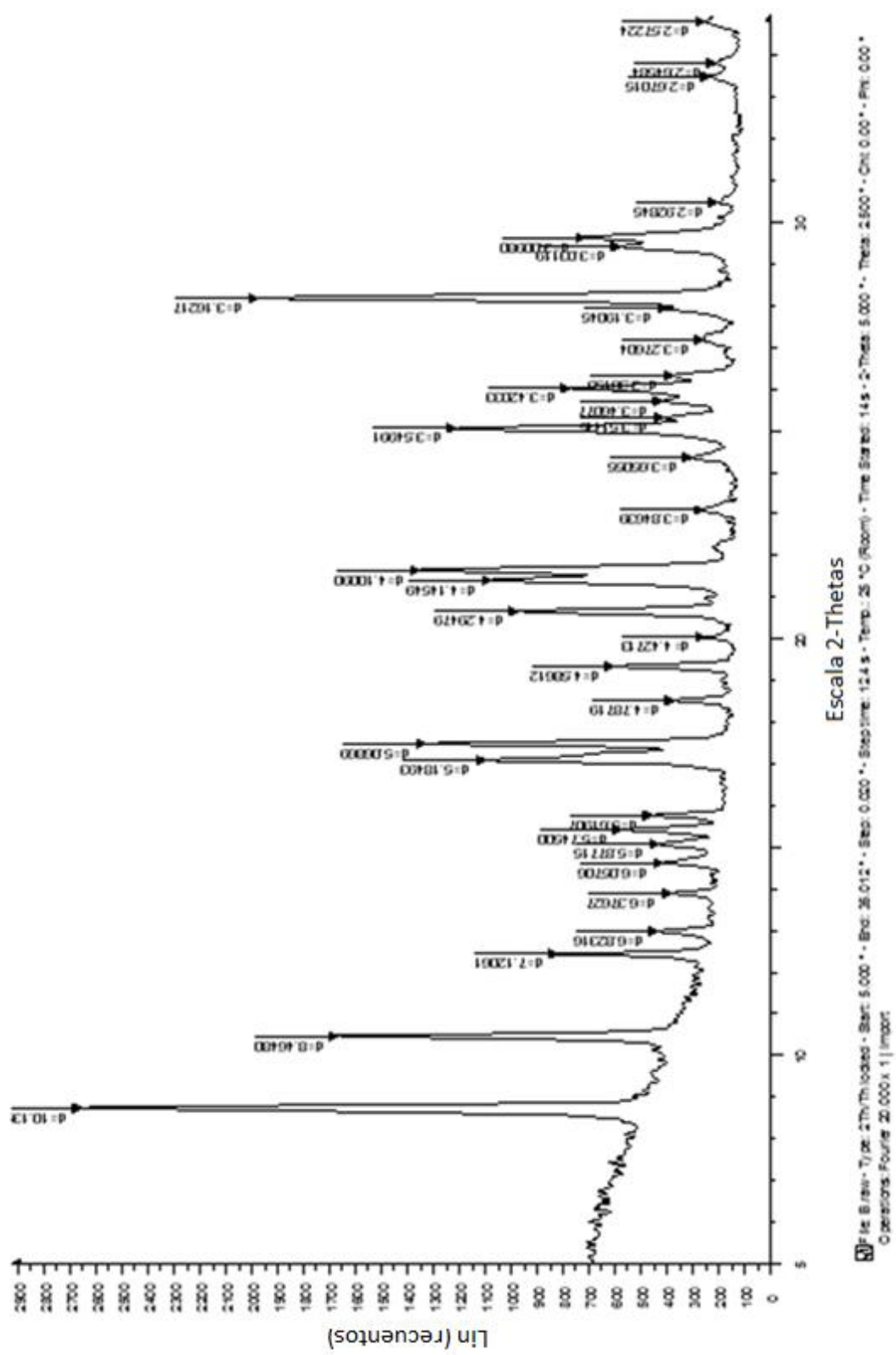


FIG. 8

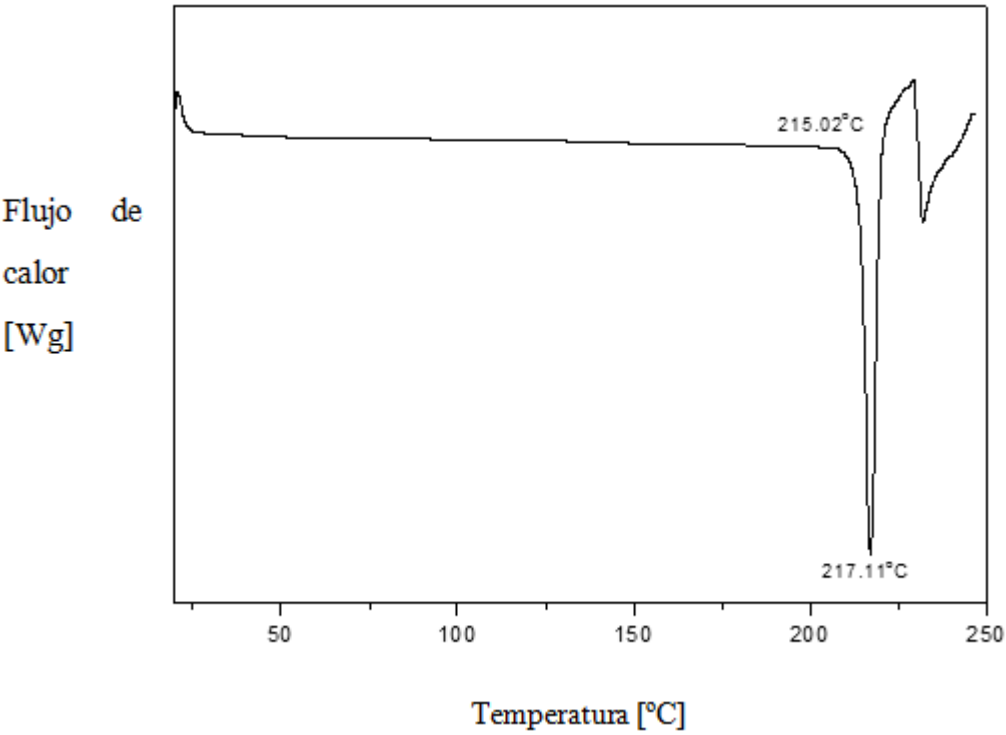


FIG. 9

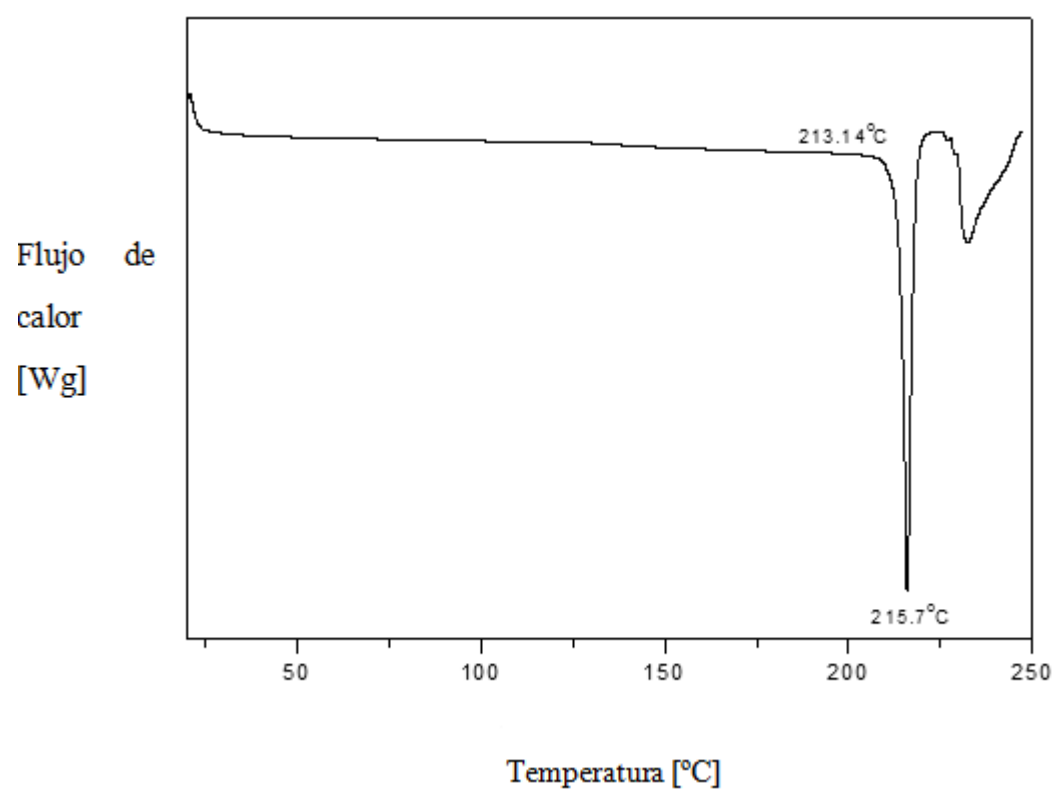


FIG. 10

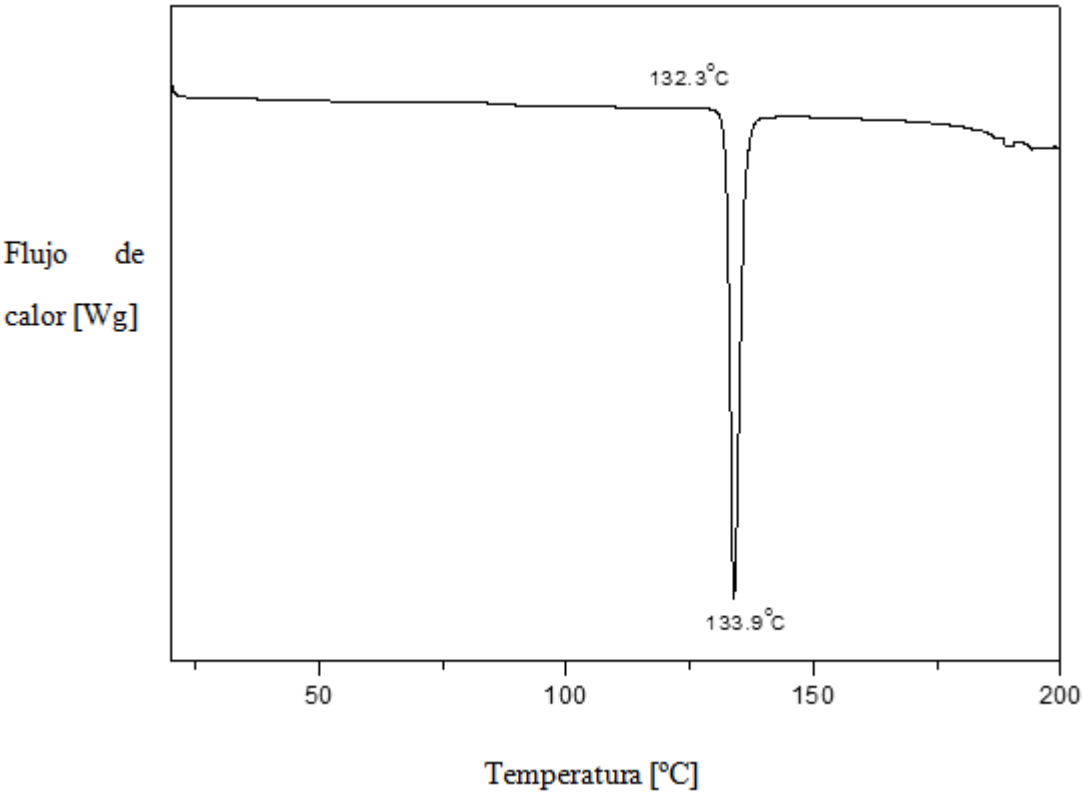


FIG. 11

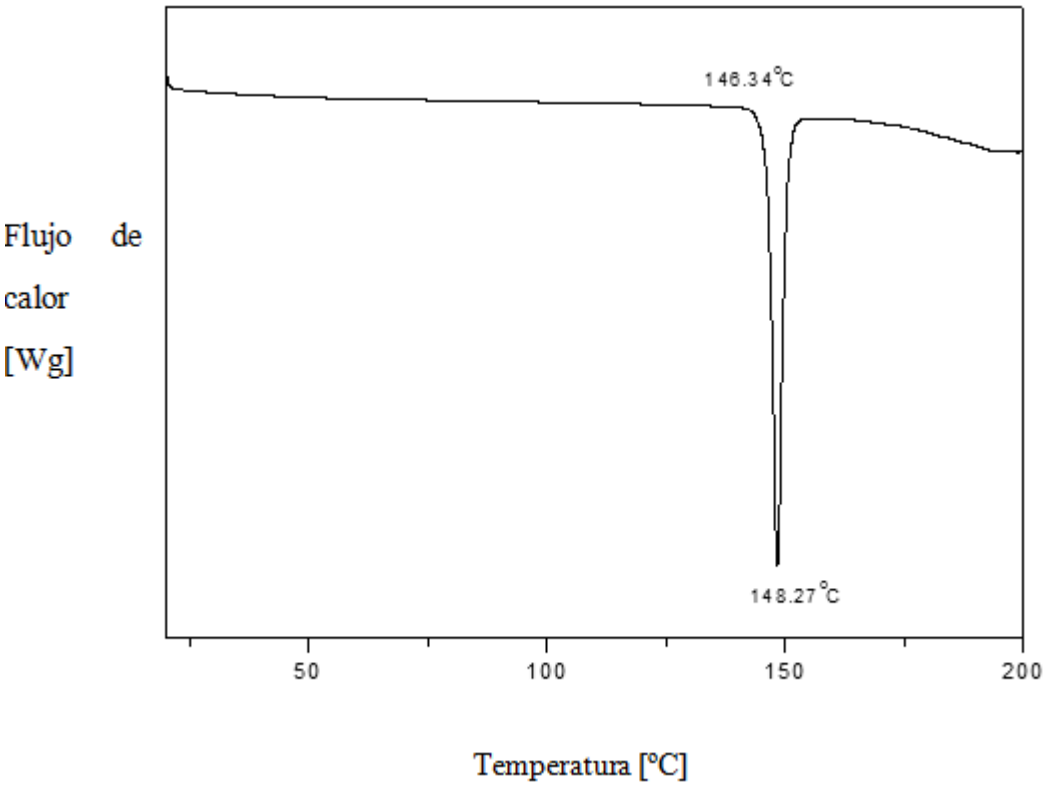


FIG. 12

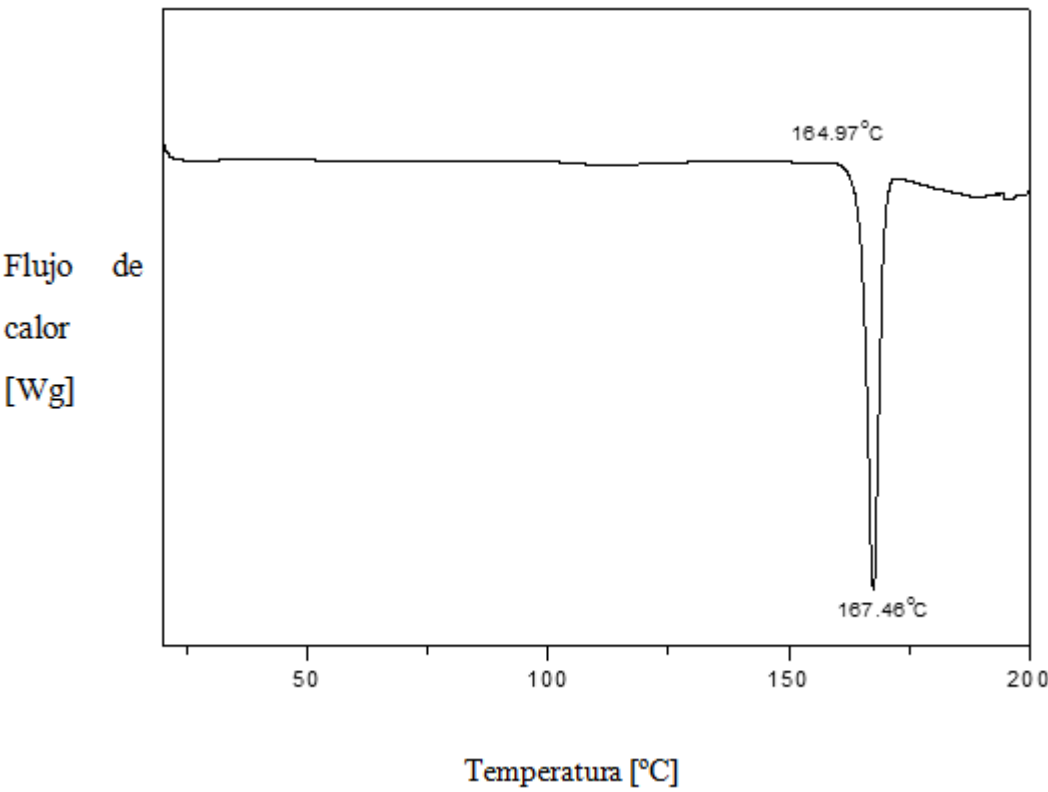
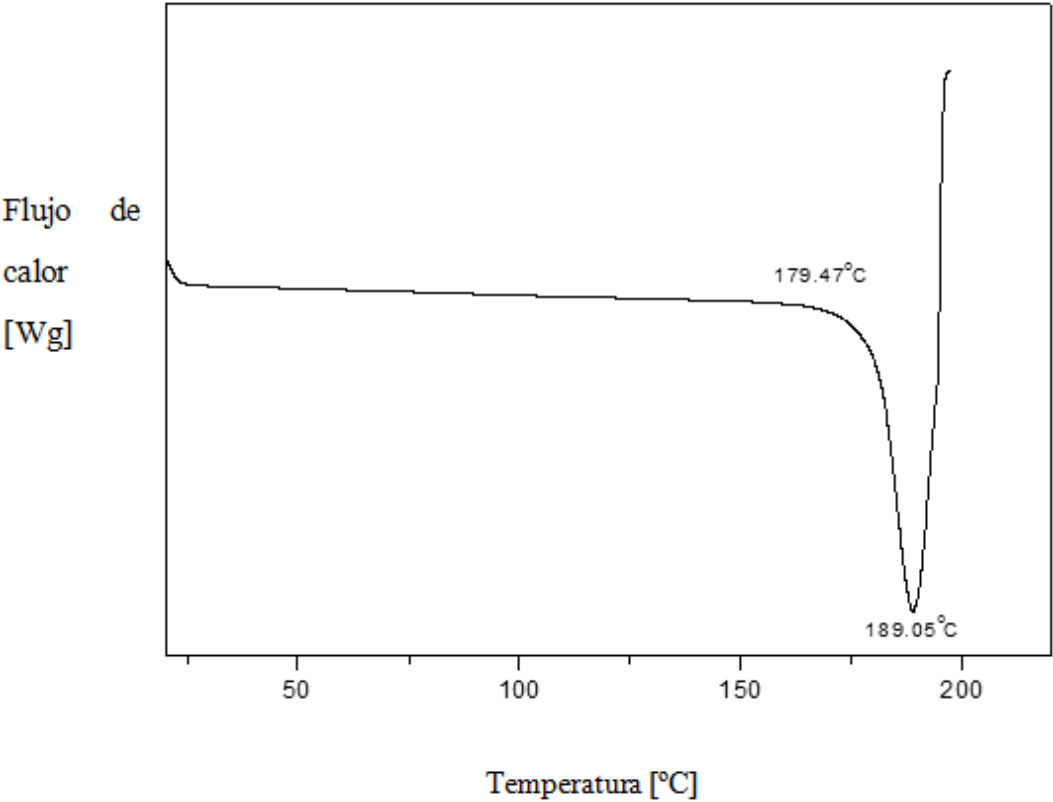


FIG. 13



IG. 14

