

**NUEVA SAL DE ADICIÓN DE ÁCIDO 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 sal de adición de ácido 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 es una etapa crítica en el proceso de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos. Esto se debe a que las sales de ciertos medicamentos pueden ser a menudo determinantes importantes de la facilidad de preparación de materias primas medicinales, la solubilidad, la estabilidad durante la distribución y el almacenamiento, la facilidad de formulación y las propiedades farmacocinéticas.

La producción de diversas clases de sales puede ser un medio para cambiar las propiedades fisicoquímicas y biológicas de los medicamentos, sin alterar la estructura química de los medicamentos específicos. Al seleccionar una sal preferida, se deben considerar las propiedades de las diversas sales. Por ejemplo, pueden considerarse en función del entorno y de la situación, donde se utilizan diversos factores tales como la facilidad de producción, estabilidad, solubilidad y/o higroscopicidad de la sal.

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

Por lo tanto, los presentes inventores han hallado que puede prepararse una nueva sal de adición de ácido de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina, que es un nuevo agente medicinal activo, y que puede 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 sal de adición de ácido de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina farmacéuticamente aceptable, que tenga alta solubilidad en agua y excelente estabilidad.

SOLUCIÓN TÉCNICA.

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

1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina clorhidrato,

1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina succinato,

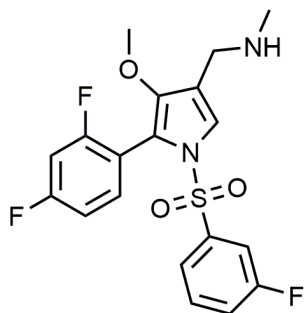
1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamina tartrato, y

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

En adelante, la presente invención será descrita en detalle.

Una 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina, que es un nuevo agente medicinal activo, 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-metil metanamina y una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden tener no solo una 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 lesión gastrointestinal debida a úlcera del tracto gastrointestinal, gastritis, esofagitis de reflujo, o *H. pylori*.

La sal farmacéuticamente aceptable de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina puede ser una sal de adición de ácido de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina.

En este caso, el ácido puede ser ácido clorhídrico, ácido succínico, ácido tartárico o ácido fumárico.

La sal de adición de ácido de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina puede prepararse por un método de preparación 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 y un ácido, respectivamente, en un solvente orgánico para preparar una solución de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina y una solución de ácido; y

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

La etapa 1) es una etapa de preparación de las respectivas soluciones usando un buen solvente capaz de producir la completa disolución de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina y un ácido, respectivamente, y los solventes usados en la disolución de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina y un ácido pueden ser iguales o diferentes.

En este caso, como el ácido, pueden usarse ácido clorhídrico, ácido succínico, ácido tartárico, o ácido fumárico.

Además, el solvente orgánico puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en n-hexano, etil acetato, butil acetato, acetonitrilo, cloroformo, dietil éter, acetona, metanol y etanol.

Específicamente, en la etapa de preparación de una solución de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina, el solvente orgánico puede usarse como un volumen (ml/g) de 1-20 veces, o preferentemente, como un volumen (ml/g) de 1-10 veces, en relación con el peso de la 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-

metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina.

Además, en la etapa de preparación de una solución de ácido, el solvente orgánico puede usarse como un volumen (ml/g) de 1-30 veces, o preferentemente, como un volumen (ml/g) de 5-30 veces, en relación con el peso del ácido.

La etapa 2) es una etapa de mezcla de las soluciones preparadas en la etapa 1) y luego, la agitación de las soluciones mezcladas para producir una sal, donde 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina y un ácido están químicamente enlazados.

En este caso, en la etapa de la mezcla de las soluciones preparadas, el ácido puede usarse en 0,5 a 3 equivalentes, o preferentemente, en 0,5 a 2 equivalentes, en relación con la 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina. Dentro del rango anterior, puede producirse una sal donde 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina y un ácido están enlazados en una relación molar de 1:0,5, 1:1, 1:1,5, o 1:2.

A continuación, la etapa de la agitación de las soluciones mezcladas puede llevarse a cabo a una temperatura de 24°C a 28°C durante 30 minutos a 4 horas. En dicho momento, la velocidad de agitación puede encontrarse en el rango de 50 rpm a 300 rpm. Dentro de este rango, pueden producirse sales con alto rendimiento y alta pureza.

La sal de adición de ácido de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina preparada mediante el procedimiento de preparación anterior puede recuperarse de la solución por el método de filtración al vacío. Si es necesario, la sal de adición de ácido recuperada se lava y se seca al vacío para obtener una sal de adición de

ácido con alta pureza. Además, las condiciones de reacción tales como la relación de solvente, el rango de temperatura, el tiempo de proceso y similares que se describen en el método de preparación anterior pueden ajustarse de acuerdo con el solvente seleccionado.

Por otra parte, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención y tratamiento de la lesión gastrointestinal debida a úlcera del tracto gastrointestinal, gastritis, esofagitis por reflujo o *H. pylori*, que comprende una o más sales de adición de ácido seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, succinato, tartrato y 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 que se usan comúnmente. 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 puede 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 varía 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, la tasa de excreción o la sensibilidad.

La composición farmacéutica puede formularse por un 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 un envase de múltiples dosis. En este caso, la formulación puede usarse 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 estabilizante.

EFFECTOS CONVENIENTES.

Las sales de adición de ácido de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmethanamine 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.

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: Preparación de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina (base libre).

Etapas 1-1) Preparación de ácido 2-(2,4-difluorfenil)-2-((3-metoxi-2-(metoxicarbonil)-3-oxoprop-1-en-1-il)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.

Anhídrido acético (1731,2 ml) y trietilamina (577,1 ml) se agregaron a ácido 2-(2,4-difluorfenil)-2-((3-metoxi-2-(metoxicarbonil)-3-oxoprop-1-en-1-il)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 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, y luego se le agregó hidróxido de sodio (46,17 g, 1154,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se neutralizó con 1N solución acuosa 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 purificó por medio de la cromatografía de columna en 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 le agregó (trimetilsilil)diazometano (solución 2,0 M de 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 medio de la cromatografía de columna en 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)sulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato.

Metil 5-(2,4-difluorfenil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-carboxilato (18,0 g, 67,4 mmol) preparado 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-fluorbenzo sulfonilo (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 medio de la cromatografía de columna en 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). Hidruro de diisobutil aluminio (1,0 M solución de tetrahidrofurano) (183,4 ml, 183,4 mmol) se agregó a la solución obtenida a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se neutralizó con solución 1 N 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 le agregaron celite (26,0 g) y clorocromato 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; el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de la cromatografía de columna en 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, CDCl_3): 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).

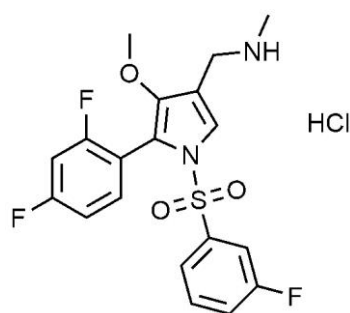
Etapas 1–6) Preparación de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-4-metoxi-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-yl)-N-metilmetanamina.

5-(2,4-difluorfenil)-4-metoxi-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído (17,0 g, 43,0 mmol) preparado en la etapa 1–5 se disolvió en metanol (430,0 ml). Se agregó metilamina (9,8 M solución de metanol) (87,8 ml, 860,0 mmol) 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 medio de la cromatografía de columna en 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, CDCl_3): 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).

En adelante, en los siguientes ejemplos, se usó 1-(5-(2,4-difluorfenil)-4-metoxi-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-yl)-N-metilmetanamina (base libre) preparada en el Ejemplo de preparación.

Ejemplo 1: 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)-4-metoxi-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-yl)-N-metilmetanamina (15,0 g, 36,6 mmol) preparada en el Ejemplo de preparación se disolvió en etil acetato (36,6 ml), a lo cual se agregó solución de ácido clorhídrico (solución 2,0 M 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%).

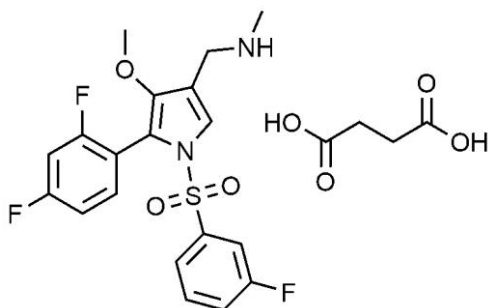
Peso molecular: 446,87.

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).

Los compuestos de los siguientes ejemplos adicionales se preparan por un método similar al método de preparación del Ejemplo anterior, excepto que los materiales iniciales fueron adecuadamente reemplazados a fin de cumplir con la estructura de los compuestos por ser preparados con referencia a los métodos

de preparación dentro de la presente divulgación.

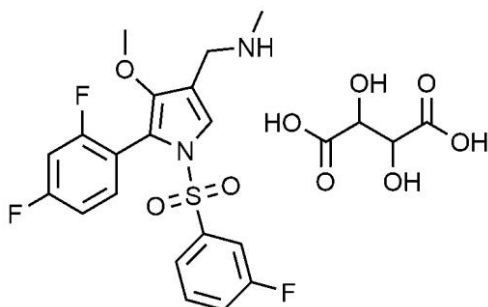
Ejemplo 2: Preparación de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina succinato.



Peso molecular 510,51.

^1H -RMN (500 MHz, MeOD): 7,60(s, 1H), 7,57–7,52(m, 1H), 7,46–7,43(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,19–7,14(m, 2H), 7,01–6,94(m, 2H), 3,91(s, 2H), 3,45(s, 3H), 2,59(s, 3H), 2,50(s, 2H).

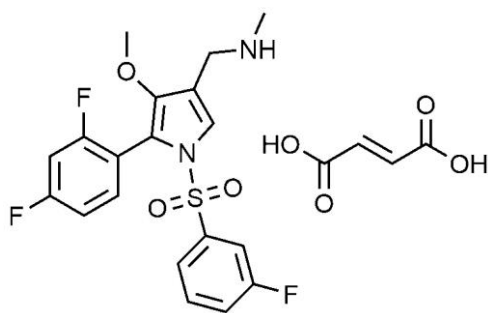
Ejemplo 3: Preparación de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina tartrato.



Peso molecular 560,50.

^1H -RMN (500 MHz, MeOD): 7,70(s, 1H), 7,58–7,53(m, 1H), 7,49–7,44(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,20–7,15(m, 2H), 7,03–6,94(m, 2H), 4,4(s, 2H), 4,07(s, 2H), 3,46(s, 3H), 2,71(s, 3H).

Ejemplo 4: Preparación de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina fumarato.



Peso molecular 526,48.

^1H -RMN (500 MHz, MeOD): 7,63(s, 1H), 7,58–7,53(m, 1H), 7,48–7,44(t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,20–7,16(m, 2H), 7,02–6,94(m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,97(s, 2H), 3,45(s, 3H), 2,64 (s, 3H).

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 1 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 μl de (una concentración predeterminada de un compuesto de ensayo, DMSO al 0,5%, MgCl_2 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 μl de una solución de reacción que contenía vesículas gástricas (60 mmol/l, regulador Tris–HCl, pH 7,4) y 10 μl 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 μl 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 µl 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)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina preparado en el Ejemplo 1 exhibió un valor IC₅₀ de 0,024 µM. Por lo tanto, una sal de adición de ácido de 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina de acuerdo con una forma de 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: Ensayo de higroscopicidad.

El ensayo de higroscopicidad se llevó a cabo para las sales de adición de ácido preparadas en los Ejemplos anteriores. En primer lugar, se sellaron herméticamente 40 mg de las sales de los Ejemplos y se almacenaron en cada desecador de vidrio que contenía una solución acuosa saturada de varias sales, durante al menos dos días, en la condición de humedad relativa constante como se muestra en la Tabla 1 siguiente. Posteriormente, el resultado de la medición del cambio de peso para cada una de estas sales mostró que no se observó cambio de peso debido a la humedad. Por consiguiente, se pudo ver que las sales de adición de ácido preparadas en los Ejemplos no tenían higroscopicidad.

Tabla 1.

Desecador	Humedad relativa	Tipos de solución acuosa saturada salina
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 3: Prueba de confirmación de estabilidad.

La prueba de estabilidad se llevó a cabo para las sales de adición de ácido 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 sal	Inicial		Luego de 2 semanas		Luego de 4 semanas	
		Área pico de princip. com-ponente (%)	Área pico de total impurezas (%)	Área pico de princip. com-ponente (%)	Área pico de total impurezas (%)	Área pico de princip. com-ponente (%)	Área pico de total impurezas (%)
Ejemplo 1	Clorhidrato	99,82	0,18	99,80	0,19	99,80	0,20
Ejemplo 2	Succinato	99,55	0,45	99,61	0,39	99,55	0,45
Ejemplo 3	Tartrato	99,52	0,48	99,54	0,46	99,48	0,52
Ejemplo 4	Fumarato	99,38	0,62	99,36	0,64	99,37	0,63

Tabla 3

	Tipo de sal	Inicial		Luego de 1 semana		Luego de 2 semanas		Luego de 4 semanas	
		Área pico de princip. Com-ponente (%)	Área pico total impurezas (%)	Área pico de princip. compo- nente (%)	Área pico total impurezas(%)	Área pico de princip. compo- nente (%)	Área pico total impurezas (%)	Área pico de princip. com-ponente (%)	Área pico total impurezas (%)
Ej. 1	Clorhidrat o	99,82	0,18	99,81	0,19	99,80	0,20	99,80	0,20
Ej. 2	Succinato	99,55	0,45	99,56	0,44	99,53	0,47	99,47	0,54
Ej. 3	Tartrato	99,52	0,48	99,48	0,52	99,43	0,57	99,23	0,77
Ej. 4	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 sales de adición de ácido 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 sales de adición de ácido preparadas 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 4: Prueba de solubilidad en agua.

La prueba de solubilidad en agua se llevó a cabo para las sales de adición de ácido preparadas 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 sales	Solubilidad en agua (mg/ml)
Ejemplo 1	Clorhidrato	11,11
Ejemplo 2	Succinato	7,20
Ejemplo 3	Tartrato	6,90
Ejemplo 4	Fumarato	1,73–2,60
Ejemplo de preparación	Base libre	Menos de 0,16

Como se muestra en la Tabla 4, pudo confirmarse que las sales de adición de ácido preparadas en los Ejemplos tuvieron una solubilidad en agua de 10 veces o más, en comparación con aquella de la base libre preparada en el Ejemplo de preparación. Además, las sales de adición de ácido preparadas en los Ejemplos mostraron alta solubilidad en el orden de clorhidrato, succinato, tartrato y fumarato.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de adición de ácido de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina, donde el ácido es ácido clorhídrico, ácido succínico, ácido tartárico, o ácido fumárico.

2. Un método para la preparación de una sal de adición de ácido de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina de la Reivindicación 1, 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 y un ácido, respectivamente, en un solvente orgánico para preparar una solución de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina y una solución de ácido; y

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

3. El método para la preparación de una sal de adición de ácido de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina de la Reivindicación 2,

donde el ácido es ácido clorhídrico, ácido succínico, ácido tartárico, o ácido fumárico.

4. El método para la preparación de una sal de adición de ácido de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina de la Reivindicación 2,

donde el solvente orgánico es uno o más seleccionados del grupo que consiste en n-hexano, etil acetato, butil acetato, acetonitrilo, cloroformo, dietil éter, acetona, metanol y etanol.

5. Una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de lesión gastrointestinal debida a úlcera del tracto gastrointestinal, gastritis, esofagitis por reflujo, o *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que comprende una sal de adición de ácido de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmethanamine de la Reivindicación 1.

RESUMEN

La presente invención proporciona una nueva sal de adición de ácido de 1-(5-(2,4-difluorfenil)-1-((3-fluorfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina. La sal de adición de ácido arriba descrita puede tener no solo excelente actividad inhibitoria de la bomba protónica, actividad inhibitoria del daño gástrico y efecto mejorador de factores defensivos, sino, además, excelente actividad de erradicación contra *H. pylori*, y por lo tanto, puede usarse eficazmente para la prevención y el tratamiento de lesión gastrointestinal debida a úlcera del tracto gastrointestinal, gastritis, esofagitis por reflujo, o *H. pylori*.