

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 815**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/4025** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

**A61P 1/14** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2021 PCT/KR2021/007572**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2021 WO21256861**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2021 E 21826347 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024 EP 4148050**

54 Título: **Inhibidor de la secreción de ácido novedoso y uso del mismo**

30 Prioridad:

**17.06.2020 KR 20200073900**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**25.04.2025**

73 Titular/es:

**ILDONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.00%)  
2, Baumoe-ro 27-gil, Seocho-gu  
Seoul 06752, KR**

72 Inventor/es:

**YOON, HONG CHUL;  
PARK, JOON TAE;  
LEE, JUNG WOO;  
AN, KYUNG MI;  
IM, A RANG;  
JEON, WOO JIN;  
HEO, JAE HO;  
HONG, CHANG HEE;  
PARK, JUNG EUN;  
SOHN, TE IK;  
HONG, DA HAE;  
KIM, JUNG HO;  
SHIN, JAE EUI;  
YOO, YEONG RAN;  
CHANG, MIN WHAN;  
JE, IN GYU;  
KANG, SU YEON;  
SONG, YOON SUNG y  
LEE, JOO YUN**

ES 3 014 815 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 815**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

**ES 3 014 815 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

---

## DESCRIPCIÓN

Inhibidor de la secreción de ácido novedoso y uso del mismo

**[Campo técnico]**

La presente divulgación se refiere a un inhibidor de la secreción de ácido novedoso y al uso del mismo.

5 **[Antecedentes de la técnica]**

Un inhibidor de la bomba de protones (PPI), representado por omeprazol que inhibe la secreción de ácido gástrico, se usa ampliamente en una situación clínica. Sin embargo, los PPI existentes van acompañados de problemas en vista de la eficacia y los efectos secundarios. Específicamente, los PPI existentes se formulan a menudo como agentes entéricos debido a su inestabilidad en condiciones ácidas, y en este caso, se requieren varias horas antes del inicio de la acción, y se requieren aproximadamente 5 días hasta que se ejerce el efecto máximo mediante administración continua. Además, puesto que los PPI existentes presentan desviaciones en los efectos terapéuticos debido a polimorfismos de enzimas metabólicas e interacciones farmacológicas con medicamentos tales como diazepam, y similares, se desea la mejora farmacológica.

Además, puesto que los PPI son profármacos activados por el ácido gástrico y actúan sólo sobre la bomba de protones activa, existen desventajas, tales como un retraso en el tiempo máximo de expresión del efecto farmacológico, ineficacia en la supresión de la secreción de ácido por la noche, la necesidad de tomarse antes de las comidas, y similares. Además, los PPI se metabolizan principalmente a través de la enzima CYP2C19, lo que provoca una gran diferencia en la eficacia entre individuos debido al polimorfismo génico de la enzima CYP2C19.

Para mejorar las desventajas de los PPI descritas anteriormente, los inhibidores de la secreción ácida por competición con el potasio (P-CAB) están llamando la atención. Los P-CAB inhiben fuerte y rápidamente la secreción de ácido gástrico uniéndose de manera reversible y competitiva con iones  $K^+$  en la bomba de protones ( $H^+/K^+$ -ATPasa) que es una enzima implicada en la etapa final de secreción de ácido gástrico en células gástricas. Estas formulaciones de P-CAB muestran una fuerte inhibición en la acidez gástrica normal (pH 1-3) en comparación con las formulaciones de PPI. Mientras tanto, se requiere que estas formulaciones de P-CAB tengan una actividad farmacológica que disminuya la capacidad de inhibición a medida que aumenta el pH, pero se ha notificado que algunas preparaciones de P-CAB muestran una actividad farmacológica que se mantiene incluso cuando aumenta el pH, provocando algunos efectos secundarios relacionados con este problema. Además, puesto que las formulaciones de P-CAB se metabolizan principalmente a través de la enzima CYP3A4, la diferencia en la eficacia entre individuos es relativamente pequeña, y las preocupaciones sobre las interacciones con fármacos metabolizados por la enzima CYP2C19 son relativamente bajas.

El documento KR2017/0113040 da a conocer una sal de adición de ácido de 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina que muestra excelente actividad inhibidora de la bomba de protones, actividad inhibidora del daño gástrico y efecto potenciador del factor defensivo, pero también excelente actividad de erradicación contra *H. pylori* y, por 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*.

La publicación de patente internacional n.º WO2019/013310 A1 da a conocer vonoprazán como inhibidor de la secreción ácida por competición con el potasio.

Sin embargo, se confirmó que el vonoprazán provocaba hipergastrinemia grave en comparación con el fármaco de PPI existente, lansoprazol. Tal hipergastrinemia puede provocar problemas tales como hiperplasia de células de tipo enterocromafín (ECL); hiperplasia de células parietales; pólipo de glándula fúndica; pérdida de masa ósea, calidad ósea dañada, fracturas, y similares. De hecho, se ha notificado que el vonoprazán está asociado con el desarrollo de tumores neuroendocrinos gástricos en ensayos de carcinogenicidad en ratones y ratas. Sin embargo, puesto que la interrupción de la administración de fármacos basados en P-CAB o PPI tales como vonoprazán restaura el exceso de ácido gástrico y provoca indigestión, y similares, la administración de fármacos no puede detenerse fácilmente a pesar de los problemas descritos anteriormente.

Por otro lado, los PPI se usan para la prevención de úlceras gástricas y duodenales mediante la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Sin embargo, se ha notificado que el vonoprazán agrava el daño al intestino delgado provocado por diversos tipos de AINE. Por ejemplo, el daño gastrointestinal inducido por AINE incluye edema, eritema, hemorragia submucosa, erosión, úlcera, y similares, y los pacientes que han usado AINE de manera continua durante mucho tiempo tienen problemas tales como lesiones múltiples de la mucosa del intestino delgado, y similares. Desde este punto de vista, clínicamente, el vonoprazán puede tener limitaciones significativas en combinación con fármacos de tipo AINE.

Como mecanismo por el cual los fármacos tales como los AINE o los alcoholes provocan daños en la mucosa gastrointestinal, se conocen dos mecanismos principales: un efecto irritante local y un efecto irritante sistémico. El efecto irritante local está provocado por trampa de iones, daño mitocondrial, y el efecto irritante sistémico está

provocado por la disminución de prostaglandina y NO (óxido nítrico). Además del daño mitocondrial provocado por el estrés oxidativo, cuando se aplica el daño a células endoteliales vasculares, se deteriora la microcirculación, lo que hace que la mucosa gastrointestinal sea muy vulnerable al daño e interfiere con el mecanismo de recuperación del daño en la mucosa. Debido a la acción compleja de estos mecanismos, puede producirse o volverse grave el daño a la mucosa gastrointestinal, es decir, úlcera gástrica, enteropatía, y similares.

Por consiguiente, incluso considerando el efecto del vonoprazán en vista de suprimir la secreción de ácido gástrico, el uso del fármaco inevitablemente es muy limitado debido a los problemas potenciales descritos anteriormente.

Por separado, se conoce *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) como una de las causas principales de enfermedades gastrointestinales tales como gastritis crónica, úlcera péptica, cáncer gástrico, y similares. Aunque la prevalencia de *Helicobacter pylori* en Corea está disminuyendo gradualmente, todavía se ha notificado una prevalencia del 50 % o más. En particular, *Helicobacter pylori* se relaciona con enfermedades gastrointestinales y, por tanto, la importancia de los agentes de tratamiento antibacterianos está aumentando día a día. Particularmente, tal como se notifica en varios estudios, el tratamiento antibacteriano de *Helicobacter pylori* reduce la aparición de hemorragia en úlcera péptica y, por tanto, varios países recomiendan el tratamiento antibacteriano en estos grupos de pacientes. Para esta terapia antibacteriana, en general, se sugiere a los pacientes tomar claritromicina-amoxicilina, y similares, como el tratamiento de primera línea, junto con inhibidores del ácido gástrico tales como los PPI. Para el uso de múltiples fármacos de PPI y antibióticos, el riesgo de interacción farmacológica (DDI) debe ser bajo, y el riesgo de interacción puede predecirse a través de la inhibición de CYP *in vitro*, fenotipado de CYP/UGT, pruebas de inducción de CYP, y similares.

Sin embargo, se requiere una administración adicional, o repetida, de diversos antibióticos hasta el segundo y tercer tratamientos, y se han notificado efectos secundarios y tolerancia debido a esto. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar un fármaco que reduzca la acidez gástrica para potenciar el efecto antibacteriano de los antibióticos contra *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y pueda tomarse durante un largo tiempo, por ejemplo, un fármaco que muestra capacidad de inhibición de la bomba de protones-potasio, y similares, y actividades antibacterianas en diversas cepas de *Helicobacter pylori*.

Además, en el caso de un fármaco oral, se mide la biodisponibilidad, que es la tasa en la que el fármaco administrado entra en el sistema circulatorio sistémico y se usa en el cuerpo. Cuanto mayor es la biodisponibilidad, mayor es la tasa y el grado en que el principio activo o parte del fármaco se absorbe y se usa en el sitio de acción y, por tanto, una alta biodisponibilidad es uno de los elementos esenciales de los fármacos orales. En general, tal biodisponibilidad aumenta a medida que la absorción a través del tracto gastrointestinal es mayor y el grado de efecto de primer paso es menor, y durante la administración, la biodisponibilidad se ve afectada por la influencia de los alimentos cuando se administra un fármaco, por interacciones farmacológicas cuando se toman múltiples fármacos, y también por la solubilidad del fármaco, polimorfismo cristalino, tamaño y forma de partícula, área superficial de partícula, y similares, desde el punto de vista de las propiedades farmacológicas.

Además, es importante mantener la concentración del fármaco en el órgano diana, en este caso el tejido gástrico, así como la biodisponibilidad en el sistema circulatorio. Por tanto, se considera que la distribución y el mantenimiento del fármaco en el órgano diana, el tejido gástrico, es una propiedad farmacocinética importante en el desarrollo de fármacos de tipo P-CAB.

Mientras tanto, la somatostatina, también conocida como hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (GHIH), es un péptido cíclico expresado en el tracto gastrointestinal, páncreas, hipotálamo y sistema nervioso central. Se secreta por las células D del estómago y el páncreas y actúa como regulador paracrino de la secreción de ácido gástrico, y suprime la secreción de ácido gástrico inhibiendo la secreción de gastrina por las células G gástricas y la secreción de ácido por las células parietales. La activación de los receptores de somatostatina por análogos de somatostatina y agonistas de receptores de somatostatina suprime la secreción de gastrina para regular la liberación de histamina desde las células ECL e inhibe la secreción de ácido. Se ha notificado en modelos con animales reales y pacientes con hipergastrinemia que el análogo de somatostatina disminuyó la secreción de ácido gástrico total al disminuir la secreción de gastrina y la respuesta de ácido gástrico.

La supresión del ácido gástrico provocada por la toma de fármacos tales como PPI, y similares, induce hipergastrinemia al inhibirse la secreción de somatostatina por las células D y fomentarse la secreción de gastrina por las células G mediante un mecanismo de realimentación. La gastrina fomenta el crecimiento de células epiteliales, induce hiperplasia de células oxínticas en el cuerpo gástrico, y aumenta la masa de células parietales. Esto da como resultado la proliferación de células de adenoma y la hiperplasia de células ECL, lo que puede aumentar el riesgo de tumores neuroendocrinos. Además, la frecuencia de tumores neuroendocrinos entre los tumores que se producen en el duodeno es relativamente alta, y se sabe que los tumores neuroendocrinos inducidos por la secreción de gastrina son la forma más común de tumores neuroendocrinos que se producen en el duodeno, lo que representa aproximadamente el 65 % del total. Se confirmó que el grupo tratado con vonoprazán tiende a tener un mayor nivel de gastrina en la sangre que el grupo tratado con el fármaco de tipo PPI existente debido al mecanismo de realimentación de la supresión excesiva de ácido gástrico. Dado que la hipergastrinemia puede estimular las células endocrinas intestinales y puede aumentar el riesgo de tumores neuroendocrinos, están en curso estudios sobre la seguridad del uso a largo plazo.

Se ha descrito que la inhibición de la secreción de gastrina a través de la activación de receptores de somatostatina inhibe la hiperproliferación de células ECL. De hecho, se ha notificado que análogos peptídicos sintéticos de somatostatina con indicaciones para enfermedades endocrinas tales como acromegalia, tumores neuroendocrinos (NET) y enfermedades del sistema digestivo tales como hemorragia gastrointestinal alta, y similares, es decir, Sandostatin® (acetato de octreotida) y Somatuline® Depot (lanreotida), inhiben la secreción de gastrina en tumores neuroendocrinos gástricos para obstaculizar la hiperproliferación de células ECL.

Además, se ha notificado una respuesta antiinflamatoria a través de la activación de receptores de somatostatina. La somatostatina es un tipo de neuropéptido que inhibe la inflamación neurológica y regula la secreción de hormonas y neurotransmisores. Se sabe que la somatostatina inhibe la inflamación neurogénica y está implicada en la nocicepción y también se libera por células nerviosas gastrointestinales y células mucosas neuroendocrinas para tener una acción antiinflamatoria. Se sabe que la somatostatina controla la secreción de hormonas y neurotransmisores para suprimir la inflamación neurogénica y para estar implicada en la nocicepción. La somatostatina inflamatoria inhibe la proliferación de linfocitos T y granulocitos además de controlar el sistema neuroendocrino. Se sabe que los análogos de somatostatina aumentan la expresión del factor antiinflamatorio IL-10 e inhiben la expresión de los factores proinflamatorios IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Como resultado, el papel antiinflamatorio de la somatostatina se ha notificado principalmente en estudios en relación con la enfermedad inflamatoria del intestino (EII). Se sabe que los niveles intestinales de somatostatina se reducen en pacientes con EII, y se sabe que cuanto mayor es el nivel de inflamación en el tracto intestinal, menor es el nivel de somatostatina. De hecho, se ha notificado que el análogo de somatostatina, octreotida, mejoró los síntomas de EII en modelos de animales y pacientes.

Con estos antecedentes, los presentes inventores sintetizaron un compuesto novedoso que tiene una excelente actividad inhibitoria sobre la bomba de protones en la presente divulgación, y completaron la presente divulgación. Cualquier referencia a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

**[Divulgación]**

**[Problema técnico]**

La presente divulgación proporciona un compuesto representado por la fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar úlceras gastrointestinales, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, que comprende un compuesto representado por la fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación también proporciona un compuesto representado por la fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de úlceras gastrointestinales, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico.

Adicionalmente, la presente divulgación proporciona el uso del compuesto representado por la fórmula química 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o síntomas que requieren la prescripción de inhibidores de la secreción de ácido tales como úlceras gastrointestinales, enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico.

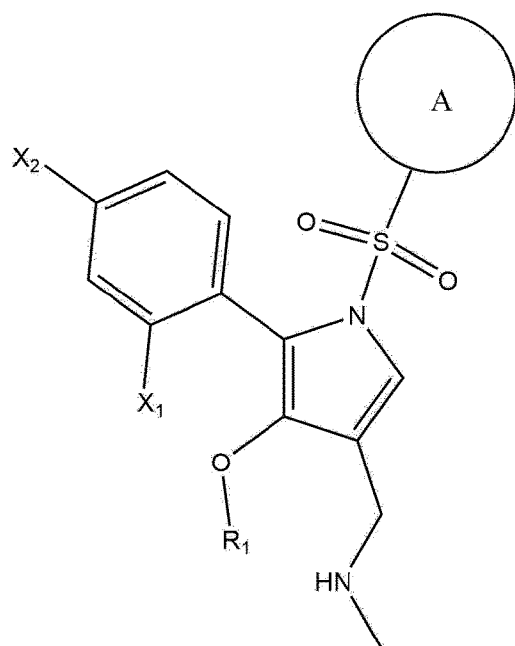
Además, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de úlceras gastrointestinales, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesita.

La presente divulgación también proporciona un inhibidor de la secreción de ácido gástrico que comprende el compuesto representado por la fórmula química 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[Solución técnica]**

La presente divulgación se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]

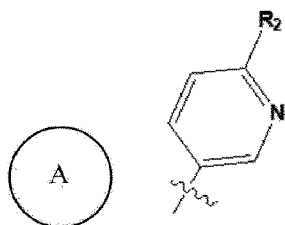


en la fórmula química 1,

X<sub>1</sub> es F;

5 X<sub>2</sub> es hidrógeno o F; y

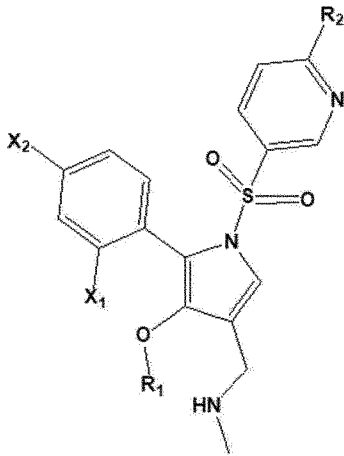
R<sub>1</sub> es metilo.



en la que es , en la que R<sub>2</sub> es metoxilo, etoxilo, metilo o etilo.

10 El compuesto representado por la fórmula química 1 según la presente divulgación o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se refiere además a un compuesto representado por la siguiente fórmula química 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 2]



en la fórmula química 2,

X<sub>1</sub> es F;

5 X<sub>2</sub> es hidrógeno o F;

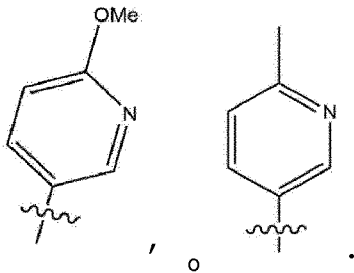
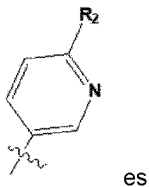
R<sub>1</sub> es metilo; y

R<sub>2</sub> es metoxilo, etoxilo, metilo o etilo.

Según otra realización de la presente divulgación,

Más preferiblemente, R<sub>2</sub> es metoxilo o metilo.

10 Más específicamente, en la fórmula química 2,



Según todavía otra realización de la presente divulgación, en la fórmula química 2, R<sub>1</sub> es metilo.

15 Según todavía otra realización de la presente divulgación, en la fórmula química 2, R<sub>1</sub> es metilo, y R<sub>2</sub> es metoxilo o metilo.

Según todavía otra realización de la presente divulgación, en la fórmula química 2, X<sub>1</sub> es F; X<sub>2</sub> es F; R<sub>1</sub> es metilo; y R<sub>2</sub> es metoxilo o metilo.

Según todavía otra realización de la presente divulgación, en la fórmula química 2, X<sub>1</sub> es F; X<sub>2</sub> es hidrógeno; R<sub>1</sub> es metilo; y R<sub>2</sub> es metoxilo o metilo.

## ES 3 014 815 T3

Según todavía otra realización de la presente divulgación, en la fórmula química 2, X<sub>1</sub> es F; X<sub>2</sub> es hidrógeno o F; R<sub>1</sub> es metilo; y R<sub>2</sub> es metoxilo.

Según todavía otra realización de la presente divulgación, en la fórmula química 2, X<sub>1</sub> es F; X<sub>2</sub> es hidrógeno o F; R<sub>1</sub> es metilo; y R<sub>2</sub> es metilo.

- 5 Todavía otra realización de la presente divulgación se refiere a un compuesto seleccionado independientemente de uno o cualquier combinación de los siguientes, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

1-5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina;

1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina;

1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina;

- 10 1-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina;

1-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina; y

1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina.

- 15 Otra realización más preferida de la presente divulgación se refiere al compuesto representado por la fórmula química 2 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se refiere a un compuesto seleccionado independientemente de uno o cualquier combinación de los siguientes, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina;

1-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina;

1-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina; y

- 20 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina.

Otra realización incluso más preferida de la presente divulgación se refiere al compuesto representado por la fórmula química 2 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se refiere a un compuesto seleccionado independientemente de uno o cualquier combinación de los siguientes, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

- 25 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina; y

1-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina.

- 30 En la presente divulgación, la sal farmacéuticamente aceptable significa una sal usada habitualmente en la industria farmacéutica y, por ejemplo, pueden ser sales iónicas inorgánicas preparadas a partir de calcio, sodio, y similares, sales de ácidos inorgánicos preparadas a partir de ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, y similares, sales de ácidos orgánicos preparadas a partir de ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido ascórbico, ácido carbónico, ácido vanílico, y similares, sales de ácido sulfónico preparadas a partir de ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y similares, sales de aminoácidos preparadas a partir de glicina, arginina, y similares y sales de amina preparadas a partir de trimetilamina, y trietilamina.

- 35 Todavía en otra realización de la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula química 1 tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente divulgación, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 Todavía en otra realización de la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula química 1 tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente divulgación, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 45 Todavía en otra realización de la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar úlceras gastrointestinales, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, que comprende el compuesto representado por la fórmula química 1 tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente divulgación, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación también engloba los siguientes realizaciones:

el compuesto representado por la fórmula química 1 tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente divulgación, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento;

el compuesto representado por la fórmula química 1 tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente divulgación, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de úlceras gastrointestinales, enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico analizadas en la presente divulgación;

- 5 un método de tratamiento de úlceras gastrointestinales, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto representado por la fórmula química 1 tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente divulgación, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesita;

- 10 el uso del compuesto representado por la fórmula química 1 tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente divulgación, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o síntomas que requieren la prescripción de inhibidores de la secreción de ácido tales como úlceras gastrointestinales, enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico;

- 15 el compuesto representado por la fórmula química 1 tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente divulgación, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades o síntomas que requieren la prescripción de inhibidores de la secreción de ácido;

- 20 una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula química 1 tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente divulgación, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de enfermedades o síntomas que requieren la prescripción de inhibidores de la secreción de ácido;

o un inhibidor de la secreción de ácido gástrico que comprende el compuesto representado por la fórmula química 1 tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente divulgación, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 El compuesto descrito anteriormente representado por la fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente un compuesto representado por la fórmula química 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Todos los ejemplos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden reivindicarse individualmente o como grupo conjuntamente en cualquier combinación con cualquier número de cada uno y cada realización descrita en el presente documento.

- 30 La presente divulgación también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula química 1 tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de úlceras gastrointestinales, enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico as analizadas en el presente documento.

- 35 Específicamente, la úlcera gastrointestinal se refiere a una úlcera que se produce en el aparato digestivo incluyendo tanto el estómago como el intestino. Los ejemplos de la úlcera gastrointestinal pueden incluir, pero no se limitan a, úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera inducida por AINE, úlcera por estrés aguda, síndrome de Zollinger-Ellison, y similares. Si la úlcera se vuelve grave, puede desarrollarse cáncer. Por ejemplo, la úlcera gástrica puede desarrollarse en cáncer gástrico a medida que aumenta la intensidad de la enfermedad.

- 40 En particular, la úlcera gastrointestinal puede incluir daño a la mucosa gástrica o daño a la mucosa del intestino delgado provocado por drogas/fármacos, alcohol, o similares. En particular, puede ser daño a la mucosa gástrica o daño a la mucosa del intestino delgado provocado por AINE o alcohol.

La enfermedad inflamatoria gastrointestinal se refiere a una enfermedad provocada por inflamación del tracto gastrointestinal.

- 45 La enfermedad inflamatoria gastrointestinal incluye, por ejemplo, pero no se limita a, infección por *Helicobacter pylori*, gastritis (por ejemplo, gastritis hemorrágica aguda, gastritis superficial crónica, gastritis atrófica crónica), enfermedad inflamatoria del intestino, linfoma MALT gástrico, y similares.

- 50 La enfermedad relacionada con el ácido gástrico se refiere a una enfermedad provocada por la secreción excesiva de ácido gástrico. Por ejemplo, la enfermedad relacionada con el ácido gástrico incluye, pero no se limita a, esofagitis erosiva, esofagitis no erosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática (ERGE sintomática), dispepsia funcional, hiperacidez, hemorragia gastrointestinal alta debida a estrés invasivo, y similares.

Según la presente divulgación, la úlcera gastrointestinal, enfermedad inflamatoria gastrointestinal o enfermedad relacionada con el ácido gástrico puede ser uno cualquiera o más seleccionados del grupo que consiste en úlcera

péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera inducida por AINE, úlcera por estrés aguda, síndrome de Zollinger-Ellison, infección por *Helicobacter pylori*, gastritis, esofagitis erosiva, esofagitis no erosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática (ERGE sintomática), dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT gástrico, hiperacidez, y hemorragia gastrointestinal alta gastrointestinal alta debida a estrés invasivo.

El compuesto representado por la fórmula química 2 según la presente divulgación o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe de manera directa y reversible la bomba de protones para presentar un rápido efecto farmacológico y baja interacción farmacológica, mostrando de ese modo un excelente efecto en la seguridad farmacológica. Con detalle, en cuanto a seguridad, el compuesto representado por la fórmula química 2 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo no inhibe la enzima CYP, que es una enzima metabolizadora hepática importante y, por tanto, se considera que es menos probable que presentar interacción farmacológica.

El compuesto representado por la fórmula química 2 según la presente divulgación o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede tener una alta distribución intragástrica que debe mantenerse en altas concentraciones en el estómago, permitiendo de ese modo un adecuado control de la actividad de ácido gástrico a largo plazo y, por tanto, tiene las ventajas de que presenta un excelente efecto incluso con vistas a inhibir la secreción de ácido por la noche y tiene fluidez incluso en el momento de la administración. Además, el compuesto representado por la fórmula química 2 según la presente divulgación o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo presenta alta biodisponibilidad en la vía de administración oral, mostrando de ese modo un efecto muy bueno en vista de la farmacocinética. Dicho de otro modo, el compuesto representado por la fórmula química 2 según la presente divulgación o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede tener excelente biodisponibilidad tras la administración oral junto con una excelente distribución intragástrica, mostrando de ese modo que presenta un efecto suficientemente excelente de inhibición de la secreción de ácido gástrico incluso con una pequeña cantidad del fármaco. En particular, la concentración del fármaco en el estómago se mantiene por encima de un nivel apropiado y muestra suficiente eficacia mientras muestra un excelente efecto sin el riesgo de indigestión, dolor abdominal, hipergastrinemia, y similares, debidos a una acción de compensación excesiva.

En particular, el compuesto representado por la fórmula química 2 según la presente divulgación o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo presenta excelente actividad agonista de receptores de somatostatina. Por consiguiente, puede controlarse la secreción de ácido sin el riesgo de hipergastrinemia inhibiendo eficazmente la secreción de gastrina. Adicionalmente, el riesgo de hipergastrinemia puede minimizarse regulando la concentración de gastrina en la sangre. En particular, se muestra una excelente eficacia en la regulación de la secreción de ácido sin efectos secundarios o problemas tales como hiperplasia y tumores neuroendocrinos que pueden estar provocados por hipergastrinemia, y similares.

El compuesto representado por la fórmula química 2 según la presente divulgación o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo presenta excelentes efectos de restauración de manera reversible (a un pH apropiado) de la actividad enzimática de la bomba de protones mientras muestra simultáneamente capacidad de inhibición al actuar sobre la bomba de protones en un corto periodo de tiempo a bajo pH.

El compuesto representado por la fórmula química 2 según la presente divulgación o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene excelente efecto terapéutico sobre el daño gastrointestinal incluyendo úlceras gastrointestinales y enfermedades inflamatorias gastrointestinales que se producen por causas distintas al ácido gástrico, gracias a una excelente actividad agonista de receptores de somatostatina. Por ejemplo, excelentes efectos de mejora de la inflamación y mejora de la mucosa gástrica en el daño de la mucosa gástrica o el daño de la mucosa intestinal inducido por el fármaco. Específicamente, es posible que presente un excelente efecto de mejora de la membrana mucosa del tracto gastrointestinal frente al daño gastrointestinal inducido por AINE y enfermedades inflamatorias gastrointestinales, daño gastrointestinal inducido por alcohol y enfermedades inflamatorias gastrointestinales. Adicionalmente, es posible que presente un excelente efecto en el tratamiento de enfermedades al mejorar notablemente los niveles de citocinas inflamatorias y ERO con respecto a daño gastrointestinal inducido por AINE y enfermedades inflamatorias gastrointestinales, y daño gastrointestinal inducido por alcohol y enfermedades inflamatorias gastrointestinales.

En particular, el compuesto representado por la fórmula química 2 según la presente divulgación o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo presenta excelente eficacia terapéutica frente a úlceras gastrointestinales y enfermedades inflamatorias gastrointestinales a través de una excelente actividad agonista de receptores de somatostatina. Con detalle, un excelente efecto en el tratamiento de enfermedades puede presentarse al minimizar la lesión de úlcera y mejorar notablemente los niveles de citocinas inflamatorias y ERO con respecto a úlceras por esofagitis o úlceras duodenales.

En particular, el compuesto representado por la fórmula química 2 según la presente divulgación o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede tener un efecto terapéutico sin deterioro del daño del intestino delgado inducido por fármacos tales como AINE, a diferencia de los fármacos de tipo P-CAB existentes, a través de una excelente actividad agonista de receptores de somatostatina y, por tanto, puede presentarse la eficacia terapéutica para enfermedades intestinales, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino (EII), junto con el aumento de la categoría de grupos de pacientes para los que puede usarse el fármaco.

El compuesto representado por la fórmula química 2 según la presente divulgación o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para la prevención y el tratamiento de enfermedades digestivas tales como gastritis crónica, úlcera péptica, cáncer gástrico, y similares, provocadas por *Helicobacter pylori*, al reducir la acidez gástrica para potenciar el efecto antibacteriano de antibióticos frente a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

5 Los términos y símbolos usados en la presente divulgación se proporcionan tal como sigue.

PG: grupo protector

DMF: dimetilformamida

EA: acetato de etilo

DCM: diclorometano

10 TFA: ácido trifluoroacético

NaH: hidruro de sodio

NaBH<sub>4</sub>: borohidruro de sodio

NaHCO<sub>3</sub>: bicarbonato de sodio

Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: tiosulfato de sodio

15 Boc: grupo protector *tert*-butoxicarbonilo

DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio

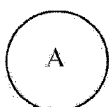
DMP: peryodinano de Dess-Martin

THF: tetrahidrofurano

Tal como se usa en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a fluoruro, cloruro, bromuro, o yoduro.

20 El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o de cadena ramificada de la fórmula estructural -C<sub>n</sub>H(2n+1). Los ejemplos no limitativos de los mismos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-metil-propilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, hexilo, y similares. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" puede referirse a un alquilo tal como metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metil-propilo, o isopropilo.

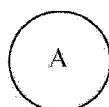
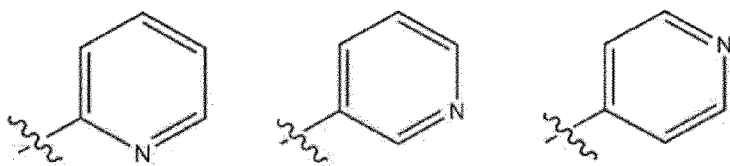
25 En la presente divulgación, el término "alcoxilo" significa "-O-alquilo" o "alquil-O-", en que el alquilo es igual que se definió anteriormente.



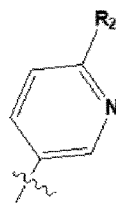
En la presente divulgación, el símbolo "A" puede ser un grupo piridinilo sustituido o no sustituido.

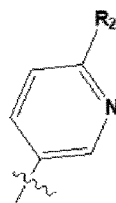
El grupo piridinilo sustituido es igual que se definió anteriormente.

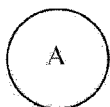
30 El término "grupo piridinilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto de heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno y 5 átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos del grupo piridinilo incluyen:

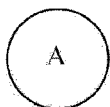


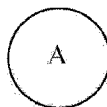
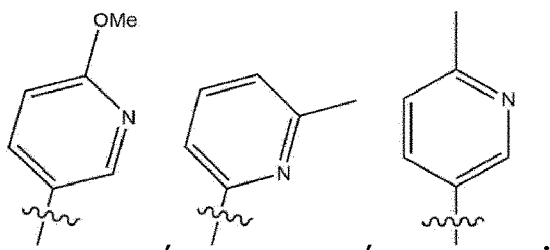
En la presente divulgación, cuando el símbolo "A" está sustituido, específicamente, cuando es un grupo piridinilo sustituido, puede estar sustituido con uno o dos -O (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). El -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede ser específicamente metoxilo o etoxilo. El -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede ser específicamente metilo o etilo.



Más preferiblemente, el grupo piridinilo sustituido puede ser , en la que R<sub>2</sub> es -O (-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o - (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). El -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede ser específicamente metoxilo o etoxilo. El -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede ser específicamente metilo o etilo.



5 Por ejemplo, cuando el símbolo "  " está sustituido en la presente divulgación, los ejemplos no limitativos de los mismos incluyen:



En la presente divulgación, cuando el símbolo "  " no está sustituido, los ejemplos no limitativos de los mismos incluyen:

piridin-3-ilo, o piridin-2-ilo.

10 En otra realización, la presente divulgación incluye una composición farmacéutica.

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para prevenir y tratar úlceras gastrointestinales, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, que comprende el compuesto representado por la fórmula química 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La composición farmacéutica puede incluir el compuesto de la presente divulgación junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Otros principios farmacológicamente activos también pueden estar presentes. El "portador farmacéuticamente aceptable" en la presente divulgación incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos, retardantes de la absorción, y similares, que sean fisiológicamente compatibles.

20 La composición de la presente divulgación puede estar en diversas formas. La composición incluye, por ejemplo, formas de dosificación, líquidas, semisólidas y sólidas, tales como disoluciones líquidas (por ejemplo, disoluciones inyectables e infundibles), dispersiones o suspensiones, comprimidos, pastillas, polvos, liposomas y supositorios. La forma depende del modo de administración y el uso terapéutico pretendidos.

Una composición típica es en forma de composiciones similares a disoluciones inyectables e infundibles. Un modo de administración es parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular).

25 La administración oral de formas de dosificación sólidas puede proporcionarse, por ejemplo, como cápsulas duras o blandas, pastillas, sobres, pastillas para chupar o comprimidos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada de uno o más compuestos de la presente divulgación. En otra realización, la administración oral puede proporcionarse en una forma de polvo o granular.

30 Todavía en otra realización, la administración oral puede proporcionarse en una forma de dosificación líquida. La forma de dosificación líquida para la administración oral incluye, por ejemplo, emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen un diluyente inerte (por ejemplo, agua) usados habitualmente en la técnica.

5 Todavía en otra realización, la presente divulgación engloba una forma de dosificación parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección intramuscular, inyección intraesternal, e infusión. Pueden formularse preparaciones inyectables (es decir, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) según técnicas conocidas usando adecuados dispersantes, agentes humectantes y/o de suspensión.

También pueden emplearse otros materiales portadores y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas farmacéuticas bien conocidas, tales como procedimientos eficaces de formulación y administración.

10 Normalmente, el compuesto de la presente divulgación se administra en una cantidad eficaz para tratar los síntomas descritos en la presente divulgación. El compuesto de la presente divulgación puede administrarse como el compuesto tal cual, o alternativamente, como una sal farmacéuticamente aceptable. Con propósitos de administración y dosificación, se hará referencia al compuesto tal cual, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, simplemente como el compuesto de la presente divulgación.

15 El compuesto de la presente divulgación se administra por cualquier vía adecuada, en la forma de una composición farmacéutica adecuada para la vía, y en una dosificación eficaz para el tratamiento pretendido. El compuesto de la presente divulgación puede administrarse por vía oral, por vía rectal, por vía intravaginal, por vía parenteral, o de manera tópica.

El compuesto de la presente divulgación puede administrarse preferiblemente por vía oral. La administración oral puede implicar tragar el compuesto para que entre en el tracto gastrointestinal.

20 En otra realización, el compuesto de la presente divulgación también puede administrarse directamente en el flujo sanguíneo, músculo, u órganos internos. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intramuscular y subcutánea.

25 La pauta posológica del compuesto de la presente divulgación y/o la composición que contiene el compuesto dependerá de diversos factores incluyendo el tipo, la edad, el peso, sexo y estado médico del paciente; la intensidad de los síntomas; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. Por consiguiente, la pauta posológica puede variar ampliamente. En una realización, la dosificación diaria total del compuesto de la presente divulgación es normalmente de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg/kg [es decir, expresado en el compuesto de la presente divulgación (mg) por peso corporal (kg)] para el tratamiento de los síntomas indicados analizados en la presente divulgación.

30 Los sujetos adecuados según la presente divulgación incluyen sujetos mamíferos. En una realización, un ser humano es un sujeto adecuado. El sujeto humano puede ser de sexo masculino o femenino y en cualquier fase de crecimiento.

#### Preparación

35 Los esquemas de reacción que van a describirse a continuación pretenden proporcionar una descripción general de la metodología usada para la preparación de los compuestos de la presente divulgación.

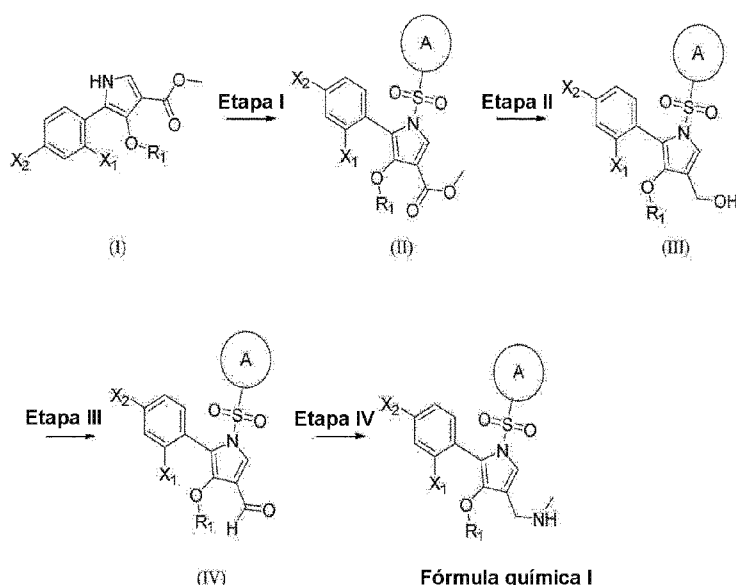
40 El compuesto representado por la fórmula química 1 de la presente divulgación incluye compuestos de los ejemplos que van a prepararse a continuación. Los compuestos de los ejemplos se preparan o pueden prepararse con referencia a diversos métodos descritos en el documento y el conocimiento técnico general común que tienen los expertos en la técnica basándose en compuestos intermedios. Los compuestos de los ejemplos se preparan o pueden prepararse con referencia a la siguiente ruta del esquema 1 o el esquema 2 de reacción descrita en el documento o el conocimiento técnico general común que tienen los expertos en la técnica basándose en compuestos intermedios.

45 Los esquemas 1 y 2 de reacción que van a describirse a continuación dan a conocer un método de preparación de la fórmula química 1 a través de un producto intermedio. El esquema 3 de reacción que va a describirse a continuación da a conocer un método de preparación de un producto intermedio (I) usado en el esquema 1 de reacción. El esquema 4 de reacción que va a describirse a continuación da a conocer un método de preparación de un producto intermedio (VI) usado en el esquema 2 de reacción.

#### Ruta de síntesis

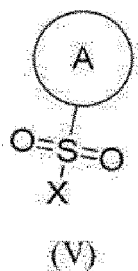
1. Ruta de síntesis (1) del compuesto de fórmula química 1

[Esquema 1 de reacción]



## (1) Reacción de la etapa (I)

- 5 Puede prepararse el compuesto intermedio (II) a través de la reacción mostrada en la etapa (I) empleando el producto intermedio (I) y el producto intermedio (V) que van a describirse a continuación. La presente reacción es un proceso para introducir un grupo heteroarilsulfonilo apropiado usando una base en presencia de un disolvente inerte. El disolvente usado en la reacción de la etapa (I) es preferiblemente hidrocarburos tales como tolueno y benceno, éteres tales como tetrahidrofurano y dietil éter, *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente mixto de los mismos, y similares, pero no se limita a los mismos. La base usada en la presente reacción es preferiblemente una sal inorgánica tal como hidróxido de sodio, una sal básica tal como carbonato de cesio, o una sal metálica tal como metóxido de sodio, y similares, pero no se limita a los mismos. El tiempo de reacción preferido de la presente reacción varía dependiendo del compuesto, pero es generalmente de desde 10 minutos hasta 16 horas. La temperatura de reacción preferida para la presente reacción varía dependiendo del compuesto, pero es generalmente de 0 °C a 140 °C. Puede realizarse la reacción con la adición de éter corona con el fin de que la presente reacción avance apropiadamente, y los ejemplos del éter corona incluyen éter 15-corona-5, y similares.



- 20 El producto intermedio (V) es una sustancia que está disponible comercialmente o puede prepararse a través de un método generalmente bien conocido, y el anillo A del producto intermedio (V) es el mismo que se definió en la fórmula química 1 anterior. El símbolo "X" del producto intermedio (V) significa un elemento de los halógenos, por ejemplo, un elemento de los halógenos tal como F, Cl, Br, o similar.

## (2) Reacción de la etapa (II)

- 25 Puede prepararse el compuesto intermedio (III) a partir del producto intermedio (II) a través de la reacción representada por la etapa (II). La reacción de la etapa (II) es un proceso de reducción usando un agente reductor en presencia de un disolvente inerte. El disolvente usado en la presente reacción es preferiblemente hidrocarburos tales como tolueno y benceno, éteres tales como tetrahidrofurano y dietil éter, o un disolvente mixto de los mismos, y similares, pero no se limita a los mismos. El agente reductor usado en la presente reacción es preferiblemente hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio y aluminio, y similares, pero no se limita a los mismos. El tiempo de

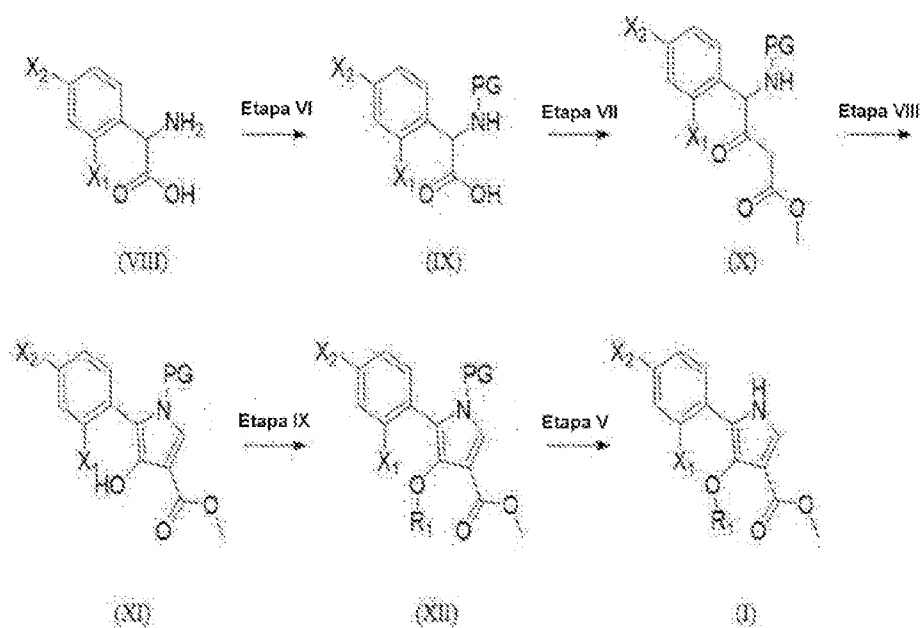


es preferiblemente de 10 minutos a 6 horas. La temperatura de reacción preferida para la presente reacción varía dependiendo del compuesto, pero es preferiblemente de 0 °C a 25 °C.

3. Ruta de síntesis del producto intermedio (I) del esquema 1 de reacción

5 Puede prepararse el producto intermedio (I) del esquema 1 de reacción anterior como en el esquema 3 de reacción a continuación.

[Esquema 3 de reacción]



(1) Reacción de la etapa (VI)

10 Puede prepararse el compuesto intermedio (IX) a partir del producto intermedio (VIII) a través de la reacción representada por la etapa (VI). La reacción de la etapa (VI) es un proceso para introducir un grupo protector en el grupo de amina del producto intermedio (VIII). La reacción de introducción de un grupo protector puede realizarse, por ejemplo, según métodos bien conocidos tales como varios métodos sugeridos por T.W. Green (véase Protective Groups in Organic Síntesis, 4<sup>a</sup> ed. 2007, Wiley & Sons).

(2) Reacción de la etapa (VII)

15 Puede prepararse el compuesto intermedio (X) a partir del producto intermedio (IX) a través de la reacción representada por la etapa (VII). La reacción de la etapa (VII) es la reacción de condensación de Claisen para sintetizar beta-cetoésteres a partir de ácidos carboxílicos. Es una reacción de realización de activación a través de un grupo saliente apropiado tal como carbonildiimidazol, y similares, seguido por condensación a través de reactivo de Turbo Grignard tal como cloruro de magnesio, o similar, seguido por descarboxilación a una acidez apropiada, por ejemplo, en condiciones ácidas. El disolvente usado en la presente reacción es preferiblemente éteres tales como tetrahidrofurano y dietil éter, o un disolvente mixto de los mismos, y similares, pero no se limita a los mismos. La reacción varía dependiendo del compuesto, pero es preferiblemente de desde 3 horas hasta 24 horas a temperatura ambiente, pero no se limita a los mismos.

(3) Reacción de la etapa (VIII)

25 Puede prepararse el compuesto intermedio (XI) a partir del producto intermedio (X) a través de la reacción representada por la etapa (VIII). La etapa (VIII) reacción es una reacción de ciclación de pirrol que avanza en condiciones apropiadas. La ciclación es una reacción en la que el sustrato de beta-cetoéster produce un grupo metileno activado y el ataque nucleófilo de nitrógeno en la molécula permite que avance la ciclación, en presencia de dimetil-acetal de N,N-dimetilformamida. El disolvente usado en la presente reacción es preferiblemente hidrocarburos tales como tolueno y benceno, éteres tales como 1,4-dioxano, o un disolvente mixto de los mismos, y similares, pero no se limita a los mismos. El tiempo de reacción preferido de la presente reacción varía dependiendo del compuesto, pero es preferiblemente de 2 horas a 12 horas. La temperatura de reacción preferida de la presente reacción varía dependiendo del compuesto, pero es preferiblemente de 40 °C o mayor, y en algunos casos de 100 °C o mayor.

(4) Reacción de la etapa (IX)

Puede prepararse el compuesto intermedio (XII) a partir del producto intermedio (XI) a través de la reacción representada por la etapa (IX). La reacción de la etapa (IX) es una reacción de alquilación del grupo hidroxilo en un compuesto. El disolvente usado en la presente reacción es preferiblemente éteres tales como tetrahidrofurano y dietil éter, alcoholes tales como metanol y etanol, N,N-dimetilformamida, o un disolvente mixto de los mismos, y similares, pero no se limita a los mismos. La alquilación puede realizarse en presencia de una base apropiada, por ejemplo, mediante reacción con sulfato de dietilo, sulfato de dimetilo, o similar, en carbonato de potasio, o similar, o mediante el empleo de un agente alquilante tal como trimetilsilil-diazometano, o similar. El tiempo de reacción preferido de la presente reacción varía dependiendo del compuesto, pero es preferiblemente de 3 horas a 24 horas. La temperatura de reacción preferida de la presente reacción varía dependiendo del compuesto, pero es preferiblemente de 0 °C a 50 °C.

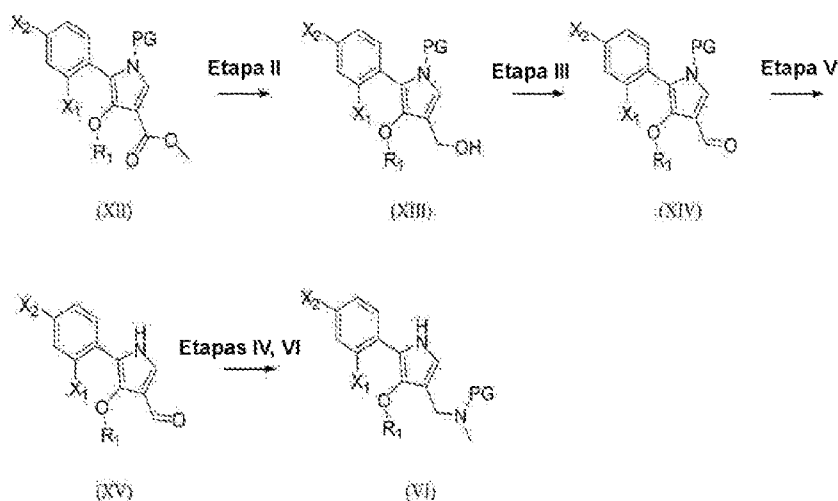
(5) Reacción de la etapa (V)

Puede prepararse el compuesto intermedio (I) a partir del producto intermedio (XII) según un método igual o similar al método de preparación de la etapa (V) del esquema 2 de reacción anterior.

4. Ruta de síntesis del producto intermedio (VI) del esquema 2 de reacción

Puede prepararse el compuesto del producto intermedio (VI) del esquema 2 de reacción anterior como en el esquema 4 de reacción a continuación.

[Esquema 4 de reacción]



(1) Reacción de la etapa (II)

Puede prepararse el producto intermedio (XIII) a partir del producto intermedio (XII) según un método igual o similar al método de preparación de la etapa (II) del esquema 1 de reacción anterior.

(2) Reacción de la etapa (III)

Puede prepararse el compuesto intermedio (XIV) a partir del producto intermedio (XIII) según un método igual o similar al método de preparación de la etapa (III) del esquema 1 de reacción anterior.

(3) Reacción de la etapa (V)

Puede prepararse el compuesto intermedio (XV) a partir del producto intermedio (XIV) según un método igual o similar al método de preparación de la etapa (V) del esquema 2 de reacción anterior.

(4) Reacción de la etapas (IV) y (VI)

Puede prepararse el compuesto intermedio (VI) a partir del producto intermedio (XV) según un método igual o similar a lo largo de dos etapas de los esquemas de reacción 1 y 3, es decir, las etapas (IV) y (VI).

**[Efectos ventajosos]**

El derivado novedoso según la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe

directamente y de manera reversible la bomba de protones, mostrando de ese modo rápidos efectos farmacológicos y baja interacción farmacológica. Adicionalmente, el compuesto de la presente divulgación puede tener alta biodisponibilidad para presentar altos efectos farmacológicos incluso con una pequeña dosificación, puede tener una alta distribución intragástrica, y puede mantenerse a un nivel apropiado o mayor en el estómago para controlar la actividad del ácido gástrico durante un largo periodo de tiempo. Adicionalmente, resulta útil no solamente para la prevención o el tratamiento de úlceras gastrointestinales, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, sino también para la prevención y el tratamiento de enfermedades digestivas tales como gastritis crónica, úlcera péptica, cáncer gástrico, y similares, provocadas por *Helicobacter pylori*, al reducir la acidez gástrica para potenciar el efecto antibacteriano de antibióticos contra *Helicobacter pylori* (H. *pylori*). Además, el compuesto de la presente divulgación presenta actividad agonista de receptores de somatostatina y suprime la secreción de gastrina, suprimiendo de ese modo eficazmente la secreción de ácido gástrico sin el riesgo de hipergastrinemia en comparación con los PPI existentes.

#### [Mejor modo]

A continuación en el presente documento, se describirán con detalle métodos de preparación y ejemplos experimentales de la presente divulgación.

Se adquirieron los reactivos y disolventes descritos a continuación de Sigma-Aldrich, TCI, a menos que se indique de otro modo.

Se realizaron las mediciones de RMN de todos los compuestos usando un espectrómetro de RMN de Bruker Avance™ NEO (400 MHz para <sup>1</sup>H, 100 MHz para <sup>13</sup>C). Se realizó espectrometría de masas usando un sistema Masslynx y un sistema de CL/EM basado en UPLC de Waters, y se midió la pureza mediante HPLC de fase inversa usando un sistema de Waters e2695. A menos que se especifique de otro modo, las condiciones de análisis mediante HPLC son tal como sigue.

#### [Método I de HPLC]

Fase móvil A: TFA al 0,1 % en acetonitrilo, fase móvil B: TFA al 0,1 % en H<sub>2</sub>O

Composición de elución en gradiente

Condiciones iniciales: A: el 10 %, B: el 90 %

A: el 10 %, B: desde el 90 % A: 100 %, B: el 0 % (desde t=0 min hasta t=20 min)

A: el 100 %, B: el 0 % mantenido (desde t=20 min hasta t=30 min)

A: el 100 %, B: desde el 0 % A: el 10 %, B: el 90 % (desde t=30 min hasta t=30,10 min)

A: el 10 %, B: el 90 % mantenido (desde t=30,10 min hasta t=40 min)

velocidad de flujo: 1,0 ml/min, volumen de inyección: 10 ul

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H concordaron con la estructura propuesta en todos los casos. Se facilita el desplazamiento químico ( $\delta$ ) característico en partes por millón (ppm) para la señal de protón residual en un disolvente deuterado (CDCl<sub>3</sub>: 7,27 ppm; CD<sub>2</sub>HOD: 3,31 ppm; DMSO-d<sub>6</sub>: 2,50 ppm), y se notifican abreviaturas comunes para las designaciones de picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; a, ancho. Se obtuvieron espectros de <sup>1</sup>H-RMN usando una intensidad de campo eléctrico de 400 MHz, a menos que se indique de otro modo.

#### Ejemplos de síntesis

Ejemplo de síntesis 1. Síntesis de los productos intermedios 1 a 4

[Producto intermedio 1] 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Etapa (1) Síntesis de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-fluorofenil)acético

Se disolvió ácido 2-amino-2-(2-fluorofenil)acético (1,0 eq., 2,0 g, 11,82 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O=1:1 (70 ml), y luego se añadió hidrogenocarbonato de sodio (3,0 eq., 2,98 g, 35,47 mmol), seguido por agitación durante 30 minutos. Se añadió dicarbonato de *di**tert*-butilo (1,2 eq., 3,10 g, 14,18 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el THF mediante reducción de la presión de la disolución de reacción, y luego se ajustó el pH hasta aproximadamente 2,5 con disolución acuosa de HCl 1 N. Se añadió acetato de etilo (EA), y se extrajo dos veces la mezcla resultante. Luego se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro para obtener ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-fluorofenil)acético como un sólido de color amarillo pálido (3,0 g, 94 %).

Etapa (2) Síntesis de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(2-fluorofenil)-3-oxobutanoato de metilo

Se disolvieron ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-fluorofenil)acético (1,0 eq., 30,0 g, 111,4 mmol) y carbonildiimidazol (1,03 eq., 18,6 g, 114,7 mmol) en acetonitrilo (300 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A otro matraz, se añadieron malonato de monometil-potasio (1,03 eq., 17,9 g, 114,7 mmol), cloruro de magnesio anhidro (1,03 eq., 10,94 g, 114,7 mmol), acetonitrilo (300 ml), y trietilamina (1,03 eq., 16 ml, 114,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se mezclaron los reactantes de los dos matraces preparados previamente usando una cánula, y se puso a reflujo a 80 °C durante 1 hora. Tras completarse la reacción, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, y se añadió agua a la misma. Se enfrió la mezcla con hielo, y se agitó durante 1 hora. Se filtró el sólido obtenido, se añadieron EA y agua, y luego se ajustó el pH a aproximadamente 5 usando HCl 1 N. Se extrajo la mezcla dos veces con EA, se secó, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro para obtener 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(2-fluorofenil)-3-oxobutanoato de metilo como un sólido (19,0 g, 52 %).

Etapa (3) Síntesis de 5-(fluorofenil)-4-hidroxi-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 3-metilo

Se añadieron 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(2-fluorofenil)-3-oxobutanoato de metilo (1,0 eq., 15,4 g, 47,33 mmol) y dimetil-acetal de N,N-dimetilformamida (3,0 eq., 19 ml, 142,00 mmol) a tolueno (300 ml) y se agitó a 40 °C durante 4 horas para completarse la reacción. Se evaporó la mezcla a presión reducida para eliminar el tolueno, y se añadieron EA y agua. Después de neutralización hasta aproximadamente pH 7 usando HCl 1 N, se extrajo la mezcla dos veces con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro para obtener 5-(fluorofenil)-4-hidroxi-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 3-metilo como un sólido (14,28 g, 90 %).

Etapa (4) Síntesis de 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 3-metilo

Se disolvieron 5-(fluorofenil)-4-hidroxi-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 3-metilo (1,0 eq., 14,28 g, 42,58 mmol), carbonato de potasio (2,0 eq., 11,8 g, 85,17 mmol), y sulfato de dimetilo (1,13 eq., 4,56 ml, 48,12 mmol) en acetona (213 ml) y se agitó a 50 °C durante la noche. Se completó la reacción añadiendo agua, y luego se eliminó la acetona en exceso mediante evaporación a presión reducida. Después de añadir EA y agua, se neutralizó la mezcla hasta aproximadamente pH 7 usando HCl 1 N, y luego se extrajo dos veces con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice para obtener 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 3-metilo como un sólido (14,00 g, 94 %).

Etapa (5) Síntesis de 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (producto intermedio 1)

Se disolvieron 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 3-metilo (1,0 eq., 7,0 g, 20,0 mmol) y ácido trifluoroacético (10,0 eq., 15,3 ml, 200,4 mmol) en diclorometano (35 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de enfriar hasta de 0 a 5 °C usando agua con hielo, se añadió agua y se ajustó el pH a 7,0 usando disolución acuosa de NaOH al 50 %. Después de extracción dos veces con EA y evaporación, se añadió *n*-hexano. Luego, se agitó la mezcla durante 1 hora y se filtró para obtener 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo obtenido como un sólido de color rosa pálido (4,6 g, 92 %).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,46 (s, 1H), 7,64 (dt, *J*=1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 4H), 3,73 (s, 6H).

[Producto intermedio 2] ((5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-il)metil)-(metil)carbamato de *tert*-butilo

Etapa (1) Síntesis de 2-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-3-metoxi-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió hidruro de diisobutilaluminio (disolución en hexano 1 M, 5 eq., 64,4 ml, 64,4 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml), y se añadió lentamente 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 3-metilo (4,5 g, 12,9 mmol) gota a gota a 0 °C, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron secuencialmente agua y una disolución acuosa de NaOH 1 N gota a gota, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró a través de Celite, y se concentró. Se purificó el residuo concentrado mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-3-metoxi-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite incoloro (1,7 g, 41,1 %).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,41-7,33 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (dt, *J*= 7,4 Hz, *J*= 1,2 Hz, 1H), 7,10 (dt, *J*= 9,0 Hz, *J*= 0,8 Hz, 1H), 4,61 (d, *J*= 4,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,32 (s, 9H)

Etapa (2) Síntesis de 2-(2-fluorofenil)-4-formil-3-metoxi-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 2-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-3-metoxi-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,7 g, 5,3 mmol) en diclorometano (20 ml), y se añadió lentamente peryodinano de Dess-Martin (1 eq., 2,24 g, 5,3 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Celite a la mezcla de reacción. Se concentró el producto resultante y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-il)metanol como un aceite incoloro (1,23 g, 72,8 %).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,89 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22 (dt,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 7,12 (dt,  $J = 9,2$  Hz,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)

Etapa (3) Síntesis de 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-carbaldehído

5 Se disolvió 2-(2-fluorofenil)-4-formil-3-metoxi-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 3,8 mmol) en agua/metanol (1/3, 20 ml), se añadió gota a gota carbonato de potasio (3 eq., 1,6 g, 11,3 mmol), y luego se agitó la mezcla a 100 °C durante 2,5 horas. Se secó el producto de reacción sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró para obtener 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-carbaldehído como un sólido de color amarillo (800,0 mg, 97,1 %).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,87 (s, 1H), 9,11 (s a, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 7,34 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 3,98 (s, 3H)

10 Etapa (4) Síntesis de ((5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)metil)-(metil)carbamato de *terc*-butilo (producto intermedio 2)

15 Se disolvió 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-carbaldehído (800 mg, 3,65 mmol) en metanol (50 ml), se añadió gota a gota disolución de metilamina al 40 % (2,3 eq., 0,86 ml, 8,4 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se añadió gota a gota borohidruro de sodio (1,5 eq., 207,1 mg, 5,5 mmol), y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota agua (150 ml) a la mezcla de reacción, se agitó el producto resultante durante 1 hora a la misma temperatura, y se añadió gota a gota salmuera, seguido por extracción con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró extraída, con sulfato de magnesio anhidro. Se disolvió el residuo concentrado en acetonitrilo (40 ml), y luego se añadió gota a gota dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,2 eq., 955,7 mg, 4,4 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron gota a gota agua y EA a la mezcla de reacción para extracción, y se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro. Se purificó el residuo concentrado mediante cromatografía en columna para obtener ((5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)metil)-(metil)carbamato de *terc*-butilo como un sólido de color marrón claro (946,8 mg, 78,9 %).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,55 (s a, 1H), 8,07 (dt,  $J = 7,9$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,20-7,06 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)

[Producto intermedio 3] 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Etapa (1) Síntesis de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)acético

30 Se disolvió ácido 2-amino-2-(2,4-difluorofenil)acético (1,0 eq., 7,22 g, 38,6 mmol) en THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 200 ml), y luego se enfrió hasta 0 °C. se añadieron  $\text{NaHCO}_3$  (3,0 eq., 9,74 g, 116 mmol) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,2 eq., 10,64 ml, 46,3 mmol), y después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, se añadió agua a la disolución de reacción, y se ajustó el pH a 2,5. Luego, se extrajo la mezcla resultante con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro para obtener ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)acético (17,35 g, 99 %) como un sólido blanco sin purificación adicional.

$[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 310

35 Etapa (2) Síntesis de 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-(2,4-difluorofenil)-3-oxobutanoato de metilo

40 Se disolvieron ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)acético (1,0 eq., 38,6 mmol) y carbonildiimidazol (1,1 eq., 6,89 g, 42,5 mmol) en acetonitrilo (100 ml). En otro matraz, se disolvieron malonato de metil-potasio (1,1 eq., 6,64 g, 42,5 mmol), trietilamina (1,1 eq., 5,97 ml, 42,5 mmol), cloruro de magnesio (1,1 eq., 4,05 g, 42,5 mmol) en acetonitrilo. (100 ml). Después de que se agitó cada disolución a temperatura ambiente durante 1 hora, se combinaron las dos disoluciones preparadas anteriormente y se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de añadir  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, y se filtró el sólido resultante. Se añadieron EA y agua al sólido filtrado, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y se neutralizó hasta pH 7 con HCl ac. Se secó la fase orgánica extraída con EA, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, se concentró para obtener 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-(2,4-difluorofenil)-3-oxobutanoato de metilo (12,64 g, 95 %) como un líquido de color marrón sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,33-7,28 (m, 1H), 6,97-6,87 (m, 2H), 5,85 (s a, 1H), 5,67 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,53 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 4,75 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 1,34 (s, 9H).

Etapa (3) Síntesis de 5-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-1H-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 3-metilo

50 Se disolvieron 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-(2,4-difluorofenil)-3-oxobutanoato de metilo (1,0 eq., 12,64 g, 36,8 mmol) y dimetil-acetal de *N,N*-dimetilformamida (3 eq., 14,7 ml, 110,4 mmol) en tolueno (184 ml) y se agitó a 40°C durante 5 horas. Después de concentración, se añadieron EA y agua, y se neutralizó la mezcla hasta pH 7 con HCl 1 *N*. Se secó la fase orgánica extraída con EA, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro para obtener 5-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-1H-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 3-metilo como un líquido de color

marrón sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (dt,  $J = 8,4, 6,8$  Hz, 1H), 6,98-6,84 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Etapa (4) Síntesis de 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 3-metilo

- 5 Se disolvieron 5-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 3-metilo (1,0 eq., 36,8 mmol), carbonato de potasio (2,0 eq., 10,2 g, 73,6 mmol), y sulfato de dimetilo (1,2 eq., 4,2 ml, 44,2 mmol) en acetona (184 ml), y se agitó a 40 °C durante la noche. Se añadieron EA y agua, y se neutralizó la mezcla hasta pH 7 con HCl 1 N. Se secó la fase orgánica extraída con EA, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, se purificó mediante sílice cromatografía para obtener 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 3-metilo (12,86 g, 95 %) como un líquido de color amarillo.

$[\text{M}+\text{H}]^+$ : 367

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,36 (dt,  $J = 8,4, 6,4$  Hz, 1H), 6,99-6,86 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Etapa (5) Síntesis de 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (producto intermedio 3)

- 15 Se disolvieron 5-(2,4-fluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 3-metilo (1,0 eq., 12,8 g, 34,8 mmol) y ácido trifluoroacético (10 eq., 26 ml, 348 mmol) en diclorometano (70 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua (100 ml) a 0 °C y se neutralizó la mezcla hasta pH 7 con NaOH 1 N. Se extrajo la disolución de reacción con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se solidificó con hexano y EA para obtener 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo como un sólido de color rosa pálido (4,98 g, 54 %) sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,82 (s a, 1H), 8,14 (dt,  $J = 9,1, 6,5$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,01-6,87 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

[Producto intermedio 4] ((5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-il)metil)-(metil)carbamato de *terc*-butilo

Etapa (1) Síntesis de 2-(2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-3-metoxi-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 25 Se disolvió 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 3-metilo (1,0 eq., 10,02 g, 27,3 mmol) en THF (137 ml) y se enfrió hasta 0 °C. se añadió lentamente DIBAL-H 1,0 M (8,0 eq., 219 ml, 219 mmol) en THF. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadieron secuencialmente  $\text{H}_2\text{O}$  (8,76 ml), NaOH al 15 % (8,76 ml), y  $\text{H}_2\text{O}$  (22 ml). Luego, después de agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió sulfato de magnesio anhidro, y se agitó la mezcla durante 20 minutos y se filtró a través de Celite. Después de concentración, se realizó purificación mediante cromatografía en sílice para obtener 2-(2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-3-metoxi-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,13 g, 55 %).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,35 (dt,  $J = 8,4, 6,4$  Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,97-6,85 (m, 2H), 4,6 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

- 35 Etapa (2) Síntesis de 2-(2,4-difluorofenil)-4-formil-3-metoxi-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo

- Se disolvió 2-(2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-3-metoxi-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 eq., 5,13 g, 15,1 mmol) en diclorometano (76 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió DMP (1,1 eq., 7,04 g, 16,6 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se lavó la disolución de reacción con NaOH ac. y luego se extrajo con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante sílice cromatografía para obtener 2-(2,4-difluorofenil)-4-formil-3-metoxi-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,56 g, 70 %) como un sólido de color amarillo.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,88 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,36 (dt,  $J = 8,4, 6,4$  Hz, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Etapa (3) Síntesis de 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-carbaldehído

- 45 Se disolvieron 2-(2,4-difluorofenil)-4-formil-3-metoxi-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 eq., 3,56 g, 10,6 mmol) y carbonato de potasio (3 eq., 4,40 g, 31,8 mmol) en metanol/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 104 ml), y se agitó a 110 °C durante 1 hora. Después de concentración, se filtró el producto concentrado con acetona, y se solidificó con diclorometano y hexano para obtener 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (2,17 g, 86 %) como un sólido de color naranja sin purificación adicional.

- 50  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,86 (s, 1H), 8,97 (s a, 1H), 8,12 (dt,  $J = 9,0, 6,4$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H),

7,03-6,91 (m, 2H), 3,96 (s, 3H).

Etapa (4) Síntesis de ((5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (producto intermedio 4)

5 Se disolvió metil-amina 2,0 M en metanol (90 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos en 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (1,0 eq., 2,17 g, 9,15 mmol), THF (10 eq., 46 ml, 91,5 mmol). Se añadió NaBH<sub>4</sub> (5 eq., 1,73 g, 45,8 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadió, se añadió agua y se agitó la mezcla durante 30 minutos más. Se lavó la disolución de reacción con salmuera y se extrajo con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro. Luego, se disolvió inmediatamente el producto concentrado en acetonitrilo (46 ml), se añadió lentamente Boc<sub>2</sub>O (1,2 eq., 2,53 ml, 11,0 mmol) al mismo, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la disolución de reacción, seguido por extracción con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante sílice cromatografía para obtener 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-il)metil)-(metil)carbamato de *terc*-butilo (2,46 g, 76 %) como un sólido de color marrón.

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,45 (s a, 1H), 8,05 (dt, J = 9,0, 6,5 Hz, 1H), 6,98-6,85 (m, 2H), 6,63 (s a, 1H), 4,37 (s a, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

20 Se sintetizaron los compuestos de los ejemplos 1 a 6 a continuación usando los productos intermedios 1 a 4 sintetizados. Los métodos de síntesis de los mismos se basan en los esquemas 1 y 2 de reacción anteriores. Como ejemplo de la preparación para los compuestos de ejemplos anteriores, se describieron específicamente los métodos de preparación de los ejemplos 1 a 6 a continuación.

A continuación en el presente documento, se muestran con detalle los métodos de síntesis de los ejemplos 1 a 6.

Ejemplo de síntesis 1. Síntesis del ejemplo 1

[Ejemplo 1] 1-(5-(2-Fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina

Etapa (1) Síntesis de 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo

25 Se disolvió 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (producto intermedio 1, 1,0 eq., 1,2 g, 4,8 mmol) en THF (20,0 ml), y se añadió gota a gota NaH (2,0 eq., 384,8 mg, 9,6 mmol) a 0 °C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió cloruro de 6-metoxipiridin-3-sulfonilo (1,5 eq., 1,6 g, 7,2 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la disolución de reacción, y se extrajo la disolución resultante con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo como un sólido de color marrón claro (1,85 g, 91,6 %).

Etapa (2) Síntesis de 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)metanol

35 Se disolvió 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,0 eq., 1,0 g, 2,38 mmol) en THF (5,0 ml), y se añadió gota a gota DIBAL 1,0 M en disolución en *n*-hexano (5,0 eq., 11,9 ml, 11,9 mmol) a 0 °C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfrió la disolución de reacción hasta 0 °C, se completó la reacción con una disolución acuosa de sal de Rochelle, y se extrajo la disolución resultante con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)metanol como un aceite de color amarillo (654,8 mg, 70,2 %).

40 Etapa (3) Síntesis de metil-5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído

45 Se disolvieron 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)metanol (1,0 eq., 500,0 mg, 1,3 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (1,0 eq., 540,4 mg, 1,3 mmol) en DCM (10,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró el producto de reacción y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído como un sólido de color azul oscuro pálido (388,2 mg, 78,1 %).

Etapa (4) Síntesis de 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina

50 Se disolvió 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (1,0 eq., 385,0 mg, 0,99 mmol) en THF (5,0 ml), y se añadió 2,0 M de metilamina en THF (10 eq., 4,9 ml, 9,9 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió el producto de reacción hasta 0 °C, se añadió NaBH<sub>4</sub> (10 eq., 373,4 mg, 9,9 mmol), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. A la disolución de reacción, se le añadió lentamente disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 6,0 *N* gota a gota, y se filtró el sólido resultante. Se disolvió el sólido filtrado en agua, y se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 *N* al mismo, seguido por extracción con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro

para obtener 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina como un sólido blanco (125,8 mg, 28,3 %) [M+H]<sup>+</sup> : 405.

Ejemplo de síntesis 2. Síntesis del ejemplo 2

[Ejemplo 2] 1-(5-(2,4-Difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina

5 Etapa (1) Síntesis de 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo

Se disolvieron 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (producto intermedio 3, 1,0 eq., 802 mg, 3,00 mmol) y NaH (1,5 eq., 180 mg, 4,5 mmol) en DMF anhidra (15,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió cloruro de 6-metoxipiridin-3-sulfonyl (1,5 eq., 934 mg, 4,50 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de añadir agua destilada a la disolución de reacción, se lavó la disolución resultante con salmuera y se extrajo con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,09 g, 83 %).

Etapa (2) Síntesis de (5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-il)metanol

15 Se disolvió 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,0 eq., 1,09 g, 2,49 mmol) en THF anhidro (13,0 ml), y luego se añadió DIBAL 1,0 M gota a gota en THF (5,0 eq., 12,4 ml, 12,4 mmol) a 0 °C. Luego, se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. A la disolución de reacción, se le añadieron secuencialmente 0,50 ml de agua, 0,5 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 *N*, y 1,25 ml de agua. Luego, se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos, y se añadió sulfato de magnesio anhidro, seguido por agitación durante 30 minutos. Se secó el producto resultante, se filtró, concentrado, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-il)metanol (869 mg, 85 %).

Etapa (3) Síntesis de 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído

25 Se disolvieron 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-il)metanol (1,0 eq., 869 mg, 2,12 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (1,1 eq., 988 mg, 2,33 mmol) en DCM (21,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> a la disolución de reacción, y se lavó la disolución resultante con disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrajo con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (824 mg, 95 %).

30 Etapa (4) Síntesis de 1-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina

35 Se disolvió 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (1,0 eq., 824 mg, 2,02 mmol) en THF (20,0 ml), y se añadió 2,0 M de metilamina en THF (20 eq., 20,2 ml, 40,4 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió NaBH<sub>4</sub> (10 eq., 764 mg, 20,2 mmol), seguido por agitación durante 18 horas. Después de añadir agua destilada a la disolución de reacción, se lavó la disolución resultante con salmuera y se extrajo con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina como un sirope de color rojo (90,0 mg, 10 %)

[M+H]<sup>+</sup> : 423.

Ejemplo de síntesis 3. Síntesis del ejemplo 3

40 [Ejemplo 3] 1-(5-(2,4-Difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina

Etapa (1) Síntesis de 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo

45 Se disolvieron 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (producto intermedio 3, 1,0 eq., 534 mg, 2,0 mmol) y NaH (1,5 eq., 120 mg, 3,0 mmol) en DMF anhidra (10,0 ml) y se agitó a 50 °C durante 50 minutos. Se añadió cloruro de 6-metilpiridin-3-sulfonyl (1,5 eq., 575 mg, 3,0 mmol), seguido por agitación a 50 °C durante 16 horas. Después de añadir agua destilada a la disolución de reacción, se lavó la disolución resultante con salmuera y se extrajo con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (614 mg, 73 %).

Etapa (2) Síntesis de (5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-il)metanol

50 Se disolvió 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,0 eq., 614 mg, 1,45 mmol) en THF anhidro (7,27 ml), y luego se añadió DIBAL 1,0 M gota a gota en THF (5,0 eq., 7,27 ml, 7,27 mmol) a 0 °C. Luego, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la disolución

de reacción, se le añadieron secuencialmente 0,29 ml de agua, 0,29 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15 %, y 0,73 ml de agua. Luego, se agitó la mezcla resultante durante 14 horas. Se añadió sulfato de magnesio anhidro, seguido por agitación durante 30 minutos. Se secó el producto resultante, se filtró, concentrado, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)metanol como un sólido de color amarillo (494 mg, 86 %).

Etapa (3) Síntesis de 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído

Se disolvieron 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)metanol (1,0 eq., 494 mg, 1,25 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (1,1 eq., 583 mg, 1,38 mmol) en DCM (12,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente para 40 minutos. Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio a la disolución de reacción, seguido por extracción con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (422 mg, 86 %).

Etapa (4) Síntesis de 1-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina

Se disolvió 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (1,0 eq., 422 mg, 1,07 mmol) en MeOH (5,0 ml), y se añadió 2,0 M de metilamina en THF (10 eq., 5,2 ml, 10,7 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, NaBH<sub>4</sub> (5 eq., 204 mg, 5,38 mmol) Se añadió, seguido por agitación durante 10 minutos. Después de añadir disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> a la disolución de reacción, se lavó la disolución resultante con salmuera y se extrajo con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina como un sólido de color amarillo (176 mg, 40 %) [M+H]<sup>+</sup> : 408.

Ejemplo de síntesis 4. Síntesis del ejemplo 4

[Ejemplo 4] 1-(5-(2-Fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina

Etapa (1) Síntesis ((5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)metil)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvieron ((5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-il)metil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (producto intermedio 2, 100,0 mg, 0,3 mmol), NaH (24,0 mg, 0,6 mmol), y éter 15-corona-5 (0,9 ml, 0,5 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) y se agitó a 50 °C durante 10 minutos. Se añadió cloruro de 6-metilpiridin-3-sulfonilo (86,0 mg, 0,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir agua destilada a la disolución de reacción, se lavó la disolución resultante con salmuera y se extrajo con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener ((5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)metil)(metil)carbamato de *tert*-butilo como un aceite de color amarillo pálido (60,9 mg, 42 %).

Etapa (2) Síntesis de 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina

Se disolvieron ((5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)metil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (60,0 mg, 0,1 mmol), y cloruro de hidrógeno 1,0 M en una disolución en acetato de etilo (2,0 ml), en etanol (1,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de añadir disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> a la disolución de reacción, se lavó la disolución resultante con salmuera y se extrajo con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina como un sólido de color amarillo claro (49,8 mg, 62 %) [M+H]<sup>+</sup> : 390.

Ejemplo de síntesis 5. Ejemplo 5

[Ejemplo 5] 1-(5-(2,4-Difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina

Etapa (1) Síntesis de 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo

Se disolvieron 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (producto intermedio 3, 1,0 eq., 400,0 mg, 1,5 mmol) y NaH (1,5 eq., 90,0 mg, 2,25 mmol) en DMF anhidra (10,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió cloruro de 6-metilpiridin-2-sulfonilo (1,5 eq., 430 mg, 2,25 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de añadir agua destilada a la disolución de reacción, se lavó la disolución resultante con salmuera y se extrajo con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo como un sirope transparente (442,0 mg, 70 %).

Etapa (2) Síntesis de (5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)metanol

Se disolvió 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,0 eq., 439,0 mg, 1,04 mmol) en THF anhidro (5,0 ml), y luego se añadió DIBAL 1,0 M gota a gota en THF (3,0 eq., 3,12 ml, 3,12 mmol) a 0 °C. Luego, se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió MeOH a la disolución de reacción, y luego se lavó la disolución resultante con una disolución acuosa de sal de Rochelle y se extrajo con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro para obtener 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)metanol como un sirope de color amarillo (417,0 mg, 102 %).

Etapa (3) Síntesis de 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído

Se disolvieron 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)metanol (1,0 eq., 398,0 mg, 1,01 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (1,0 eq., 428,0 mg, 1,01 mmol) en DCM (10,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> a la disolución de reacción, y se lavó la disolución resultante con disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrajo con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído como un sirope de color amarillo (331,0 mg, 84 %).

Etapa (4) Síntesis de 1-5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina

Se disolvió 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (1,0 eq., 331,0 mg, 0,84 mmol) en MeOH (8,5 ml), y se añadió 9,8 M de metilamina en MeOH (20 eq., 1,72 ml, 16,9 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió NaBH<sub>4</sub> (10 eq., 318,0 mg, 8,4 mmol), seguido por agitación durante 30 minutos. Después de añadir disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> a la disolución de reacción, se lavó la disolución resultante con salmuera y se extrajo con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1-5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina como un sirope de color amarillo (185,0 mg, 54 %) [M+H]<sup>+</sup>: 407.

Ejemplo de síntesis 6. Síntesis del ejemplo 6

[Ejemplo 6] 1-(5-(2-Fluorofenil)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina

Etapa (1) Síntesis de ((5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)metil)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvieron ((5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirrol-3-il)metil)-(metil)carbamato de *tert*-butilo (producto intermedio 2, 1,0 eq.), NaH (1,5 eq., 90,0 mg, 2,25 mmol), y éter 15-corona-5 (cantidad catalítica) en THF anhidro (10,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió cloruro de piridin-2-sulfonilo (1,5 eq., 430 mg, 2,25 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de añadir agua destilada a la disolución de reacción, se lavó la disolución resultante con salmuera y se extrajo con EA. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se concentró con sulfato de magnesio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener ((5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)metil)(metil)carbamato *tert*-butilo como un aceite de color marrón (80 mg, 55 %).

Etapa (2) Síntesis de 1-(5-(2-Fluorofenil)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina

Se disolvieron ((5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)metil)-(metil)carbamato de *tert*-butilo (0,17 eq., 80 mg) y ácido trifluoroacético (10,0 eq., 0,88 ml, 11,54 mmol) en diclorometano (2,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de eliminar el disolvente mediante destilación a presión reducida, se enfrió el producto resultante hasta de 0 a 5 °C usando agua con hielo, luego se añadió agua y se ajustó el pH a 7,0 usando una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. Después de extracción dos veces con EA y evaporación, se añadió *n*-hexano, y se agitó el producto resultante durante 1 hora y se filtró para obtener 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina como un aceite de color amarillo (17mg, 28 %) [M+H]<sup>+</sup>: 376.

Los compuestos enumerados en la tabla 1 se sintetizaron de la misma manera o similar a las descritas anteriormente, usando materiales de partida y productos intermedios apropiados disponibles comercialmente. Se purificaron los productos intermedios y ejemplos preparados usando métodos que conocen bien los expertos en la técnica, en los que los métodos no se limitan a cromatografía en gel de sílice, recristalización, y similares. Además, puede aislarse el compuesto final obtenido a partir de la mezcla de reacción como una sal neutra, ácida o básica.

[Tabla 1]

N.º de ejemplo	Nombre de compuesto	Desplazamiento químico de RMN	Tiempo de retención de HPLC (min)	Valor de CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Producto intermedio (Ruta de reacción)
1	1-(5-(2-Fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)- <i>N</i> -metilmetanamina	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,12 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,25 (dt, <i>J</i> = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,05 (t, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).	9,067	405	1 (Esquema 1 de reacción)
2	1-(5-(2,4-Difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)- <i>N</i> -metilmetanamina	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,16 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> =9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,93 (dt, <i>J</i> =8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,82 (dt, <i>J</i> =9,0, 2,7 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).	9,495	423	3 (Esquema 1 de reacción)
3	1-(5-(2,4-Difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonyl)-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)- <i>N</i> -metilmetanamina	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,44 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,15 (q, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (dt, <i>J</i> =8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (dt, <i>J</i> =8,8, 2,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).	8,593	408	3 (Esquema 1 de reacción)
4	1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonyl)-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)- <i>N</i> -metilmetanamina	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,42 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,34-7,12 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23-7,13 (m, 3H), 7,04 (t, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).	8,453	390	2 (Esquema 2 de reacción)
5	1-(5-(2,4-Difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)sulfonyl)-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)- <i>N</i> -metilmetanamina	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,92 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,32 (s, 3H),	8,793	407	3 (Esquema 1 de reacción)
6	1-(5-(2-Fluorofenil)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilsulfonyl)-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)- <i>N</i> -metilmetanamina	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,62 (dd, <i>J</i> = 1,6, 5,3 Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,50 - 7,31 (m, 4H), 7,21 - 7,03 (m, 2H), 6,98 (dd, <i>J</i> =8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).	8,407	376	2 (Esquema 2 de reacción)

En los siguientes ejemplos de prueba, se realizaron experimentos usando uno cualquiera o más de los compuestos

de los ejemplos 1 a 4 según la presente divulgación.

[Ejemplo de prueba 1] Actividad inhibitora sobre la bomba de protones (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa)

Se midió la actividad inhibitora de la bomba de protones (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa) del compuesto preparado tal como sigue. Se prepararon vesículas gástricas aisladas de estómago de cerdo según el documento (véase Methods Mol Biol. 2016; 1377:19-27). Se cuantificó el contenido de proteína de las vesículas gástricas con un kit de ácido bicinconínico (BCA) (Sigma Aldrich, BCA1). A cada pocillo de una placa de 96 pocillos, se añadieron 70 µl de tampón Tris-HEPES 50 mM (pH 6, 5) que contenía 125 ng de vesículas, DMSO o una sustancia para cada concentración (concentración de DMSO final del 1 %), MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y KCl 10 mM y se preincubó a 37 °C durante 30 minutos. Luego, se añadieron 10 µl de ATP 2 mM a cada pocillo, seguido por reacción enzimática a 37 °C durante 40 minutos. Se detuvo la reacción añadiendo 20 µl de reactivo verde malaquita (Sigma Aldrich, MAK307) y se permitió que estuviese en reposo la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Midiendo la absorbancia a 620 nm usando un lector de microplacas (Biotek, Synergy H4), se midió la cantidad de fósforo inorgánico liberado a partir de la degradación de ATP y se midió la actividad enzimática. Se midió la absorbancia de la muestra que se hizo reaccionar con enzima sin añadir KCl, y se restó el valor de medición de todas las mediciones anteriores. Suponiendo que el grupo tratado con DMSO al 1 % (grupo de control de DMSO) tenía el 100 % de actividad enzimática H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa, y que el grupo sin KCl (grupo control de KCl) tenía el 0 % de actividad enzimática H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa, se calculó el % de inhibición como en la siguiente ecuación 1:

[Ecuación 1]

$$\% \text{ de inhibición} = [1 - \text{DO}_{\text{grupo de tratamiento}} - \text{DO}_{\text{grupo de control de KCl}}] / (\text{DO}_{\text{grupo de control de DMSO}} - \text{DO}_{\text{grupo de control de KCl}}) * 100$$

Se obtuvo Cl<sub>50</sub> mediante análisis de regresión no lineal del programa GraphPad Prism7 usando valores de % de inhibición para cada concentración, y se muestran los resultados del mismo en la tabla 2 a continuación.

[Tabla 2]

Ejemplo	Cl <sub>50</sub> (µM)
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++

(\* se indicó Cl<sub>50</sub> de 0,3 mM o menos mediante +++)

Tal como pudo observarse anteriormente, se confirmó la excelente actividad inhibitora del compuesto según la presente divulgación en la bomba de protones (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa).

[Ejemplo de prueba 2] Evaluación de la actividad inhibitora y reversibilidad en la bomba de protones (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa) dependiendo del pH

Para medir el cambio en la actividad inhibitora de la bomba de protones (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa) dependiendo del pH del compuesto preparado, se realizó un experimento de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1 en tres condiciones de pH 6,5, pH 7,0, y pH 7,5. Se confirmó que los ejemplos 1 y 3 tenían una mayor capacidad de inhibición en condiciones débilmente ácidas en comparación con condiciones neutras. Muestra que el grado de capacidad de inhibición en la bomba de ácido gástrico es mejor en condiciones ácidas, y se restablece la capacidad de inhibición después de que se restablece el pH en el estómago.

Además, para confirmar la reversibilidad de la capacidad de inhibición en la bomba de protones (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa) del compuesto preparado, se realizó un experimento mediante el método de dilución de salto. Se preincubaron durante 120 minutos 6,25 µg de vesículas gástricas aisladas de estómago de cerdo y 0,2 µM de cada compuesto, y luego se compararon la actividad enzimática antes de la dilución y la actividad enzimática después de una dilución de 50 veces para cada tiempo de reacción, y se evaluó la reversibilidad. Tanto en el ejemplo 1 como en el ejemplo 3, se confirmó la capacidad de inhibición del 50 % o más después de 20 minutos de la reacción. Por otro lado, cuando se realizó la reacción durante 60 minutos después de la dilución de 50 veces, en ambos ejemplos 1 y 3, se recuperó la actividad enzimática al 90 % o más, y se confirmaron los resultados reversibles.

La fuerte supresión de ácido gástrico da como resultado un aumento de gastrina en suero mediante un mecanismo compensador, que está muy relacionado con el riesgo de hipergastrinemia, y similares.

Sin embargo, los compuestos de los ejemplos 1 y 3 mostraron actividad inhibitora actuando sobre la bomba de protones en un corto tiempo a bajo pH, y después mostraron reversibilidad de recuperar rápidamente la actividad enzimática.

Esto muestra una característica reversible de restablecer la secreción de ácido mediante disociación fácil de la bomba de protones, y muestra baja incidencia de hipergastrinemia.

5 Dicho de otro modo, podría esperarse a partir de los resultados experimentales de la presente divulgación que los compuestos según la presente divulgación tuviesen un excelente efecto sobre la inhibición de la secreción de ácido sin efectos secundarios sobre la hipergastrinemia.

[Tabla 3]

	pH 6,5	pH 7,0	pH 7,5
Ejemplo 1	+++	+++	++
Ejemplo 3	+++	++	++

(\* Se indicó  $Cl_{50}$  de 0,1 mM o menos mediante +++ y se indicó  $Cl_{50}$  de más de 0,1  $\mu$ M y menor de o igual a 1  $\mu$ M mediante ++)

[Tabla 4]

Tiempo de reacción	% de inhibición					
	20 min		60 min		120 min	
Dilución	Antes de la dilución	Después de la dilución	Antes de la dilución	Después de la dilución	Antes de la dilución	Después de la dilución
Ejemplo 1	+++	++	+++	+	+++	+
Ejemplo 3	+++	++	+++	+	+++	+

10 (\* se indicó el % de inhibición del 50 % o más mediante +++, se indicó el % de inhibición del 20 % o más y menos del 50 % mediante ++, y se indicó el % de inhibición de menos del 20 % mediante +)

[Ejemplo de prueba 3] Evaluación del efecto agonista sobre SSTR4 (ensayo de AMPc)

15 Se confirmó el efecto de agonismo sobre SSTR4 mediante el ensayo funcional de AMPc basado en células. Las células CHO en las que se expresó de manera estable SSTR4 humano se trataron con sustancias de prueba para cada concentración y se hicieron reaccionar a 37 °C durante 30 minutos, y se midió la cantidad del AMPc producido mediante el método de detección de HTRF. Se calculó el % de respuesta en comparación con el agonista de control de referencia (sst-14, 10 nM), y se calculó la  $CE_{50}$  a través de la curva de concentración-respuesta. Se muestran los resultados del mismo en la tabla 5 a continuación.

[Tabla 5]

Ejemplo	$CE_{50}$ ( $\mu$ M)
1	0,78
3	3,9

20 Tal como pudo observarse anteriormente, los compuestos según la presente divulgación presentaron excelentes efectos como agonistas de SSTR4.

[Ejemplo de prueba 4] Evaluación de la capacidad de inhibición de la secreción de ácido gástrico basal en ratas con ligadura de píloro

25 Se midió la eficacia inhibidora del compuesto preparado sobre la secreción de ácido gástrico basal empleando el modelo de rata de Shay [Shay H, *et al.*, Gastroenterology, 1945, 5, 43-61].

Se dividieron ratas Sprague Dawley (SD) macho en 8 ratas por grupo, y se mantuvieron en estado de ayuno sólo con suministro de agua durante 24 horas. Luego, una hora antes de la ligadura del píloro, al grupo de control se le administró por vía oral una disolución de metilcelulosa al 0,5 %, y a los otros grupos se les administró por vía oral el compuesto del ejemplo a una dosis de 10 mg/10 ml/kg en suspensión en disolución de metilcelulosa al 0,5 %.

30 Después de 5 horas desde la ligadura, se sacrificaron las ratas con anestesia con Zoletil y Xilazine, y se enucleó el contenido gástrico mediante incisión de la cavidad abdominal. Se centrifugó el contenido obtenido a 3.000 rpm durante 10 minutos para separar sólo el sobrenadante, y se recogió el jugo gástrico. Se llevó 1 ml del jugo gástrico recogido a un vaso de precipitados y se midió el pH usando un medidor de pH de electrodo. A 1 ml de jugo gástrico,

## ES 3 014 815 T3

5 se le añadieron 0,03 ml de cada una de disolución de dimetilaminoazobenceno-alcohol al 0,5% y disolución de fenoltaleína-alcohol al 1% para producir el color rojo, y luego se añadió disolución de NaOH 0,1 N, en la que se determinó el volumen hasta que apareció el tono de rosa como la acidez total, y se obtuvo la producción de ácido total multiplicando la acidez del jugo gástrico por la cantidad de jugo gástrico. Se calculó el % de actividad inhibidora del compuesto del ejemplo según la siguiente ecuación 2, y se muestran los resultados del mismo en la tabla 6 a continuación.

[Ecuación 2]

10 % de actividad inhibidora del compuesto del ejemplo = [(secreción de ácido gástrico total en el grupo de control - secreción de ácido gástrico total en el grupo tratado con el compuesto del ejemplo) / secreción de ácido gástrico total en el grupo de control] X 100

[Tabla 6]

	pH	Actividad inhibidora (%)
Grupo de control de vehículo	1,74 ± 0,30	
Ejemplo 1	8,25 ± 0,16	+++
Ejemplo 2	8,04 ± 0,16	+++
Ejemplo 3	8,08 ± 0,24	+++

90 % o más: +++, 80 % o más y menos del 90 %: ++, 70 % o más y menos del 80 %: +

[Ejemplo de prueba 5] Evaluación de la capacidad de inhibición de la secreción de ácido gástrico en ratas con perfusión de luz (LPR)

15 Se midió la eficacia inhibidora del compuesto preparado sobre la secreción de ácido gástrico estimulada por histamina en modelos de rata con perfusión de luz (LPR) empleando el método de Ghosh & Schild [Ghosh MN, *et al.*, Br J Pharmacol Chemother., 1958, 13(1), 54-61].

20 Se insertó un tubo de silicona entre el estómago y el esófago de ratas Sprague Dawley (SD) macho en estado de ayuno, y se permitió que perfundiese solución salina fisiológica a la misma tasa. Adicionalmente, se insertó el tubo de silicona entre el píloro y el duodeno para permitir que saliese el perfundido que había pasado a través del estómago. Luego, se inyectó histamina a la misma tasa a través de una bomba de jeringa para estabilizar el pH en el estómago a aproximadamente 2,5. Después de la estabilización del pH, al grupo de control se le administró sólo metilcelulosa al 0,5 % a través de la vena yugular o el duodeno, y al grupo de control de PPI se le administró omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol, o similar. A los otros grupos se les inyectó el compuesto del ejemplo por la misma vía. Se recogió el perfundido mediante alícuotas de 7,5 ml cada 15 minutos después de la administración del fármaco y se midió el pH.

[Ejemplo de prueba 6] Evaluación de la eficacia inhibidora del daño gástrico en ratas con daño gástrico inducido por indometacina.

30 Se realizó el experimento tal como sigue para evaluar la eficacia inhibidora de úlcera gástrica del compuesto del ejemplo en modelos de rata de daño gástrico inducido por indometacina, un fármaco en las clases de los AINE.

Entre las ratas Sprague Dawley macho en estado de ayuno, al grupo de control se le administró por vía oral una disolución de metilcelulosa al 0,5 % y a los otros grupos se les administró por vía oral el compuesto del ejemplo a una dosis de 10 mg/10 ml/kg en suspensión en una disolución de metilcelulosa al 0,5 %.

35 1 hora después de la administración oral del compuesto del ejemplo, se administró por vía oral indometacina, y después de 5 horas, se sacrificaron los animales de prueba y se enucleó el estómago. Después de lavar la superficie enucleada del estómago, se realizó una incisión en la curvatura mayor del estómago. Se extendió y fijó la parte del estómago sometida a la incisión. Luego, se obtuvo la proporción del área dañada gástrica mediante el área gástrica total y el área dañada en la superficie de la mucosa gástrica usando el software ImageJ (NIH, Bethesda), y se calculó el % de actividad inhibidora del compuesto del ejemplo según la siguiente ecuación 3. Se muestran los resultados del mismo en la tabla 7 a continuación.

[Ecuación 3]

40 % de actividad inhibidora del compuesto del ejemplo = [(proporción del área dañada gástrica en el grupo de control - proporción del área dañada gástrica en el grupo tratado con el compuesto del ejemplo) / (proporción del área dañada gástrica en el grupo de control)] x 100

[Tabla 7]

	Actividad inhibidora (%)
Dosis	10 mg/kg
Ejemplo 1	+++
Ejemplo 3	+++

97 % o más: +++, 90 % o más y menos de 97 %: ++, 80 % o más y menos de 90 %: +

[Ejemplo de prueba 7] Evaluación de la eficacia para el daño gástrico inducido por etanol y la enfermedad inflamatoria gastrointestinal

5 El alcohol puede provocar directamente daño y hemorragia en la capa mucosa gástrica, y fomenta indirectamente la secreción de citocinas inflamatorias, lipopolisacáridos, endotoxinas, o radicales libres a través de la infiltración de macrófagos y neutrófilos, provocando tanto úlcera gástrica como inflamación gastrointestinal. Se realizó el siguiente experimento para evaluar la eficacia inhibidora de úlcera gástrica y la eficacia antiinflamatoria gastrointestinal del compuesto del ejemplo en modelos de rata de daño gástrico inducido por alcohol y enfermedad inflamatoria gastrointestinal.

Entre las ratas Sprague Dawley macho en estado de ayuno, al grupo de control se le administró por vía oral una disolución de metilcelulosa al 0,5 % y a los otros grupos se les administró por vía oral el compuesto del ejemplo en suspensión en una disolución de metilcelulosa al 0,5 %.

1 hora después de la administración oral del compuesto del ejemplo, a los animales de prueba se les administró por vía oral etanol al 100 %, se anestesiaron 1 hora después, y se sometieron a laparotomía para extraer sangre de la vena cava posterior. Se dejó en reposo la sangre a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos para que coagulase, y luego se centrifugó para separar el suero. Después de completarse la extracción de sangre, se enucleó el estómago. Después de lavar la superficie de la parte enucleada del estómago con solución salina fisiológica, se realizó una incisión en la curvatura mayor del estómago. Se colocó la parte del estómago sometida a la incisión en un accesorio, se extendió usando pinzas y se fijó con un pasador de fijación. Luego, se analizaron el área gástrica total y el área dañada en la superficie de la mucosa gástrica usando el software ImageJ (NIH, Bethesda). Se homogeneizó y centrifugó el tejido gástrico para obtener proteína de tejido gástrico a partir del sobrenadante, y se midió la concentración de citocinas inflamatorias en el tejido gástrico. Se midió la concentración de citocinas inflamatorias en la sangre en el suero aislado mediante la técnica del ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

[Ejemplo de prueba 8] Evaluación de la eficacia para esofagitis por reflujo inducida por reflujo de ácido

Se realizó el siguiente experimento para evaluar la eficacia inhibidora del daño esofágico del compuesto del ejemplo en ratas con esofagitis por reflujo inducida por reflujo de ácido.

Entre las ratas Sprague Dawley macho en estado de ayuno, al grupo de control se le administró por vía oral una disolución de metilcelulosa al 0,5 % y a los otros grupos se les administró por vía oral el compuesto del ejemplo en suspensión en una disolución de metilcelulosa al 0,5 %.

1 hora después de la administración oral del compuesto del ejemplo, se anestesiaron los animales de prueba y se sometieron a laparotomía. Se ligaron adicionalmente el píloro del estómago y el límite entre la parte proximal del estómago y el cuerpo para permitir que el reflujo de ácido gástrico al esófago. Después de un periodo de tiempo predeterminado, se enuclearon cuidadosamente el estómago y el esófago de los animales de prueba, se recogió el contenido gástrico y se extrajo el jugo gástrico, y se midieron el pH y la cantidad de jugo gástrico. Se realizó una incisión en la parte enucleada del esófago en la dirección longitudinal y se fijó para exponer el área mucosa. Se analizó el área dañada esofágica usando el software ImageJ (NIH, Bethesda).

[Ejemplo de prueba 9] Evaluación de la eficacia en el daño duodenal inducido por mepirizol

Se realizó el experimento tal como sigue para evaluar la eficacia inhibidora de úlcera duodenal del compuesto del ejemplo en modelos de rata de daño duodenal inducido por mepirizol, un fármaco en las clases de los AINE.

Entre las ratas Sprague Dawley macho, al grupo de control se le administró por vía oral una disolución de metilcelulosa al 0,5 % y a los otros grupos se les administró por vía oral el compuesto del ejemplo en suspensión en una disolución de metilcelulosa al 0,5 %.

1 hora después de la administración oral del compuesto del ejemplo, se administró por vía oral mepirizol, y después de un periodo de tiempo predeterminado, se sacrificaron los animales de prueba y se enucleó el duodeno. Después de lavar la superficie de la parte enucleada del duodeno con solución salina fisiológica, se analizó el área dañada usando el software ImageJ (NIH, Bethesda).

## ES 3 014 815 T3

[Ejemplo de prueba 10] Medición del cambio en gastrina en sangre después de la administración del compuesto del ejemplo

Se realizó el experimento tal como sigue para observar el cambio en gastrina en la sangre después de la administración del compuesto del ejemplo según la presente divulgación.

- 5 Entre las ratas Sprague Dawley macho en estado de ayuno, al grupo de control se le administró por vía oral una disolución de metilcelulosa al 0,5 % y a los otros grupos se les administró por vía oral el compuesto del ejemplo en suspensión en una disolución de metilcelulosa al 0,5 %.

10 Se extrajeron aproximadamente 0,5 ml de sangre de la vena yugular de los animales de prueba 5 horas, 8 horas, 12 horas o 24 horas después de la administración oral del compuesto del ejemplo. Se midió la concentración de gastrina en la sangre usando la técnica de ELISA en la sangre extraída.

[Ejemplo de prueba 11] Evaluación sobre la eficacia antiinflamatoria en la inflamación del intestino delgado inducida por indometacina

- 15 Se realizó el siguiente experimento para medir el cambio inflamatorio después de la administración del compuesto del ejemplo en ratas de inflamación del intestino delgado inducida por indometacina, un fármaco en las clases de los AINE.

20 Entre los ratones C57BL/6 macho o ratas Sprague Dawley macho, al grupo de control se le administró por vía intraperitoneal disolución de metilcelulosa al 0,5 %, y a los otros grupos se les administró por vía intraperitoneal el compuesto del ejemplo en suspensión en disolución de metilcelulosa al 0,5 % diariamente durante un periodo de tiempo predeterminado. Se administró indometacina por vía oral el último día de administración del compuesto del ejemplo para inducir la inflamación del intestino delgado.

25 Después de un periodo de tiempo predeterminado, se sacrificaron los animales de prueba y se enucleó el intestino delgado. Después de lavar la superficie de la parte enucleada del intestino delgado con solución salina fisiológica, se analizó el daño al intestino delgado tal como hemorragia e inflamación, o similares, a través de análisis histológico. Se homogeneizó y centrifugó el tejido de intestino delgado enucleado, y luego se obtuvo el ARN total del tejido de intestino delgado en el sobrenadante, y se midió la cantidad de ARNm de citocinas inflamatorias en el tejido de intestino delgado.

[Ejemplo de prueba 12] Observación de tumores neuroendocrinos gastrointestinales después de la administración a largo plazo del compuesto del ejemplo

- 30 Se realizó el siguiente experimento para observar el grado de tumores neuroendocrinos gastrointestinales provocados por cambios en la secreción de gastrina después de la administración a largo plazo del compuesto del ejemplo.

35 Entre las ratas Sprague Dawley, al grupo de control se le administró por vía oral una disolución de metilcelulosa al 0,5 % y a los otros grupos se les administró por vía oral una alta dosis del compuesto del ejemplo en suspensión en disolución de metilcelulosa al 0,5 % diariamente durante 2 años. Después de un periodo de tiempo predeterminado, se sacrificaron los animales de prueba, se enuclearon y se fijaron el estómago y el duodeno. Luego, se observaron el grado de hiperplasia de las células ECL y la incidencia de tumores neuroendocrinos mediante análisis histopatológico, y se compararon con el grupo de control.

[Ejemplo de prueba 13] Prueba de distribución intragástrica

40 Después de la administración oral del compuesto del ejemplo en ratas normales, se midió la distribución intragástrica en el tiempo tal como sigue. Se disolvió el compuesto preparado en agua destilada que contenía metilcelulosa al 0,5 % hasta 0,2 mg/ml, y luego se administró por vía oral a una dosificación de 4 mg/kg. Se sacrificaron las ratas 1 hora, 6 horas, 12 horas y 24 horas después de la administración. Entonces, se exanguinó la sangre a través del corazón y se perfundió con solución salina fisiológica, se enucleó el tejido gástrico, se pesó, y se almacenó a -80 °C hasta el punto de análisis. Se añadió tampón PBS de modo que la razón de peso de tejido gástrico con respecto a tampón PBS fue de 1:4, y se extrajo el compuesto en tejido gástrico usando un homogeneizador. Se tomó el sobrenadante del extracto y se sometió a precipitación de proteínas usando acetónitrilo, y luego se midió la cantidad del compuesto del ejemplo usando CL-EM/EM.

50 Se muestra la exposición calculada en el AUC del estómago  $AUC_{\text{último, estómago}}$  en la tabla 8 a continuación. El ejemplo 1 mostró una excelente distribución intragástrica, y la concentración en el estómago superaba la  $CI_{50}$  del ensayo de inhibición de  $H^+/K^+$ -ATPasa *in vitro* en todos los puntos de tiempo.

[Tabla 8]

AUC<sub>último, estómago</sub> obtenida después de la administración única del compuesto del ejemplo 1 a una dosis de 4 mg/kg

AUC <sub>último, estómago</sub> (nmol/kg de tejido*h)	
Compuesto	Ejemplo 1
AUC <sub>último, estómago</sub>	171.252

Se confirmó a partir de los resultados anteriores que los compuestos según la presente divulgación tenían un excelente efecto de distribución intragástrica.

5 [Ejemplo de prueba 14] Prueba farmacocinética en ratas y perros Beagle

Se disolvió el compuesto del ejemplo en PBS que contenía DMSO al 5 % e hidroxipropil (HP)-beta-ciclodextrina al 20 %, y se administró por vía intravenosa a ratas a una dosis de 5 mg/kg, y se suspendió el compuesto del ejemplo en agua destilada que contenía metilcelulosa al 0,5 %, y se administró por vía oral a ratas a una dosis de 10 mg/kg. Se disolvió el compuesto del ejemplo en PBS que contenía DMSO al 5 % e hidroxipropil (HP)-beta-ciclodextrina al 20 %, y se administró por vía intravenosa a perros Beagle a una dosis de 5 mg/kg, y se suspendió el compuesto del ejemplo en agua destilada que contenía metilcelulosa al 0,5 %, y se administró por vía oral a perros Beagle a una dosis de 10 mg/kg. Se extrajeron muestras de sangre en puntos de tiempo programados después de la administración única intravenosa y oral del compuesto del ejemplo a ratas y perros Beagle normales. Se añadió acetonitrilo que contenía un material de patrón interno a la muestra de sangre extraída para la precipitación de proteínas. Se centrifugó la muestra extraída a través de precipitación de proteínas y luego se inyectó el sobrenadante en CL-EM/EM para someterse a análisis cuantitativo de la concentración en sangre del compuesto del ejemplo. Se calculó la AUC para cada vía de administración basándose en el perfil de concentración en sangre-tiempo obtenido como resultado anteriormente, y basándose en esto, se calculó la biodisponibilidad (F) tras la administración oral.

20 Se muestran los resultados del mismo en las tablas 9 y 10.

[Tabla 9]

Parámetros farmacocinéticos calculados después de la administración oral única de los compuestos del ejemplo a ratas

Parámetros PK por v.o. de rata <i>in vivo</i>			
Compuesto	Dosis oral (mg/kg)	AUC <sub>inf</sub> (ng*h/ml)	F (%)
Ejemplo 1	10	252,8	22,0
Ejemplo 3	10	275,4	27,3

[Tabla 10]

25 Parámetros farmacocinéticos calculados después de la administración única del compuesto del ejemplo a perros Beagle

Parámetros PK por v.o. de perros <i>in vivo</i>			
Compuesto	Dosis oral (mg/kg)	AUC <sub>inf</sub> (ng*h/ml)	F (%)
Ejemplo 1	10	10176,3	71,7
Ejemplo 3	10	14455,4	83,8

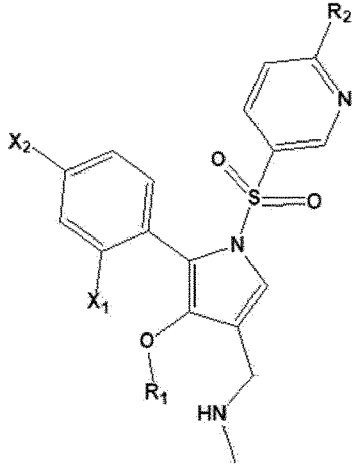
Tal como pudo observarse en las tablas 9 y 10, el compuesto según la presente divulgación tenía una biodisponibilidad (F) muy excelente tras la administración oral para presentar un efecto notablemente excelente en vista de la farmacocinética.

30 En la presente memoria descriptiva, se ha omitido la descripción detallada de contenido que puede reconocerse e inferirse suficientemente por los expertos en la técnica de la presente divulgación. Además de los ejemplos específicos descritos en la presente memoria descriptiva, pueden realizarse diversas modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la siguiente fórmula química 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 2]



5

en la fórmula química 2,

X<sub>1</sub> es F;

X<sub>2</sub> es hidrógeno o F;

R<sub>1</sub> es metilo; y

10

R<sub>2</sub> es metoxilo, etoxilo, metilo o etilo.

2. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en los que

R<sub>2</sub> es metoxilo o metilo.

3. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en los que

R<sub>1</sub> es metilo, y

15

R<sub>2</sub> es metoxilo o metilo.

4. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

X<sub>1</sub> es F;

X<sub>2</sub> es F;

20

R<sub>1</sub> es metilo; y

R<sub>2</sub> es metoxilo o metilo.

5. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que

X<sub>1</sub> es F;

25

X<sub>2</sub> es hidrógeno;

R<sub>1</sub> es metilo; y

R<sub>2</sub> es metoxilo o metilo.

6. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que

X<sub>1</sub> es F;

X<sub>2</sub> es hidrógeno o F;

R<sub>1</sub> es metilo; y

R<sub>2</sub> es metoxilo.

- 5 7. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que

X<sub>1</sub> es F;

X<sub>2</sub> es hidrógeno o F;

R<sub>1</sub> es metilo; y

10 R<sub>2</sub> es metilo.

8. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que el compuesto representado por la fórmula química 2 es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina;

15 1-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina;

1-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina; y

1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)sulfonil)-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-metilmetanamina.

- 20 9. Composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de úlceras gastrointestinales, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

25 en la que la úlcera gastrointestinal, enfermedad inflamatoria gastrointestinal o enfermedad relacionada con el ácido gástrico es una cualquiera o más seleccionadas del grupo que consiste en úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera inducida por AINE, úlcera por estrés aguda, síndrome de Zollinger-Ellison, infección por *Helicobacter pylori*, gastritis, esofagitis erosiva, esofagitis no erosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática (ERGE sintomática), dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT gástrico, hiperacidez, y hemorragia gastrointestinal alta debida a estrés invasivo.