



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 419**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01998545 .6**  
96 Fecha de presentación : **30.11.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1337525**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2003**

54 Título: **Métodos de producción de cristales.**

30 Prioridad: **01.12.2000 JP 2000-367757**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.11.2011**

73 Titular/es:  
**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**  
**1-1, Doshomachi 4-chome**  
**Chuo-ku, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es: **Hashimoto, Hideo y**  
**Urai, Tadashi**

74 Agente: **De Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 367 419 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

Métodos de producción de cristales

**Campo de la Invención**

- 5 Esta invención se refiere a métodos de producción de un compuesto de sulfóxido ópticamente activo que tiene actividad antiulcerosa, un cristal de un compuesto de sulfóxido ópticamente activo que tiene una estabilidad remarcablemente mejorada, y similares.

**Técnica anterior**

- 10 Como método de producción de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol [en ocasiones denominado en lo sucesivo (R)-lansoprazol] o (S)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol [en ocasiones denominado en lo sucesivo (S)-lansoprazol] que tienen actividad antiulcerosa, por ejemplo, el documento JP-A-11-508590 (documento WO 97/02261) describe un método para purifica ópticamente un producto de compuesto ajustado de manera que contiene un enantiómero enriquecido y un método de cristalización para retirar el disolvente, que comprende tratar un compuesto que contiene bien enantiómero-(+) o bien enantiómero-(-) en mayor cantidad, concretamente, un compuesto enriquecido en un enantiómero, con un disolvente, que precipita de forma selectiva un compuesto racémico a partir del disolvente que utiliza la cristalinidad del racemato, filtrar el compuesto racémico precipitado y retirar el disolvente para dar lugar a un enantiómero sencillo del compuesto que tiene una mayor pureza óptica, que corresponde a lansoprazol y similares.

- 15 El documento de JP-A-10-504290 (documento WO 96/02535) describe un método de producción de un compuesto de sulfóxido ópticamente activo, que comprende someter un compuesto tio a una reacción de oxidación y a cristalización (Ejemplo 11) de omeprazol, que comprende concentrar una solución de acetonitrilo y similares.

20 Actualmente, lansoprazol se encuentra en el mercado en todo el mundo como producto farmacéutico que presenta una actividad antiulcerosa superior. El cristal de lansoprazol es un racemato y es superior en cuanto a conservación de la estabilidad.

- 25 El cristal de (R)-lansoprazol y (S)-lansoprazol ópticamente activos obtenido de acuerdo con el método convencional anteriormente mencionado no necesariamente satisface la conservación de estabilidad, con la posibilidad innegable de menor pureza, mayores cantidades de materiales análogos, coloreado y similares durante la conservación.

Por tanto, existe la necesidad de un método de producción del cristal de (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol que de manera suficiente sea superior en cuanto a conservación de la estabilidad.

**Divulgación de la técnica anterior**

- 30 Como resultado de varios estudios de los métodos de producción de cristales de (R)-lansoprazol y (S)-lansoprazol, los presentes inventores han descubierto de manera inesperada por primer vez que el tiempo de cristalización de (R)-lansoprazol y (S)-lansoprazol en condiciones específicas produce un cristal extremadamente estable y este método es suficientemente satisfactorio a escala industrial, y completa la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente:

- 35 [1] un método para producir un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o (S)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, que comprende cristalizar a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 35 °C a partir de una disolución de acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> que contiene R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o (S)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol a una concentración de aproximadamente 0,1 g/ml a aproximadamente 0,5 g/ml;

- 40 [2] un método del anteriormente mencionado [1], en el que se añade gota a gota un hidrocarburo C<sub>5-8</sub> en una cantidad de no más que 7 veces la cantidad de la disolución de acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> a la disolución de acetato de alquilo C<sub>1-4</sub>, a la misma temperatura;

- 45 [3] el método de los anteriormente mencionados [1] ó [2], en el que la temperatura de cristalización es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C;

[4] el método del anteriormente mencionado [1] ó [2] en el que la cristalización se lleva a cabo durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas;

[5] el método del anteriormente mencionado [1] ó [2], en el que el acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> es acetato de etilo o acetato de propilo;

- 50 [6] el método del anteriormente mencionado [2], en el que el hidrocarburo C<sub>5-8</sub> se añade en una cantidad de no más que 5 veces la cantidad de la disolución de acetato de alquilo C<sub>1-4</sub>;

[7] el método del anteriormente mencionado [2], en el que el hidrocarburo C<sub>5-8</sub> es heptano o hexano;

[8] el método del anteriormente mencionado [2], en el que el hidrocarburo C<sup>5-8</sup> se añade gota a gota durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 4 horas.

### **Breve descripción de los dibujos**

5 La Fig. 1 muestra el aspecto de un cristal (Ejemplo 1) que tiene una temperatura de comienzo de fusión de aproximadamente 134 °C y un cristal (Ejemplo de Referencia 6) que tiene una temperatura de comienzo de fusión de aproximadamente 130 °C, antes del ensayo de estabilidad (inicial) y después del ensayo de estabilidad a 40 °C durante 2 semanas, a 50 °C durante 2 semanas y a 60 °C durante 2 semanas.

### **Descripción detallada de la invención**

10 El (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol usado como material de partida en el método de producción del cristal de la presente invención se puede producir de acuerdo con un método conocido de por sí, tal como el método descrito en el documento JP-A-10-504290 (documento WO 96/02535) o un método análogo al citado, o el método descrito en el siguiente método de producción 1 ó 2.

#### (1) Método de producción 1

15 Se hace reaccionar 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol y una cantidad en exceso (aproximadamente 1,5-10 equivalentes molares) de un oxidante (por ejemplo, peróxido tal como agua oxigenada, hidroperóxido de terc-butilo, hidroperóxido de cumeno, etc) en presencia de un catalizador para inducción asimétrica (por ejemplo, diol ópticamente activo, complejo de alcóxido de titanio (IV) y agua, etc.), un disolvente orgánico (por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, etc.; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, etc.; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter butílico y metílico, dioxano, tetrahidrofurano etc.; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo etc.; cetonas tales como acetona, metil isobutil cetona etc.; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloruro de etileno, tetracloruro de carbono etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida etc.; sulfóxido tales como dimetilsulfóxido etc.; ácido acético y similares] y una base [tal como una base inorgánica (por ejemplo, carbonatos de metal alcalino (carbonato de potasio, carbonato de sodio, etc.) hidróxidos de metal alcalino (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), hidruros de metal alcalino (hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.); una base orgánica tal como alcóxidos de metal alcalino (metóxido de sodio, etóxido de sodio, etc.) carboxilatos de metal alcalino (acetato de sodio, etc.), aminas (piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, triocetilamina, disopropiletilamina, dimetilfenilamina, etc.), piridinas (piridina, dimetilaminopiridina, etc.) y similares; un aminoácido básico (por ejemplo, arginina, lisina, ornitina, etc.) y similares], a aproximadamente -20 °C hasta 20 °C durante aproximadamente 0,1 a 50 horas.

Se puede aislar el compuesto obtenido por medio de un método de separación y purificación conocido de por sí, tal como concentración, extracción con disolvente, cristalización, redisolución, cromatografía o sus combinaciones.

#### (2) Método de producción 2

35 Se somete 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol a resolución óptica para dar un isómero.

El método de resolución óptica incluye un método conocido de por sí, por ejemplo, un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereoisómero y similares.

40 El "método de recristalización fraccionada" incluye un método en el que se forma un sal entre un racemato y un compuesto ópticamente activo [por ejemplo, ácido maleico(+), ácido maleico(-), ácido tartárico(+), ácido tartárico(-), 1-fenetilamina(+), 1-fenetilamina(-), cinchonina, cinchonidina(-), brucina, etc.], separándose dicha sal por medio de recristalización fraccionada etc., para dar lugar a un isómero óptico libre.

45 El "método de la columna quiral" incluye un método en el que se aplica un racemato o una de sus sales a una columna para la separación del isómero óptico (columna quiral). En el caso de cromatografía líquida, por ejemplo, los isómeros quirales se separan por medio de adición de un racemato a una columna quiral tal como de las series ENANTIO-OVM (producida por Tosoh Corporation) o CHIRAL (producida por Daicel Corporation), y desarrollar el racemato en agua, un tampón (por ejemplo tampón de fosfato), un disolvente orgánico (por ejemplo, hexano, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, trietilamina, etc.) o una de sus mezclas de disolvente. En el caso de cromatografía de gases, por ejemplo, se usa una columna quiral, tal como CP-Chirasil-Dex CB (producida por GL Science) para separar isómeros ópticos.

50 El "método de diastereoisómero" incluye un método en el que se hacen reaccionar un racemato y un reactivo ópticamente activo (preferentemente, se hace reaccionar un reactivo ópticamente activo con la posición 1 del grupo bencimidazol) para dar lugar a una mezcla de diastereoisómeros, que posteriormente se somete a métodos de separación ordinarios (por ejemplo, recristalización fraccionada, cromatografía, etc.) para obtener cualquier diastereoisómero, que se somete a reacción química (por ejemplo, hidrólisis ácida, hidrólisis básica, hidrogenolisis, etc.) para cortar el resto de reactivo ópticamente activo, obteniéndose de este modo el isómero óptico deseado.

Dicho "reactivo ópticamente activo" incluye, por ejemplo, ácidos orgánicos ópticamente tales como MTPA [ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilacético] y ácido metoxiacético(-); y haluros de alcoximetil ópticamente activo tales como (1R-endo)-2-(clorometoxi)-1,3,3-trimetilbicyclo[2,2,1]heptano y similares.

5 El anteriormente mencionado 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol se puede producir de acuerdo con el método descrito en los documentos JP-A-61-50978, USP 4.628.098, JP-A-10-195068, WO 98/21201 y similares o un método análogo a los citados.

Se produce 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol por medio del método descrito en los documentos JP-A-61-50978, USP 4.628.098 etc o un método análogo a los citados.

10 El (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol producidos por medio del método anteriormente mencionado puede ser un sólido (cristal, amorfo) o una sustancia oleosa y puede que no se aisle o purifique.

El cristal de (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol puede o no ser un hidrato.

El "hidrato" incluye de hidrato 0,5 a hidrato 5,0. Entre otros, se prefieren hidrato 0,5, hidrato 1,0, hidrato 1,5, hidrato 2,0 e hidrato 2,5. Se prefiere más hidrato 0,5, hidrato 1,0 e hidrato 1,5.

15 Cuando el (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol se obtiene de acuerdo el método anteriormente mencionado como, por ejemplo, un cristal (en lo sucesivo en ocasiones denominado cristal (I)) y posteriormente se somete al método de producción de cristal de la presente invención, el método de cristalización del cristal (I) incluye métodos conocidos de por sí, por ejemplo, cristalización a partir de una disolución, cristalización a partir de vapor y cristalización a partir de una forma fundida.

20 El método de "cristalización a partir de una disolución" incluye, por ejemplo, un método de concentración, un método de enfriamiento lento, un método de reacción (método de difusión, método de electrólisis), un método de crecimiento hidrotérmico, un método de agente de fusión y similar. Los disolventes a usar incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, etc.), hidrocarburos saturados (por ejemplo, hexano, heptano, ciclohexano, etc.) éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, etc.), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido, etc.), amidas ácidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.), agua y similares. Estos disolventes se pueden usar de manera individual o en forma de mezcla de dos o más tipos en las proporciones apropiadas (por ejemplo, 1:1 a 1:100).

30 El método de "cristalización a partir de vapor" incluye, por ejemplo, un método de gasificación (método del tubo sellado, método de corriente de gas), un método de reacción en fase gas, un método de transporte químico, y similares.

35 El método de "cristalización a partir de una forma fundida" incluye, por ejemplo, un método de congelación normal (método de reblandecimiento, método de gradiente de temperatura, método de Bridgman), un método de fusión por zonas (método de igualado por zonas, método por zonas de flotación), un método de crecimiento especial (método VLS, método de epitaxis en fase líquida) y similares.

Ejemplos de cristal de (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol a usar como material de partida en el método de producción de cristal de la presente invención incluyen lo siguiente:

40 (1) un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tiene picos característicos en los espaciados interplanaraes (d) de 5,88, 4,70, 4,35, 3,66 y 3,48 angstroms en la difracción de rayos-X en forma de polvo del cristal húmedo;

(2) un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tiene picos característicos en los espaciados interplanaraes (d) de 8,33, 6,63 y 4,82 angstroms en la difracción de rayos-X en forma de polvo del cristal húmedo;

(3) una mezcla de los cristales de los anteriormente mencionados (1) y (2); y

45 (4) un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tiene picos característicos en los espaciados interplanaraes (d) de 11,68, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 y 3,11 angstroms.

50 El exceso enantiomérico de (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol a aplicar al método de producción del cristal de la presente invención es, por ejemplo, no menor que aproximadamente 80 % ee, preferentemente no menor que 90 % ee.

Más preferentemente, el (R)-lansoprazol no contiene (S)-lansoprazol considerablemente. Por "no contiene considerablemente" se entiende que el (R)-lansoprazol contiene (S)-lansoprazol en 0-3 %, preferentemente en 0-1 %. Más preferentemente, (S)-lansoprazol no contiene (R)-lansoprazol considerablemente. Por "no contiene

considerablemente” se entiende en el presente documento que (S)-lansoprazol contiene (R)-lansoprazol en 0-3 %, preferentemente en 0-1 %.

Es preferible que el (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol obtenido por medio del método de producción anteriormente mencionado se someta a la etapa mencionada a continuación para mejorar la pureza óptica.

- 5 Para un mayor pureza óptica del (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol obtenido por medio del método de producción anteriormente mencionado, por ejemplo, se emplea el método descrito en el documento JP-A-11-508590 (documento WO 97/02261) o un método análogo al mismo, o el siguiente método [1] o [2].

10 [1] Se cristaliza de forma selectiva un cristal de (R)-lansoprazol a partir de una disolución que contiene (R)-lansoprazol en cantidad mayor que (S)-lansoprazol y se separa el cristal precipitado para dar un cristal de (R)-lansoprazol considerablemente libre de (S)-lansoprazol.

[2] Se cristaliza de forma selectiva un cristal de (S)-lansoprazol a partir de una disolución que contiene (S)-lansoprazol en cantidad mayor que (R)-lansoprazol y se separa el cristal precipitado para dar un cristal de (S)-lansoprazol considerablemente libre de (R)-lansoprazol.

15 También es posible separar el cristal precipitado anterior del anteriormente [1] o [2] y someter el cristal a recristalización una vez o más.

Los métodos de “cristalización selectiva” incluyen, por ejemplo, un método de agitación de una disolución, un método de adición de un cristal madre a una disolución, un método de modificar la temperatura de la disolución, un método de modificar la composición del disolvente de la disolución, un método para disminuir la cantidad de líquido de la disolución, un método que consiste en dos o más de estos métodos en combinación y similares.

20 El “método de agitar la disolución” incluye, por ejemplo, agitar una disolución que contiene uno de (R)-lansoprazol y (S)-lansoprazol en mayor cantidad que el otro de aproximadamente -80 °C a 120 °C, preferentemente de aproximadamente -20 °C a 60 °C, durante aproximadamente 0,1 a 100 horas, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 10 horas.

25 El “método de adición de un cristal madre a una disolución” incluye, por ejemplo, añadir (1) un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 5,88, 4,70, 4,35 y 3,48 angstroms; (2) un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tienen picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 angstroms; (3) una mezcla de los cristales anteriormente mencionados (1) y (2) o (4) en una disolución, un sólido que transforme los anteriormente mencionados (1) – (3) (por ejemplo, un cristal que muestre un patrón de análisis de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 11,68, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 y 3,11 angstroms; un cristal que muestre un patrón de análisis de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,86, 8,01, 6,58, 5,91, 5,63, 5,02 y 4,48 angstroms; un cristal que muestre un patrón de análisis de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,37, 4,07, 5,65, 5,59, 5,21, 4,81 y 4,21 angstroms; un cristal que muestre un patrón de análisis de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 11,68, 6,78, 5,85, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,90, 3,69, 3,41 y 3,11 angstroms, etc.) a una disolución que contiene uno de (R)-lansoprazol y (S)-lansoprazol en una cantidad mayor uno que otro en forma de cristal madre.

40 El “método de modificar la temperatura de disolución” incluye, por ejemplo, modificar la temperatura de una disolución que contiene uno de (R)-lansoprazol y (S)-lansoprazol en cantidad mayor uno que otro, preferentemente por medio de refrigeración (por ejemplo, rebajar la temperatura del líquido en 5-100 °C).

45 El “método de modificar la composición del disolvente de disolución” incluye, por ejemplo, añadir agua, un disolvente orgánico poco polar (por ejemplo, ésteres, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados o mezclas de dos o más de estos, etc) o una mezcla de dos o más de estos a una disolución que contiene uno de (R)-lansoprazol y (S)-lansoprazol en cantidad mayor uno que otro.

El “método de disminuir la cantidad de líquido de la disolución” incluye, por ejemplo, destilar o evaporar el disolvente de una disolución que contiene uno de (R)-lansoprazol y (S)-lansoprazol en cantidad mayor uno que otro y similares.

De estos, se prefieren:

- (i) un método de agitar una disolución,
- 50 (ii) un método que comprende un método de agitar una disolución y un método de añadir un cristal madre a una disolución,
- (iii) un método que comprende un método de agitar una disolución y un método de modificar la temperatura de una disolución,

- (iv) un método que comprende agitar una disolución y un método de modificar la composición de disolvente de una disolución,
- (v) un método que comprende un método de agitar una disolución y un método de disminuir la cantidad de líquido de una disolución,
- 5 (vi) un método que comprende un método de agitar una disolución, un método de modificar la temperatura de una disolución y un método de añadir un cristal madre a una disolución,
- (vii) un método que comprende un método de agitar una disolución, un método de modificar la composición de disolvente de una disolución y un método de añadir un cristal madre a una disolución,
- 10 (viii) un método que comprende un método de agitar una disolución, un método de disminuir la cantidad de líquido de una disolución y un método de añadir un cristal madre a una disolución,
- (ix) un método que comprende un método de agitar una disolución, un método de modificar la temperatura de una disolución y un método de modificar la composición de disolvente de una disolución,
- 15 (x) un método que comprende un método de agitar una disolución, un método de modificar la temperatura de una disolución, un método de modificar la composición de disolvente de una disolución y un método de añadir un cristal madre a una disolución,
- (xi) un método que comprende un método de agitar una disolución, un método de modificar la temperatura de una disolución y un método de disminuir la cantidad de líquido de una disolución, y
- 20 (xii) un método que comprende un método de agitar una disolución, un método de modificar la temperatura de una disolución, un método de disminuir la cantidad de líquido de una disolución y un método de añadir un cristal madre a una disolución.
- Se puede separar el cristal precipitado, por ejemplo, mediante filtración, centrifugación y similar.
- El cristal obtenido de este modo se puede usar tal y como está, o se puede secar si resulta necesario, o se puede someter a una etapa de recristalización, si fuese necesario.
- 25 El "secado" incluye, por ejemplo, un secado a vacío, secado mediante flujo, secado por calentamiento, secado al aire y similares.
- 30 Cuando, por ejemplo, se usa (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol obtenido por medio de síntesis asimétrica, se aplica al método del anteriormente mencionado [1] o [2], o si fuese necesario, recristalización una o más veces para reducir la cantidad de materiales análogos (por ejemplo, 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol y/o 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfonil]-1H-bencimidazol, etc.) en los cristales precipitados.
- Para ser específicos, el cristal obtenido o su cristal seco se disuelve en un disolvente (por ejemplo, agua, ésteres, cetonas, fenoles, alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos, nitrilos, hidrocarburos halogenados, piridinas o una mezcla de dos o más de estos), y se aplica a una etapa de deshidratación si fuese necesario y se cristaliza.
- 35 La "deshidratación" se lleva a cabo por medio de cualquier método de deshidratación convencional, tal como un método de concentración, un método que usa un agente deshidratante [por ejemplo, sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, tamiz molecular (nombre comercial)] y similares.
- Ejemplos de método de "cristalización" incluyen el método de cristalización anteriormente mencionado.
- El cristal obtenido tras la recristalización anteriormente mencionada se ejemplifica por medio de:
- 40 (1) un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 5,68, 4,70, 4,35, 3,66 y 3,48 angstroms en una difracción de rayos-X en forma de polvo de un cristal húmedo.
- 45 (2) un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 angstroms en una difracción de rayos-X en forma de polvo de un cristal húmedo,
- (3) Una mezcla de los cristales de los anteriormente mencionados (1) y (2), y
- (4) un cristal que muestre un patrón de análisis de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 11,67, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 y 3,11 angstroms.
- 50 La cantidad de materiales análogos en el cristal es menor que 1 % en peso, preferentemente menor que 0,4 % en peso.

Se puede separar el cristal precipitado en la etapa de recristalización por medio de, por ejemplo, filtración, centrifugación y similares.

Se puede usar el cristal obtenido de este modo como tal, o se puede secar, si fuese necesario, o se puede someter a una segunda etapa de recristalización, si fuese necesario.

5 El "secado" se lleva a cabo por medio de un método similar al "secado" anteriormente mencionado.

Para ser específicos, el cristal obtenido se disuelve en un disolvente (por ejemplo, agua, ésteres, cetonas, fenoles, alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos, nitrilos, hidrocarburos halogenados, piridinas o una mezcla de dos o más de estos, etc.), se aplica a una etapa de deshidratación si fuese necesario, se cristaliza, se separa y se seca.

10 La "deshidratación" se lleva a cabo por medio de un método tal como el "método de deshidratación" anteriormente mencionado.

Ejemplos de método de "cristalización" incluyen el método de cristalización anteriormente mencionado.

15 El cristal obtenido en la segunda etapa de recristalización anteriormente mencionada se ejemplifica por medio de un cristal de (R)- o (S)-lansoprazol, que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 11,68, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 y 3,11 angstroms.

El cristal obtenido en la segunda etapa de recristalización se puede separar, por ejemplo, por medio de filtración, centrifugación y similares.

20 El cristal separado se puede secar, por ejemplo, mediante secado a vacío, secado a través de flujo, secado por calentamiento, secado al aire y similares.

Los "ésteres" incluyen, por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, formiato de etilo y similares.

Las "cetonas" incluyen, por ejemplo, acetona, etil metil cetona, isopropil metil cetona, butil metil cetona, isobutil metil cetona y similares.

25 Los "fenoles" incluyen, por ejemplo, anisol y similares.

Los "alcoholes" incluye, por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, pentanol, 3-metil-1-butanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol y similares.

Los "éteres" incluyen, por ejemplo, t-butil metil éter, dietil éter, 1,1-dietoxipropano, 1,1-dimetoxipropano, 2,2-dimetoxipropano, isopropil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano y similares.

30 Los "hidrocarburos aromáticos" incluyen, por ejemplo, clorobenceno, tolueno, xileno, cumeno y similares.

Las "amidas" incluyen, por ejemplo, formamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y similares.

Los "sulfóxidos" incluyen, por ejemplo, dimetilsulfóxido y similares.

Los "hidrocarburos" incluyen, por ejemplo, propano, hexano, pentano, octano, isooctano y similares.

35 Los "nitrilos" incluyen, por ejemplo, acetonitrilo y similares.

Los "hidrocarburos halogenados" incluyen, por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tricloroetano y similares.

Las "piridinas" incluyen, por ejemplo, piridina y similares.

40 Los cristales obtenidos por medio de cristalización por medio del método anteriormente mencionado y su cristal seco no contienen considerablemente los otros enantiómeros.

El (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol obtenido por medio de los distintos métodos anteriormente mencionados se aplica al método de producción del cristal de la presente invención.

El método de producción de cristal de la presente invención se describe con detalle a continuación.

45 (1) etapa de cristalización a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 35 °C de una disolución de acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> que contiene (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol a una concentración de aproximadamente 0,1 g/ml a aproximadamente 0,5 g/mol.

En primer lugar, se hace presente (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol en acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> a una concentración de aproximadamente 0,1 g/ml a aproximadamente 0,5 g/ml (preferentemente de aproximadamente 0,1 g/ml a

aproximadamente 0,35 g/mol, más preferentemente de aproximadamente 0,2 g/ml a aproximadamente 0,3 g/ml, particularmente preferentemente de aproximadamente 0,25 g/ml a aproximadamente 0,28 g/ml).

- 5 Por ejemplo, se añade un exceso de acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> a (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol, y se calienta la mezcla si fuese necesario de aproximadamente 30 °C a 60 °C para disolverla y se concentra a presión reducida para conseguir una concentración dada (de aproximadamente 0,1 g/ml a aproximadamente 0,5 g/ml).

Según se usa en el presente documento, se mide la concentración de acuerdo con un método de comparación de área con una disolución producto estándar que usa cromatografía de líquido de alta eficacia. El método de medición se explica con detalle a continuación.

Condiciones de medición

- 10 Columna: Shiseido CAPCELL PAK C18 SG120 5 µm 4,6x250 mm

Temp. Columna: 25 °C

Fase móvil: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN:Et<sub>3</sub>N=50:50:1 (ajustada a pH 7,0 con ácido fosfórico)

Caudal: 1,0 ml/min

Volumen de inyección: 10 µl

- 15 Longitud de onda: 285 nm

Preparación de muestra

Disolución estándar: se pesa de manera precisa el producto estándar (aproximadamente 75 mg) y se añade la fase móvil para preparar la cantidad de 100 ml.

- 20 Disolución de muestra: se añade la fase móvil a una disolución de acetato de etilo (1 ml) para preparar la cantidad de 100 ml.

Método de medición de la concentración

- 25 Se someten a ensayo la disolución estándar (10 µl) y disolución de muestra (10 µl) por medio de cromatografía líquida en las condiciones de HPLC anteriormente mencionadas y se miden el área de pico A<sub>S</sub> de (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol en la disolución estándar, y el área de pico A<sub>T</sub> de (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol en la disolución de muestra por medio de integración automática, basado en que la concentración de (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol se calcula a partir de la fórmula siguiente:

$$(A_T/A_S) \times (W_s/1000)$$

W<sub>s</sub>: cantidad de muestra de producto estándar (mg)

- 30 Se puede hacer que la concentración caiga dentro del intervalo óptimo para el disolvente escogido, en el que se prefiere el estado de saturación o per-saturación de (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol.

El acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> incluye acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y similares, de los cuales preferentemente se usa acetato de etilo y acetato de propilo.

- 35 La cristalización se lleva a cabo dejando reposar o agitando una disolución de acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> que contiene (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol anteriormente mencionado de acuerdo con un método conocido de por sí a una temperatura de cristalización de aproximadamente 0°C a aproximadamente 35 °C.

El límite inferior de la temperatura de cristalización es preferentemente de aproximadamente 10 °C, más preferentemente de aproximadamente 15 °C, y del modo más preferido de aproximadamente 20 °C. El límite superior de la temperatura de cristalización es preferentemente de aproximadamente 30 °C. En particular, la temperatura de cristalización es preferentemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

- 40 El tiempo de cristalización es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 10 horas, preferentemente de 30 minutos a aproximadamente 4 horas, en particular preferentemente de aproximadamente de 1 hora a aproximadamente 2 horas.

En esta etapa, se puede añadir un cristal madre a la disolución. Ejemplos de cristal madre incluyen uno que se puede añadir a la disolución antes o durante la adición gota a gota del hidrocarburo C<sub>5-8</sub> mencionado a continuación.

- 45 Esta etapa se lleva a cabo en una atmósfera o bajo una atmósfera de gas inerte, o en una corriente de gas inerte. Como "gas inerte", se puede emplear uno que se puede usar para adición gota a gota de hidrocarburo C<sub>5-8</sub> mencionado a continuación.

El cristal obtenido por medio de esta etapa se puede separar por medio de un método tal como filtración, centrifugación y similar.



- El cristal separado se puede lavar, si fuese necesario, con una mezcla de (1:0 – 1:10) de acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> – hidrocarburo C<sub>5-8</sub> y similares. El acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> de la presente memoria se ejemplifica por medio de los mencionados anteriormente, y el hidrocarburo C<sub>5-8</sub> se ejemplifica por medio de los mencionados a continuación. Se puede secar el cristal separado, por ejemplo, por medio de secado a vacío, secado a través de flujo, secado por calentamiento, secado al aire y similares.
- El cristal obtenido por medio de esta etapa es superior en cuanto a estabilidad de conservación y se puede usar como producto farmacéutico mencionado a continuación. Por medio de la siguiente etapa (2), se puede obtener el cristal objetivo con estabilidad de conservación superior con un elevado rendimiento.
- (2) Etapa de adición gota a gota del hidrocarburo C<sub>5-8</sub> en una cantidad de no más que 7 veces la cantidad de la disolución de acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> a la misma temperatura tras la etapa (1).
- Por medio de la aplicación de esta etapa al cristal obtenido por medio de la etapa (1) anteriormente mencionada tras la separación o sin la separación, se puede obtener el cristal en grandes cantidades.
- Preferentemente, la etapa se aplica tras la precipitación del cristal en la etapa (1) anteriormente mencionada. Se aplica preferentemente tras precipitación de un cristal en al menos aproximadamente 20 % en peso, más preferentemente aproximadamente de 30 % en peso a 90 % en peso, en particular preferentemente de aproximadamente 50 % en peso a aproximadamente 90 % en peso, de (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol añadido como material de partida.
- La temperatura de cristalización en esta etapa es la misma que en la etapa (1).
- Ejemplos de hidrocarburo C<sub>5-8</sub> incluyen un hidrocarburo C<sub>5-8</sub> de cadena lineal o ramificada, tal como pentano, isopentano, neopentano, hexano, isohexano, 3-metilpentano, neohexano, 2,3-dimetilbutano, heptano, 2-metilhexano, 3-metilhexano, 3-etilpentano, 2,2-dimetilpentano, 2,3-dimetilpentano, 2,4-dimetilpentano, 3,3-dimetilpentano, 2,2,3-trimetilbutano, octano, isooctano y similares, e hidrocarburo aromático C<sub>7-8</sub> tal como tolueno, xileno y similares. Preferentemente, se usan heptano y un hidrocarburo alifático C<sub>5-8</sub> de cadena lineal tal como hexano y similares.
- La cantidad de adición gota a gota de hidrocarburo C<sub>5-8</sub> no es más que 7 veces, preferentemente no más que 5 veces, más preferentemente de 1 a 3 veces, la cantidad de disolución de acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> que contiene (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol en la etapa (1).
- La adición gota a gota incluye la adición gota a gota secuencial de casi la misma cantidad durante, por ejemplo, aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 4 horas (preferentemente de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas) mientras la disolución se encuentra en reposo o en agitación.
- Preferentemente, la temperatura durante la adición gota a gota se ajusta a la temperatura de cristalización anteriormente mencionada.
- En esta etapa, se puede añadir un cristal madre a la disolución antes o durante la adición gota a gota del hidrocarburo C<sub>5-8</sub>.
- El cristal madre incluye, por ejemplo,
- (1) un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 5,88, 4,70, 4,35, 3,66 y 3,48 angstroms.
  - (2) un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 angstroms.
  - (3) un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 11,68, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 y 3,11 angstroms.
  - (4) un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,86, 8,01, 6,58, 5,91, 5,63, 5,02 y 4,48 angstroms.
  - (5) un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,37, 4,07, 5,65, 5,59, 5,21, 4,81 y 4,21 angstroms.
  - (6) un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 11,68, 6,78, 5,85, 5,73, 4,43, 4,09, 4,09, 3,94, 3,90, 3,69, 3,41 y 3,11 angstroms.
  - (7) Una mezcla de dos o más cristales de los anteriormente mencionados (1) – (6) y
  - (8) Un sólido que se transforma en el anteriormente mencionado (1) – (6) en disolución.
- Tras la adición gota a gota, la mezcla se puede dejar reposar o se puede agitar según demanda durante

aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas.

Esta etapa se aplica en una atmósfera o bajo una atmósfera de gas inerte, o en una corriente de gas inerte. El “gas inerte” incluye, por ejemplo, nitrógeno, helio, neón, argón y similares.

El cristal obtenido por medio de esta etapa se puede separar por medio de filtración, centrifugación y similares.

- 5 El cristal separado se puede lavar, si fuese necesario, con una mezcla de acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> - hidrocarburo C<sub>5-8</sub> (1:0 – 1:10) y similares. Según se usa en el presente documento, el acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> y el hidrocarburo C<sub>5-8</sub> se ejemplifican por los mencionados anteriormente. El cristal separado se puede secar por medio de, por ejemplo, secado a vacío, secado a través de flujo, secado por calentamiento, secado al aire y similares.

- 10 De manera general, se puede analizar el cristal obtenido por medio de análisis de difracción de rayos-X. Se puede determinar la orientación del cristal por medio de un método mecánico, método óptico y similares.

- 15 El cristal obtenido por medio del método de producción anteriormente mencionado (etapa (1) sola, o etapa (2) tras la etapa (1)) presenta la siguiente temperatura de comienzo de fusión por medio de medición DSC (tasa de aumento de temperatura de 0,5 °C/min). Según se usa en el presente documento, la “temperatura de comienzo de fusión” se refiere a la temperatura a la que los cristales comienzan a fundirse cuando se calientan, por ejemplo, las condiciones de medición de DSC anteriormente mencionadas. El cristal presenta una temperatura de comienzo de fusión no menor que aproximadamente 131 °C, preferentemente de aproximadamente 131 °C a aproximadamente 137 °C, más preferentemente de aproximadamente 132 °C a aproximadamente 135 °C, y del modo más preferido de aproximadamente 133 °C a aproximadamente 135 °C, en particular preferentemente de aproximadamente 135 °C. Por ejemplo, la temperatura de comienzo de fusión del cristal obtenido en la etapa anteriormente mencionada (1) puede ser de aproximadamente 135 °C. Además, la temperatura de comienzo de fusión del cristal obtenido por medio de la etapa (2) tras aplicar la etapa anteriormente mencionada (1) puede ser de aproximadamente 132 °C a aproximadamente 135 °C.

- 25 La temperatura de comienzo de fusión del cristal obtenido por medio del método convencional es menor que aproximadamente 131 °C. Por ejemplo, la temperatura de comienzo de fusión del cristal obtenido por medio del método de referencia del Ejemplo de Referencia 3 mencionado anteriormente fue de aproximadamente 125 °C a aproximadamente 130 °C.

- 30 El cristal que tiene una temperatura de comienzo de fusión no menor que aproximadamente 131 °C, que se obtiene por medio del método de producción de la presente invención, presenta una estabilidad de conservación extremadamente superior en comparación con el cristal que tienen una temperatura de comienzo de fusión menor que aproximadamente 131 °C, que se obtiene por medio de un método de la técnica anterior. En el ensayo de estabilidad (una proporción residual mensual de 40 °C – una proporción residual mensual de 60 °C) a mencionar a continuación, por ejemplo, el cristal obtenido por medio del método de producción de la presente invención mostró una proporción residual de no menos que 99 %, pero la proporción del cristal obtenido por medio del método convencional fue menor que 94 %. Además, el cristal obtenido por medio del método convencional mostró un coloreado apreciable durante la conservación.

- 35 El cristal que presenta una temperatura de comienzo de fusión no menor que aproximadamente 131 °C, que se obtiene mediante el método de producción de la presente invención, tiene dicha estabilidad de conservación superior y se puede usar de manera ventajosa como producto farmacéutico, en comparación con el cristal que tiene una temperatura de comienzo de fusión no menor que aproximadamente 131 °C, que se obtiene por medio del método de la técnica anterior.

- 40 El cristal de (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol obtenido por medio del método de producción de cristal de la presente invención resulta útil como producto farmacéutico ya que muestra excelente actividad antiulcerosa, acción inhibitoria de la secreción ácida gástrica, acción protectora de la mucosa, acción anti-*Helicobacter pylori*, etc., y porque presenta baja toxicidad. Cristal seco de (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol es más estable que el cristal precipitado (cristal húmedo) de (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol, y cuando se usa como producto farmacéutico, se usa preferentemente un cristal seco de (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol.

- 45 El cristal o cristal seco obtenido por medio del método de la presente invención es útil para mamíferos (por ejemplo, humanos, monos, ovejas, bovinos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, etc.) para el tratamiento y prevención de úlceras digestivas (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera estomacal, síndrome de Zollinger-Ellison, etc.), gastritis, esofagitis con reflujo, NUD (dispepsia no ulcerosa), cáncer gástrico (incluido el cáncer gástrico provocado por la producción de interleucina-1β debido al polimorfismo genético de interleucina-1) y linfoma MALT gástrico; erradicación de *Helicobacter pylori*; supresión de hemorragia gastrointestinal debido a úlcera digestiva, úlcera de esfuerzo aguda y gastritis hemorrágica; supresión de hemorragia gastrointestinal superior debida a esfuerzo invasivo (esfuerzo procedente de cirugía principal que precisa cuidados intensivos tras cirugía, y de enfermedades cerebro vasculares, traumatismo craneal, lesiones múltiples en órganos y quemaduras grandes que precisan tratamientos intensivos); tratamiento y prevención de la úlcera provocada por un agente anti-inflamatorio no esteroide; tratamiento y prevención de la hiperacididad y úlcera debidas a estrés posoperatorio; administración pre-

anestésica y similares. Para la erradicación de *Helicobacter pylori*, se usan preferentemente el cristal o el cristal seco obtenido por medio del método de la presente invención, las penicilinas antibióticas (por ejemplo, amoxicilina, etc.) y eritromicinas antibióticas (por ejemplo, claritromicina, etc.).

5 Para los diferentes usos farmacéuticos anteriormente mencionados, se usa preferentemente el cristal de (R)-lansoprazol.

Mientras que la presente invención se explica con detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, la citada presente invención no se encuentra limitada por estos Ejemplos.

Se midió la difracción de rayos-X en forma de polvo usando un difractorómetro de rayos-X RINT Ultima+ (Rigaku).

10 Se midió la temperatura de comienzo de fusión usando DSC (calorímetro de barrido diferencial SEIKO DSC220C) en las siguientes condiciones de medición.

Condiciones de medición DSC;

Intervalo de temperatura: de temperatura ambiente a 220 °C

Tasa de aumento de temperatura: 0,5 °C/min

Recipiente de muestra: cazoleta de aluminio (sin cubierta)

15 Atmósfera: gas de nitrógeno (100 ml/min)

Se midió el exceso enantiomérico (% ee) por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia usando una columna ópticamente activa para las condiciones siguientes (A).

20 Se midieron las cantidades de sulfuro y sulfona por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia usando una columna ópticamente activa con las siguientes condiciones (A) o cromatografía de líquidos de alta eficacia en las condiciones (B).

Condiciones de cromatografía de líquidos de alta eficacia (A);

Columna CHIRACEL OD (4,6 x 250 mm; DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)

Fase móvil: hexano/etanol = 90/10.

Caudal: 1,0 ml/min.

25 Detección: UV 285 nm.

Condiciones de cromatografía de líquidos de alta eficacia (B);

Columna CAPCELL PACK C18 SG120 5 µm 4,6 x 250 mm (Shiseido Co. Ltd)

Fase móvil: mezcla de acetonitrilo:agua:trietilamina (50:50:1) ajustada a pH 7,0 con ácido fosfórico.

Caudal: 1,0 ml/min.

30 Detección: UV 285 nm.

### **Ejemplo de Referencia 1**

Producción de disolución que contiene (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfonil]-1H-bencimidazol por medio de oxidación asimétrica.

35 Se secó a vacío 2[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol monohidratada (6 kg, 16,2 mol) a 80 °C durante 21 horas para dar 2[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol (5,73 kg, contenido de agua de 0,0364 %). Se mezclaron 2[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfonil]-1H-bencimidazol (5,00 kg, 14,1 mol, contenido de agua de 1,82 g), tolueno (25 l), agua (13,18 g, 0,732 mol, contenido total de agua 0,833 mol) y tartrato de dietilo-(+) (532 ml, 3,10 mol) bajo corriente de gas de nitrógeno. Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (414 ml, 1,40 mol) a 50 ° - 60° C bajo corriente de gas de nitrógeno, y se agitó la mezcla

40 a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió diisopropiletilamina (815 ml, 4,68 mol) bajo corriente de gas de nitrógeno a 15-25 °C, y se añadió hidroperóxido de cumeno (7,65 l, contenido de 82 %, 42,7 mol) a -10 °C a 5 °C y se agitó la mezcla a -8 °C a 2 °C durante 2 horas para permitir la reacción.

Los resultados del análisis de la mezcla de reacción por cromatografía líquida de alta eficacia (condiciones (A)) son los siguientes.

45 El exceso enantiomérico de (R)- 2[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfonil]-1H-bencimidazol en la mezcla de reacción fue de 96,9 %.

Como resultado del análisis de la mezcla de reacción por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia

(condiciones (B)), se encontró que los materiales análogos en la mezcla de reacción fueron sulfuro 1,0 % y sulfona 1,7 % solo.

### **Ejemplo de Referencia 2**

Método de purificación de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol.

5 (1) Se añadió a la mezcla de reacción obtenida en el Ejemplo de Referencia anteriormente mencionado una disolución acuosa de tiosulfato de sodio 30 % (13,5 kg) bajo corriente de gas de nitrógeno, y se descompuso el hidroperóxido de cumeno restante. Se concentró la mezcla a presión reducida hasta que la cantidad de líquido se hizo de aproximadamente 25 l. Se añadieron gota a gota heptano – t-butil metil éter (heptano:t-butil metil éter = 1:1, 20 l) mientras que se mantenía la mezcla a 0-10 °C y se añadió heptano (70 l) gota a gota. Se separaron los cristales precipitados, y se lavó con t-butil-metil éter- tolueno (t-butil metil éter:tolueno = 4:1, 5 l).

10 Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones (A)), se encontró que el exceso enantiomérico de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol en el cristal fue de 98,3 % ee.

15 Como resultado del análisis de la mezcla de reacción, por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones B)), se encontró que los materiales análogos en la mezcla de reacción eran sulfuro 0,45 % y sulfona 1,8 % sola.

(2) Se añadió gota a gota una suspensión del cristal húmedo obtenido en el anteriormente mencionado (1) en acetona (20 l) a una mezcla de acetona (7,5 l) y agua (37,5 l) y se añadió agua (52,5 l). Se separaron los cristales precipitados y se lavaron con acetona fría – agua (acetona:agua = 1:3, 5 l) y agua (6,5 l).

20 Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones A)), se encontró que el exceso enantiomérico de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol en el cristal fue de 100 % ee.

Como resultado del análisis por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones (B)), se encontró que los materiales análogos en el cristal fueron sulfuro 0,19 % y sulfona 0,08 % sola.

25 (3) Se suspensión el cristal obtenido en el anteriormente mencionado (2) en acetato de etilo (50 l) y se añadió sulfato de magnesio (2,5 kg). Se separó sulfato de magnesio y se lavó el residuo con acetato de etilo (3,5 l). Tras la adición de trietilamina (250 ml), se concentró la mezcla a presión reducida hasta que la cantidad de líquido se hizo de aproximadamente 10 l. Se añadieron metanol (2,5 l), amoníaco acuoso aproximadamente 12,5 % (25,5 l, aproximadamente 50 °C) y t-butil metil éter (24,5 l, aproximadamente 50 °C) al concentrado para la separación. Se añadió amoníaco acuoso 12,5 % (12 l, aproximadamente 50 °C) a la fase orgánica y se separó la mezcla (esta etapa se repitió una vez). Se combinaron las fases acuosas, se añadió acetato de etilo (24,5 l), y se añadió ácido acético gota a gota a no más que 20 °C para ajustar el pH a aproximadamente 8. Tras la separación, se sometió a extracción la fase acuosa con acetato de etilo (24,5 l). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera de aproximadamente 20 % (24, 5 l). Tras la adición de trietilamina (250 ml), se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se añadió acetona (5,55 l) al concentrado y se concentró la mezcla a presión reducida. Se disolvió el concentrado en acetona (10 l) y se añadió la disolución gota a gota a una mezcla de acetona (5 l) y agua (25 l). Se añadió agua (20 l) gota a gota a la mezcla obtenida. Se separó el cristal precipitado y se lavó sucesivamente con acetona fría – agua (1:3, 4 l) y agua (13 l).

30 Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones A)), se encontró que el exceso enantiomérico de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol en el cristal fue de 100 % ee.

Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones (B)), se encontró que los materiales análogos en el cristal fueron sulfuro 0,018 % y sulfona 0,016 % sola.

### **Ejemplo de Referencia 3**

45 Método de purificación de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol.

Se disolvió el cristal obtenido por medio del método del Ejemplo de Referencia 2 anteriormente mencionado en acetato de etilo (43 l). Se separó la fase acuosa separada y se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida hasta que la cantidad de líquido se hizo de aproximadamente 19 l. Se añadieron acetato de etilo (48 l) y carbono activado (360 g) al concentrado y se agitó la mezcla de reacción y se filtró el carbono activo. Se concentró el filtrado a presión reducida hasta que la cantidad de líquido se hizo de aproximadamente 19 l. Se añadió heptano (150 l) gota a gota al concentrado a aproximadamente 40 °C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante aproximadamente 30 minutos y se separó el cristal y se lavó con acetato de etilo –heptano (1:8, 8 l, aproximadamente 40 °C) y se secó para dar el compuesto del título (4,5 kg).

Los resultados de análisis del cristal por difracción de rayos-X son los siguientes.

El cristal mostró un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 11,68, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 y 3,11 angstroms.

5 Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones (A)), se encontró que los materiales análogos en el cristal eran sulfona 0,2 % sola, y no se encontraron otros materiales análogos tales como sulfuro y similares. El exceso enantiomérico de (R)-lansoprazol en el cristal fue de 100 % ee.

La temperatura de comienzo de fusión del cristal fue de 127,5 °C.

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

Producción de (S)-lansoprazol

10 (1) Se mezclaron 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol (50,0 g, 0,14 mol, que contenía agua 20 mg), tolueno (250 ml), agua (130 mg, 0,0072 mol, contenido de agua total 0,0083 mol) y tartrato de dietilo(-) (5,31 ml, 0,031 mol) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (4,14 ml, 0,014 mol) a la mezcla a 50 °C y se agitó la mezcla a 50-55 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno.

15 Se añadió diisopropiletilamina (8,13 ml, 0,047 mol) a la mezcla obtenida en atmósfera de nitrógeno, se refrigeró y se añadió hidroperóxido de cumeno (76,50 ml, contenido de 82 %, 0,42 mol) se añadió a -10 °C a 0 °C. Se agitó la mezcla a -5 °C a 5 °C durante 3,5 horas para dar la mezcla de reacción.

Como resultado del análisis de la mezcla de reacción por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones (A)), el exceso enantiomérico de (S)-lansoprazol en la mezcla de reacción fue de 96,5 % ee.

20 Como resultado del análisis de la mezcla de reacción por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones (B)), se encontró que los materiales análogos en la mezcla de reacción fueron sulfona 1,90 % y sulfuro 1,50 % solo.

25 (2) Se añadió una disolución acuosa de tiosulfato de sodio (180 ml) a la mezcla de reacción obtenida en el anteriormente mencionado (1), en corriente de gas de nitrógeno, y se descompuso el hidroperóxido de cumeno restante. Se separó la mezcla y se añadieron sucesivamente agua (50 ml), heptano (150 ml), t-butil metil éter (200 ml) y heptano (300 ml) a la fase orgánica obtenida para permitir la cristalización. Se separó el cristal y se lavó con t-butil metil éter – tolueno (t-butil metil éter:tolueno = 4:1, 45 ml) para dar (S)-lansoprazol que tenía espaciados interplanares (d) en la siguiente difracción de rayos-X en forma de polvo, en forma de cristal húmedo.

Como resultado del análisis del cristal por medio de difracción de rayos-X en forma de polvo, se cristal húmedo mostró un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 5,88, 4,70, 4,35, 3,66 y 3,48 angstroms.

30 Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones (A)), el exceso enantiomérico del cristal fue de 100 % ee.

Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones (B)), el material análogo en el cristal fue sulfona 0,72 % y no se encontraron otros materiales análogos tales como sulfuro y similares.

35 (3) Se añadió una suspensión de cristal húmedo obtenido en el anteriormente mencionado (2) en acetona (220 ml) gota a gota a una mezcla de acetona (75 ml) y agua (370 ml) y posteriormente se añadió agua (520 ml). Se separó el cristal precipitado y se lavó con acetona – agua (acetona:agua = 1:3, 44 ml) y agua (130 ml) para dar el cristal húmedo de (S)-lansoprazol que tenía espaciados interplanares (d) en la siguiente difracción de rayos-X en forma de polvo.

40 Como resultado del análisis del cristal húmedo por medio de difracción de rayos-X en forma de polvo, el cristal mostró un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 angstroms.

Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones (A)), el exceso enantiomérico del cristal fue de 100% ee.

45 Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones (B)), no se encontraron materiales análogos tales como sulfona, sulfuro y similares.

#### **Ejemplo de Referencia 5**

Producción de (S)-lansoprazol

50 Se disolvió el cristal obtenido (que contenía el compuesto del título 35,37 g, contenido de materiales análogos: 0 %, exceso enantiomérico: 100 % ee) obtenido de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 4 en acetato de etilo (340 ml). Se separó la fase acuosa por medio de separación y se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida hasta que la cantidad de líquido se hizo de aproximadamente 100 ml. Se añadieron acetato de etilo (400 ml) y

5 carbono activado (3 g) al concentrado y se agitó la mezcla. Se retiró el carbono activado por medio de filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida hasta que la cantidad de líquido fue de aproximadamente 100 ml. Se añadió heptano (1000 ml) gota a gota al concentrado a aproximadamente 40 °C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante aproximadamente 30 minutos, y se separó el cristal y se lavó con acetato de etilo-heptano (1:8, 63 ml, a aproximadamente 40 °C). Se secó el cristal para dar el compuesto del título (35,08 g, rendimiento: 99,2 %).

Como resultado del análisis del cristal por difracción de rayos-X en forma de polvo, el cristal mostró un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 11,68, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 y 3,11 angstroms.

10 Como resultado del análisis del cristal por cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones (A)), no se encontraron en el cristal materiales análogos tales como sulfona y sulfuro y similares. El exceso enantiomérico de (S)-lansoprazol en el cristal fue de 100 % ee.

La temperatura de comienzo de fusión del cristal fue de 127,0°C.

#### **Ejemplo de Referencia 6**

15 Se disolvió el cristal (1,5 g, 4,06 mol) de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol en acetato de etilo (30 ml) y se concentró hasta 6 ml a presión reducida a una temperatura externa de aproximadamente 25 ° C. Se añadió heptano (24 ml) gota a gota a aproximadamente -5 °C durante aproximadamente 30 minutos. Tras agitar durante aproximadamente 2,5 horas, se separó el cristal precipitado y se secó hasta dar el compuesto del título (1,46 g, rendimiento de 97,3 %).

20 Como resultado del análisis del cristal por medio de difracción de rayos-X en forma de polvo, el cristal mostró un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 11,68, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 y 3,11 angstroms.

Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones (A)), no se encontraron materiales análogos tal como sulfona, sulfuro y similares en el cristal. El exceso enantiomérico de (R)-lansoprazol en el cristal fue de 100 % ee.

25 La temperatura de comienzo de fusión del cristal fue de 130,0 °C.

#### **Ejemplo de Referencia 7**

30 Se disolvió el cristal (1,5 g, 4,06 mol) de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol en acetato de etilo (30 ml) y se concentró hasta 20 ml a presión reducida a una temperatura externa de aproximadamente 25 °C. Se añadió heptano (90 ml) gota a gota a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 30 minutos. Tras agitar durante aproximadamente 2,5 horas, se separó el cristal precipitado y se secó para dar el compuesto del título (1,40 g, rendimiento: 93,3 %).

Como resultado del análisis del cristal por medio de difracción de rayos-X en forma de polvo, el cristal mostró un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 11,68, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 y 3,11 angstroms.

35 Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía líquida de alta eficacia (condición (A)), no se encontraron materiales análogos tales como sulfona, sulfuro y similares en el cristal. El exceso enantiomérico de (R)-lansoprazol en el cristal fue de 100 % ee.

La temperatura de comienzo de fusión del cristal fue de 128,5 °C.

#### **Ejemplo 1**

40 Método de producción del cristal de alto punto de fusión de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol.

45 Se disolvió el cristal húmedo obtenido de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 2 anteriormente mencionado en acetato de etilo (50 l). Se separó la mezcla y se concentró la fase orgánica a presión reducida hasta que la cantidad de líquido se hizo de aproximadamente 25 l. Se añadió acetato de etilo (30 l) al concentrado, y se concentró la mezcla a presión reducida hasta que la cantidad de líquido se hizo de aproximadamente 15 l. Se añadieron acetato de etilo (30 l) y carbono activado (150 g) al concentrado. Se retiró el carbono activado y se lavó la mezcla con acetato de etilo (1,5 l). Se concentró el filtrado a presión reducida hasta que la concentración de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol se hizo de aproximadamente 0,28 g/ml (12, 5 l). Se agitó la mezcla bajo corriente de gas de nitrógeno, a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 2 horas, y tras confirmación de la precipitación del cristal, se añadió heptano (25 l) gota a gota durante aproximadamente 1,5 horas, y se agitó la mezcla durante aproximadamente 1,5 horas. Se separó el cristal precipitado, se lavó con acetato de etilo – heptano (acetato de etilo:heptano = 1:5, 6 l) y se secó para dar el compuesto del título (3,66 kg, rendimiento: 70 % basado en 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol.

Como resultado del análisis del cristal por medio de difracción de rayos-X en forma de polvo, el cristal mostró un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 11,68, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 y 3,11 angstroms.

5 Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía líquida de alta eficacia (condiciones (A)), el exceso enantiomérico de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfiniil]-1H-bencimidazol en el cristal fue de 100 % ee.

Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones (B)), el material análogo fue sulfona 0,01 % sola, y no se encontró sulfuro y similares. La temperatura de comienzo de fusión del cristal fue de 134,0 °C.

#### 10 **Ejemplo 2**

Se disolvió el cristal (3 g, 8,12 mmol) de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfiniil]-1H-bencimidazol en acetato de etilo (12 ml) a aproximadamente 50 °C y se agitó al disolución a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 6 horas. Se separó el cristal precipitado, se lavó con acetato de etilo:heptano (acetato de etilo:heptano = 1:5, 3 ml) y se secó para dar el compuesto del título (1,55 g, rendimiento: 52 %).

15 Como resultado del análisis del cristal por medio de difracción de rayos-X en forma de polvo, el cristal mostró un patrón de análisis de difracción de rayos-X en forma de polvo que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 11,68, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 y 3,11 angstroms.

20 Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía líquida de alta eficacia (condiciones (A)), no se encontraron materiales análogos tales como sulfona, sulfuro y similares. El exceso enantiomérico de (R)-lansoprazol en el cristal fue de 100 % ee.

La temperatura de comienzo de fusión del cristal fue de 135,0 °C.

#### **Ejemplo 3**

25 Se disolvió el cristal (1,5 g, 4,06 mmol) de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfiniil]-1H-bencimidazol en acetato de n-propilo (30 ml) y se concentró hasta 6 ml a presión reducida a una temperatura externa de aproximadamente 25 °C. Tras agitar durante aproximadamente 2,5 horas, se separó el cristal precipitado y se secó para dar el compuesto del título (0,94 g, rendimiento de 63 %).

La temperatura de comienzo de fusión del cristal fue de 134,5 °C.

#### **Ejemplo 4**

30 Se disolvió el cristal (3,0 g, 8,12 mmol) de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfiniil]-1H-bencimidazol en acetato de etilo (12 ml) a aproximadamente 50 °C. Se agitó la mezcla a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 2,5 horas, y tras confirmación de la precipitación del cristal, se añadió heptano gota a gota (60 ml) durante aproximadamente 15 minutos. Se separó el cristal precipitado, se lavó con acetato de etilo – heptano (acetato de etilo:heptano = 1:5, 3 ml) y se secó para dar el compuesto del título (2,84 g, rendimiento de 95 %).

La temperatura de comienzo de fusión del cristal fue de 133,5 °C.

#### 35 **Ejemplo 5**

40 Se disolvió el cristal (3,0 g, 8,12 mmol) de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfiniil]-1H-bencimidazol en acetato de etilo (12 ml) a aproximadamente 50 °C. Se agitó la mezcla a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 2 horas, y tras confirmación de la precipitación del cristal, se añadió hexano gota a gota (24 ml) durante aproximadamente 20 minutos. Se separó el cristal precipitado, se lavó con acetato de etilo – hexano (acetato de etilo:hexano = 1:5, 3 ml) y se secó para dar el compuesto del título (2,84 g, rendimiento de 95 %).

La temperatura de comienzo de fusión del cristal fue de 133,5 °C.

#### **Ejemplo 6**

45 Se disolvió el cristal (2,0 g, 5,41 mmol) de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfiniil]-1H-bencimidazol en acetato de n-propilo (30 ml) a aproximadamente 30 °C. Se concentró la mezcla hasta 8 ml a presión reducida y a una temperatura externa de aproximadamente 25 °C. Tras agitar durante aproximadamente 1,5 horas, se confirmó la precipitación del cristal y se añadió heptano gota a gota (16 ml) durante aproximadamente 20 minutos. Se separó el cristal precipitado, se lavó dos veces con acetato de n-propilo – heptano (acetato de n-propilo:heptano = 1:5, 6 ml) y se secó para dar el compuesto del título (1,86 g, rendimiento de 93 %).

La temperatura de comienzo de fusión del cristal fue de 134,0 °C.

**Ejemplo 7**

Se disolvió el cristal (2,0 g, 5,41 mmol) de (R)-2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol en acetato de i-propilo (40 ml) a aproximadamente 35 °C. Se concentró la mezcla hasta 8 ml a presión reducida y a una temperatura externa de aproximadamente 35 °C. Tras agitar durante aproximadamente 1,5 horas, se confirmó la precipitación del cristal y se añadió heptano gota a gota (16 ml) durante aproximadamente 20 minutos.

5 Se separó el cristal precipitado, se lavó dos veces con acetato de i-propilo – heptano (acetato de i-propilo:heptano = 1:5, 6 ml) y se secó para dar el compuesto del título (1,89 g, rendimiento de 95 %).

La temperatura de comienzo de fusión del cristal fue de 133,0 °C.

**Ejemplo 8**

Se disolvió el cristal (2,0 g, 5,41 mmol) de (R)-2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol en acetato de n-butilo (40 ml) a aproximadamente 35 °C. Se concentró la mezcla hasta 8 ml a presión reducida y a una temperatura externa de aproximadamente 35 °C. Tras agitar durante aproximadamente 1 hora, se confirmó la precipitación del cristal y se añadió heptano gota a gota (16 ml) durante aproximadamente 20 minutos. Se separó el cristal precipitado, se lavó dos veces con acetato de n-butilo – heptano (acetato de n-butilo:heptano = 1:5, 6 ml) y se secó para dar el compuesto del título (1,87 g, rendimiento de 93 %).

15 La temperatura de comienzo de fusión del cristal fue de 133,0 °C.

**Ejemplo 9**

Se disolvió el cristal (2,0 g, 5,41 mmol) de (R)-2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol en acetato de metilo (15 ml) a aproximadamente 35 °C. Se concentró la mezcla hasta 8 ml a presión reducida y a una temperatura externa de aproximadamente 25 °C. Tras agitar durante aproximadamente 1,5 horas, se confirmó la precipitación del cristal y se añadió heptano gota a gota (16 ml) durante aproximadamente 20 minutos. Se separó el cristal precipitado, se lavó dos veces con acetato de metilo – heptano (acetato de metilo:heptano = 1:5, 6 ml) y se secó para dar el compuesto del título (1,71 g, rendimiento de 86 %).

La temperatura de comienzo de fusión del cristal fue de 134,0 °C.

**Ejemplo 10**

Se disolvió el cristal de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 4 anteriormente mencionado en acetato de etilo (50 l). Se separó la mezcla y se concentró al fase orgánica a presión reducida hasta que la cantidad de líquido se hizo de aproximadamente 27 l. Se añadió acetato de etilo (30 l) al concentrado y se concentró la mezcla de reacción a presión reducida hasta que la cantidad de líquido se hizo de aproximadamente 16 l. Se añadieron acetato de etilo (30 l) y carbono activo (150 g) al concentrado. Se retiró el carbono activado y se lavó la mezcla con acetato de etilo (1,5 l). Se concentró el filtrado a presión reducida hasta que la concentración de (S)-2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol se hizo de aproximadamente 0,27 g/ml (12, 5 l). Tras agitar a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 2 horas bajo corriente de gas de nitrógeno, se confirmó la precipitación del cristal y se añadió heptano (16 ml) gota a gota durante aproximadamente 1,5 horas. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 1,5 horas. Se confirmó separó el cristal precipitado, se lavó dos veces con acetato de etilo – heptano (acetato de etilo:heptano = 1:5, 6 l) y se secó para dar el compuesto del título (3,76 kg, rendimiento de 72 % basado en 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol).

40 Como resultado del análisis del cristal por medio de difracción de rayos-X en forma de polvo, el cristal mostró un patrón de análisis de difracción de rayos-X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 11,68, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 y 3,11 angstroms.

Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía líquida de alta eficacia (condiciones (A)), el exceso enantiomérico de (S)-2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol en el cristal fue de 100 % ee.

45 Como resultado del análisis del cristal por medio de cromatografía de líquidos de alta eficacia (condiciones (B)), no se encontraron materiales análogos en el cristal, tal como sulfona, sulfuro y similares.

La temperatura de comienzo de fusión del cristal fue de 133,5 °C.

**Ejemplo 11**

Se disolvió el cristal (1,5 g, 4,06 mmol) de (R)-2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol en acetato de etilo (30 ml). Se concentró hasta 6 ml a presión reducida y se una temperatura externa de aproximadamente 25 °C. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 2,5 horas a la misma temperatura, y se confirmó la precipitación del cristal. Se añadió heptano (24 ml) gota a gota durante aproximadamente 30 minutos. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 2,5 horas y se separó el cristal precipitado y se secó para dar el

50



compuesto del título (1,46 g, 97,3 %).

La temperatura de comienzo de fusión del cristal fue de 133,5 °C.

**Ejemplo Experimental:** Ensayo de estabilidad (relación entre la temperatura de comienzo de fusión y la estabilidad).

- 5 Se sometieron varios cristales de (R)-lansoprazol obtenidos por medio de los Ejemplos de Referencia anteriores y Ejemplos a ensayo de estabilidad a 60 °C durante un mes. A continuación, la Tabla 1 muestra los resultados parciales.

Tabla 1

Método de producción	Temperatura de comienzo de fusión	Proporción residual a 60 °C un mes
Presente invención (1) (Ejemplo 2)	135,0 °C	100 %
Presente invención (2) (Ejemplo 1)	134,0 °C	99,7 %
Presente invención (3) (Ejemplo 6)	134,0 °C	99,2 %
Método convencional (A) (Ejemplo de Referencia 6)	130,0 °C	93,8 %
Método convencional (B) (Ejemplo de Referencia 3)	127,5 °C	89,8 %

- 10 E cristal obtenido por medio del método de la presente invención muestra una proporción residual no menor que 99 % en un ensayo de estabilidad de un mes a 60 °C. El cristal obtenido por medio del método convencional muestra una proporción residual menor hasta aproximadamente 90-94 %.

Se sometió el cristal de (R)-lansoprazol a un ensayo de estabilidad de un mes a 60 °C. A continuación, la Tabla 2 muestra los resultados parciales

15

Tabla 2

Método de producción	Presente invención (Ejemplo 11)	Método convencional (Ejemplo de Referencia 7)
Temperatura de comienzo de fusión	133,5 °C	128,5 °C
inicial		
Aspecto	Casi blanco	Casi blanco
Contenido	99,5 %	99,6 %
Contenido de material análogo	0,2 %	0,1 %
Un mes a 40 °C		
Aspecto	Casi blanco	Marrón
Contenido	99,7 %	93,8 %
Contenido de material análogo	0,2 %	4,6 %

Por el método de la presente invención, no se encontró descomposición en el ensayo de estabilidad de un mes a 40 °C, pero se degradó el aspecto, el contenido disminuyó y el contenido de material análogo aumento por medio del método convencional.

5 En la Fig. 1, se muestra el aspecto del cristal (Ejemplo 1) que tiene una temperatura de comienzo de fusión de aproximadamente 134 °C y un cristal (Ejemplo de Referencia 6) que tiene una temperatura de comienzo de fusión de aproximadamente 130 °C, antes del ensayo de estabilidad y después de los ensayos de estabilidad (se semanas a 40 °C, 2 semanas a 50 °C y 2 semanas a 60 °C). El cristal que tenía una temperatura de comienzo de fusión de aproximadamente 134 °C no mostró cambios de aspecto pero el cristal que tenía una temperatura de comienzo de fusión de 130 °C mostró un aspecto apreciablemente degradado.

10 A partir de los resultados anteriores, resulta evidente que existe una clara relación entre la temperatura de comienzo de fusión y la estabilidad en el caso de cristales de (R)-lansoprazol y (S)-lansoprazol, y que el cristal que presenta una temperatura de comienzo de fusión no menor que aproximadamente 131 °C es estable pero el cristal que tiene una temperatura de comienzo de fusión de menos que aproximadamente 131 °C es inestable.

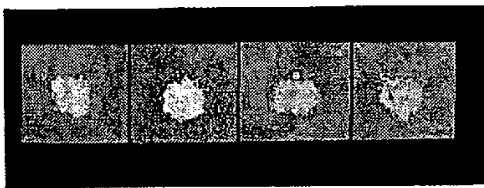
**Aplicación industrial**

De acuerdo con el método de producción de la presente invención, se puede producir a escala industrial grande, de forma eficaz, un cristal de (R)-lansoprazol o (S)-lansoprazol superior en cuanto a estabilidad de conservación.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o (S)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, que comprende la cristalización a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 35 °C, a partir de una disolución de acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> que contiene (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o (S)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol a una concentración de aproximadamente 0,1 g/ml a aproximadamente 0,5 g/ml.  
5
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se añade gota a gota un hidrocarburo C<sub>5-8</sub> en una cantidad de no más que 7 veces la cantidad de disolución de acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> a la disolución de acetato de alquilo C<sub>1-4</sub>, a la misma temperatura.  
10
3. El método de la reivindicación 1 ó 2, en el que la temperatura de cristalización es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.
4. El método de la reivindicación 1 ó 2, en el que la cristalización se lleva a cabo durante un tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas.
5. El método de la reivindicación 1 ó 2, en el que el acetato de alquilo C<sub>1-4</sub> es acetato de etilo o acetato de propilo.  
15
6. El método de la reivindicación 2, en el que el hidrocarburo C<sub>5-8</sub> se añade en una cantidad de no más que 5 veces la cantidad de disolución de acetato de alquilo C<sub>1-4</sub>.
7. El método de la reivindicación 2, en el que el hidrocarburo C<sub>5-8</sub> es heptano o hexano.
8. El método de la reivindicación 2, en el que el hidrocarburo C<sub>5-8</sub> se añade gota a gota durante un tiempo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 4 horas.  
20

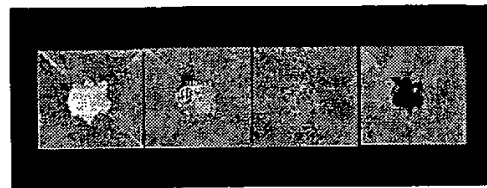
FIG. 1



Inicial	25 s a	25 s a	25 s a
	40°C	50°C	60°C

Método de la presente invención

(Temperatura de comienzo de fusión: aproximadamente 134°C)



Inicial	25 s a	25 s a	25 s a
	40°C	50°C	60°C

Método convencional

(Temperatura de comienzo de fusión: aproximadamente 130°C)