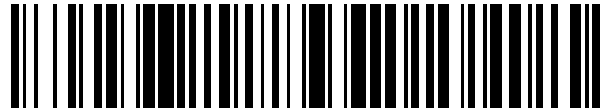


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 959**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2005 E 05785895 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013 EP 1790647**

54 Título: **Método para producir compuesto oxidado**

30 Prioridad:

**13.09.2004 JP 2004265717**

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

**10.06.2013**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.0%)**

**1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU  
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**KANEKO, MASAYOSHI;  
YABUNO, SHIGEO;  
IWAOKA, KENJI y  
NISHIMURA, HIDETOSHI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 406 959 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).

## DESCRIPCION

Método para producir compuesto oxidado.

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un método para producir un compuesto oxidado en un campo químico/farmacéutico, con el que un compuesto oxidado como objetivo se produce por una reacción de oxidación, y más específicamente se refiere a un método para producir un compuesto oxidado adecuado para una producción industrial a gran escala. En particular la invención se refiere a un método para producir un compuesto oxidado, en donde el método se usa adecuadamente para producir un compuesto de 2-(2-piridil- o fenil-metilsulfinil)imidazol (por ejemplo, ver la publicación de patente de U.S. No. 4.255.431, la publicación de patente europea no examinada No. 74.341, la publicación de patente europea no examinada No. 80.602, la publicación de patente europea no examinada No. 5.129, la publicación de patente europea no examinada No. 174.726, la publicación de patente europea no examinada No. 175.464, la publicación de patente del Reino Unido no examinada No. 2.134.523, el folleto de la publicación internacional WO 01/83.473) que es útil como agente antiulceroso, y a un aparato de producción para realizar el método.

15 **Antecedentes de la técnica**

En el pasado, en el proceso de producción industrial que comprende una etapa de oxidación, con el fin de realizar una etapa siguiente tras acabar la etapa de oxidación se evalúa un punto final de la reacción de oxidación confirmando al mismo tiempo la cantidad de un residuo sin reaccionar del material de partida con el uso de una cromatografía en capa fina o similar, y el siguiente tratamiento se lleva a cabo. Por ejemplo, como método para producir un compuesto de 2-(2-piridilmetilsulfinil)bencimidazol entre diversos productos producidos por oxidación, se ha conocido un método de oxidación de un correspondiente compuesto de 2-(2-piridilmetiltio)bencimidazol con ácido *meta*-cloroperbenzoico (por ejemplo, ver la publicación de patente de U.S. No. 4.255.431 y la publicación de patente europea no examinada No. 80.602).

25 Como método para obtener sulfóxido a partir de sulfuro en general, se ha conocido un método de oxidación con el uso de peroxiacido, peróxido de hidrógeno, yodosobenceno, N-halosuccinimida, hipoclorito de *terc*-butilo, metaperyodato sódico, dióxido de selenio, bromo, cloro, u ozono (por ejemplo, ver la Química de Eteres, Eteres Corona, Grupos Hidroxilo y Sus Análogos de Azufre, Suplemento E, Parte 1, pp. 539-608, Saul Patai, Ed., John Wiley and Sons, An Interscience Publication, (1980); y Síntesis de Sulfóxidos por Oxidación de Tioéteres, Michel Madesclaire Ed., Tetrahedron Report Número 210, Tetrahedron, 42, 5459-5495 (1986)), y similares.

30 Además, se ha descrito un método para producir un compuesto de 2-2(piridilmetilsulfinil)bencimidazol en presencia de un compuesto de vanadio con el uso de peróxido de hidrógeno como agente oxidante en la publicación de patente japonesa no examinada No. 1-131176.

35 Sin embargo, no es fácil determinar el punto final de la reacción de oxidación en la reacción de oxidación de un compuesto de 2-(2-piridilmetiltio)bencimidazol para producir un compuesto de 2-(2-piridilmetilsulfinil)bencimidazol con el uso de cualquier agente oxidante y así como en las reacciones de oxidación para obtener otros compuestos oxidados, y por tanto en un proceso de producción industrial el punto final de la reacción de oxidación se determina para pasar a la siguiente etapa mediante la confirmación de la cantidad de un residuo sin reaccionar del material de partida con el uso de una cromatografía en capa fina (de aquí en adelante, también se puede llamar TLC). Por tanto, no es un método conveniente para una producción industrial y se ha exigido el método de producción que determine más simplemente el punto final de la reacción de oxidación y pase rápidamente a la siguiente etapa.

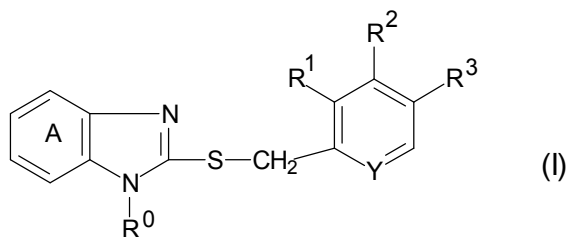
45 Los presentes inventores han realizado extensos estudios para descubrir un método de producción conveniente en la práctica industrial, con el que se puede producir 2-(2-piridil- o fenil-metilsulfinil)imidazoles a partir de 2-(2-piridil- o fenil-metiltio)imidazoles con buen rendimiento, se produce menos cantidad de subproductos tales como los correspondientes productos sulfonados y N-óxidos de 2-(2-piridil- o fenil-metilsulfinil)imidazol producidos por reacción excesiva, y una dirección computacional o similar es posible. Por consiguiente, han descubierto que el potencial eléctrico para la oxidación de los 2-(2-piridil- o fenil-metiltio)imidazoles a 2-(2-piridil- o fenil-metilsulfinil)imidazoles aumenta mientras la reacción continúa y disminuye rápidamente a medida que la reacción llega al final, y como resultado de la investigación ulterior han completado la invención.

**Descripción de la invención**

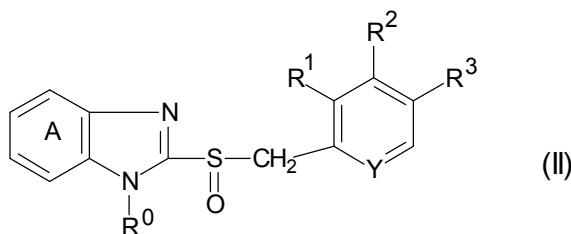
50 Es decir, la invención proporciona:

(1) Un método para producir un compuesto oxidado que incluye medir un potencial eléctrico de una disolución de reacción de oxidación para producir un compuesto oxidado por una reacción de oxidación, y determinar un punto final de la reacción de oxidación sobre la base de una disminución predefinida del potencial eléctrico, donde un compuesto imidazólico representado por la fórmula general (I):

55



5 [en donde el anillo A está opcionalmente sustituido; R<sup>0</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo N-protector; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede estar fluorado, o un grupo alcoxilo que puede estar fluorado; e Y representa un átomo de nitrógeno] o una sal del mismo se oxida para producir un compuesto oxidado de un compuesto imidazólico representado por la fórmula general (II):



[en donde el anillo A, R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e Y tienen el mismo significado que el definido anteriormente] o una sal del mismo;

10 (2) el método de producción descrito anteriormente en (1) que determina, después de que el potencial eléctrico de la disolución de reacción de oxidación llega a un potencial eléctrico máximo, un punto en el que la magnitud de un potencial eléctrico que disminuye desde el máximo potencial eléctrico alcanza el valor predefinido de un potencial eléctrico como punto final de la reacción de oxidación;

15 (3) el método de producción descrito anteriormente en (1) ó (2), que además incluye introducir un agente terminador de la reacción de oxidación a la disolución de la reacción de oxidación inmediatamente después de determinar el punto final de la reacción de oxidación;

(4) el método descrito en uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (3), en donde la reacción de oxidación es una reacción de oxidación de sulfuro a sulfóxido;

20 (5) el método de producción descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados (1) a (4), en donde el compuesto imidazólico representado por la fórmula general (II) o una sal del mismo es lansoprazol o una sal suya o una sustancia suya ópticamente activa.

### Breve descripción de los dibujos

25 La Fig. 1 es una gráfica que muestra el cambio en el potencial de oxidación-reducción de la disolución de la reacción de oxidación para una reacción de oxidación que oxida un compuesto de partida, SUL, con peróxido de hidrógeno usando acetilacetonato de vanadilo como catalizador para obtener lansoprazol.

30 La Fig. 2 es un diagrama que muestra esquemáticamente un modelo de aparato para producir un compuesto oxidado de la invención. Aquí, los símbolos del diagrama indican lo siguiente. 1: reactor, 2: depósito de agente oxidante, 3: regulador de caudal, 4: depósito de agente terminador de la reacción de oxidación, 5: medidor del potencial de oxidación-reducción ORP, 6: ordenador, 7: válvula automática, 8: monitor, 100: sistema de producción de compuesto oxidado.

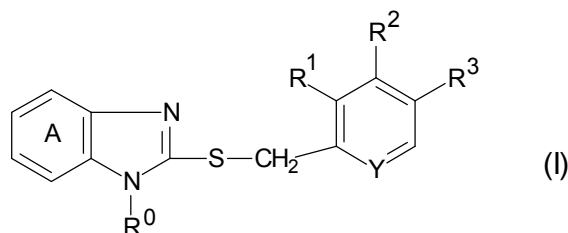
### Mejor modo para realizar la invención

De aquí en adelante se explicará la invención con más detalle.

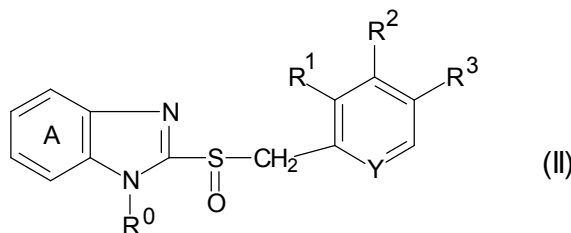
35 El método para producir un compuesto oxidado de la invención se caracteriza porque se mide un potencial eléctrico de una disolución de reacción de oxidación para producir un compuesto oxidado y después se determina un punto final de la reacción de oxidación sobre la base de una disminución predefinida del potencial eléctrico, y preferiblemente porque, cuando el potencial eléctrico de la disolución de reacción de oxidación llega a un potencial eléctrico máximo, se determina como punto final de la reacción de oxidación un punto en el que la magnitud de un

potencial eléctrico que disminuye desde el máximo potencial eléctrico alcanza el valor predefinido de un potencial eléctrico.

- 5 Un ejemplo de la reacción de oxidación que se puede aplicar para la invención incluye una reacción de oxidación para obtener un compuesto imidazólico metilsulfonil-sustituido (de aquí en adelante llamado compuesto (II)) que tiene un anillo aromático heterocíclico tal como piridina o un anillo bencénico que puede estar sustituido, a partir de un compuesto imidazólico metiltio-sustituido representado por la siguiente fórmula general (I) (de aquí en adelante, llamado compuesto (I)) que tiene un anillo aromático heterocíclico tal como piridina o un anillo bencénico que puede estar sustituido, con el uso de un agente oxidante.



- 10 [en donde el anillo A representa un anillo bencénico que opcionalmente tiene sustituyente(s);  $R^0$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo N-protector;  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede estar fluorado, o un grupo alcoxilo que puede estar fluorado; e Y representa un átomo de nitrógeno], o una sal del mismo.



- 15 [en donde el anillo A,  $R^0$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , e Y tienen el mismo significado que el definido anteriormente] o una sal del mismo.

En el compuesto (I) y compuesto (II), el anillo A representa "anillo bencénico que opcionalmente tiene sustituyente(s)".

- 20 Los ejemplos del sustituyente para el anillo A incluyen un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo acilo, un grupo carbamoiloxilo, un grupo nitro, un grupo aciloxilo, un grupo arilo, un grupo ariloxilo, un grupo alquiltio, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, y similares.

- 25 Como grupo alquilo para el "grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" son preferibles grupos que tienen 1 a 7 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo *sec*-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, y similares. Los ejemplos de "sustituyente" para el "grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo ( $C_1-C_6$ ) (por ejemplo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo butoxilo, etc.), un grupo alcoxi( $C_1-C_6$ )-carbonilo (por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, etc.), un grupo carbamoilo, y similares, y el número de sustituyentes puede ser de 1 a 3 aproximadamente. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, cada sustituyente puede ser igual o diferente a otro.

Los ejemplos de átomo de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo, y similares, y entre ellos es preferible el flúor.

- 35 Como grupo alcoxycarbonilalquilo, son preferibles los grupos en los que cada alcoxilo y alquilo de los mismos tiene 1 a 4 átomos de carbono, y sus ejemplos incluyen un grupo metoxycarbonilmetilo ( $CH_3OOCCH_2-$ ), un grupo metoxycarboniletilo ( $CH_3OOCCH_2CH_2-$ ), un grupo etoxycarbonilmetilo ( $C_2H_5OOCCH_2-$ ), un grupo etoxycarboniletilo ( $C_2H_5OOCCH_2CH_2-$ ), y similares.

Como grupo alcoxilo para el "grupo alcoxilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)", se prefieren grupos que tienen 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo butoxilo, un grupo isobutoxilo, un grupo pentoxilo, y similares. Como "sustituyente" para el

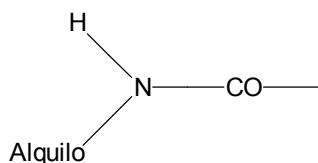
“grupo alcoxilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)”, pueden servir de ejemplo los mismos grupos que el “sustituyente” para el “grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)”, y el número de sustituyentes es también el mismo.

- 5 Como grupo hidroxialquilo se prefieren grupos en los que su alquilo tiene 1 a 7 átomos de carbono, y sus ejemplos incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxi-propilo, un grupo 1-hidroxi-etilo, un grupo 1-hidroxi-2-metil-propilo, y similares.
- Los ejemplos del grupo acilo incluyen un grupo formilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, y similares, y se prefieren grupos que tienen 1 a 4 átomos de carbono.
- 10 Los ejemplos del “grupo alquilcarbonilo” incluyen grupos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo (por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, etc.), y similares.
- Los ejemplos del “grupo alcoxicarbonilo” incluyen un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo (por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo (CH<sub>3</sub>OOC-), un grupo etoxycarbonilo (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OOC-), un grupo propoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, etc.), y similares, y se prefieren grupos en los que su alcoxilo tiene 1 a 4 átomos de carbono.
- 15 Los ejemplos del “grupo alquilcarbamoilo” incluyen grupos N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbamoilo (por ejemplo, un grupo metilcarbamoilo (CH<sub>3</sub>NHCO-), un grupo etilcarbamoilo (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NHCO-), etc.), un grupo N,N-di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbamoilo (por ejemplo, un grupo N,N-dimetilcarbamoilo, un grupo N,N-dietilcarbamoilo, etc.), y similares, y se prefieren grupos en los que su alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono.
- 20 Los ejemplos del “grupo alquilsulfinilo” incluyen grupos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-sulfinilo (por ejemplo, un grupo metilsulfinilo, un grupo etilsulfinilo, un grupo propilsulfinilo, un grupo isopropilsulfinilo, etc.), y similares, y se prefieren grupos que tienen 1 a 6 átomos de carbono.
- Los ejemplos del “grupo alquilsulfonilo” incluyen grupos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-sulfonilo (por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, etc.), y similares.
- 25 Los ejemplos del “grupo aciloxilo” incluyen un grupo formiloxilo, un grupo alquilcarboniloxilo, un grupo alcoxicarboniloxilo, un grupo carbamoiloxilo, un grupo alquilcarbamoiloxilo, un grupo alquilsulfiniloxilo, un grupo alquilsulfoniloxilo, y similares.
- Los ejemplos del “grupo alquilcarboniloxilo” incluyen grupos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carboniloxilo (por ejemplo, un grupo acetiloxilo, un grupo propioniloxilo, un grupo butiriloxilo, un grupo isobutiriloxilo, etc.) y similares, y se prefieren grupos en los que su alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono.
- 30 Los ejemplos del “grupo alcoxicarboniloxilo” incluyen grupos alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carboniloxilo (por ejemplo, un grupo metoxycarboniloxilo, un grupo etoxycarboniloxilo, un grupo propoxycarboniloxilo, un grupo butoxycarboniloxilo, etc.), y similares.
- Los ejemplos del “grupo alquilcarbamoiloxilo” incluyen grupos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbamoiloxilo (por ejemplo, un grupo metilcarbamoiloxilo, un grupo etilcarbamoiloxilo, etc.), y similares.
- 35 Los ejemplos del “grupo alquilsulfiniloxilo” incluyen grupos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-sulfiniloxilo (por ejemplo, un grupo metilsulfiniloxilo, un grupo etilsulfiniloxilo, un grupo propilsulfiniloxilo, un grupo isopropilsulfiniloxilo, etc.), y similares.
- Los ejemplos del “grupo alquilsulfoniloxilo” incluyen grupos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-sulfoniloxilo (por ejemplo, un grupo metilsulfoniloxilo, un grupo etilsulfoniloxilo, un grupo propilsulfoniloxilo, un grupo isopropilsulfoniloxilo, etc.), y similares.
- 40 Los ejemplos del grupo arilo incluyen grupos arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) (por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo toliilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo, un grupo bifenilo, un grupo 2-antrilo, etc.), y similares.
- Los ejemplos del grupo ariloxilo incluyen grupos ariloxilo(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) (por ejemplo, un grupo feniloxilo, un grupo toliiloxilo, un grupo 1-naftiloxilo, un grupo 2-naftiloxilo, etc.), y similares.
- 45 Como grupo alquiltio son preferibles los grupos en los que su alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, y sus ejemplos incluyen un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, y similares.
- Los ejemplos del “grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros” incluyen grupos heterocíclicos de 5 a 10 miembros (preferiblemente 5 ó 6 miembros) que tienen uno o más (por ejemplo, 1 a 3) heteroátomo(s) seleccionado(s) de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, distinto del átomo de carbono, y los ejemplos específicos incluyen un grupo 2- ó 3-tienilo, un grupo 2-, 3-, ó 4-piridilo, un grupo 2- ó 3-furilo, un grupo 1-, 2-, ó 3-pirrolilo, un grupo 2-, 3-, 4-, 5-, u 8-quinolilo, un grupo 1-, 3-, 4-, ó 5-isoquinolilo, un grupo 1-, 2-, ó 3-indolilo, y similares. Entre éstos son preferibles grupos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros tales como un grupo 1-, 2-, ó 3-pirrolilo.
- 50

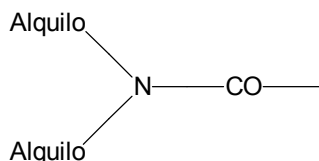
5 El sustituyente del anillo A puede estar unido a un anillo bencénico en 1 a 3 posiciones aproximadamente. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, cada sustituyente puede ser igual o diferente a otro. De los sustituyentes son preferibles un átomo de halógeno, un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alcoxilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), y similares. Se prefiere en particular que el anillo A no esté sustituido o sustituido en la posición 4 ó 5 con un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxilo o similares entre los sustituyentes anteriores.

$R^0$  es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

10 Alternativamente,  $R^0$  puede ser un grupo N-protector. Los ejemplos del grupo N-protector incluyen un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo, un grupo dialquilcarbamoilo, un grupo alquilcarbonilmetilo, un grupo alcoxycarbonilmetilo, un grupo alquilsulfonilo, y similares. El grupo alquilo tiene preferiblemente 1 a 5 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo pentilo, y similares. Como grupo acilo, puede servir de ejemplo el mismo grupo acilo sustituyente para el anillo A. Como grupo alcoxycarbonilo, se pueden mencionar los mismos grupos sustituyentes para el "grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" que sirve de ejemplo como sustituyente para el anillo A. El grupo alquilcarbamoilo se representa por la fórmula siguiente:



en la que el alquilo tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen un grupo metilcarbamoilo, un grupo etilcarbamoilo, un grupo propilcarbamoilo, un grupo isopropilcarbamoilo, y similares. El grupo dialquilcarbamoilo está representado por la fórmula siguiente:



20 en la que los alquilos preferiblemente tienen cada uno 1 a 4 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo N-metil-N-etilcarbamoilo, y similares. El grupo alquilcarbonilmetilo está representado por la fórmula: alquilo-CO-CH<sub>2</sub>-, en la que el alquilo tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen un grupo acetilmetilo, un grupo propionilmetilo, y similares. El grupo alcoxycarbonilmetilo está representado por la fórmula: alquilo-OCO-CH<sub>2</sub>-, en la que el grupo alquilo tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen un grupo metoxycarbonilmetilo, un grupo etoxycarbonilmetilo, un grupo propoxycarbonilmetilo, y similares. El grupo alquilsulfonilo está representado por la fórmula: alquilo-SO<sub>2</sub>-, en la que el alquilo tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, y similares.

30 En la fórmula (I) o (II) mencionada anteriormente, el "grupo alquilo que puede estar fluorado" representado por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> se puede ejemplificar por el mismo grupo que el "grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" mencionado anteriormente para el sustituyente del anillo A, en donde el flúor es el(los) sustituyente(s) opcional(es). Como grupo alquilo que tiene átomo(s) de flúor como sustituyente(s) puede servir de ejemplo un grupo alquilo sustituido con flúor (que tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, un grupo 1-(trifluorometil)-2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, un grupo 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilo, etc.

35 Como "grupo alcoxilo que puede estar fluorado" representado por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup>, puede servir de ejemplo el mismo grupo que el "grupo alcoxilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" mencionado anteriormente para el sustituyente del anillo A, en donde el flúor es el sustituyente(s) opcional(es), pero es preferible que el grupo alcoxilo tenga 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo butoxilo, un grupo isobutoxilo, un grupo pentoxilo, un grupo hexiloxilo, un grupo heptiloxilo, un grupo octiloxilo, etc.). Como grupo alcoxilo que tiene átomo(s) de flúor como sustituyente, puede servir de ejemplo un grupo alcoxilo sustituido con flúor, por ejemplo un grupo 2,2,2-trifluoroetoxilo, un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxilo, un grupo 1-(trifluorometil)-2,2,2-trifluoroetoxilo, un grupo 2,2,3,3-tetrafluoropropoxilo, un grupo 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoxilo, un grupo 2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentoxilo, etc.

R<sup>1</sup> es preferiblemente un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). R<sup>1</sup> es más preferiblemente un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o un grupo alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

R<sup>2</sup> es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar fluorado. R<sup>2</sup> es más preferiblemente un grupo alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) que está fluorado.

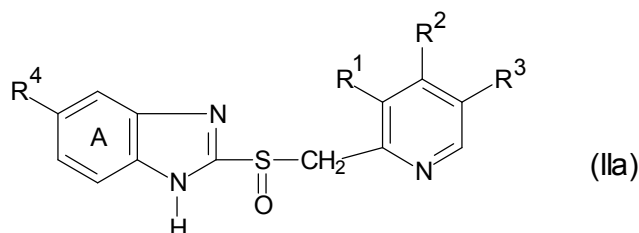
5 R<sup>3</sup> es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). R<sup>3</sup> es más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), pero preferiblemente es en particular un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (I) o (II) mencionada anteriormente, Y representa un átomo de nitrógeno.

10 En las fórmulas (I) y (II), el compuesto preferido tiene un anillo A que es un anillo bencénico que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar halogenado, un grupo alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar halogenado, y un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros; R<sup>0</sup> que es un átomo de hidrógeno; R<sup>1</sup> que es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); R<sup>2</sup> que es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar fluorado; R<sup>3</sup> que es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); e Y que es un átomo de nitrógeno.

15 Cuando los compuestos (I) y (II) se describen con más detalle, es particularmente preferible que el anillo A no esté sustituido o esté sustituido en la posición 4 ó 5 con un grupo metoxilo o un grupo trifluorometilo, R<sup>0</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes uno a otro y cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R<sup>2</sup> es un grupo alcoxilo fluorado que tiene 2 a 5 átomos de carbono.

Además, preferiblemente el compuesto oxidado (II) como objetivo es particularmente el compuesto representado por la fórmula (IIa):



20 [en donde R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o un grupo alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>2</sup> representa un grupo alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) que está fluorado; R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) que puede estar halogenado, o un grupo pirrolilo (por ejemplo, un grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo)].

25 En la fórmula (IIa) es particularmente preferible que el compuesto tenga R<sup>1</sup> que sea un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>2</sup> que sea un grupo alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) que puede estar fluorado, R<sup>3</sup> que sea un átomo de hidrógeno, y R<sup>4</sup> que sea un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) que puede estar halogenado.

Ejemplos específicos del compuesto (II) se pueden ilustrar por los compuestos siguientes:

2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (lansoprazol),

2-[[[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)]metil]sulfinil]-5-metoxi-1H-bencimidazol (omeprazol).

30 5-difluorometoxi-2-[[[(3,4-dimetoxi-2-piridil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (pantoprazol).

2-[(RS)-[(4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metil]sulfinil]-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-bencimidazol (ilaprazol), y similares.

35 Los compuestos (II) y (IIa) mencionados anteriormente se pueden proporcionar como un racemato, y pueden ser una sustancia ópticamente activa tal como la forma R y la forma S. Por ejemplo, son particularmente preferibles para la invención sustancias ópticamente activas de lansoprazol, es decir, sustancias ópticamente activas tales como (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (forma R de lansoprazol) y (S)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (forma S de lansoprazol). Además, es preferible habitualmente que lansoprazol, forma R de lansoprazol, y forma S de lansoprazol estén en estado cristalino, pero también pueden ser amorfos sin estar limitados por un cristal.

40 Como sales de los compuestos (I), (II) y (IIa) son preferibles sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos incluyen sales con una base inorgánica, sales con una base orgánica, sales con un aminoácido básico, y similares.

Los ejemplos preferidos de las sales con una base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como una sal de sodio y una sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como una sal de calcio y una sal de magnesio; sales de amonio, y similares.

5 Los ejemplos de las sales con una base orgánica incluyen preferiblemente sales con alquilamina (trimetilamina, trietilamina, etc.), amina heterocíclica (piridina, picolina, etc.), alcanolamina (etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etc.), dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, y similares. Los ejemplos específicos de las sales con una base orgánica incluyen preferiblemente sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina [tris(hidroximetil)metilamina], *t*-butilamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, y similares.

10 Los ejemplos de las sales con un aminoácido básico incluyen preferiblemente sales con arginina, lisina, ornitina, y similares.

Entre estas sales son preferibles las sales de metales alcalinos y las sales de metales alcalinotérreos. En particular es preferible la sal de sodio.

15 En la invención, el compuesto (II) es preferiblemente lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, ilaprazol, o similares, o sustancia ópticamente activa del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y es más preferible lansoprazol o la sustancia ópticamente activa del mismo, en particular la forma R.

20 El agente oxidante útil para la invención no está limitado, y se puede utilizar agente oxidante habitualmente usado. Por ejemplo, la oxidación se puede realizar de acuerdo con el método descrito en la publicación de patente japonesa no examinada No. S61-50978, publicación de patente japonesa no examinada No. H01-131176, publicación de patente de U.S. No. 4.628.098, publicación de patente japonesa no examinada No. H10-195068, folleto de la publicación internacional WO 98/21201, publicación de patente japonesa no examinada No. S52-62275, o la publicación de patente japonesa no examinada No. 54-141783, o un método análogo a ello. Para que la reacción de oxidación dé el compuesto (II) a partir del compuesto (I), es particularmente preferible entre otras la oxidación realizada usando peróxido de hidrógeno como agente oxidante. Además, es preferible usar un compuesto de vanadio como catalizador.

25 Como compuesto de vanadio, puede servir de ejemplo pentóxido de vanadio ( $V_2O_5$ ), metavanadato sódico ( $NaVO_3$ ), metavanadato amónico ( $NH_4VO_3$ ), acetilacetato de vanadilo [ $(CH_3COCH_2COCH_3)_2VO$ ], y similares, y se usan preferiblemente pentóxido de vanadio, metavanadato sódico, y acetilacetato de vanadilo.

30 La cantidad usada del compuesto de vanadio está habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 10% en moles, preferiblemente alrededor de 0,05 a 2% en moles, y en particular preferiblemente alrededor de 0,1 a 0,5% en moles, sobre el compuesto (I'). Como peróxido de hidrógeno se usa habitualmente una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno, pero se puede usar también un estado de disolución de un disolvente orgánico tal como alcohol *n*-butílico. La concentración de peróxido de hidrógeno a usar está habitualmente en el intervalo de 10 a 70% y preferiblemente 20 a 40%, pero no está particularmente limitada por estos intervalos.

35 Se puede usar habitualmente peróxido de hidrógeno en una cantidad ligeramente excesiva, preferiblemente en cantidad de 1 a 3 equivalentes aproximadamente, y más preferiblemente en cantidad de 1 a 1,5 equivalentes aproximadamente, para una cantidad de 1 equivalente del compuesto (I). Como disolvente a usar en la reacción, se pueden mencionar hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano, éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano, amidas tales como dimetilformamida, alcoholes tales como metanol, etanol, e isopropanol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, nitrilos tales como acetonitrilo, agua, o similares, y se usan preferiblemente metanol, etanol, acetona, y acetonitrilo, y en particular se usa preferiblemente etanol. Estos disolventes se pueden usar solos o en combinación. La cantidad de un disolvente a usar en la reacción es desde aproximadamente 0,5 a 10 L y preferiblemente desde aproximadamente 1 a 5 L, por 1 mol del compuesto (I), pero no está particularmente limitada por estos intervalos.

40 45 La temperatura de reacción es desde enfriamiento en hielo hasta cerca del punto de ebullición del disolvente a usar, habitualmente es desde enfriamiento en hielo hasta aproximadamente 40°C, y más preferiblemente desde aproximadamente 15 hasta 30°C. El tiempo de reacción es habitualmente de 0,5 a 24 horas aproximadamente, y más preferiblemente de 1 a 8 horas aproximadamente.

50 El compuesto objetivo (II) producido por la antedicha reacción de oxidación precipita habitualmente como un cristal en la disolución de la reacción, por tanto el peróxido de hidrógeno en exceso tras la reacción se puede descomponer añadiendo un agente terminador de la reacción de oxidación (por ejemplo, una disolución acuosa de tiosulfato sódico, etc.), y los cristales precipitados se pueden filtrar para aislarlos, pero si fuese necesario se puede realizar la extracción por disolvente con cloroformo o similares, seguida por concentración para ser aislados. Además, los cristales aislados se pueden purificar por medios convencionales tales como recristalización, cromatografía, y similares, si fuese necesario. La sustancia ópticamente activa del compuesto (II) se puede obtener resolviendo ópticamente un racemato del compuesto (II) producido por la antedicha reacción de oxidación, con el uso del método de resolución óptica (método de recristalización fraccionada, un método de columnas quirales, un método de diastereoisómeros, un método que usa un microorganismo o enzima, etc.), o se puede obtener directamente



realizando una oxidación asimétrica para la reacción de oxidación mencionada anteriormente. Además, la forma R de lansoprazol se puede producir con la anterior reacción de oxidación, por ejemplo, de acuerdo con el método de producción descrito en el folleto de la publicación internacional WO 00/78745, folleto de la publicación internacional WO 01/83743, y similares.

5 El compuesto de partida (I) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en la publicación de patente de U.S. No. 4.255.431, publicación de patente europea No. 45.200, publicación de patente europea No. 74.341, publicación de patente europea No. 80.602, publicación de patente europea No. 5.129, publicación de patente europea No. 174.726, publicación de patente europea No. 175.464, publicación de patente del Reino Unido No. 2.134.523A, y similares.

10 En la invención, se mide un potencial eléctrico de una disolución de reacción de oxidación para producir un compuesto oxidado, y se determina un punto final de la reacción de oxidación sobre la base de una disminución predefinida del potencial eléctrico. Por tanto, es preferible usar un medidor de potencial de oxidación-reducción (ORP) para una medida de potencial eléctrico de la disolución de reacción de oxidación. Además, un reactor para realizar la reacción de oxidación no está particularmente limitado, y se puede seleccionar apropiadamente de  
15 diversos reactores de acuerdo con el compuesto oxidado como objetivo (reacción de oxidación).

La reacción de oxidación de la invención no está particularmente limitada, y puede servir de ejemplo la reacción de oxidación de sulfuro a sulfóxido, la reacción de oxidación de alcohol a cetona, la reacción de oxidación de aldehído a ácido carboxílico, la reacción de oxidación de amina a nitroso-derivado, la reacción de oxidación de fosfina a óxido de fosfina, o similares, y preferiblemente puede servir de ejemplo la reacción de oxidación de sulfuro (por ejemplo, el  
20 compuesto imidazólico representado por la fórmula (I) mencionada anteriormente o sus sales) a sulfóxido (por ejemplo, un compuesto oxidado del compuesto imidazólico representado por la fórmula (II) mencionada anteriormente o sus sales).

Como método de la práctica industrial de la invención, se menciona un sistema como una forma de realización preferida, en el que un sensor (tipo inmersión, etc.) para el medidor del potencial de oxidación-reducción se une al  
25 reactor para realizar la reacción de oxidación, el potencial de oxidación-reducción de la disolución de reacción de oxidación en el reactor se controla en todo momento, se determina por un programa un punto máximo a alcanzar por el potencial eléctrico, y después se determina como punto final de la reacción de oxidación un punto donde el potencial eléctrico disminuye rápidamente. Además, el programa se incorpora preferiblemente en la operación de informar al operador de que la reacción está terminada y parar la reacción.

30 La terminación de la reacción de oxidación se puede realizar, por ejemplo, eliminando un material de partida tal como un agente oxidante proporcionado en exceso, o similares. Por ejemplo, para la reacción de oxidación que usa peróxido de hidrógeno como agente oxidante para producir lansoprazol del que R<sup>2</sup> es OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> es H, R<sup>0</sup> es H, y el anillo A es un anillo bencénico no sustituido en la fórmula para el compuesto (II), la reacción de oxidación se termina preferiblemente introduciendo una disolución acuosa de tiosulfato sódico (agente terminador de  
35 la reacción de oxidación) en la disolución de reacción de oxidación para descomponer el peróxido de hidrógeno que no ha reaccionado.

Los ejemplos de agente terminador de la reacción de oxidación incluyen sulfito sódico, hidrogenosulfito sódico, y similares, además de la disolución acuosa de tiosulfato sódico mencionada anteriormente.

40 Para producir lansoprazol usando 2-(((3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil)metil)tio)bencimidazol monohidrato (de aquí en adelante llamado también SUL) como un compuesto de partida (I), etanol como disolvente de reacción, y acetilacetato de vanadilo como catalizador, y oxidando con peróxido de hidrógeno, cuando el agente oxidante (peróxido de hidrógeno) se añade gota a gota a lo largo de 10 a 30 minutos, se hace reaccionar entonces a 20 a 21°C, y el potencial de oxidación-reducción de la disolución de reacción se controla con un medidor del ORP, el potencial eléctrico sigue el curso temporal mostrado en la Fig. 1. Es decir, el potencial eléctrico aumenta  
45 gradualmente, y cuando disminuye alrededor de 70 mV después de llegar al potencial eléctrico máximo, este punto caído se puede determinar como punto final de la reacción. En consecuencia, se confirma que el punto final corresponde a un punto en el que la cantidad instantánea del material de partida SUL está comprendida en el intervalo de aproximadamente 1 a 3% de la disolución estándar de SUL cuando la disolución de reacción se observa con TLC, el compuesto de partida SUL está casi consumido, y que la oxidación se completa.

50 En la invención se puede utilizar cualquier modelo de medidor del ORP, pero en una producción industrial es preferible un medidor en el que un transmisor del ORP pueda estar dotado de un sensor del ORP con el fin de permitir un control computacional. En particular cuando se usa un transmisor del ORP dotado de microprocesador se puede controlar un defecto del sensor, etc., durante la medida del ORP, por lo tanto es adecuado para un aparato de gran escala en una fábrica. Como medidor preferido del ORP se puede mencionar, por ejemplo OR8EFG-PT-05-  
55 TT2-NN \* A fabricado por Yokogawa Electric Corp.

La Fig. 2 muestra un ejemplo específico de un sistema de producción de compuesto oxidado realizando el método de la invención en una escala industrial.

5 El sistema 100 está construido de manera que se introduzca gota a gota un agente oxidante, almacenado en el depósito de agente oxidante 2, por el regulador de caudal 3 en el reactor 1 que contiene un compuesto de partida (disolución), y para proporcionar un agente terminador de la reacción de oxidación, almacenado en el depósito 4 del agente terminador de la reacción de oxidación, en una cantidad predeterminada en el reactor 1. Cuando el estado de temperaturas del reactor 1 y similares se establece en condiciones predeterminadas y se introduce gota a gota en el reactor 1 un agente oxidante del depósito 2 de agente oxidante, la reacción de oxidación se inicia y continúa para producir un compuesto oxidado. Entonces, cuando un agente terminador de reacción de oxidación del depósito 4 de agente terminador de reacción de oxidación se introduce en el reactor 1, la reacción de oxidación termina, y a partir de entonces la disolución de reacción que contiene el compuesto oxidado se drena a la unidad de procesamiento para una siguiente etapa por un aparato de drenaje no mostrado en la figura.

10 El reactor 1 está dotado del medidor 5 del ORP, y este medidor 5 del ORP detecta el potencial de oxidación-reducción de la disolución de reacción en el reactor 1 desde el inicio de la reacción de oxidación, y los valores detectados se introducen en ordenador 6. El ordenador 6 funciona como un medio de determinación que en todo momento supervisa el introducido valor del potencial de oxidación-reducción detectado y determina el punto final de la reacción de oxidación sobre la base del punto de inflexión (el potencial eléctrico máximo) con el transcurso del tiempo. El ordenador 6 realiza el cálculo para detectar el potencial eléctrico máximo del potencial de oxidación-reducción y el cálculo para detectar la cantidad de un potencial eléctrico caído desde el potencial eléctrico máximo, y compara la disminución de la cantidad del potencial eléctrico con el valor umbral fijado preliminarmente, con el fin de determinar el punto final de la reacción de oxidación. En el presente documento, el valor umbral significa la diferencia (disminución de la cantidad de potencial eléctrico) entre el máximo potencial eléctrico alcanzado de la disolución de reacción y el potencial eléctrico en el punto final de la reacción de oxidación en la reacción de oxidación realizada por el reactor, que se obtiene midiendo prácticamente la historia del potencial de oxidación-reducción de la disolución de reacción de oxidación con antelación y relacionando después la historia al punto final de la reacción de oxidación confirmado a partir de una cantidad extinguida del compuesto de partida con TLC o similares. Por ejemplo, en el caso mencionado anteriormente de producir lansoprazol oxidando SUL con peróxido de hidrógeno, la disminución de la cantidad de potencial eléctrico, tras alcanzar el máximo potencial eléctrico, que da el punto final de la reacción de oxidación es 70 mV. El ordenador 6 tiene una CPU 6a para realizar el procedimiento de determinación y una memoria 6b para almacenar el programa.

15 El monitor 8 es un medio de visualización para visualizar la historia del potencial de oxidación-reducción monitorizado por el ordenador 6, y el operador puede observar el cambio del potencial de oxidación-reducción de la disolución de reacción de oxidación durante un transcurso de tiempo y el punto final de la reacción con el monitor 9. La gráfica de la Fig. 1 es una gráfica de salida ilustrativa del potencial de oxidación-reducción visualizada en el monitor 8. El operador puede parar rápidamente la reacción de oxidación dando la orden a la válvula automática 7 para suministrar al reactor 1 un agente terminador de la reacción de oxidación, almacenado en el depósito 4 de agente terminador de reacción de oxidación, tras confirmar el punto final de la reacción de oxidación con el monitor 8. Además, se puede proporcionar un medio informador (no mostrado) tal como una lámpara o un timbre al mismo tiempo que se determina el punto final de la reacción de oxidación, permitiendo de este modo que el operador reconozca con más precisión el punto final de la reacción de oxidación.

20 Además, si al ordenador 6 se le permite dar salida a una señal de control x para la válvula 7 con el fin de suministrar al reactor 1 un agente terminador de la reacción de oxidación del depósito 4 de agente terminador de la reacción de oxidación cuando se determina el punto final de la reacción de oxidación, la reacción de oxidación se puede parar más rápidamente, el paso a la siguiente etapa se hace con mayor rapidez, y la eficacia de la producción puede mejorarse.

25 En la invención, como etapa siguiente tras finalizar la reacción de oxidación, se puede realizar por ejemplo un procedimiento para aislar insolubles filtrando el líquido en el que se dispersan cristales del compuesto oxidado, o similares. En este caso o similares se puede realizar también, si fuese necesario, el procedimiento de concentración por una extracción por disolvente de la disolución de reacción de oxidación o similares.

30 Como se ha descrito anteriormente, la invención es particularmente adecuada para las reacciones de oxidación para obtener el compuesto (II) a partir del compuesto (I) usando un agente oxidante, y entre éstas es particularmente adecuada para la reacción de oxidación que produce lansoprazol oxidando SUL con peróxido de hidrógeno.

35 La invención se refiere también a un método para producir un cristal extraordinariamente estable de un compuesto imidazólico representado por la anterior fórmula general (II) o una sal del mismo.

40 Para el método de producir el cristal extraordinariamente estable, el compuesto (II) es preferiblemente un racemato, y puede ser difícil ser aplicado directamente para la sustancia ópticamente activa tal como la forma R y la forma S de lansoprazol que tiene una característica fisicoquímica diferente al racemato.

45 El método de producción se caracteriza porque el cristal extraordinariamente estable se produce a partir de un solvato del compuesto imidazólico representado por la fórmula general (II) o una sal del mismo suspendiendo el solvato en una disolución que tiene un pH de aproximadamente 7 a 11 o en una disolución que contiene agua, un disolvente orgánico (por ejemplo, alcohol), y una sustancia básica.

El solvato del compuesto imidazólico representado anteriormente por la fórmula general (II) o una sal del mismo no está particularmente limitado en su método de producción y se puede producir según un método conocido per se, pero se produce preferiblemente con eficacia productiva extraordinariamente alta oxidando un compuesto imidazólico representado anteriormente por la fórmula general (I) o una sal del mismo según el método mencionado anteriormente para producir el compuesto oxidado de la presente invención, y después cristalizando en un disolvente orgánico o un disolvente acuoso orgánico. Cuando se usa un disolvente orgánico tal como alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, propanol, *n*-butanol, isobutanol, etc., cetonas, por ejemplo acetona, metiletilcetona, etc., ésteres, por ejemplo acetato de etilo, etc., sulfóxidos, por ejemplo dimetilsulfóxido, etc., y amidas, por ejemplo dimetilformamida, etc., se obtiene un cristal de solvato que contiene tal disolvente, y cuando se usa un disolvente mixto de alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, *n*-butanol, isobutanol, etc., cetonas, por ejemplo acetona, metiletilcetona, etc., ésteres, por ejemplo acetato de etilo, etc., sulfóxidos, por ejemplo dimetilsulfóxido, etc., amidas, por ejemplo dimetilformamida, etc., o similares y agua, se obtiene un cristal de solvato de agua y disolvente orgánico que contiene cada uno 1 equivalente molar de tal disolvente orgánico y agua.

Como disolvente orgánico incluido en la mencionada disolución se prefieren alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol, etc.), y el etanol es particularmente preferible. Los ejemplos de la sustancia básica incluida en la mencionada disolución incluyen amina tal como amoníaco y trietilamina, hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido cálcico, carbonato sódico, e hidrogenocarbonato sódico, hidróxido de metal alcalinotérreo, carbonato de metal alcalino, carbonato de metal alcalinotérreo, hidrogenocarbonato de metal alcalino, y similares, y entre ellos se usa preferiblemente amoníaco. Es preferible que el pH de la mencionada disolución esté en el intervalo de aproximadamente 7 a 11, y preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 8 a 9, añadiendo sustancia básica. Además, el contenido de disolvente orgánico (preferiblemente alcohol) y sustancia básica con respecto al agua en la mencionada disolución no está particularmente limitado siempre que la cantidad sea tal que el pH de la disolución esté aproximadamente entre 7 y 11. Para la condición operativa preferida, la relación de agua-disolvente orgánico (preferiblemente alcohol) es de 10 a 500:1 (relación en peso), preferiblemente de 20 a 200:1 (relación en peso), y más preferiblemente de 20 a 100:1 (relación en peso). La relación de agua-sustancia básica-disolvente orgánico (preferiblemente alcohol) es de 10 a 500:0,0001 a 0,5:1 (relación en peso), preferiblemente de 20 a 200:0,001 a 0,5:1 (relación en peso), y más preferiblemente de 20 a 100:1 (relación en peso). Por ejemplo, cuando se usa amoníaco como sustancia básica, la relación de agua-agua amoniacal (25%)-disolvente orgánico (preferiblemente alcohol) es de 10 a 500:0,005 a 0,5:1 (relación en peso), preferiblemente de 20 a 200:0,005 a 0,1:1 (relación en peso), y más preferiblemente de 20 a 100:0,005 a 0,1:1 (relación en peso). Aunque el contenido de alcohol con respecto al agua es muy pequeño en cantidad (por ejemplo, alcohol incluido como un disolvente cristalino en el solvato o alcohol adherido a la superficie de un cristal del solvato (por el procedimiento de lavado del cristal, o similares)), hay aún una acción y efecto de mejorar la estabilidad del cristal a ser obtenido (cristal que prácticamente no contiene disolvente). Por otra parte, cuando el contenido de alcohol con respecto al agua aumenta por encima del intervalo mencionado anteriormente, la mejora de la estabilidad tiende a estar por encima del límite, y más probablemente a disminuir la calidad del cristal a obtener.

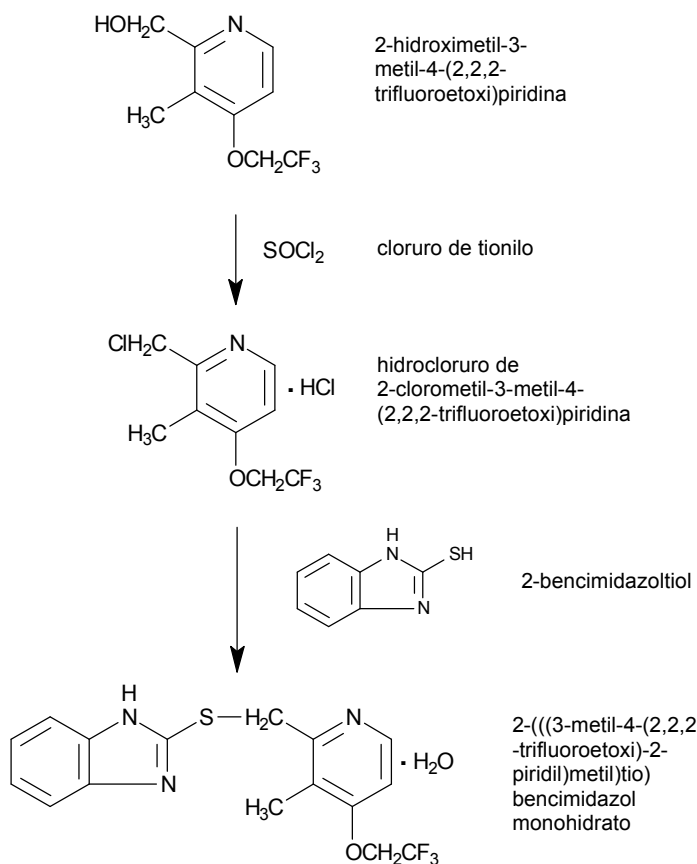
Además, el contenido de alcohol en la disolución para suspender un cristal se puede ajustar apropiadamente dentro del susodicho intervalo como se describe más adelante, por tanto se puede mostrar la acción y efecto de mejora adicional de la estabilidad.

Se puede seleccionar apropiadamente la temperatura de la mencionada disolución y el periodo de agitación mientras se suspende un solvato en la disolución, pero específicamente, por ejemplo, la temperatura de la disolución es preferiblemente de 20 a 40°C y más preferiblemente de 24 a 30°C, y el periodo de agitación es preferiblemente de 10 a 120 minutos y más preferiblemente de 30 a 60 minutos.

Para el método de producir un cristal extraordinariamente estable de la presente invención, el compuesto imidazólico representado por la fórmula general (II) o una sal del mismo es preferiblemente lansoprazol o una sal del mismo.

Mediante el procedimiento de suspensión mencionado anteriormente, se produce una transformación de la forma cristalina de un solvato, y el disolvente se separa durante esta transformación. En el procedimiento de suspensión, la descomposición de un cristal durante la transformación de la forma cristalina se puede impedir incluyendo una sustancia básica en una disolución en la que se suspende el solvato, y la estabilidad del cristal a obtener se puede mejorar ajustando apropiadamente el contenido de alcohol dentro del intervalo mencionado.

Los presentes inventores han descubierto durante diversas investigaciones para completar el método de la invención que SUL (compuesto del que R<sup>2</sup> es OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> es H, R<sup>0</sup> es H, y A es un anillo bencénico no sustituido en la fórmula general (I)), que es un compuesto de partida de lansoprazol, se puede obtener preferiblemente por una serie de reacciones como se muestran en la siguiente fórmula, y particularmente que se mejora el rendimiento cuando la reacción de condensación en la segunda etapa se realiza ajustando el pH a 11,0-11,5, siendo por tanto industrialmente conveniente.



Dado que el compuesto con menos subproductos producidos por una reacción excesiva y pureza más alta se puede obtener como el compuesto oxidado obtenible en la invención, la invención se puede aplicar adecuadamente para una producción a gran escala del compuesto útil particularmente como un fármaco, y similares. Por ejemplo, cuando un inhibidor de bomba de protones tipificado por lansoprazol, una sustancia ópticamente activa del mismo, o similares, se obtiene como un producto objetivo, este producto se puede utilizar como un agente antiulceroso, un agente anti *H. pylori*, o similares, por ejemplo de acuerdo con el método descrito en la publicación de patente japonesa no examinada No. S61-50978 o publicación de patente japonesa no examinada No. H03-173817.

### Ejemplos

De aquí en adelante se explicarán los ejemplos de la invención.

#### 10 Ejemplo 1

[Método de producción de 2-(((3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil)metil)tio) bencimidazol monohidrato]

Se disolvió 2-hidroximetil-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (87,4 kg) en cloruro de metileno (655 L), se añadió a la disolución cloruro de tionilo (41,1 L), y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 60 minutos. Se añadió agua (183 kg) a la mezcla, y la mezcla se concentró. Al residuo se añadió metanol (656 L) y 2-bencimidazoltiol (59,8 kg), después el pH se ajustó a 11,0-11,5 con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 30%, y la mezcla se hizo reaccionar durante 30 minutos. A la disolución de reacción se añadió agua (524 kg) y la mezcla se recrystalizó. El pH se ajustó a 8,5-10,0, con ácido clorhídrico al 35%, y después los cristales precipitados se filtraron. Los cristales se lavaron con una disolución de metanol acuoso (metanol:agua = 5:5 (relación en peso)) y agua, y después se secaron para obtener 141,6 kg de 2-(((3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil)metil)tio) bencimidazol monohidrato como cristales blancos (rendimiento: 96,5%).

#### Ejemplo 2

[Producción de (+/-)-2-(((3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil)metil)sulfinil) bencimidazol]

Se disolvió 2-(((3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil)metil)tio) bencimidazol monohidrato (141,6 kg) en etanol (1164 L), y se añadió a la disolución acetilacetato de vanadilo (0,44 kg) humedecido con etanol (aproximadamente 200 mL). Después, una disolución de peróxido de hidrógeno al 35% (42 L) se añadió gota a gota a la mezcla a 16 a 22°C, y después la mezcla se hizo reaccionar a 18 a 24°C hasta que el potencial eléctrico descendió 70 mV desde el máximo potencial eléctrico del medidor del ORP (potencial de oxidación-reducción). Después de que el potencial

eléctrico descendió 70 mV y la reacción se completó, se añadió una disolución acuosa de tiosulfato sódico (12,7 kg/127 L) a la disolución de reacción, y la mezcla se agitó. Se añadió trietilamina (7 L) a la mezcla, los cristales precipitados se disolvieron con calentamiento a aproximadamente 50 a 55°C, los insolubles se separaron por filtración con calentamiento, y el filtrado se enfrió para cristalizar. Los cristales se filtraron y se lavaron con una disolución fría de etanol acuoso (etanol:agua = 9:1 (relación en peso)).

Posteriormente, a los cristales obtenidos se añadió una disolución de amoníaco acuoso al 25% (0,9 L) y una disolución de etanol acuoso (etanol:agua = 9:1 (relación en peso), 864 L), la mezcla se calentó bajo agitación para disolver los cristales, y se enfrió para cristalizar. Los cristales se filtraron, y se lavaron con una disolución fría de etanol acuoso (etanol:agua = 9:1 y 7:3 (relación en peso)) para obtener cristales húmedos de un solvato de etanol-agua de (+/-)-2-(((3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil)metil)sulfinil)bencimidazol (lansoprazol).

A los cristales húmedos obtenidos, se añadió una disolución mixta (pH de aproximadamente 9) de agua (1043 kg) y disolución de amoníaco acuoso al 25% (aproximadamente 17 mL), y la suspensión obtenida se agitó a 24 a 30°C durante aproximadamente 60 minutos. Los cristales se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron al aire para obtener 107,5 kg de (+/-)-2-(((3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil)metil)sulfinil)bencimidazol (lansoprazol) como cristales blancos (rendimiento: 76,3%). Este cristal se llama cristal tipo I de lansoprazol. Los cristales obtenidos son estables.

### Ejemplo 3

[Producción de (+/-)-2-(((3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil)metil)sulfinil)bencimidazol]

A aproximadamente 190 kg de los cristales húmedos del solvato de etanol-agua de (+/-)-2-(((3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil)metil)sulfinil)bencimidazol obtenido según el método del Ejemplo 2 se añadió una disolución mixta (pH de aproximadamente 9) de agua (1043 kg), disolución de amoníaco acuoso al 25% (aproximadamente 500 mL), y etanol (la composición de la disolución mixta se ajustó a agua:disolución de amoníaco acuoso al 25%:etanol = aproximadamente 19:0,008:1 (relación en peso)), y la suspensión así obtenida se agitó a 24 a 30°C durante aproximadamente 60 minutos. Los cristales se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron al aire para obtener aproximadamente 110 kg de (+/-)-2-(((3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil)metil)sulfinil)bencimidazol (lansoprazol) como cristales blancos (rendimiento: 94%).

### Prueba 1

La estabilidad de los cristales del solvato de lansoprazol (de aquí en adelante llamado lansoprazol (1)) obtenido secando a vacío los cristales húmedos del solvato de etanol-agua de lansoprazol obtenido según el método del Ejemplo 2, se comparó con la estabilidad de los cristales blancos de lansoprazol (de aquí en adelante llamado lansoprazol (2)) obtenido según el método del Ejemplo 3. Los resultados para cada una de 3 muestras de lansoprazol (1) y (2) se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Lansoprazol	Contenido Inicial	Contenido después de almacenado durante 6 meses a 40°C	Relación residual después de almacenado durante 6 meses a 40°C
(1)	99,2%	90,6%	91,3%
(1)	99,3%	84,1%	84,7%
(1)	99,1%	86,0%	86,8%
(2)	99,7%	99,6%	99,9%
(2)	99,8%	99,8%	100,0%
(2)	99,8%	99,8%	100,0%

Aquí, el "contenido" de la Tabla 1 se refiere al contenido de lansoprazol en cristales de lansoprazol expresado en % en peso, y se midió por técnica de HPLC (analizado bajo cada una de las condiciones siguientes: para (1), Columna: NOVA PAK, C18, 3,9 x 150 mm, Temperatura: temperatura constante de aproximadamente 25°C, Fase móvil: disolución preparada ajustando el pH de metanol:agua:trietilamina (relación en peso = 60:40:1) con ácido fosfórico a 7,0, Caudal: 0,5 ml/min, Detector: UV 285 nm, y para (2), Columna: CAPCELL PAC, C18, SG120, 4,6 x 250 mm, Temperatura: temperatura constante de aproximadamente 25°C, Fase móvil: disolución preparada ajustando el pH de acetonitrilo:agua:trietilamina (relación en peso = 40:60:1) con ácido fosfórico a 7,0, Caudal: 1 ml/min, Detector: UV 285 nm). La "relación residual después de almacenado durante 6 meses a 40°C" se calculó por  $[(\text{Contenido después de almacenado durante 6 meses a } 40^{\circ}\text{C})/(\text{Contenido Inicial})] \times 100 (\%)$ .

5 De la Tabla 1 se infiere lo siguiente. El contenido inicial de lansoprazol (2) es ligeramente mayor que el de lansoprazol (1), pero es casi igual. Sin embargo, cuando se comparó el contenido después de ser almacenado durante 6 meses a 40°C, el contenido de lansoprazol (2), que se sometió a suspensión en la disolución de pH = 9 aproximadamente que contiene agua, etanol, y amoníaco, casi no cambió respecto al contenido inicial (la relación residual fue 100% o casi 100%), mientras que el contenido de lansoprazol (1), que no se sometió a suspensión en la disolución de pH = 9 aproximadamente que contiene agua, etanol, y amoníaco, se redujo notablemente respecto al contenido inicial (la relación residual fue de aproximadamente 84 a 91%).

Como se ha mencionado anteriormente, se advierte que el lansoprazol (2) es el cristal que tiene estabilidad más excelente en comparación con el lansoprazol (1).

10 Prueba 2

En el método según el Ejemplo 3, se cambió la cantidad de etanol añadido a la disolución mixta en la que se suspenden los cristales húmedos del solvato de etanol-agua de lansoprazol, y se comparó la estabilidad de los cristales así obtenidos.

15 Los cristales obtenidos a partir de cada uno de los sistemas de disolución mixta mostrados más adelante en la Tabla 2 se disolvieron cada uno en dimetilformamida justo después de la preparación y después de almacenados a 60°C durante 15 días, y se midió la absorbancia (390 nm) de las disoluciones de cristales así obtenidas. El grado de coloración se comparó como un indicador de la estabilidad cristalina. Los resultados se muestran más adelante en la Tabla 2 como una relación entre la cantidad añadida de etanol y el cambio de absorbancia (390 nm) de las disoluciones de cristales.

20 La absorbancia de la disolución preparada disolviendo 1 g de cristales en 10 mL de dimetilformamida se midió con el uso de un fotómetro espectral (Jaco No. 0214332).

Además, el pH de cada disolución mixta en que se suspenden los cristales se ajustó a aproximadamente 9 con una disolución de amoníaco acuoso.

Tabla 2

Contenido de etanol a añadir a la disolución mixta (agua:etanol) (relación en peso)	Concentración de etanol de la disolución mixta	Absorbancia de la disolución de cristales justo después de la preparación	Absorbancia de la disolución de cristales después de almacenados a 60°C durante 15 días	Cambio de Absorbancia*2
Etanol no añadido	2,3% en peso*1	0,046	1,703	1,657
Aproximadamente 160:1	4,1% en peso	0,054	1,135	1,081
Aproximadamente 40:1	5,7% en peso	0,056	0,964	0,908

\*1: deriva de etanol proporcionado como un disolvente cristalino y etanol adherido a una superficie cristalina

25 \*2: cambio de absorbancia = [Absorbancia de la disolución de cristales después de almacenados a 60°C durante 15 días] - [Absorbancia de la disolución de cristales justo después de la preparación]

De la Tabla 2 se advierte que disminuyó la magnitud del cambio de absorbancia, es decir, se redujo el grado de coloración cristalina a medida que aumentaba la cantidad de etanol añadido a la disolución mixta en la que se suspenden los cristales.

30 Como se ha mencionado anteriormente, se advierte que la estabilidad de los cristales mejoró adicionalmente aumentando la cantidad de etanol a añadir a la disolución mixta en la que se suspenden los cristales.

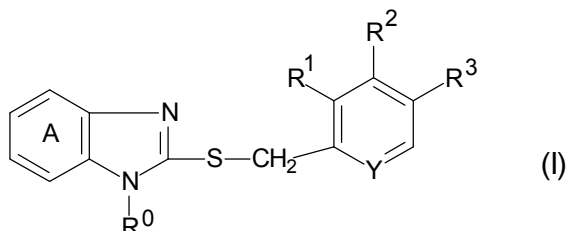
Aplicabilidad industrial

35 Como se revela en la anterior descripción, se puede determinar simplemente un punto final de una reacción de oxidación por el método de producir un compuesto oxidado de la invención, por tanto el paso a la etapa siguiente tras terminar la reacción de oxidación se realiza más rápidamente. Además, como es posible obtener un sistema de producción capaz de llevar a cabo una automatización computerizada y realizar una operación para parar la reacción inmediatamente después de determinar el punto final de la reacción de oxidación, la eficacia de producción del compuesto oxidado en un procedimiento de producción industrial se puede mejorar mucho.

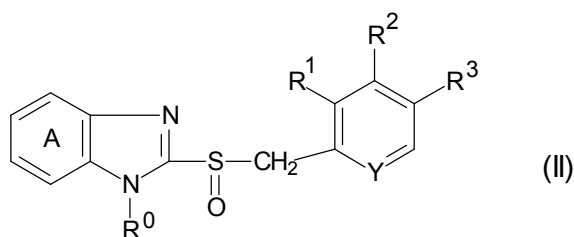
La presente solicitud está basada en la solicitud de patente japonesa No. 2004-265717 presentada en Japón.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método de producción de un compuesto oxidado que comprende medir un potencial eléctrico de una disolución de reacción de oxidación para producir un compuesto oxidado por una reacción de oxidación, y determinar un punto final de la reacción de oxidación sobre la base de una disminución predefinida del potencial eléctrico, en donde un compuesto imidazólico representado por la fórmula general (I):



- 10 en donde el anillo A está opcionalmente sustituido; R<sup>0</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo N-protector; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede estar fluorado, o un grupo alcoxilo que puede estar fluorado; e Y representa un átomo de nitrógeno, o una sal del mismo, se oxida para producir un compuesto oxidado de un compuesto imidazólico representado por la fórmula general (II):



- 15 en donde el anillo A, R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e Y tienen el mismo significado que el definido anteriormente, o una sal del mismo.

2. El método de producción según la reivindicación 1, que determina, después de que el potencial eléctrico de la disolución de reacción de oxidación llega a un potencial eléctrico máximo, un punto en el que la magnitud de un potencial eléctrico que disminuye desde el máximo potencial eléctrico alcanza el valor predefinido de un potencial eléctrico como punto final de la reacción de oxidación.

- 20 3. El método de producción según la reivindicación 1 ó 2, que además comprende introducir un agente terminador de la reacción de oxidación a la disolución de reacción de oxidación inmediatamente después de determinar el punto final de la reacción de oxidación.

- 25 4. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto imidazólico representado por la fórmula general (II) o una sal del mismo es lansoprazol o una sal del mismo o una sustancia ópticamente activa del mismo.

FIG. 1

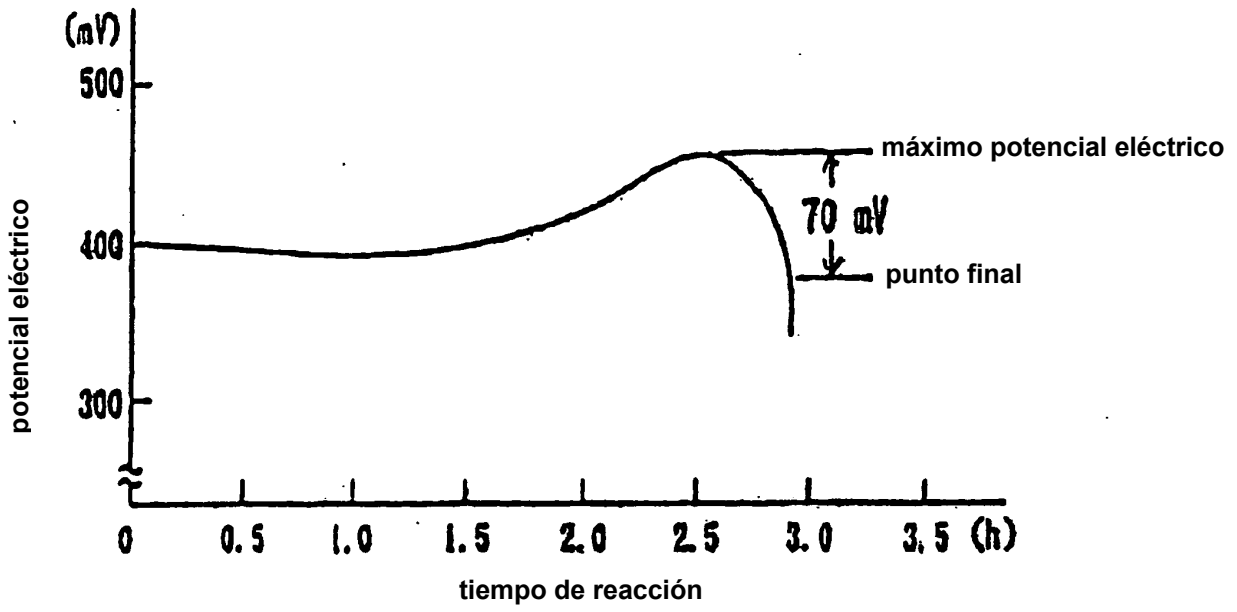




FIG. 2

