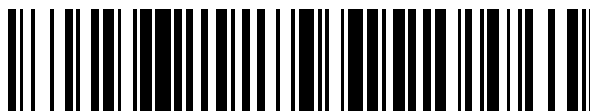


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 970**

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 10177460 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013** **EP 2264025**

54 Título: **Método para producir lansoprazol**

30 Prioridad:

13.09.2004 JP 2004265717

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.02.2014

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 2 441 970 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 lansoprazol

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un método para producir un cristal extraordinariamente estable de lansoprazol que es útil como agente antiulceroso.

Descripción de la invención

Es decir, la invención proporciona:

10 (1) Un método para producir un cristal extraordinariamente estable de lansoprazol, que comprende suspender un solvato de etanol-agua de lansoprazol en una disolución que contiene agua, etanol, y una sustancia básica, en donde la relación en peso de agua : sustancia básica : etanol es de 10 a 500 : 0,0001 a 0,5 : 1.

(2) el método de producción descrito anteriormente en (1), en donde la sustancia básica es amoníaco; y

(3) el método de producción descrito anteriormente en (2), en donde el pH de la disolución que contiene agua, alcohol, y amoníaco es aproximadamente 8 a 9.

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

15 Se puede proporcionar como un racemato, y puede ser una sustancia ópticamente activa tal como la forma-R y la forma-S. Por ejemplo, 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) son particularmente preferibles para la invención.

20 Como sales de lansoprazol 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.

25 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.

30 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.

35 En la invención, el compuesto es lansoprazol, o sustancia ópticamente activa del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Para el método de producir el cristal extraordinariamente estable, lansoprazol es preferiblemente un racemato, y puede ser difícil que se aplique 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.

40 El método de producción se caracteriza porque el cristal extraordinariamente estable se produce a partir de un solvato de lansoprazol o una sal del mismo suspendiendo el solvato en una disolución que contiene agua, etanol, y una sustancia básica.

45 El solvato de lansoprazol 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 según el método del documento EP1790647 (A1), y después cristalizando en un disolvente acuoso orgánico. Cuando se usa un disolvente mixto de etanol 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.

50 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 etanol y sustancia básica con respecto al agua en la mencionada disolución 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-etanol 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%)-etanol 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 obtener (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.

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.

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.

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 (I)) 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:triethylamina (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:triethylamina (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 [(Contenido después de almacenado durante 6 meses a 40°C)/(Contenido Inicial)] x 100 (%).

- 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

5 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).

Prueba 2

10 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.

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 (Jasco No. 0214332).

20 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

*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]

25 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.

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.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un cristal extraordinariamente estable de lansoprazol, que comprende suspender un solvato de etanol-agua de lansoprazol en una disolución que contiene agua, etanol, y una sustancia básica, en donde la relación en peso de agua : sustancia básica : etanol es de 10 a 500 : 0,0001 a 0,5 : 1.
- 5 2. El método de producción según la reivindicación 1, en donde la sustancia básica es amoníaco.
3. El método de producción según la reivindicación 2, en donde el pH de la disolución que contiene agua, etanol, y amoníaco es aproximadamente 8 a 9.