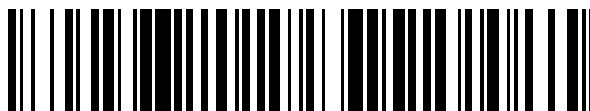


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 521 690**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2001** **E 10180351 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014** **EP 2281821**

54 Título: **Procedimiento para producir un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-bencimidazol**

30 Prioridad:

15.05.2000 JP 2000141670

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2014

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka shi Osaka 541-0005, JP**

72 Inventor/es:

**HASHIMOTO, HIDEO y
MARUYAMA, HIDEAKI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 521 690 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

Procedimiento para producir un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-bencimidazol

Campo técnico

La presente invención se refiere a un método de producción de un compuesto sulfóxido ópticamente activo que tiene una actividad anti-ulcerosa.

Antecedentes de la técnica

Como un método para producir (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol que tiene una actividad anti-ulcerosa [se denomina a veces en adelante como una forma (R)] o (S)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol que tiene una actividad anti-ulcerosa [se denomina a veces en adelante como una forma (S)], por ejemplo, la Solicitud de Patente Japonesa bajo PCT abierta a la inspección pública bajo kohyo núm. Hei 11-508590 (documento WO 97/02261) describe un método para purificar ópticamente un producto preparado para estar enriquecido en un enantiómero, que comprende añadir un producto preparado para contener o bien (+)-enantiómero o (-)-enantiómero en una cantidad mayor que el otro, a saber, producto preparado para estar enriquecido en un enantiómero, a un disolvente, precipitar selectivamente un compuesto racémico a partir del disolvente utilizando la cristalinidad de racematos, filtrar y eliminar el compuesto racémico precipitado y eliminar el disolvente para dar un único enantiómero que tiene una pureza óptica aumentada.

Cuando una forma (R) o forma (S) se va a producir por síntesis asimétrica, el 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]bencimidazol (se denomina a veces en adelante como una forma sulfuro) se somete a oxidación asimétrica para dar la forma (R) o (S) objetivo. En este caso, un producto de reacción en exceso, 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfonyl]bencimidazol (se denomina a veces en adelante como una forma sulfona), se produce. Por consiguiente, la forma (R) o forma (S) obtenida por síntesis asimétrica incluye generalmente una forma sulfuro no reaccionada como una sustancia análoga y una forma sulfona como un producto de reacción en exceso.

Generalmente, una forma sulfona presente en sulfóxido que tiene una actividad anti-ulcerosa es difícil de eliminar. Por ejemplo, el documento JP-A-2000-16992 describe que, una vez que se produce la sulfona, el rendimiento del sulfóxido objetivo disminuye, y la separación y purificación es problemáticamente difícil porque las propiedades físico-químicas de ambos son extremadamente similares las unas a las otras. De forma similar, en el caso de una forma (R) o forma (S), un tratamiento de cromatografía de columna y similares son esenciales para eliminar una forma sulfona presente como una sustancia análoga.

Por ejemplo, en el Ejemplo 21 de la Solicitud de Patente Japonesa bajo PCT abierta a la inspección pública bajo kohyo núm. Hei 10-504290 (documento WO 96/02535), se aplicó cromatografía en columna rápida para obtener la sustancia objeto a partir de una disolución que contenía una gran cantidad de (-)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol (11% de forma sulfuro y 7% de forma sulfona presentes como sustancias análogas), después de lo que se aplican varias etapas para obtener el 99,5% de ee de sustancia objetivo en un rendimiento de 29%. En el Ejemplo 22 de esta memoria, se aplicó la cromatografía de columna rápida para obtener la sustancia objetivo a partir de una disolución que contenía una gran cantidad de (+)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol (13% de forma sulfuro y 8% de forma sulfona presente como sustancias análogas), después de lo cual se aplican varias etapas para obtener el 99,6% de ee de sustancia objetivo en un rendimiento de 14%.

Como se evidencia, los métodos convencionales necesitan operaciones industrialmente desfavorables tales como cromatografía y similares que son necesarias para eliminar una forma sulfona y similares, y el rendimiento de la sustancia objetivo permanece a un bajo nivel.

Los métodos de producción convencionales se asocian con problemas que necesitan de forma indispensable purificación por cromatografía de columna y similar para eliminar una forma sulfona que resiste la separación y purificación, y la forma sulfóxido ópticamente activa objetivo muestra un bajo exceso enantiomérico (pureza óptica) y bajo rendimiento. Por lo tanto, se ha demandado un método de producción de una forma (R) o forma (S) que tiene una actividad anti-ulcerosa, que es industrialmente ventajoso a partir de los aspectos de la cantidad de sustancia análoga presente en él, exceso enantiomérico, rendimiento, productividad, eficiencia económica y similares.

Descripción de la invención

Los actuales inventores han estudiado los métodos de producción de una forma (R) y una forma (S) desde varios aspectos y han encontrado primero que una forma (R) y una forma (S) incluyen un cristal (que incluye solvato e hidrato) que tiene una forma cristalina particular y que muestra propiedades físicas diferentes de las de una forma sulfona; cuando el cristal que tiene una forma cristalina particular se cristaliza, una forma sulfona que resiste generalmente la eliminación puede eliminarse fácilmente de forma inesperada y puede obtenerse la sustancia objetivo que tiene una pureza óptica extremadamente alta; y además de eso este método es un método de

producción totalmente satisfactorio en una escala industrial y similar, lo que da por resultado la terminación de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

- 5 [1] un método de producción para un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-bencimidazol o una sal del mismo que muestra 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 en difracción de polvo de rayos X, que comprende cristalización desde una disolución o suspensión de disolvente orgánico en que (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol o una sal del mismo que es
- 10 (1) un cristal que muestra picos característicos a espaciados interplanares (d) de 5,88, 4,70, 4,35, 3,66 y 3,48 Angstroms en difracción de polvo de rayos X, o
- (2) un cristal que muestra picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X; y
- [2] el método de producción según el [1] mencionado anteriormente, en donde el disolvente orgánico comprende un alquil C₁₋₄ éster de ácido acético;
- 15 [3] el método de producción según el [2] mencionado anteriormente, en donde el alquil C₁₋₄ éster de ácido acético es acetato de etilo;
- [4] un método de producción para un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-bencimidazol o una sal del mismo que muestra 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 en difracción de polvo de rayos X, que contiene (S)-2-
- 20 [[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol o una sal del mismo que es
- (1) un cristal que muestra picos característicos a espaciados interplanares (d) de 5,88, 4,70, 4,35, 3,66 y 3,48 Angstroms en difracción de polvo de rayos X, o
- (2) un cristal que muestra picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X.
- 25 **Breve descripción de los dibujos**
- La Fig. 1 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 3 (2).
- La Fig. 2 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 3 (3).
- La Fig. 3 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 3 (4).
- La Fig. 4 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 3 (5).
- 30 La Fig. 5 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 4 (2).
- La Fig. 6 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 4 (3).
- La Fig. 7 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo (material de partida) del Ejemplo 5.
- La Fig. 8 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo (sustancia objetivo) del Ejemplo 5.
- La Fig. 9 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 6.
- 35 La Fig. 10 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 7.
- La Fig. 11 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 8.
- La Fig. 12 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 9.
- La Fig. 13 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 10.
- La Fig. 14 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 11.
- 40 La Fig. 15 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 12.
- La Fig. 16 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal del Ejemplo 13.
- La Fig. 17 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 14.
- La Fig. 18 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal del Ejemplo 15.

La Fig. 19 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 16.

La Fig. 20 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal del Ejemplo 17.

La Fig. 21 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 18.

La Fig. 22 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal del Ejemplo 19.

5 La Fig. 23 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 20.

La Fig. 24 muestra un gráfico de difracción de polvo de rayos X del cristal húmedo del Ejemplo 21.

Como la "sal" de la forma (R), son preferibles sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, se mencionan una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica, una sal con un aminoácido básico y similar.

10 Ejemplos preferibles de la sal con una base inorgánica incluyen sales de metal alcalino (por ejemplo, sal sódica, sal de potasio, etc.); sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, etc.); sal de amonio; y similares.

Ejemplos preferibles de la sal con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

Ejemplos preferibles de la sal con una base orgánica incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

15 De estos, se prefieren sal de metal alcalino y sal de metal alcalinotérreo. Particularmente, es preferible una sal sódica.

Una forma (R). nH_2O (en donde n es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0) o una sal de la misma puede producirse por cristalización selectiva para un cristal de una forma (R). nH_2O (en donde n es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0) o una sal de la misma a partir de "una disolución o suspensión que contiene la forma (R) o una sal de la misma en una cantidad mayor que una forma (S) o una sal de la misma".

20 Como se usa en esta memoria, " nH_2O " y " mH_2O " significa n-hidrato y m-hidrato, respectivamente.

La "disolución o suspensión que contiene la forma (R) o una sal de la misma en una cantidad mayor que una forma (S) o una sal de la misma" puede producirse por un método conocido *per se*, tal como el método descrito en la Solicitud de Patente Japonesa bajo PCT abierta a la inspección pública bajo kohyo núm. Hei 10-504290 (documento WO 96/02535) y similares o un método análogo a ella, o mediante el siguiente método.

25 2-[[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-benzimidazol y una cantidad en exceso (aproximadamente 1,5-10 cantidad equimolar) de un agente oxidante (por ejemplo, peróxidos tales como peróxido de hidrógeno, terc-butilhidroperóxido, hidroperóxido de cumeno, etc., y similares) se hacen reaccionar en presencia de un catalizador para inducción asimétrica (por ejemplo, un complejo de diol ópticamente activo, alcóxido de titanio (IV) y agua y similares), un disolvente orgánico [por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, etc.; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, etc.; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, butilmetiléter, dioxano, tetrahidrofurano, etc.; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, etc.; cetonas tales como acetona, metilisobutilcetona, etc.; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloruro de etileno, tetracloruro de carbono, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; ácido acético, etc.] y una base [por ejemplo, bases inorgánicas tales como carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato sódico, etc.), hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, etc.), hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro sódico, hidruro de potasio, etc.), y similares; bases orgánicas tales como alcóxidos de metal alcalino (por ejemplo, metóxido sódico, etóxido sódico, etc.), carboxilato de metal alcalino (por ejemplo, acetato sódico, etc.), aminas (por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, triocilamina, diisopropiletilamina, dimetilfenilamina, etc.), piridinas (por ejemplo, piridina, dimetilaminopiridina, etc.), y similares; aminoácidos básicos (por ejemplo, arginina, lisina, ornitina, etc.); y similares] a aproximadamente -20 a 20°C durante aproximadamente 0,1 a 50 h para dar la "disolución o suspensión que contiene la forma (R) o una sal de la misma en una cantidad mayor que la forma (S) o una sal de la misma".

40 La "forma (R) o una sal de la misma" en la disolución o suspensión mencionada anteriormente puede ser o bien un sólido (cristal, amorfo) o una sustancia oleosa, y puede o no aislarse o purificarse.

Como un disolvente para preparar la "disolución o suspensión", se usan por ejemplo, agua, ésteres, cetonas, fenoles, alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos, nitrilos, hidrocarburos halogenados, piridinas, una mezcla de dos o más de los mismos y similares.

50 El exceso enantiomérico de la forma (R) o una sal de la misma en una disolución o suspensión es, por ejemplo, no menos de aproximadamente 80% de ee, preferiblemente no menos que aproximadamente 90% de ee.

El método para “cristalización selectiva” incluye, por ejemplo, un método de agitación de la disolución o suspensión, un método de adición de una semilla de cristal a la disolución o suspensión, un método para cambiar la temperatura de la disolución o suspensión, un método para cambiar la composición disolvente de la disolución o suspensión, un método para reducir la cantidad de líquido de la disolución o suspensión, o una combinación de dos o más de estos métodos y similares.

Como el “método de agitación de la disolución o suspensión”, se menciona por ejemplo, un método que comprende agitar una disolución o una suspensión que contiene una de la forma (R) o una sal de la misma y una forma (S) o una sal de la misma en una cantidad mayor que la otra a aproximadamente -80 a 120°C, preferiblemente aproximadamente -20 a 60°C, durante aproximadamente 0,01 a 100 h, preferiblemente aproximadamente 0,1 a 10 h.

Como el “método de adición de una semilla de cristal a la disolución o suspensión”, se menciona por ejemplo, un método que comprende añadir, (1) un cristal que muestra picos característicos a espaciados interplanares (d) de 5,88, 4,70, 4,35, 3,66 y 3,48 Angstroms en difracción de polvo de rayos X, (2) un cristal que muestra picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X, (3) una mezcla de los cristales de (1) y (2) mencionados anteriormente, o (4) un sólido que convierte a los (1) a (3) mencionados anteriormente en una disolución o suspensión (por ejemplo, un cristal que muestra 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 en difracción de polvo de rayos X, un cristal que muestra 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 en difracción de polvo de rayos X, un cristal que muestra picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,37, 4,07, 5,65, 5,59, 5,21, 4,81 y 4,21 Angstroms en difracción de polvo de rayos X y similares), como una semilla de cristal, a una disolución o una suspensión que contiene una de forma (R) o una sal de la misma y una forma (S) o una sal de la misma en una cantidad mayor que la otra.

Como el “método para cambiar la temperatura de la disolución o suspensión”, se menciona por ejemplo, un método para cambiar la temperatura de una disolución o una suspensión que contiene una de una forma (R) o una sal de la misma y una forma (S) o una sal de la misma en una cantidad mayor que la otra, preferiblemente un método para enfriar (por ejemplo, disminuir la temperatura del líquido de 5 a 100°C).

Como el “método para cambiar la composición de disolvente de la disolución o suspensión”, se menciona por ejemplo, un método para añadir agua, un disolvente orgánico (por ejemplo, ésteres, cetonas, fenoles, alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos, nitrilos, hidrocarburos halogenados, piridinas o una mezcla de dos o más clases de estos; preferiblemente un disolvente orgánico de baja polaridad (por ejemplo, ésteres, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados o una mezcla de dos o más clases de los mismos, y similares), cetonas o una mezcla de dos o más clases de los mismos) a una disolución o una suspensión que contiene una de una forma (R) o una sal de la misma y una forma (S) o una sal de la misma en una cantidad mayor que la otra. Preferiblemente, se menciona un método para añadir una o más clases seleccionadas de los disolventes orgánicos tales como ésteres, cetonas, éteres e hidrocarburos en presencia de agua.

Como un método para la adición, se mencionan un método que comprende añadir en gotas, bajo agitación, agua, un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos a una disolución o una suspensión que contiene una de una forma (R) o una sal de la misma y una forma (S) o una sal de la misma en una cantidad mayor que la otra, un método que comprende añadir en gotas, bajo agitación, agua, un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos a una disolución o una suspensión que contiene una de una forma (R) o una sal de la misma y una forma (S) o una sal de la misma en una cantidad mayor que la otra y similares.

Como el “método para reducir la cantidad de líquido de la disolución o suspensión”, se mencionan por ejemplo, un método que comprende eliminar y evaporar el disolvente de una disolución o una suspensión que contiene una de una forma (R) o una sal de la misma y una forma (S) o una sal de la misma en una cantidad mayor que la otra, y similares.

De estos, se prefieren

(i) un método para agitar una disolución o suspensión,

(ii) un método para cambiar la composición de disolvente de una disolución o suspensión,

(iii) un método que comprende tanto un método para agitar una disolución o suspensión como un método para añadir una semilla de cristal a una disolución o suspensión,

(iv) un método que comprende tanto un método para agitar una disolución o suspensión como un método para cambiar la temperatura de una disolución o suspensión,

(v) un método que comprende tanto un método para agitar una disolución o suspensión como un método para cambiar la composición de disolvente de una disolución o suspensión,

(vi) un método que comprende tanto un método para agitar una disolución o suspensión como un método para reducir la cantidad de líquido de una disolución o suspensión,

(vii) un método que comprende un método para agitar una disolución o suspensión, un método para cambiar la temperatura de una disolución o suspensión y un método para añadir una semilla de cristal a una disolución o suspensión,

(viii) un método que comprende un método para agitar una disolución o suspensión, un método para cambiar la composición de disolvente de una disolución o suspensión y un método para añadir una semilla de cristal a una disolución o suspensión,

(ix) un método que comprende un método para agitar una disolución o suspensión, un método para reducir la cantidad de líquido de una disolución o suspensión y un método para añadir una semilla de cristal a una disolución o suspensión,

(x) un método que comprende un método para agitar una disolución o suspensión, un método para cambiar la temperatura de una disolución o suspensión y un método para cambiar la composición de disolvente de una disolución o suspensión,

(xi) un método que comprende un método para agitar una disolución o suspensión, un método para cambiar la temperatura de una disolución o suspensión, un método para cambiar la composición de disolvente de una disolución o suspensión y un método para añadir una semilla de cristal a una disolución o suspensión,

(xii) un método que comprende un método para agitar una disolución o suspensión, un método para cambiar la temperatura de una disolución o suspensión y un método para reducir la cantidad de líquido de una disolución o suspensión, y

(xiii) un método que comprende un método para agitar una disolución o suspensión, un método para cambiar la temperatura de una disolución o suspensión, un método para reducir la cantidad de líquido de una disolución o suspensión y un método para añadir una semilla de cristal a una disolución o suspensión.

De los métodos mencionados anteriormente, los métodos de (ii), (v) y (x) son preferibles, y el método de (x) es más preferible.

La realización más preferible del método de "cristalización selectiva" se muestra en lo siguiente.

En una disolución o una suspensión que contiene una de una forma (R) o una sal de la misma y una forma (S) o una sal de la misma en una cantidad mayor que la otra, el disolvente orgánico contenido en la disolución o suspensión es particularmente preferiblemente una mezcla de 1 o 2 o 3 clases seleccionadas de ésteres, cetonas, éteres, hidrocarburos e hidrocarburos aromáticos, más preferiblemente alcano C₆₋₁₀ (por ejemplo, hexano, heptano, octano, etc.), t-butil-metil-éter, dietiléter, diisopropiléter, acetona, tolueno, xileno, una mezcla de los mismos y similares.

El disolvente orgánico a añadir en presencia de agua es particularmente preferiblemente una mezcla de hidrocarburos (por ejemplo, alcano C₆₋₁₀ tal como hexano, heptano, octano, etc., y similares) y éteres (por ejemplo, t-butil-metil-éter, dietiléter, diisopropiléter, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, etc.) y similares.

Como un método para la adición, se añade una mezcla de agua y un disolvente orgánico en gotas bajo agitación a una disolución o suspensión que contiene una de una forma (R) o una sal de la misma y una forma (S) o una sal de la misma en una cantidad mayor que la otra, o una disolución o suspensión que contiene una de una forma (R) o una sal de la misma y una forma (S) o una sal de la misma en una cantidad mayor que la otra se añade en gotas bajo agitación a una mezcla de agua y un disolvente orgánico, y similares. Cuando se desee, puede añadirse agua adicionalmente en gotas.

Por lo tanto, la cristalización selectiva se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico que contiene agua.

Mediante el método de cristalización selectiva, cuando, por ejemplo, se usa una forma (R) o una sal de la misma o forma (S) o una sal de la misma obtenida por síntesis asimétrica, puede reducirse la cantidad de una sustancia análoga (por ejemplo, 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]bencimidazol y (o) 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfonil]bencimidazol y similar) en los cristales precipitados.

El cristal obtenido por cristalización puede separarse y recogerse mediante el método de, por ejemplo, filtración, centrifugado y similar.

Ejemplos del cristal obtenido por cristalización selectiva según el método mencionado anteriormente incluyen una forma (R). nH₂O (en donde n es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0), una sal de la misma y similar.

La "n" es preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,8, particularmente preferible de aproximadamente 0,5.

Mediante cristalización a partir de una disolución o suspensión de disolvente orgánico en donde el cristal así obtenido [por ejemplo, cristal de la forma (R). nH_2O mencionada anteriormente (en donde n es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0) o una sal de la misma] se ha disuelto o suspendido, puede producirse un cristal de una forma (R). $n'H_2O$ (en donde n' es aproximadamente 0 a aproximadamente 0,1) o una sal de la misma.

- 5 Aquí, la relación entre n y n' , en las etapas mencionadas anteriormente es $n > n'$. Por lo tanto, por ejemplo, cuando n es 0,1, la n' correspondiente es menos que 0,1.

El disolvente orgánico a usar para la disolución o suspensión incluye, por ejemplo, ésteres, cetonas, fenoles, alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos, nitrilos, hidrocarburos halogenados, piridinas, una mezcla de dos o más de los mismos, y similares, preferiblemente ésteres, hidrocarburos y una mezcla de los mismos. De estos, un disolvente orgánico que contiene ésteres tal como alquil C_{1-4} éster de ácido acético (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, etc.) y similares, son preferibles.

Se prefieren más alquil C_{1-4} éster de ácido acético (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, etc.), hidrocarburos C_{6-8} (por ejemplo, alcano C_{6-8} tal como hexano, heptano, octano, etc., y similares) y una mezcla de los mismos y similar.

- 15 Para la cristalización, por ejemplo, un cristal de la forma (R). nH_2O mencionada anteriormente (en donde n es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0) o una sal de la misma se disuelve o suspende preferiblemente en un disolvente orgánico, se somete a una etapa de deshidratación y después se somete a cristalización. En el método de producción de la presente invención, la etapa de "cristalización a partir de una disolución o suspensión de disolvente orgánico" puede incluir la "etapa de deshidratación" y la "etapa de cristalización".

- 20 La etapa de deshidratación puede incluir un método de deshidratación general, tal como un método que comprende disolver o suspender el cristal mencionado anteriormente de forma (R). nH_2O (en donde n es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0) o una sal de la misma en un disolvente orgánico tal como ésteres, cetonas, fenoles, alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos, nitrilos, hidrocarburos halogenados, piridinas, una mezcla de dos o más clases de los mismos y similares, preferiblemente ésteres tales como alquil C_{1-4} éster de ácido acético (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, etc.) y similares, que está
25 seguido por un método de reparto, un método de concentración, un método que usa un agente deshidratante [por ejemplo, sulfato de magnesio anhidro, sulfato sódico anhidro, criba molecular (nombre de producto)], o una combinación de estos métodos y similares.

El método mencionado anteriormente de concentración se lleva a cabo preferiblemente a presión reducida.

- 30 Después de la etapa de deshidratación, el cristal objetivo puede obtenerse por cristalización (recristalización) a partir de una disolución o suspensión del cristal obtenido en un disolvente orgánico [por ejemplo, ésteres, cetonas, fenoles, alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos, nitrilos, hidrocarburos halogenados, piridinas, una mezcla de dos o más clases de los mismos y similares, preferiblemente hidrocarburos tales como hidrocarburos C_{6-8} (por ejemplo, alcano C_{6-8} tales como hexano, heptano, octano, etc., y similares) y
35 similares].

En lo siguiente, una etapa de cristalización a partir de una disolución o suspensión de disolvente orgánico, en donde un cristal de una forma (R). nH_2O (en donde n es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0) o una sal de la misma se ha disuelto o suspendido, se describe en detalle.

- 40 Primero, un cristal de una forma (R). nH_2O (en donde n es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0) o una sal de la misma obtenida por el método mencionado anteriormente, como es o después de secado como sea necesario, se somete a una etapa de cristalización (una vez o más, preferiblemente dos o tres veces) (la etapa de cristalización puede incluir una etapa de disolución o suspensión en un disolvente, una etapa de recristalización, una etapa de deshidratación y similares) como sea necesario. En una o más veces de la etapa de cristalización, una etapa de deshidratación se incluye preferiblemente inmediatamente antes de la etapa de cristalización final (recristalización).

- 45 Para el "secado", se mencionan por ejemplo, secado al vacío, secado a través de flujo, secado por calentamiento, secado al aire y similares.

- De forma específica, el cristal obtenido o un cristal seco del mismo, se disuelve o suspende 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 clases de los mismos y
50 similares, preferiblemente una mezcla de agua y una o más (preferiblemente dos o tres) clases de disolvente(s) orgánico(s) seleccionado(s) de hidrocarburos [por ejemplo, hidrocarburos C_{6-8} (por ejemplo, alcano C_{6-8} tales como hexano, heptano, octano, etc., y similares) y similares], hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, etc.) y éteres (por ejemplo, t-butil-metil-éter, dietiléter, diisopropiléter), y después de someter a una etapa de deshidratación como sea necesario, se obtiene un cristal por cristalización.

- 55 Preferiblemente, el cristal obtenido o un cristal seco del mismo se somete a la etapa de cristalización mencionada anteriormente (una vez o más, preferiblemente dos o tres veces), se somete a una etapa de deshidratación

inmediatamente antes de la etapa final de cristalización (recristalización), y el cristal objetivo se obtiene por cristalización.

Para la “deshidratación”, se ejemplifican métodos similares a los métodos de deshidratación mencionados anteriormente.

- 5 Para el método de “cristalización” en la una vez o más, preferiblemente dos o tres veces de cristalización, mencionadas anteriormente, se menciona el método descrito en el “método para cristalización selectiva” mencionado anteriormente. El método para cristalización para obtener el cristal objetivo después de someter a la etapa de deshidratación comprende preferiblemente la recristalización a partir de una disolución o suspensión del cristal obtenido mediante etapa de deshidratación en un disolvente orgánico [por ejemplo, ésteres, cetonas, fenoles, alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos, nitrilos, hidrocarburos halogenados, piridinas, una mezcla de dos o más clases de los mismos y similares, preferiblemente hidrocarburos tales como hidrocarburos C_{6-8} (por ejemplo, alcano C_{6-8} tales como hexano, heptano, octano, etc., y similares), y similares].

- 15 Como el cristal obtenido mediante la etapa de cristalización mencionada anteriormente (recristalización), puede incluirse (1) un cristal que muestra picos característicos a espaciados interplanares (d) de 5,88, 4,70, 4,35, 3,66 y 3,48 Angstroms en difracción de polvo de rayos X de cristal no seco, (2) un cristal que muestra picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X de cristal no seco, (3) una mezcla de los cristales de (1) y (2) mencionados anteriormente o (4) un cristal que muestra 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 en difracción de polvo de rayos X y similares.

- 20 La cantidad de sustancias análogas en el cristal es menos que 1% en peso, preferiblemente menos que 0,4% en peso.

El cristal obtenido mediante la etapa de cristalización mencionada anteriormente (por ejemplo, recristalización, etc.) puede separarse y recogerse mediante un método tal como filtración, centrifugado y similar.

- 25 El cristal (cristal objetivo) obtenido mediante la etapa final de cristalización mencionada anteriormente (recristalización) puede ser un cristal de una forma (R) que muestra 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 en difracción de polvo de rayos X y similares.

El cristal separado y recogido puede secarse mediante un método tal como secado al vacío, secado a través de flujo, secado por calentamiento, secado al aire y similares.

- 30 El “cristal de una forma (R). $n'H_2O$ (en donde n' es aproximadamente 0 a aproximadamente 0,1) o una sal de la misma” o “un cristal de una forma (R) o una sal de la misma, que está esencialmente libre de una forma (S) o una sal de la misma”, que se cristaliza finalmente en la presente invención, significa un cristal de una forma (R) o una sal de la misma que contiene una forma (S) o una sal de la misma en una proporción de 0 a 3%, preferiblemente 0 a 1%.

- 35 Como se usa en esta memoria, el “ $n'H_2O$ ” mencionado anteriormente significa n' -hidrato, respectivamente.

En el método de producción de la presente invención, un cristal casi libre de agua de hidrato o un cristal anhidro, tal como una forma (R). $n'H_2O$ (en donde n' es aproximadamente 0 a aproximadamente 0,1) o una sal de la misma, puede obtenerse mediante, por ejemplo, la una o más veces mencionadas anteriormente, preferiblemente dos o tres veces, de la etapa de cristalización, después una etapa de deshidratación y la etapa final de cristalización. Dicho cristal se ejemplifica mediante un cristal que muestra 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 en difracción de polvo de rayos X.

- 40 Las “ n ” son preferiblemente aproximadamente 0 a aproximadamente 0,1. Particularmente, n es 0, o un cristal anhidro, es más preferible.

- 45 Como los “ésteres” mencionados anteriormente, por ejemplo, alquil C_{1-4} éster de ácido acético tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo y similares, formiato de etilo y similares, pueden mencionarse.

Como las “cetonas” mencionadas anteriormente, por ejemplo, acetona, metiletilcetona, metil-isopropil-cetona, metilbutilcetona, metilisobutilcetona y similares, pueden mencionarse.

Como los “fenoles” mencionados anteriormente, por ejemplo, anisol y similares pueden mencionarse.

- 50 Como los “alcoholes” mencionados anteriormente, por ejemplo, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, pentanol, 3-metil-1-butanol y similares; alcoholes inferiores sustituidos por alcoxi C_{1-3} tales como 2-metoxietanol, 2-etoxietanol y similares; etilenglicol y similares, pueden mencionarse.

Como los “éteres” mencionados anteriormente, por ejemplo, t-butil-metiléter, dietiléter, 1,1-dietoxipropano, 1,1-dimetoxipropano, 2,2-dimetoxipropano, isopropiléter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano y similares pueden mencionarse.

5 Como los “hidrocarburos aromáticos” mencionados anteriormente, por ejemplo, clorobenceno, tolueno, xileno, cumeno y similares pueden mencionarse.

Como las “amidas” mencionadas anteriormente, por ejemplo, formamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y similares pueden mencionarse.

Como los “sulfóxidos” mencionados anteriormente, por ejemplo, dimetilsulfóxido y similares pueden mencionarse.

10 Como los “hidrocarburos” mencionados anteriormente, por ejemplo alcano C₃₋₁₀ tales como propano, butano, pentano, hexano, heptano, octano, isooctano y similares, preferiblemente alcano C₆₋₁₀, pueden mencionarse.

Como los “nitrilos” mencionados anteriormente, por ejemplo, acetonitrilo y similares pueden mencionarse.

Como los “hidrocarburos halogenados” mencionados anteriormente, por ejemplo, alcano C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 5 halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), tal como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tricloroetano y similares, pueden mencionarse.

15 Como las “piridinas” mencionadas anteriormente, por ejemplo, piridina y similares pueden mencionarse.

El cristal obtenido por cristalización mediante el método de la presente invención o un cristal seco del mismo es útil como un producto farmacéutico porque no contiene esencialmente un enantiómero, tiene una actividad anti-ulcerosa superior, una acción inhibidora de secreción de ácido gástrico, una acción protectora de mucosa, una acción anti-*Helicobacter pylori* y similares y muestra baja toxicidad. Un cristal seco de una forma (R) o una sal de la misma es más estable que un cristal tal como se cristaliza (cristal no seco) de una forma (R) o una sal de la misma. Por lo tanto, para usar como un producto farmacéutico, se usa preferiblemente un cristal como un producto seco de una forma (R) o una sal de la misma. Por ejemplo, un cristal o un cristal seco obtenido por cristalización mediante el método de la presente invención es útil para la profilaxis o tratamiento de úlcera digestiva (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera de estómago, síndrome de Zollinger-Ellison, etc.), gastritis, esofagitis por reflujo, DNU (Dispepsia no ulcerosa), cáncer gástrico (inclusive cáncer gástrico provocado por la promoción de producción de interleuquina-1 β debido a polimorfismo genético de la interleuquina-1) y linfoma MALT gástrico; erradicación de *Helicobacter pylori*; supresión de hemorragia gastrointestinal superior debido a úlcera digestiva, úlcera por estrés agudo y gastritis hemorrágica; supresión de hemorragia gastrointestinal superior debido a estrés invasivo (estrés por cirugía principal que necesita gestión intensiva después de la cirugía, y a partir de un trastorno vascular cerebral, trauma de la cabeza, fallo orgánico múltiple y quemadura extensiva que necesita tratamiento intensivo); tratamiento y prevención de úlcera provocada por un agente anti-inflamatorio no esteroideo, tratamiento y prevención de hiperacidez y úlcera debida a estrés posoperatorio; administración pre-anestésica y similares, en mamíferos (por ejemplo, ser humano, simio, oveja, bóvido, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón y similares). Para la erradicación del *Helicobacter pylori*, el cristal o cristal seco obtenido por el método de la presente invención y penicilinas antibióticas (por ejemplo, amoxicilina, etc.) y eritromicinas antibióticas (por ejemplo, claritromicina, etc.) se usan preferiblemente.

Ejemplos

La presente invención se describe en más detalle en lo siguiente por medio de Ejemplos de referencia y Ejemplos, que no se van a construir como limitativos.

40 La difracción de polvo de rayos X se midió usando un Difractómetro de rayos X RINT Ultima+ (Rigaku).

El exceso enantiomérico (% de ee) se midió mediante cromatografía líquida de alta resolución usando la columna ópticamente activa bajo la siguiente condición (A).

45 La cantidad de la forma sulfuro y forma sulfona presentes allí se midió por cromatografía líquida de alta resolución usando la columna ópticamente activa bajo la siguiente condición (A) o cromatografía líquida de alta resolución bajo la condición (B).

Condición (A) de cromatografía líquida de alta resolución;

Columna: CHIRALCEL OD (fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Fase móvil: hexano/etanol = 90/10

Caudal: 1,0 ml/min

50 Detección: UV 285 nm

Condición (B) de cromatografía líquida de alta resolución;

Columna: Capcell Pak (fabricada por Shiseido Company, Ltd.)

Fase móvil: disolución mixta de acetonitrilo:agua:triethylamina (50:50:1) ajustada a pH 7,0 por adición de ácido fosfórico.

5 Caudal: 1,0 ml/min

Detección: UV 285 nm

Ejemplo de referencia 1

Producción de disolución que contiene la forma (R) por oxidación asimétrica

10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]bencimidazol (50,0 g, 0,14 moles, que contienen 16,7 mg de agua), tolueno (250 ml), agua (283 mg, 0,016 moles, cantidad total de agua 0,017 moles), (+)-tartrato de dietilo (10,6 ml, 0,062 moles), y la mezcla se agitó a 50 a 55°C durante 30 min. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió isopropóxido de titanio (IV) (8,29 ml, 0,028 moles) y la mezcla se agitó a 50 a 55°C durante 1 h. Bajo atmósfera de nitrógeno y bajo enfriamiento, se añadió diisopropiletilamina (8,13 ml, 0,047 moles) a la mezcla obtenida y se añadió hidropéroxido de cumeno (76,50 ml, contenido de 82%, 0,43 moles) a -10 a 0°C. La mezcla se agitó a -10 a 10°C durante 4,5 h para permitir la reacción.

Como resultado del análisis de la mezcla de reacción mediante cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), 0,74% de una forma sulfuro y 1,46% de una forma sulfona estuvieron presentes como sustancias análogas en la mezcla de reacción, y otras sustancias análogas no estuvieron presentes. El exceso enantiomérico de una forma (R) en la mezcla de reacción fue 96,5% de ee.

20 Ejemplo 1

Método de producción de la forma (R)

25 A la mezcla de reacción obtenida según el Ejemplo de referencia 1 [que contiene 14,63 g de una mezcla de una forma (R) y una forma (S), exceso enantiomérico 97,0% de ee] se añadió en gotas heptano (200 ml) a 0 a 10°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Después de agitar, el cristal precipitado se recogió por filtración para dar un cristal húmedo de una forma (R) (rendimiento (cantidad) después del secado: 12,96 g, rendimiento (porcentaje) después del secado: 88,6%) que tenía el siguiente espaciado interplanar (d) en difracción de polvo de rayos X.

Los resultados del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal húmedo se muestran en lo siguiente.

30 Este cristal húmedo mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 5,88, 4,70, 4,35, 3,66 y 3,48 Angstroms en difracción de polvo de rayos X.

Como resultado del análisis de este cristal mediante cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), el exceso enantiomérico del cristal fue 100% de ee.

Ejemplo 2

Método de producción de la forma (R)

35 Usando la mezcla de reacción producida según el Ejemplo de referencia 1, (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfonil]bencimidazol (13,0 g, exceso enantiomérico de 100% de ee, que contiene forma sulfona 1,5%) obtenido según el Ejemplo 1 se disolvió en acetona (100 ml). A la disolución obtenida se añadió en gotas agua (360 ml), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 h. El cristal precipitado se separó para dar un cristal húmedo de una forma (R) (rendimiento (cantidad) después de secado: 12,5 g, rendimiento (porcentaje) después de secado: 96,2%) que tenía el siguiente espaciado interplanar (d) en la difracción de polvo de rayos X.

Los resultados del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal húmedo se muestran en lo siguiente.

45 Este cristal húmedo mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. El cristal se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (condición (B)), y como resultado, la proporción de una forma sulfona en el cristal fue 0%, y otras sustancias análogas no estuvieron presentes.

Ejemplo 3

Método de producción de forma (R)

- (1) Bajo una corriente de nitrógeno, se mezclaron 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]bencimidazol (4,5 kg, 12,7 moles, que contienen 1,89 g de agua), tolueno (22 L), agua (25 g, 1,39 moles, cantidad total de agua 1,49 moles) y (+)-tartrato de dietilo (0,958 L, 5,60 moles). Bajo una corriente de nitrógeno, se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,747 L, 2,53 moles) a la mezcla a 50 a 60°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Bajo una corriente de nitrógeno, se añadió diisopropiletilamina (0,733 L, 4,44 moles) a la mezcla obtenida a temperatura ambiente, se añadió hidropéroxido de cumeno (6,88 L, contenido de 82%, 37,5 moles) a -5 a 5°C, y la mezcla se agitó a -5 a 5°C durante 1,5 h para dar una mezcla de reacción.
- Como resultado del análisis de la mezcla de reacción por cromatografía líquida de alta resolución (condición (B)), 1,87% de una forma sulfuro y 1,59% de una forma sulfona estuvieron presentes como sustancias análogas en la mezcla de reacción, y otras sustancias análogas no estuvieron presentes.
- (2) A la mezcla de reacción obtenida en (1) mencionada anteriormente se añadió disolución acuosa al 30% de tiosulfato sódico (17 L) bajo una corriente de nitrógeno para descomponer el hidropéroxido de cumeno restante. La mezcla se repartió y a la fase orgánica obtenida se añadieron sucesivamente agua (4,5 L), heptano (13,5 L), t-butilmetiléter (18 L) y heptano (27 L). La mezcla se agitó a aproximadamente 10°C para permitir la cristalización. El cristal se separó y se lavó con t-butilmetiléter-tolueno (t-butilmetiléter:tolueno = 4:1) (4 L) para dar una forma (R) que tiene el siguiente espaciado interplanar (d) en difracción de polvo de rayos X como un cristal húmedo.
- Los resultados del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal húmedo se muestran en lo siguiente.
- Este cristal húmedo mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 5,88, 4,70, 4,35, 3,66 y 3,48 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 1.
- Como resultado del análisis de este cristal mediante cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), 0,90% de una forma sulfona estuvo presente como una sustancia análoga en el cristal, y una forma sulfuro y otras sustancias análogas no estuvieron presentes. El exceso enantiomérico de la forma (R) en el cristal fue 100% de ee.
- (3) Bajo agitación, una suspensión del cristal húmedo obtenido en el (2) mencionado anteriormente en acetona (20 L) se añadió en gotas a una mezcla de acetona (7 L) y agua (34 L), y después se añadió agua (47 L). La mezcla se agitó a aproximadamente 10°C y el cristal precipitado se separó, y se lavó con acetona-agua (acetona:agua = 1:3) (4 L) y agua (12 L) para dar una forma (R) que tiene el siguiente espaciado interplanar (d) en difracción de polvo de rayos X como un cristal húmedo.
- Los resultados del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal húmedo se muestran en lo siguiente.
- Este cristal húmedo mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 2.
- Como resultado del análisis de este cristal por cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), una forma sulfona, una forma sulfuro y otra sustancia análoga no estuvieron presentes como sustancias análogas en el cristal. El exceso enantiomérico de la forma (R) en el cristal fue 100% de ee.
- (4) El cristal húmedo obtenido en el (3) mencionado anteriormente se disolvió en acetato de etilo (45 L) y agua (3 L), y después se repartió. Una cantidad traza de un material insoluble en la fase orgánica se filtró y se añadió trietilamina (0,2 L). La mezcla se concentró a presión reducida a una cantidad líquida de aproximadamente 7 L. Al concentrado se añadió metanol (2,3 L), amoníaco acuoso a aproximadamente 12,5% (23 L) a aproximadamente 50°C, y t-butilmetiléter (22 L) a aproximadamente 50°C durante el reparto. Se añadió amoníaco acuoso a aproximadamente 12,5% (11 L) a la fase orgánica para el reparto (esta operación se repitió una vez más). Las fases acuosas se combinaron y se añadió acetato de etilo (22 L), después de lo cual se añadió ácido acético en gotas bajo enfriamiento para ajustar su pH a aproximadamente 8. La disolución se repartió y una fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (11 L). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera a aproximadamente 20% (11 L). Se añadió trietilamina (0,2 L) y la fase orgánica se concentró a presión reducida. Se añadió acetona (5 L) al concentrado y la mezcla se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en acetona (9 L) y la disolución se añadió en gotas a una mezcla de acetona (4,5 L) y agua (22,5 L). Después, se añadió agua en gotas (18 L) a la mezcla obtenida, y la mezcla se agitó a aproximadamente 10°C. El cristal precipitado se separó y se lavó sucesivamente con acetona-agua fría (1:3) (3 L) y agua (12 L) para dar una forma (R) que tiene el siguiente espaciado interplanar (d) en difracción de polvo de rayos X como un cristal húmedo.

Los resultados del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal húmedo se muestran en lo siguiente.

Este cristal húmedo mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 3.

- 5 Como resultado del análisis de este cristal por cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), una forma sulfona, una forma sulfuro y otra sustancia análoga no estuvieron presentes como sustancias análogas en el cristal. El exceso enantiomérico de la forma (R) en el cristal fue 100% de ee.

- 10 (5) El cristal húmedo obtenido en (4) mencionado anteriormente se disolvió en acetato de etilo (32 L). La fase acuosa separada se separó por reparto y la fase orgánica obtenida se concentró a presión reducida a una cantidad líquida de aproximadamente 14 L. Al residuo se añadieron acetato de etilo (36 L) y carbón activo (270 g), y la mezcla se agitó y el carbón activo se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida a la cantidad de líquido de aproximadamente 14 L. Se añadió heptano (90 L) en gotas a aproximadamente 40°C al residuo. Después de agitar a la misma temperatura durante aproximadamente 30 min, el cristal se separó y se lavó con acetato de etilo-heptano (1:8, 6 L) a aproximadamente 40°C. El secado dio el compuesto del título (3,4 kg).

- 15 Los resultados del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal se muestran en lo siguiente.

El cristal mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X 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, 3,11 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 4.

- 20 Como resultado del análisis de este cristal mediante cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), una forma sulfona, una forma sulfuro y otra sustancia análoga no estuvieron presentes como sustancias análogas en el cristal. El exceso enantiomérico de la forma (R) en el cristal fue 100% de ee.

Ejemplo 4 (no es parte de la invención)

Método de producción de la forma (S)

- 25 (1) Bajo una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]bencimidazol (50,0 g, 0,14 moles, que contiene 20 mg de agua), tolueno (250 ml), agua (130 mg, 0,0072 moles, cantidad total de agua 0,0083 moles) y (-)-tartrato de dietilo (5,31 ml, 0,031 moles). Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió isopropóxido de titanio (IV) (4,14 ml, 0,014 moles) a la mezcla a 50°C, y la mezcla se agitó a 50 a 55°C durante 1h. Bajo una atmósfera de nitrógeno y bajo enfriamiento, se añadió diisopropiletilamina (8,13 ml, 0,047 moles) a la mezcla obtenida y se añadió hidroperóxido de cumeno (76,50 ml, contenido de 82%, 0,42 moles) a la mezcla a -10 a 0°C, y la mezcla se agitó a -5 a 5°C durante 3,5 h para dar una mezcla de reacción.

- 30 Como resultado del análisis de la mezcla de reacción por cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), el exceso enantiomérico de la forma (S) en la mezcla de reacción fue 96,5% de ee.

- 35 Como resultado del análisis de la mezcla de reacción mediante cromatografía líquida de alta resolución (condición (B)), 1,90% de una forma sulfona y 1,50% de una forma sulfuro estuvieron presentes como sustancias análogas en la mezcla de reacción, y otras sustancias análogas no estuvieron presentes.

- 40 (2) A la mezcla de reacción obtenida en el (1) mencionado anteriormente se añadió disolución acuosa al 30% de tiosulfato sódico (180 ml) bajo una corriente de nitrógeno para descomponer el hidroperóxido de cumeno restante. Después del reparto, a la fase orgánica obtenida se añadieron sucesivamente agua (50 ml), heptano (150 ml), t-butilmetiléter (200 ml) y heptano (300 ml) para permitir la cristalización. El cristal se separó y se lavó con t-butilmetiléter-tolueno (t-butilmetiléter:tolueno = 4:1) (45 ml) para dar una forma (S) que tiene el siguiente espaciado interplanar (d) en difracción de polvo de rayos X como un cristal húmedo.

Los resultados del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal húmedo se muestran en lo siguiente.

- 45 Este cristal húmedo mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 5,88, 4,70, 4,35, 3,66 y 3,48 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 5.

Como resultado del análisis de este cristal por cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), el exceso enantiomérico del cristal fue 100% de ee.

- 50 Como resultado del análisis de este cristal por cromatografía líquida de alta resolución (condición (B)), el 0,72% de una forma sulfona estuvo presente como una sustancia análoga en el cristal, y una forma sulfuro y otras sustancias análogas no estuvieron presentes.

(3) Una suspensión del cristal húmedo obtenido en el (2) mencionado anteriormente en acetona (220 ml) se añadió en gotas a una mezcla de acetona (75 ml) y agua (370 ml), y se añadió agua (520 ml). El cristal precipitado se

separó y se lavó con acetona-agua (acetona:agua = 1:3) (44 ml) y agua (130 ml) para dar una forma (S) que tiene el siguiente espaciado interplanar (d) en difracción de polvo de rayos X como un cristal húmedo.

Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal húmedo, este cristal mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 6.

Como resultado del análisis de este cristal por cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), el exceso enantiomérico del cristal fue 100% de ee.

Como resultado del análisis de este cristal por cromatografía líquida de alta resolución (condición (B)), una forma sulfona, una forma sulfuro y otra sustancia análoga no estuvieron presentes como sustancias análogas en el cristal.

Ejemplo 5 (no es parte de la invención)

Método de producción de forma (S)

Un cristal húmedo (que contiene 35,37 g del compuesto del título, contenido de sustancia análoga: 0%, exceso enantiomérico: 100% de ee, gráfico de difracción de polvo de rayos X: véase Fig. 7) obtenido según el Ejemplo 4 se disolvió en acetato de etilo (340 ml). La fase acuosa separada se separó por reparto y la fase orgánica obtenida se concentró a presión reducida hasta que la cantidad de líquido fue aproximadamente 100 ml. Se añadieron acetato de etilo (400 ml) y carbón activo (3 g) al residuo, y después de agitación, el carbón activo se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida hasta que la cantidad de líquido fue aproximadamente 100 ml. Se añadió heptano (1000 ml) en gotas al residuo a aproximadamente 40°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 30 min y el cristal se separó y se lavó con acetato de etilo-heptano (1:8, 63 ml) a aproximadamente 40°C. El secado dio 35,08 g del compuesto del título (rendimiento: 99,2%).

Los resultados del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal se muestran en lo siguiente.

El cristal mostró un patrón de análisis de difracción de polvo 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 en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 8.

Como resultado del análisis de este cristal por cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), una forma sulfona, una forma sulfuro y otra sustancia análoga no estuvieron presentes como sustancias análogas en el cristal. El exceso enantiomérico de la forma (R) en el cristal fue 100% de ee.

Ejemplo de referencia 2

Método de producción de disolución que contiene (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-bencimidazol por oxidación asimétrica

Se mezclaron 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]bencimidazol (30,0 g, 0,085 moles, que contiene 31 mg de agua), tolueno (150 mL), agua (59 mg, 0,0033 moles, cantidad total de agua 0,0050 moles) y (+)-tartrato de dietilo (3,19 mL, 0,019 moles) y se calentaron a 50 a 55°C. Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (2,49 mL, 0,0085 moles) a la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 50 a 55°C durante 30 min. Bajo una atmósfera de nitrógeno y bajo enfriamiento, se añadió diisopropiletilamina (4,88 mL, 0,028 moles) a la mezcla obtenida y se añadió hidropéroxido de cumeno (46,0 mL, 0,26 moles) a -5 a 5°C. La mezcla se agitó a -5 a 5°C durante 5,5 h para permitir la reacción.

Como resultado del análisis de la mezcla de reacción por cromatografía líquida de alto rendimiento (condición (B)), 2,3% de una forma sulfuro y 2,0% de una forma sulfona estuvieron presentes como sustancias análogas en la mezcla de reacción, y otras sustancias análogas no estuvieron presentes.

Ejemplo de referencia 3

Método de purificación de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol

A la mezcla de reacción obtenida en el Ejemplo de referencia 2 mencionado anteriormente se añadió disolución acuosa al 25% de tiosulfato sódico (81 g) bajo una corriente de nitrógeno para descomponer el hidropéroxido de cumeno residual, y la mezcla se concentró a presión reducida hasta que la cantidad de líquido fue aproximadamente 150 mL. Mientras se mantenía a 0 a 10°C, se añadió heptano-t-butilmetiléter (heptano:t-butilmetiléter = 1:1) (120 mL) en gotas y después se añadió heptano (420 mL) en gotas. El cristal precipitado se separó y se lavó con heptano-t-butilmetiléter frío (heptano:t-butilmetiléter = 1:1) (60 mL) para dar 67,2 g de un cristal húmedo.

Como resultado del análisis de este cristal por cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), el exceso enantiomérico de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol en el cristal fue 98,2% de ee.

Como resultado del análisis de este cristal por cromatografía líquida de alta resolución (condición (B)), 0,85% de una forma sulfuro y 1,7% de una forma sulfona estuvieron presentes como sustancias análogas en el cristal, y otras sustancias análogas no estuvieron presentes.

Ejemplo 6

- 5 El cristal húmedo (3,00 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 mencionado anteriormente se suspendió en acetona (10 mL) y se añadió agua (40 mL) en gotas. Después de agitar durante 6 h, el cristal precipitado se separó.

10 Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal húmedo, este cristal húmedo mostró un patrón de análisis de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 9.

Como resultado del análisis de este cristal húmedo por cromatografía líquida de alta resolución (condición (B)), 0,61% de una forma sulfuro y 0,56% de una forma sulfona estuvieron presentes como sustancias análogas en el cristal, y otras sustancias análogas no estuvieron presentes.

Ejemplo 7

- 15 El cristal húmedo obtenido en el Ejemplo 6 mencionado anteriormente se secó.

Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal, este cristal mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 10.

- 20 Como resultado del análisis de este cristal por cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), un exceso enantiomérico de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol en el cristal fue 99,8% de ee.

Ejemplo 8

- 25 El cristal húmedo (3,00 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 mencionado anteriormente se suspendió en tetrahidrofurano (10 mL) y se añadió agua (80 mL) en gotas. Después de agitar durante 5 h, el cristal precipitado se separó.

30 Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal húmedo, este cristal húmedo mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 11.

Como resultado del análisis de este cristal húmedo por cromatografía líquida de alta resolución (condición (B)), 0,63% de una forma sulfuro y 0,50% de una forma sulfona estuvieron presentes como sustancias análogas en el cristal, y otras sustancias análogas no estuvieron presentes.

Ejemplo 9

- 35 El cristal húmedo obtenido en el Ejemplo 8 mencionado anteriormente se secó.

Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal, este cristal mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 12.

- 40 Como resultado del análisis de este cristal por cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), el exceso enantiomérico de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol en el cristal fue 99,8% de ee.

Ejemplo 10

- 45 El cristal húmedo (3,00 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 mencionado anteriormente se suspendió en isopropanol (10 mL) y se añadió agua (40 mL) en gotas. Después de agitar durante 5 h, el cristal precipitado se separó.

50 Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal húmedo, este cristal húmedo mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 13.

Como resultado del análisis de este cristal húmedo por cromatografía líquida de alta resolución (condición (B)), 0,68% de una forma sulfuro y 0,64% de una forma sulfona estuvieron presentes como sustancias análogas en el cristal, y otras sustancias análogas no estuvieron presentes.

Ejemplo 11

- 5 El cristal húmedo obtenido en el Ejemplo 10 mencionado anteriormente se secó.

Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal, este cristal mostró un patrón de análisis de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 14.

- 10 Como resultado del análisis de este cristal por cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), el exceso enantiomérico de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol en el cristal fue 99,7% de ee.

Ejemplo 12

- 15 El cristal húmedo (3,00 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 mencionado anteriormente se suspendió en N,N-dimetilformamida (10 mL) y se añadió agua (40 mL) en gotas. Después de agitar durante 5 h, el cristal precipitado se separó.

- 20 Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal húmedo, este cristal húmedo mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 15.

Como resultado del análisis de este cristal húmedo por cromatografía líquida de alta resolución (condición (B)), 0,70% de una forma sulfuro y 0,41% de una forma sulfona estuvieron presentes como sustancias análogas en el cristal, y otras sustancias análogas no estuvieron presentes.

Ejemplo 13

- 25 El cristal húmedo obtenido en el Ejemplo 12 mencionado anteriormente se secó.

Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal, este cristal mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 16.

- 30 Como resultado del análisis de este cristal por cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), el exceso enantiomérico de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol en el cristal fue 99,7% de ee.

Ejemplo 14

- 35 El cristal húmedo (3,00 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 mencionado anteriormente se suspendió en metanol (10 mL) y se añadió agua (40 mL) en gotas. Después de agitar durante 6 h, el cristal precipitado se separó.

Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal húmedo, este cristal húmedo mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 17.

- 40 Como resultado de los análisis de este cristal húmedo por cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), el exceso enantiomérico de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol en el cristal era 99,5% de ee.

- 45 Como resultado de los análisis de este cristal húmedo por cromatografía líquida de alta resolución (condición (B)), 0,72% de una forma sulfuro y 0,60% de una forma sulfona estuvieron presentes como sustancias análogas en el cristal, y otras sustancias análogas no estuvieron presentes.

Ejemplo 15

El cristal húmedo obtenido en el Ejemplo 14 mencionado anteriormente se secó.

Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal, este cristal mostró un patrón de análisis de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33,

6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en Fig. 18.

Ejemplo 16

- 5 El cristal húmedo (3,00 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 mencionado anteriormente se suspendió en etanol (10 mL) y se añadió agua (40 mL) en gotas. Después de agitación durante 6 h, el cristal precipitado se separó.

Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de estos cristales húmedos, este cristal húmedo mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 19.

- 10 Como resultado del análisis de este cristal húmedo por cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), el exceso enantiomérico de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol en el cristal fue de 100% de ee.

- 15 Como resultado del análisis de este cristal húmedo por cromatografía líquida de alta resolución (condición (B)), 0,68% de una forma sulfuro y 0,63% de una forma sulfona estuvieron presentes como sustancias análogas en el cristal, y otras sustancias análogas no estuvieron presentes.

Ejemplo 17

El cristal húmedo obtenido en el Ejemplo 16 mencionado anteriormente se secó.

- 20 Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal, este cristal mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 20.

Ejemplo 18

- 25 El cristal húmedo (3,00 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 mencionado anteriormente se suspendió en acetonitrilo (10 mL) y se añadió agua (40 mL) en gotas. Después de agitar durante 6 h, el cristal precipitado se separó.

Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal húmedo, este cristal húmedo mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 21.

- 30 Como resultado del análisis de este cristal húmedo por cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), el exceso enantiomérico de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol en el cristal fue 100% de ee.

- 35 Como resultado del análisis del cristal húmedo por cromatografía líquida de alta resolución (condición (B)), 0,80% de una forma sulfuro y 0,33% de una forma sulfona estuvieron presentes como sustancias análogas en el cristal, y otras sustancias análogas no estuvieron presentes.

Ejemplo 19

El cristal húmedo obtenido en el Ejemplo 18 mencionado anteriormente se secó.

- 40 Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal, este cristal mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 22.

Ejemplo 20

- 45 El cristal húmedo (3,00 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 mencionado anteriormente se suspendió en dimetilsulfóxido (10 mL) y se añadió agua (40 mL) en gotas. Después de agitar durante 7 h, el cristal precipitado se separó.

Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal húmedo, este cristal húmedo mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 23.

Como resultado del análisis de este cristal húmedo por cromatografía líquida de alta resolución (condición (A)), el exceso enantiomérico de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol en el cristal fue de 99,6% de ee.

- 5 Como resultado del análisis del cristal húmedo por cromatografía líquida de alta resolución (condición (B)), 0,79% de una forma sulfuro y 0,37% de una forma sulfona estuvieron presentes como sustancias análogas en el cristal, y otras sustancias análogas no estuvieron presentes.

Ejemplo 21

El cristal húmedo obtenido en el Ejemplo 20 mencionado anteriormente se secó.

- 10 Como resultado del análisis de difracción de polvo de rayos X de este cristal, este cristal mostró un patrón de difracción de polvo de rayos X que tenía picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X. Un gráfico de la difracción de polvo de rayos X se muestra en la Fig. 24.

Aplicabilidad industrial

- 15 Según el método de producción de la presente invención, una forma sulfona difícil de eliminar, que está contenida en una forma (R) o una sal de la misma o una forma (S) o una sal de la misma, puede eliminarse fácilmente, y un cristal de una forma (R) o una sal de la misma o una forma (S) o una sal de la misma que tiene un exceso enantiomérico extremadamente alto puede producirse de forma eficiente a una escala industrial grande en alto rendimiento por un método conveniente.

REIVINDICACIONES

1. Un método de producción para un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-bencimidazol o una sal del mismo que muestra 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 en difracción de polvo de rayos X, que comprende cristalización a partir de una disolución o suspensión de disolvente orgánico en que (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol o una sal del mismo que es
- 5 (1) un cristal que muestra picos característicos a espaciados interplanares (d) de 5,88, 4,70, 4,35, 3,66 y 3,48 Angstroms en difracción de polvo de rayos X, o
- (2) un cristal que muestra picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X.
- 10 2. El método de producción según la reivindicación 1, en donde el disolvente orgánico comprende un alquil C₁₋₄ éster de ácido acético.
3. El método de producción según la reivindicación 2, en donde el alquil C₁₋₄ éster de ácido acético es acetato de etilo.
- 15 4. Un método de producción para un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-bencimidazol o una sal del mismo que muestra 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 en difracción de polvo de rayos X, que contiene (S)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol o una sal del mismo en una proporción de 0 a 3%, cuyo método comprende una cristalización selectiva a partir de una disolución o suspensión que comprende (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol o una sal del mismo que es
- 20 (1) un cristal que muestra picos característicos a espaciados interplanares (d) de 5,88, 4,70, 4,35, 3,66 y 3,48 Angstroms en difracción de polvo de rayos X, o
- (2) un cristal que muestra picos característicos a espaciados interplanares (d) de 8,33, 6,63, 5,86 y 4,82 Angstroms en difracción de polvo de rayos X.

FIG. 1

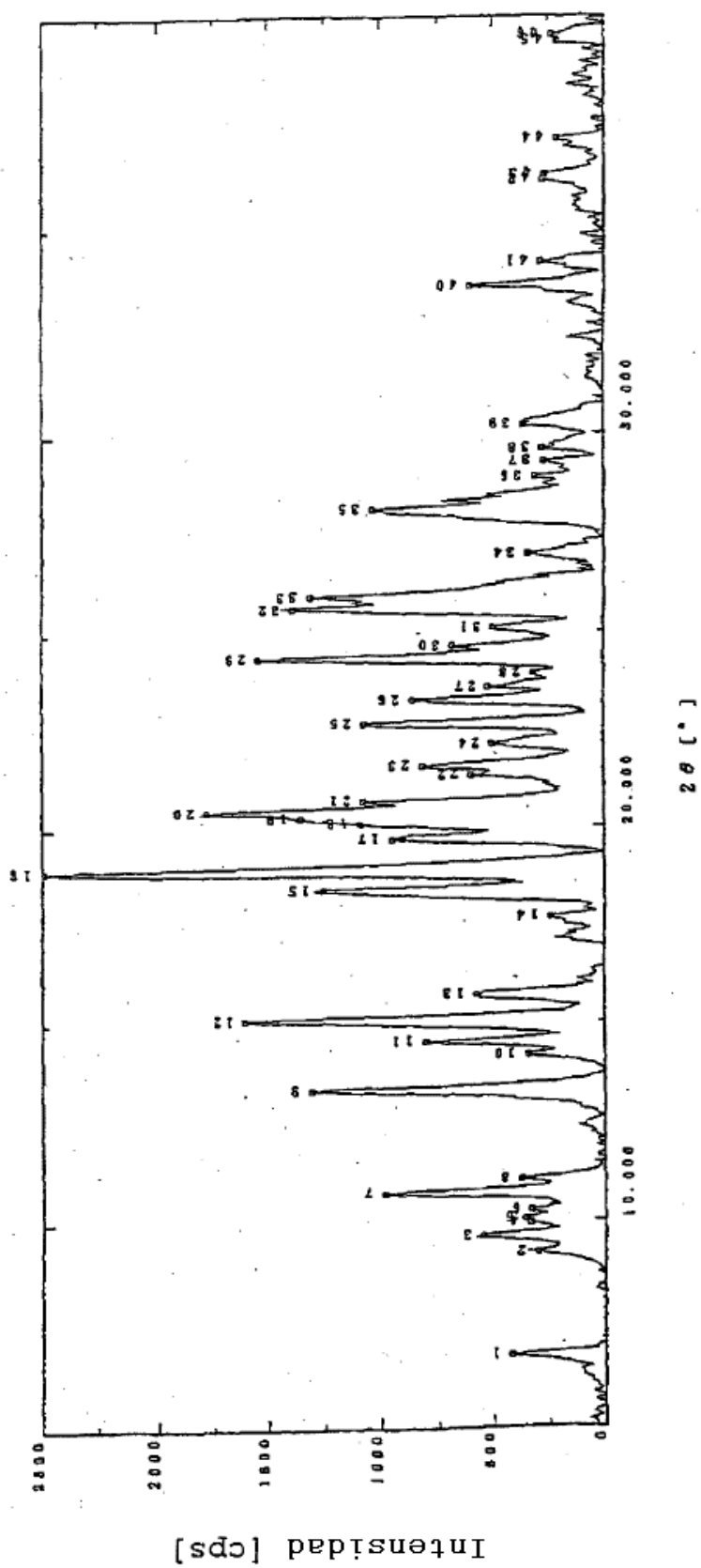


FIG. 2

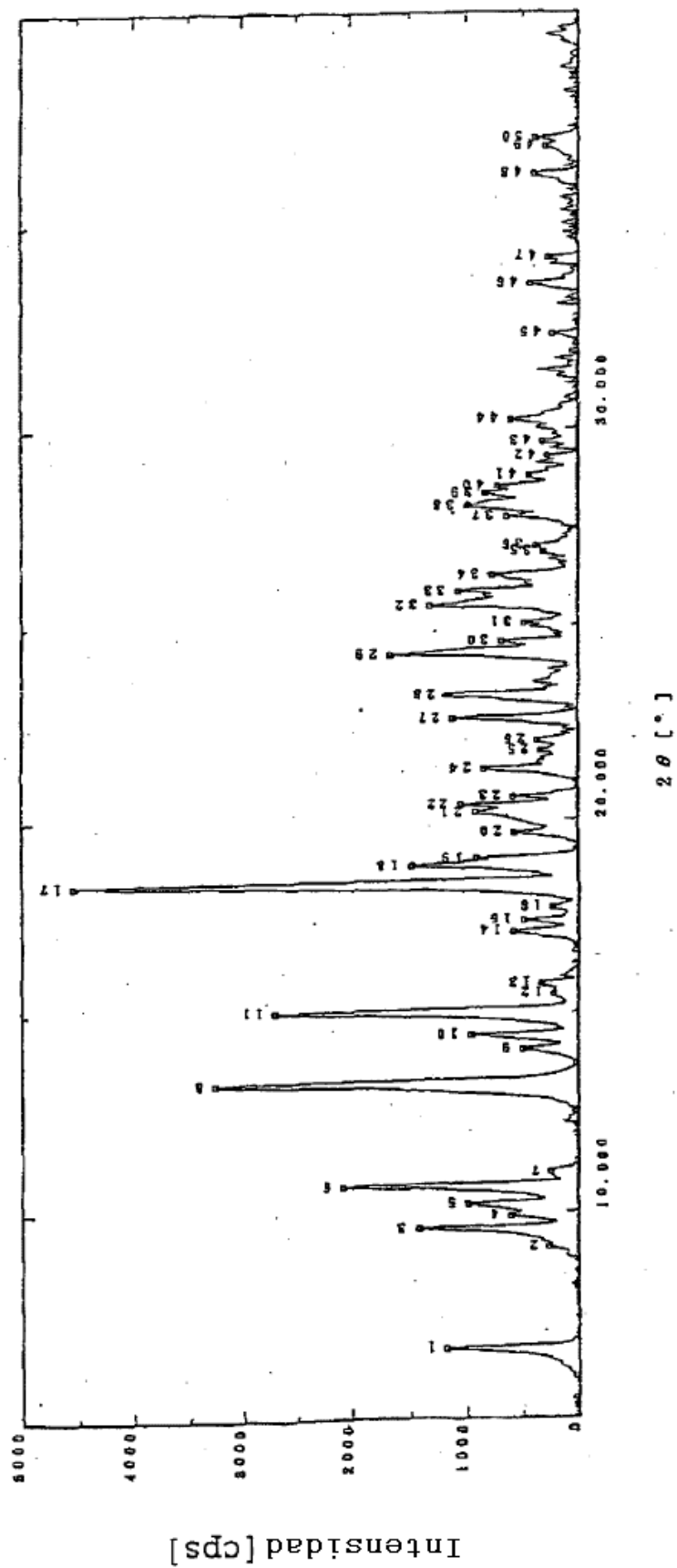


FIG. 3

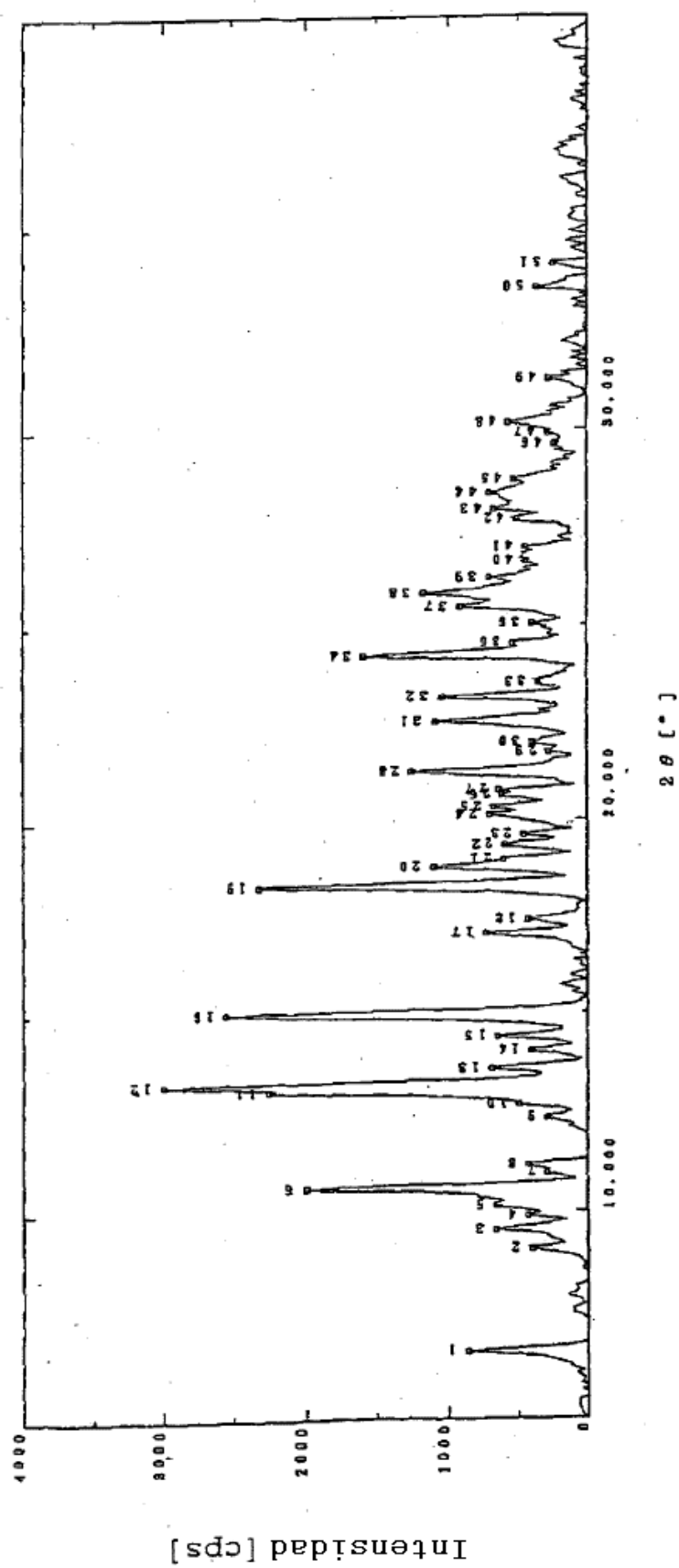


FIG. 4

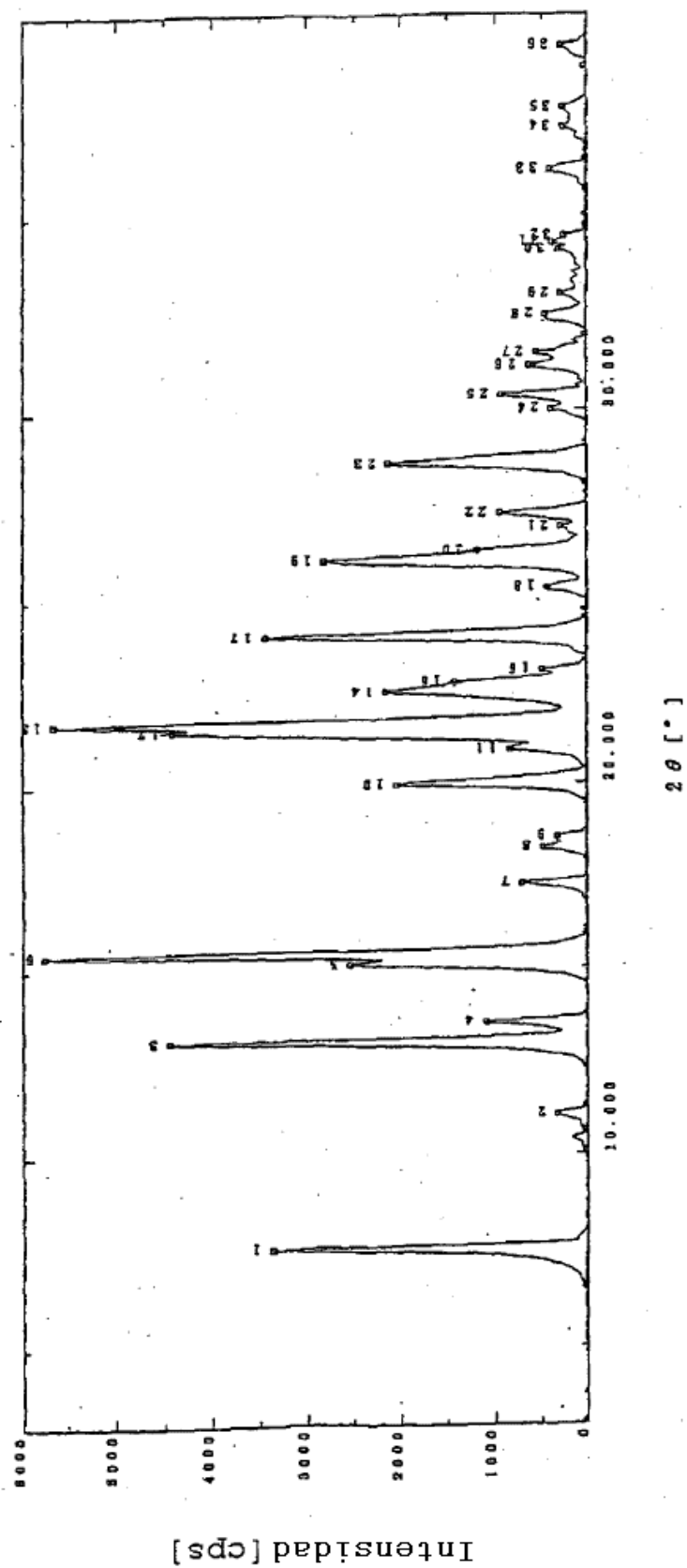


FIG. 5

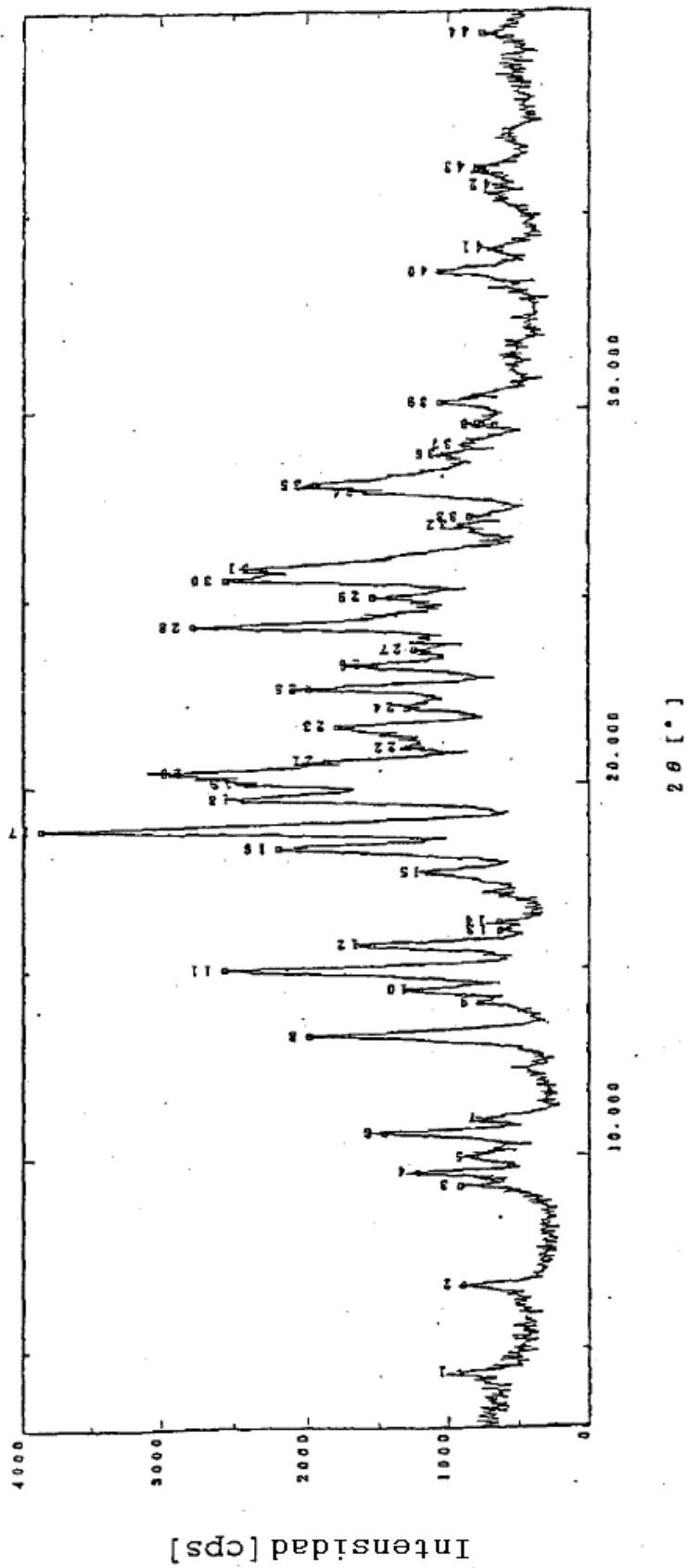


FIG. 6

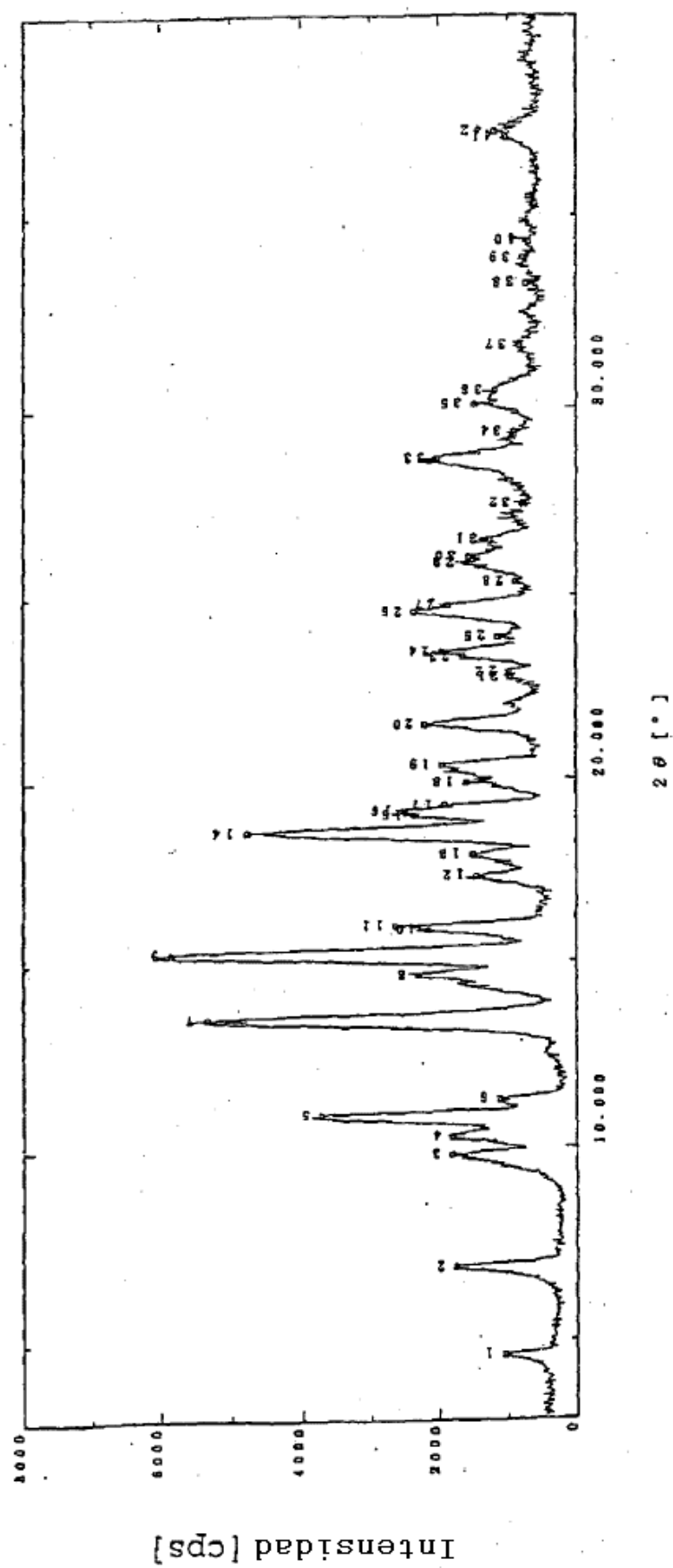


FIG. 7

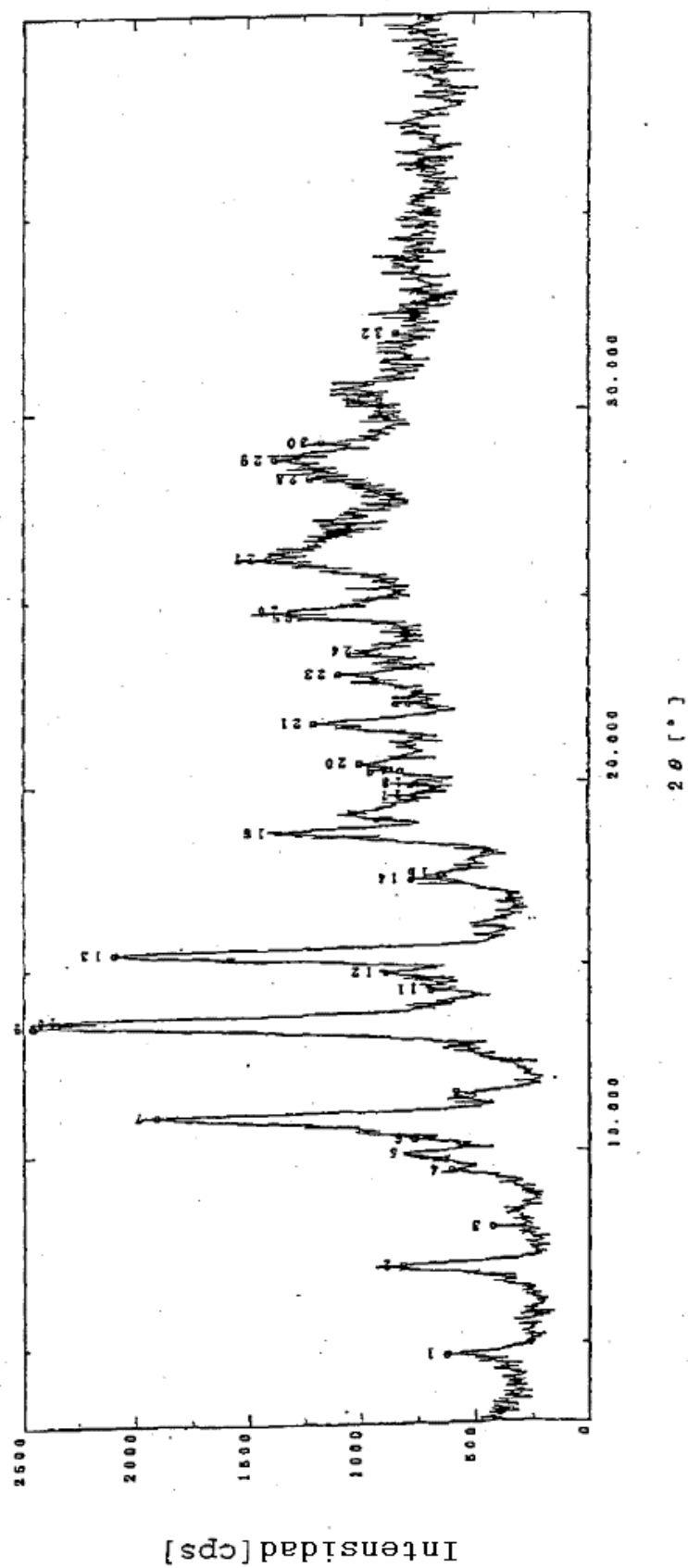


FIG. 8

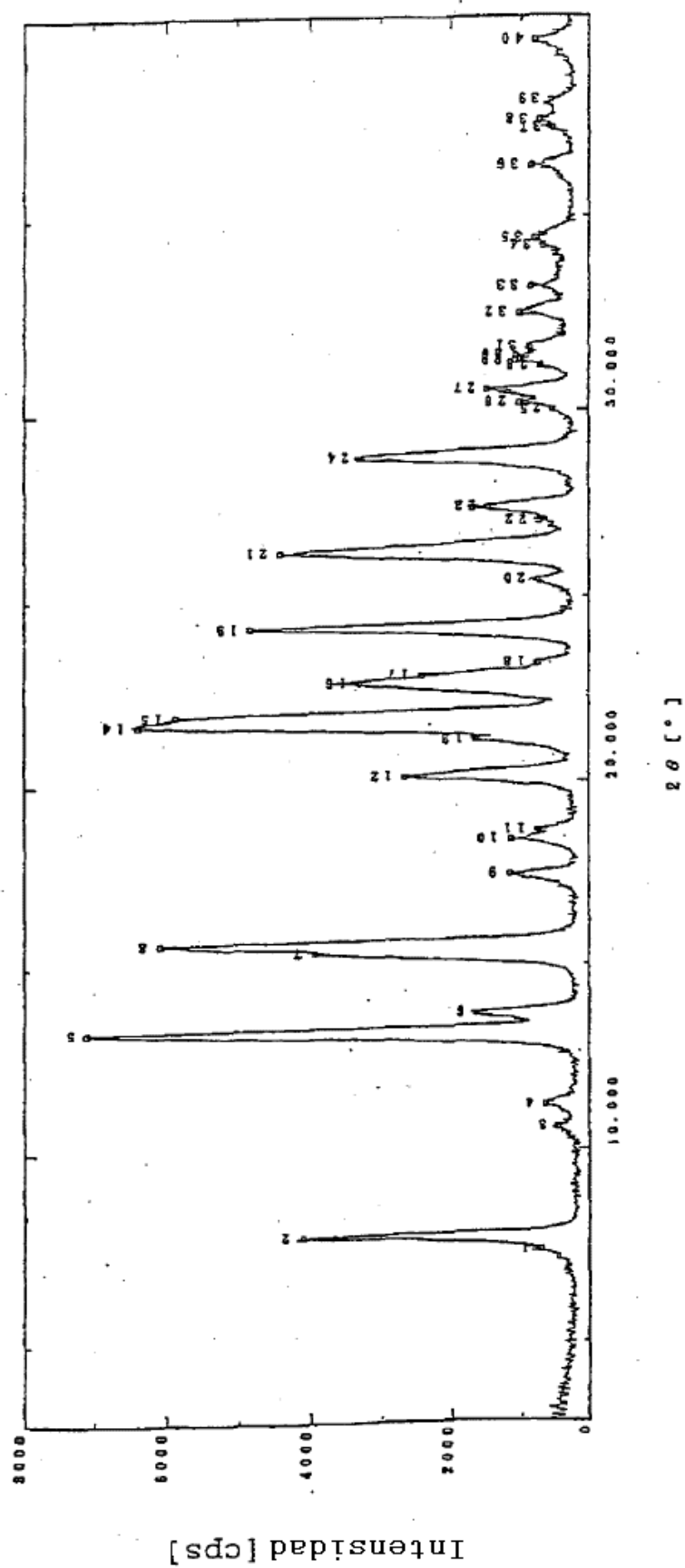


FIG. 9

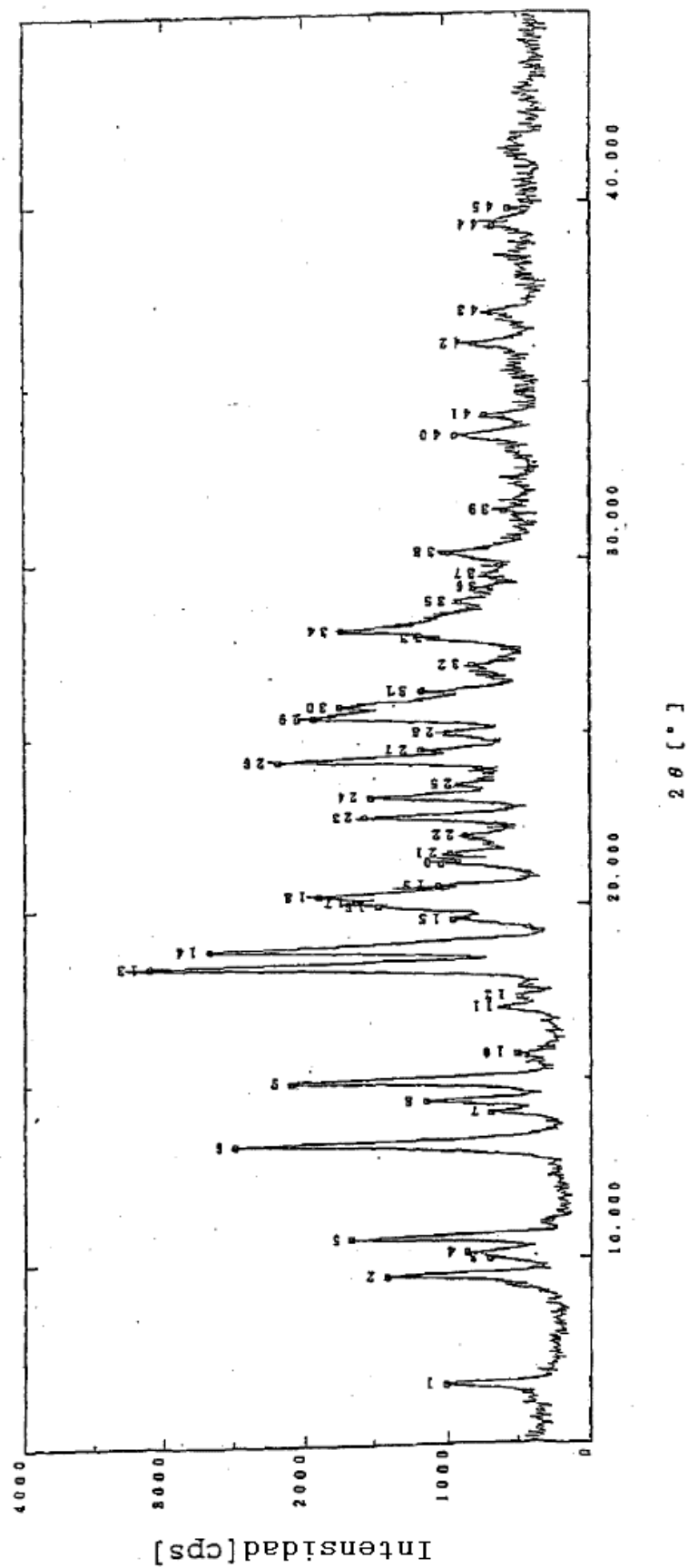


FIG. 10

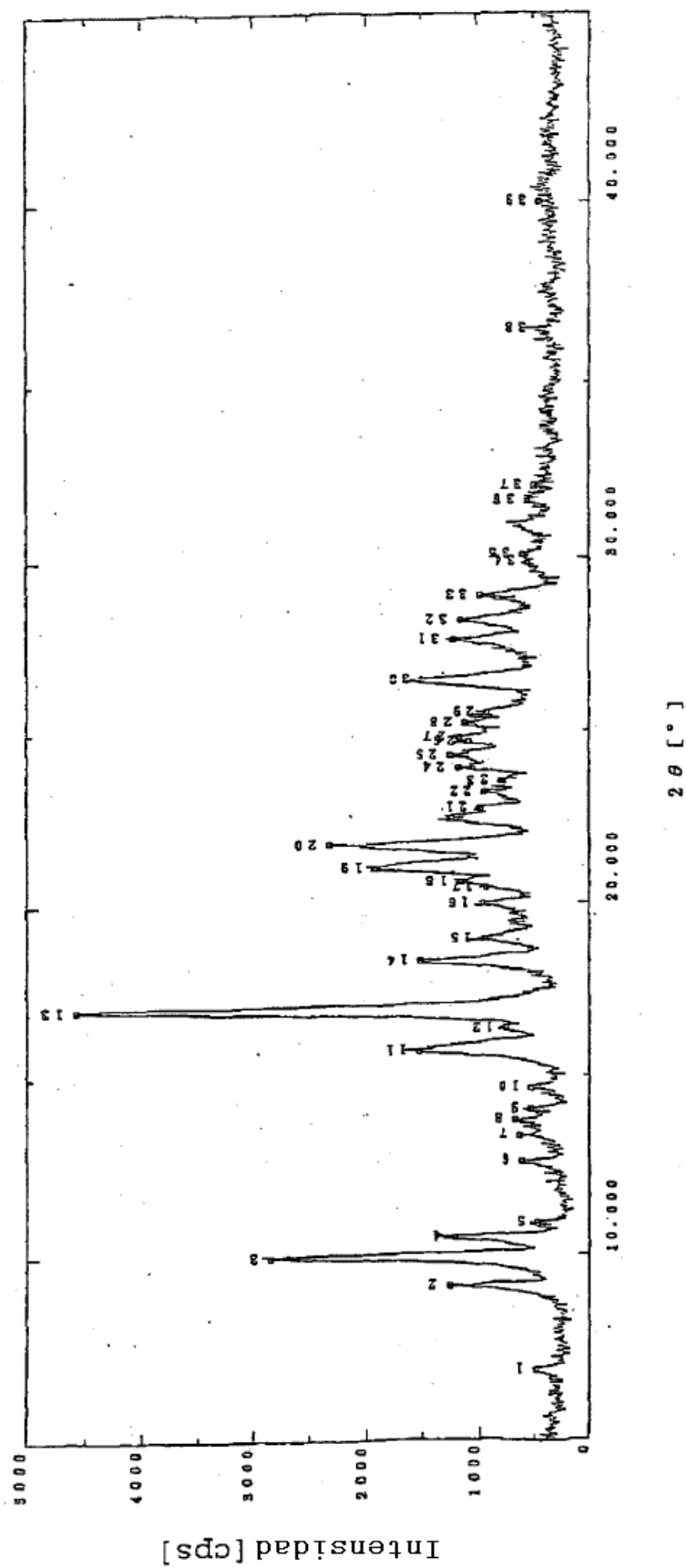


FIG. 11

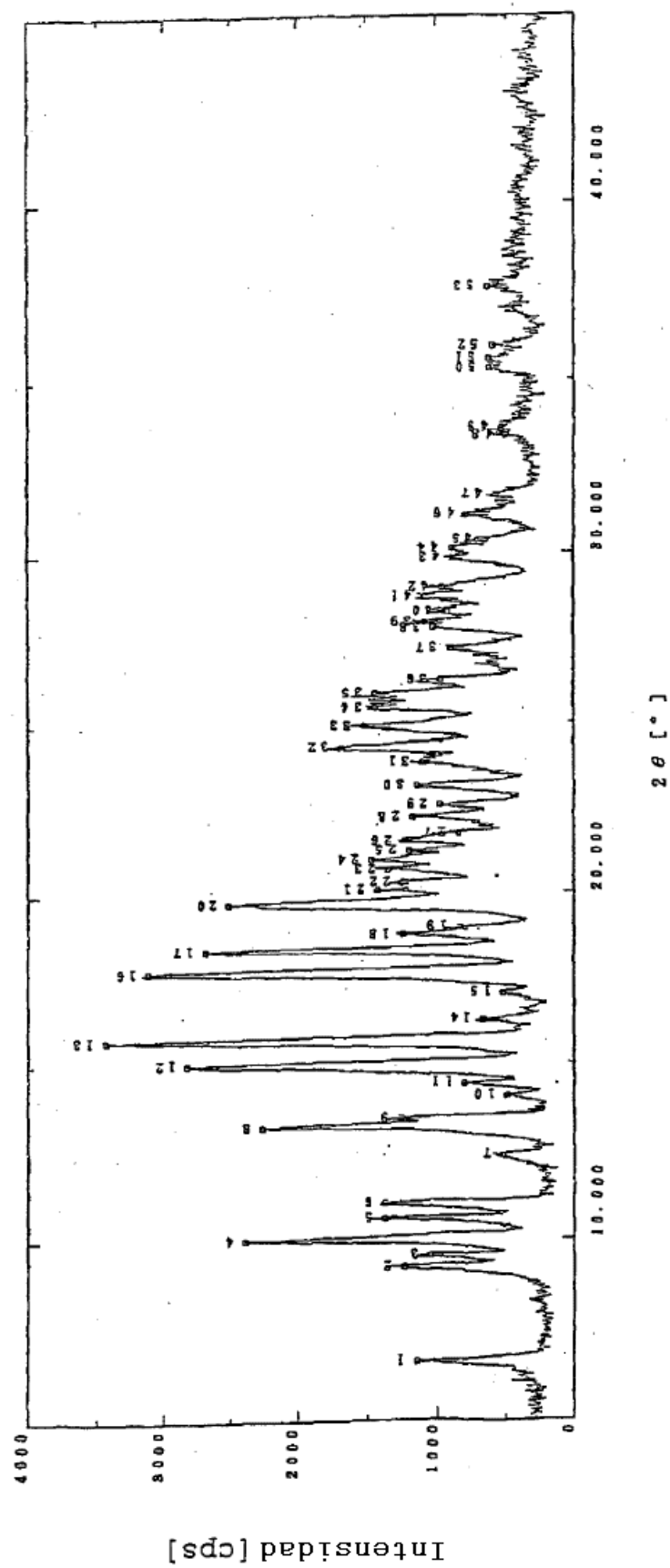


FIG. 12

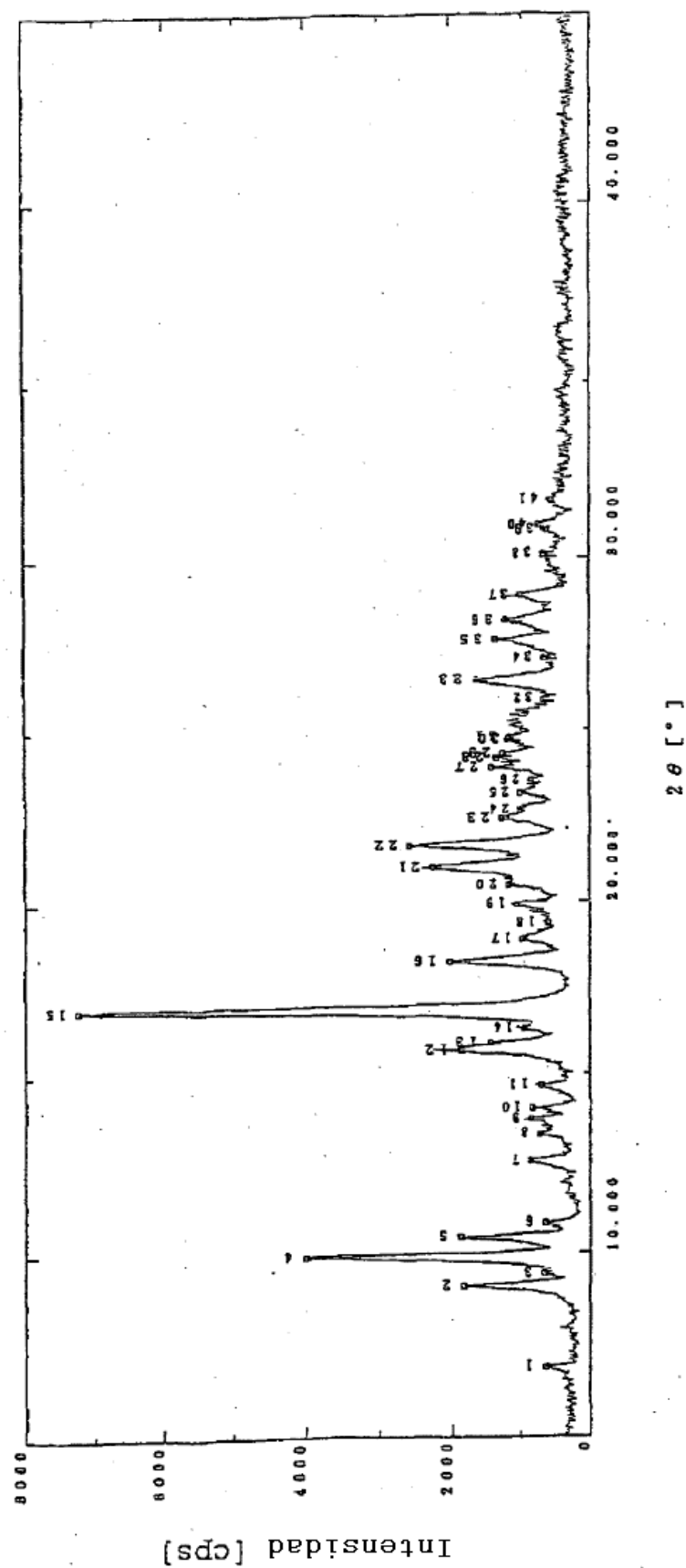


FIG. 13

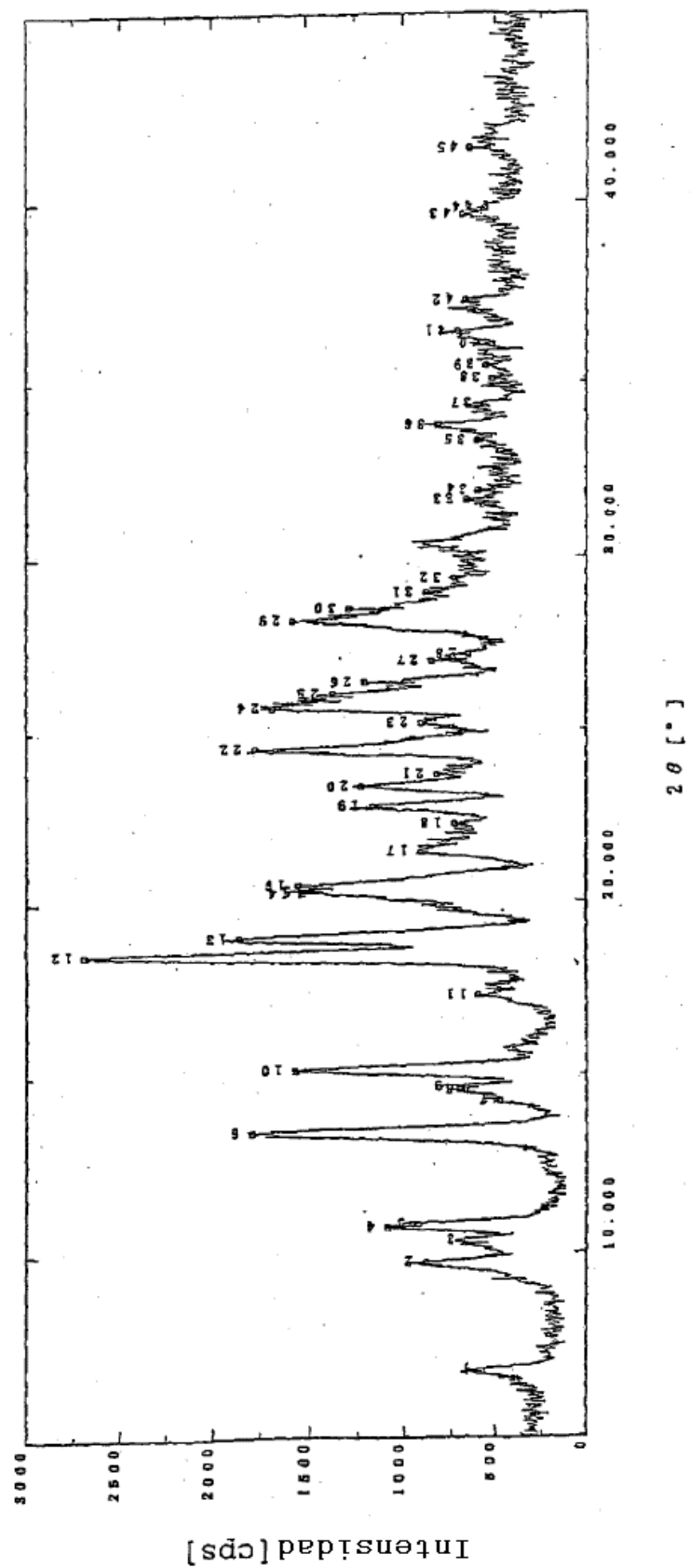


FIG. 14

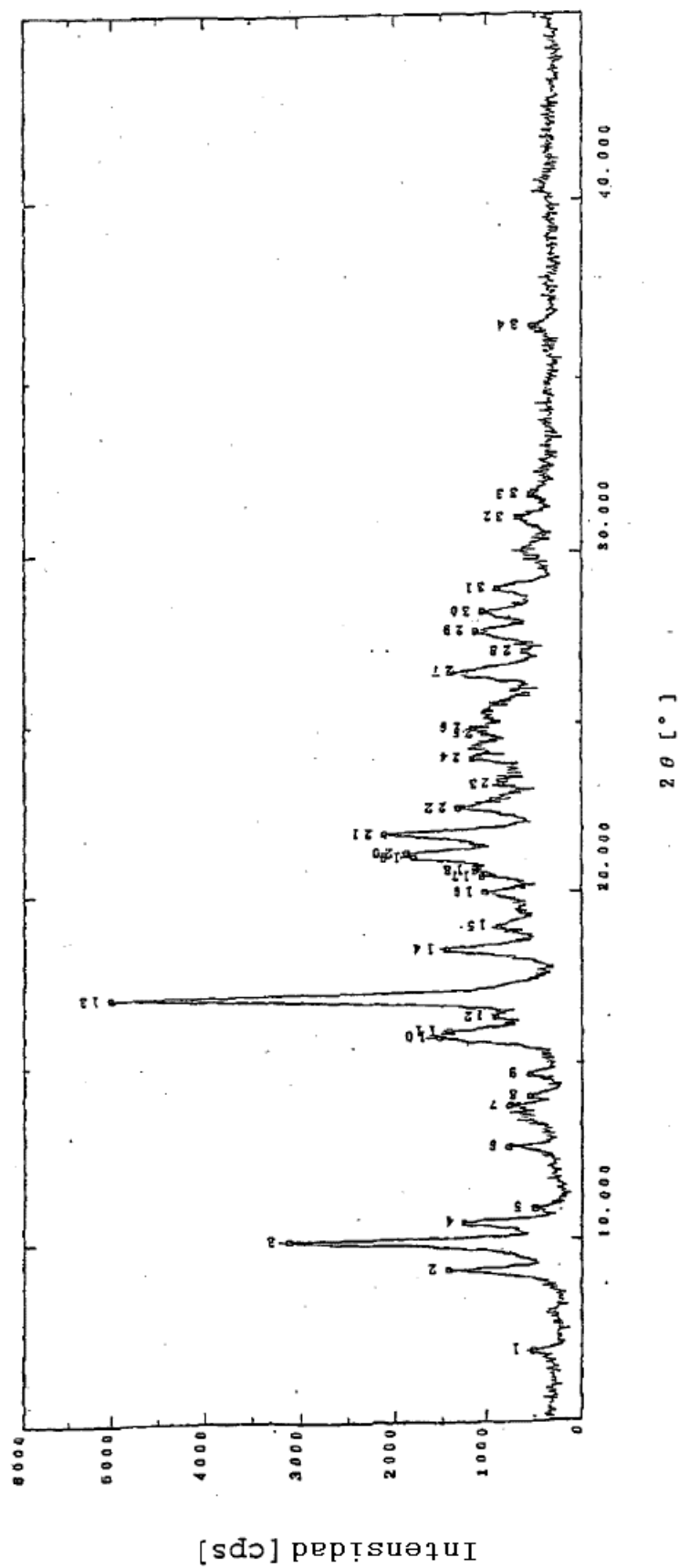


FIG. 15

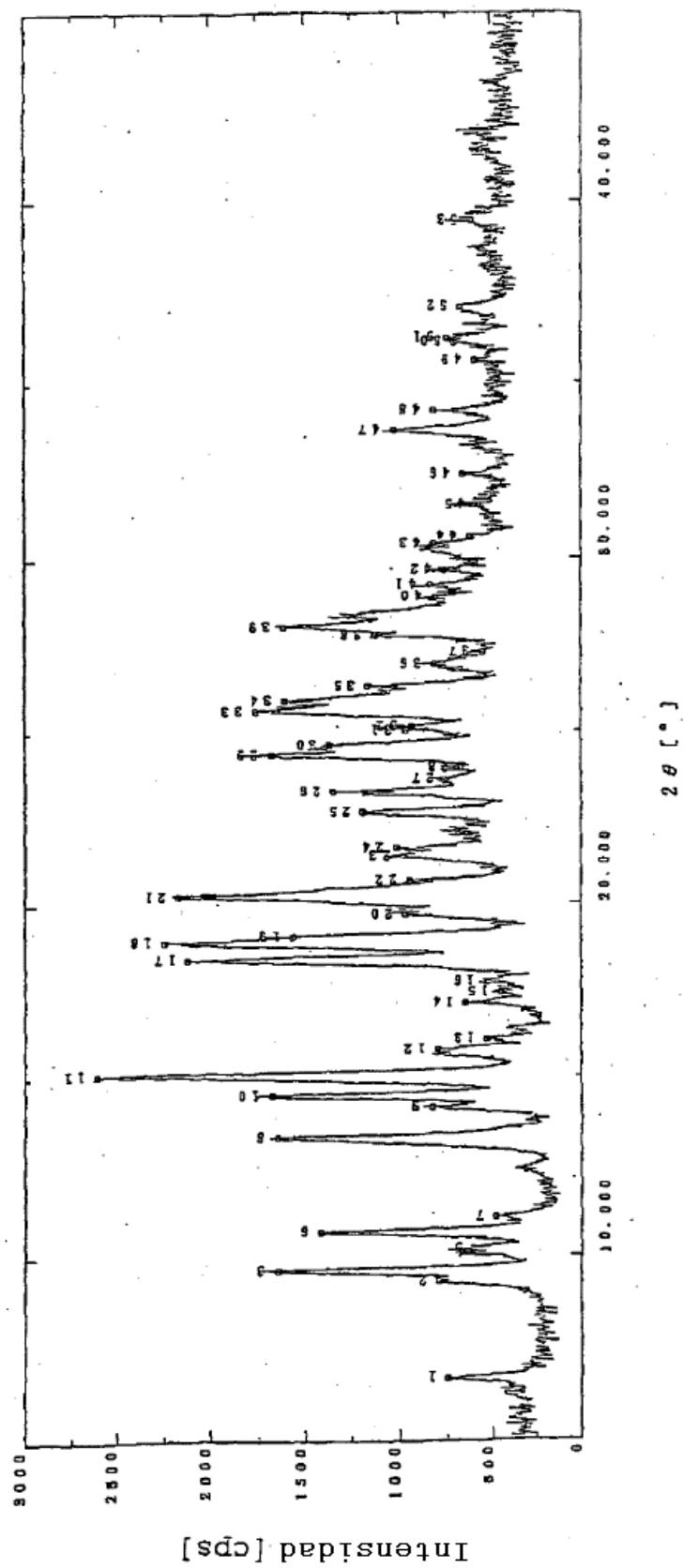


FIG. 16

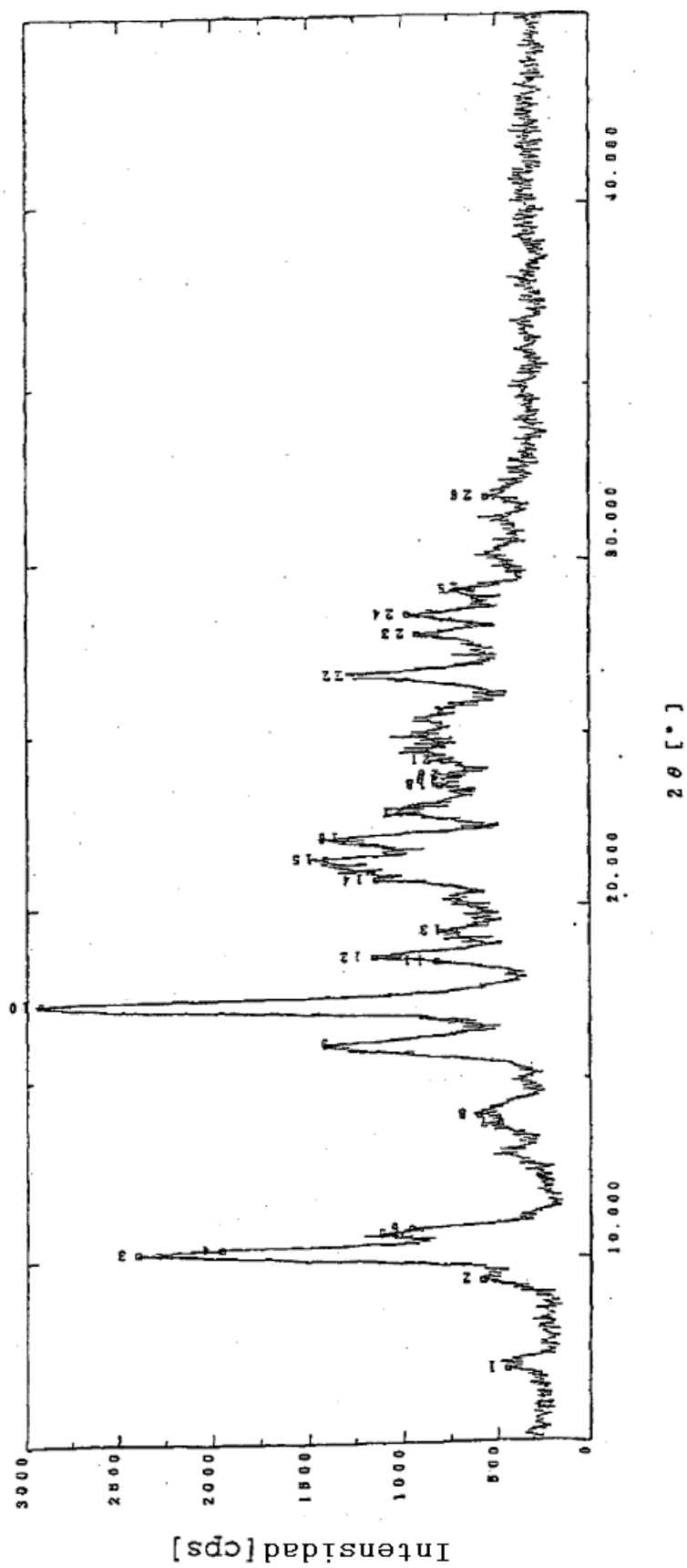


FIG. 17

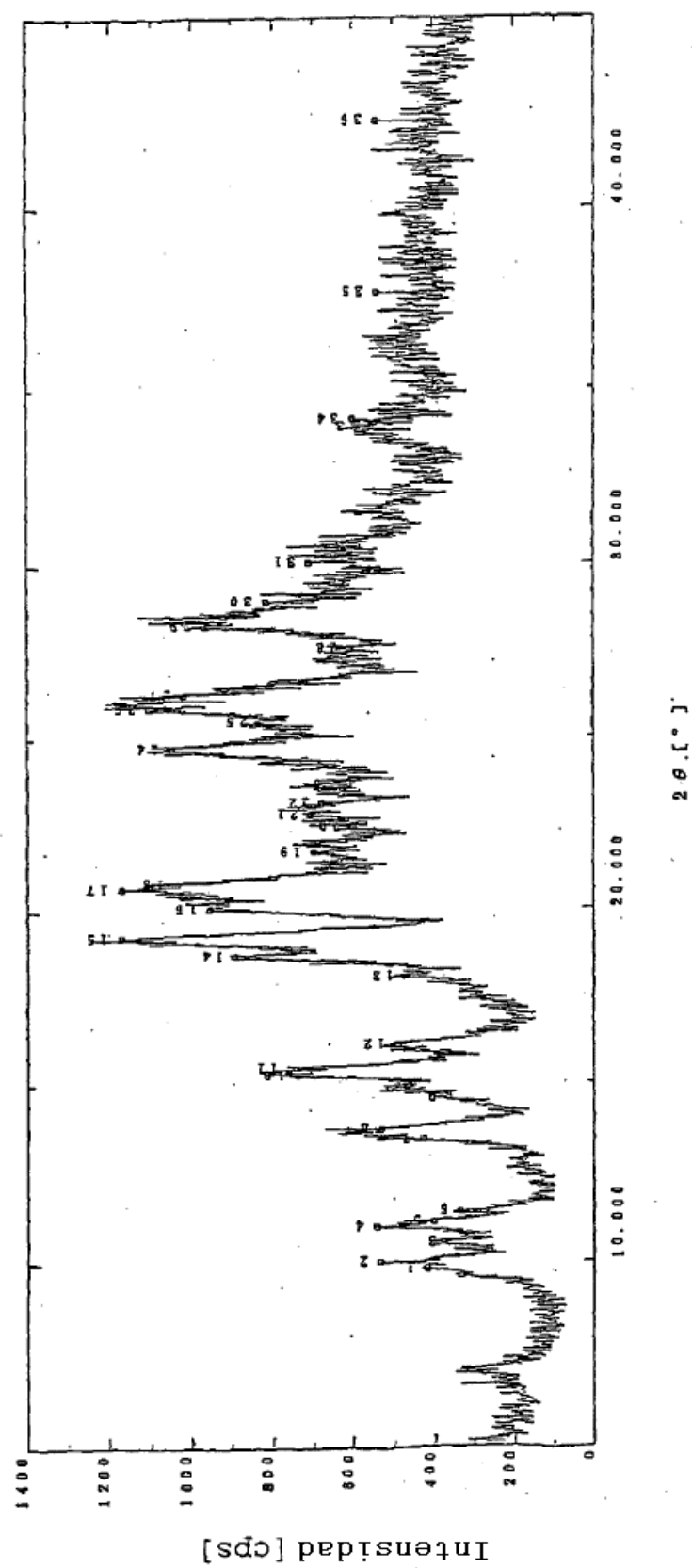


FIG. 18

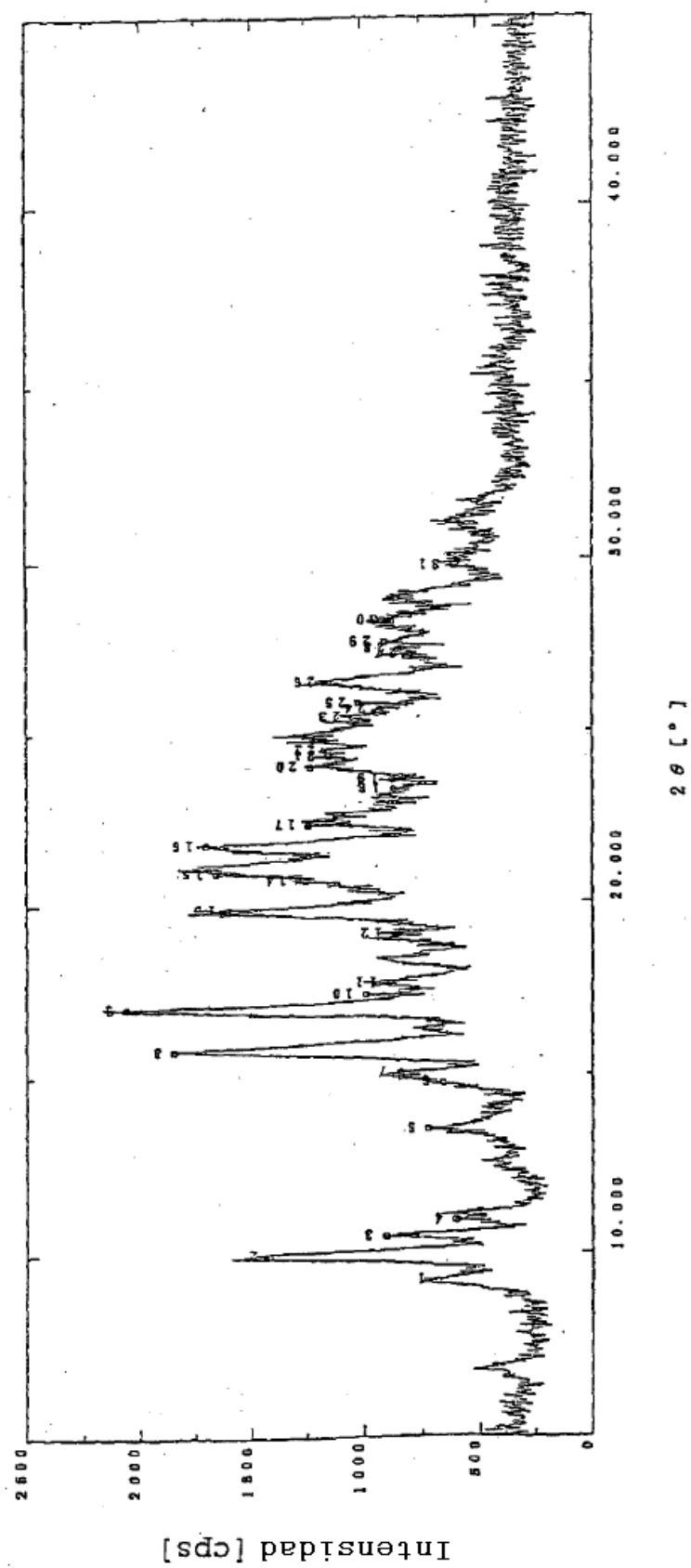


FIG. 19

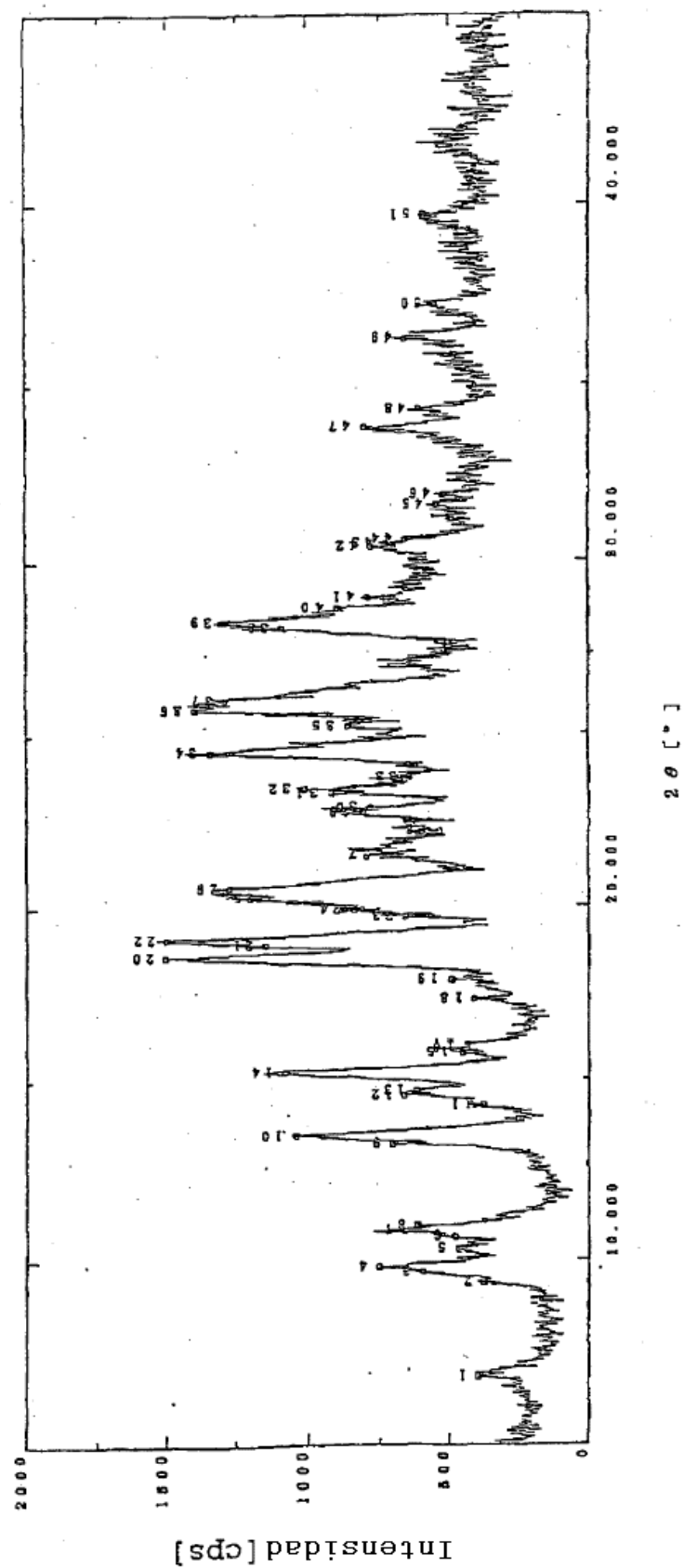


FIG. 20

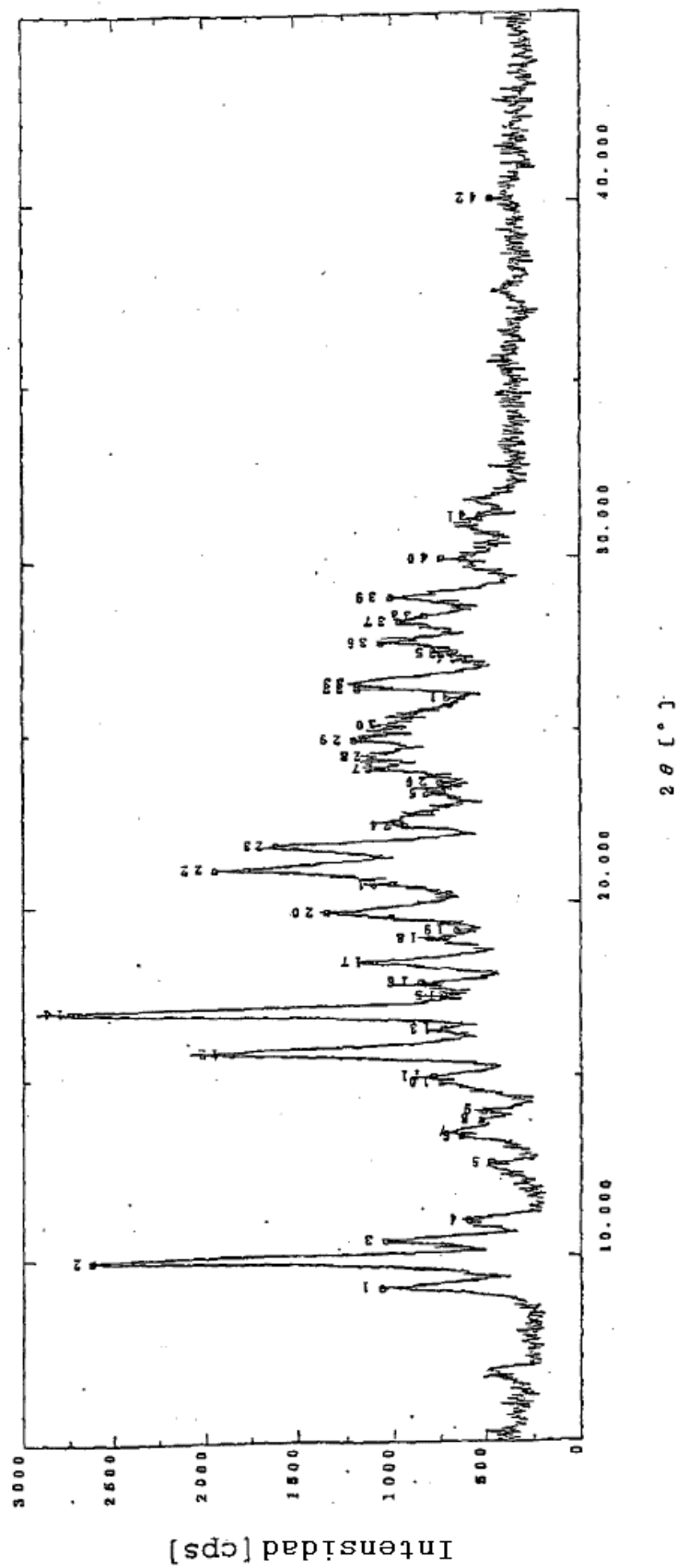


FIG. 21

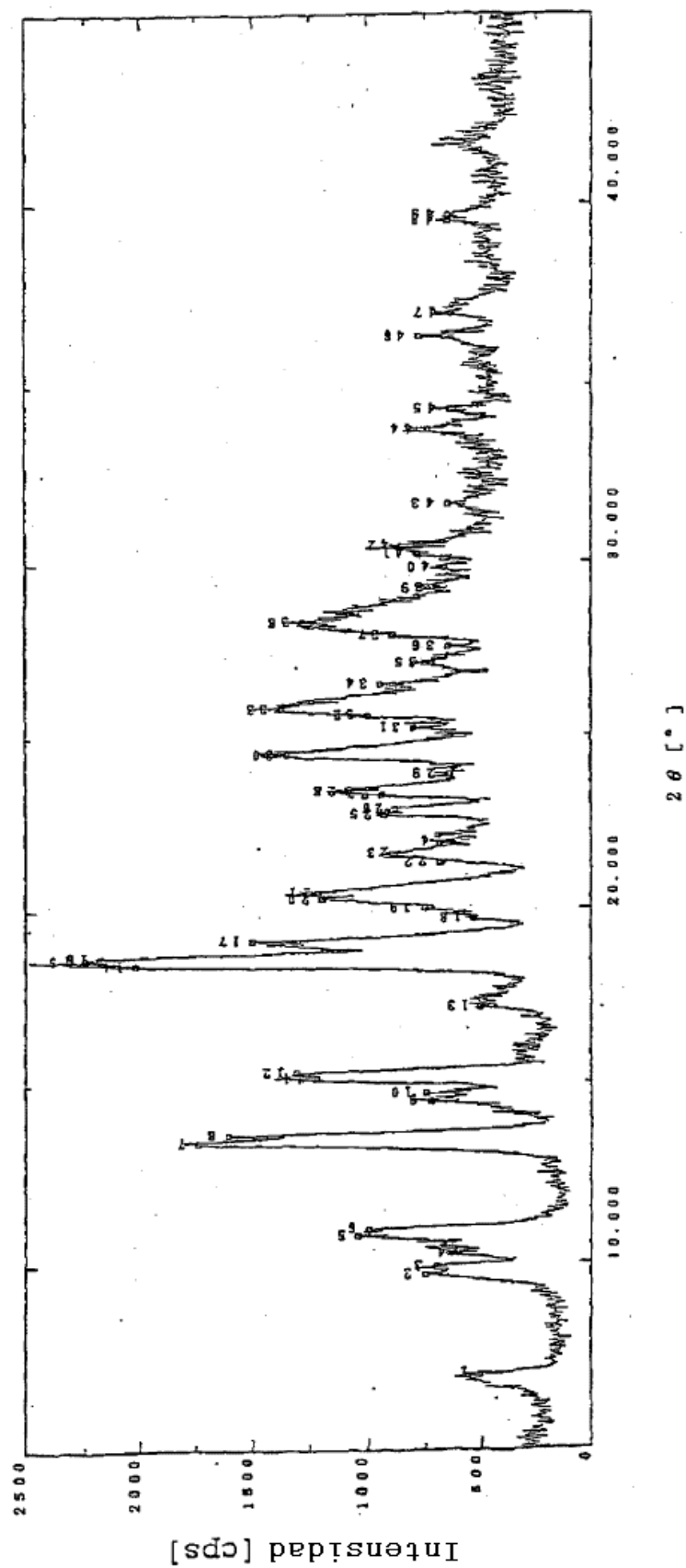


FIG. 22

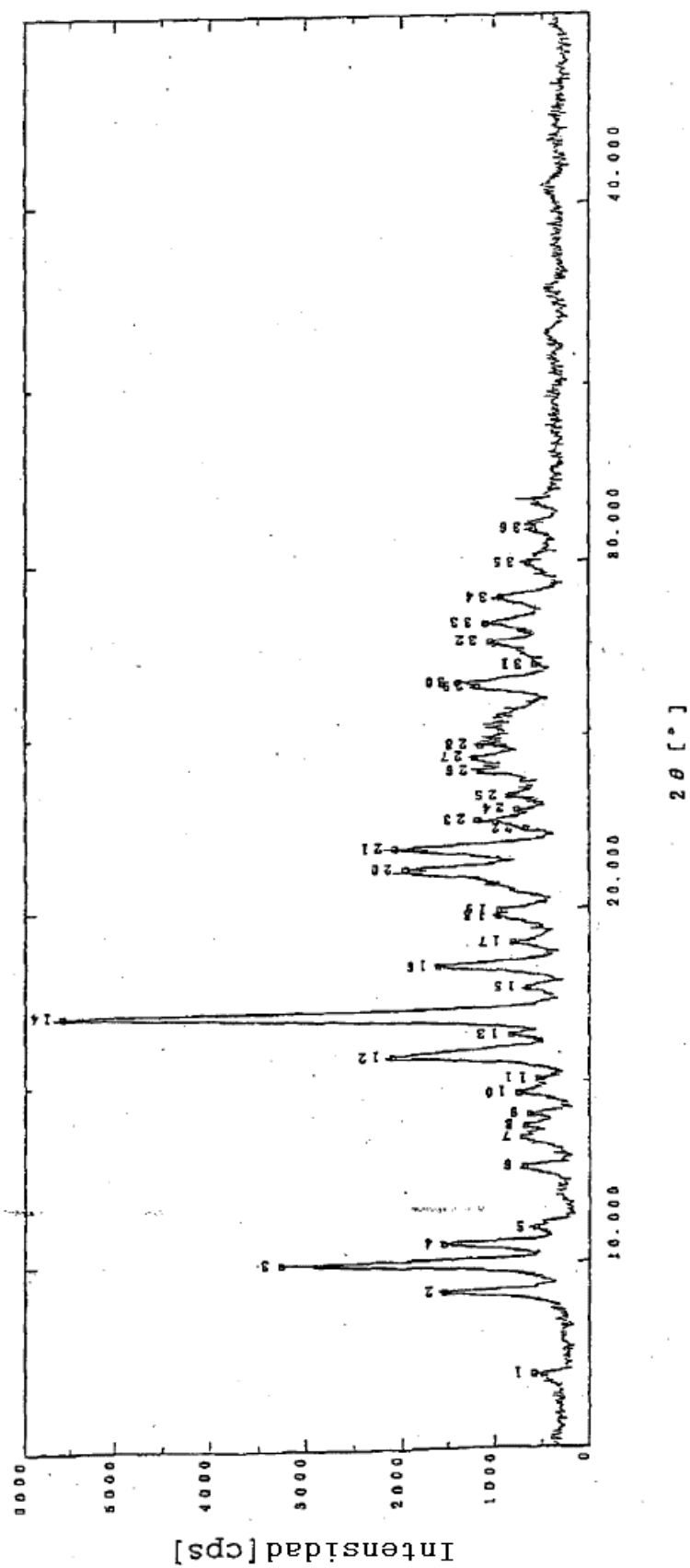


FIG. 23

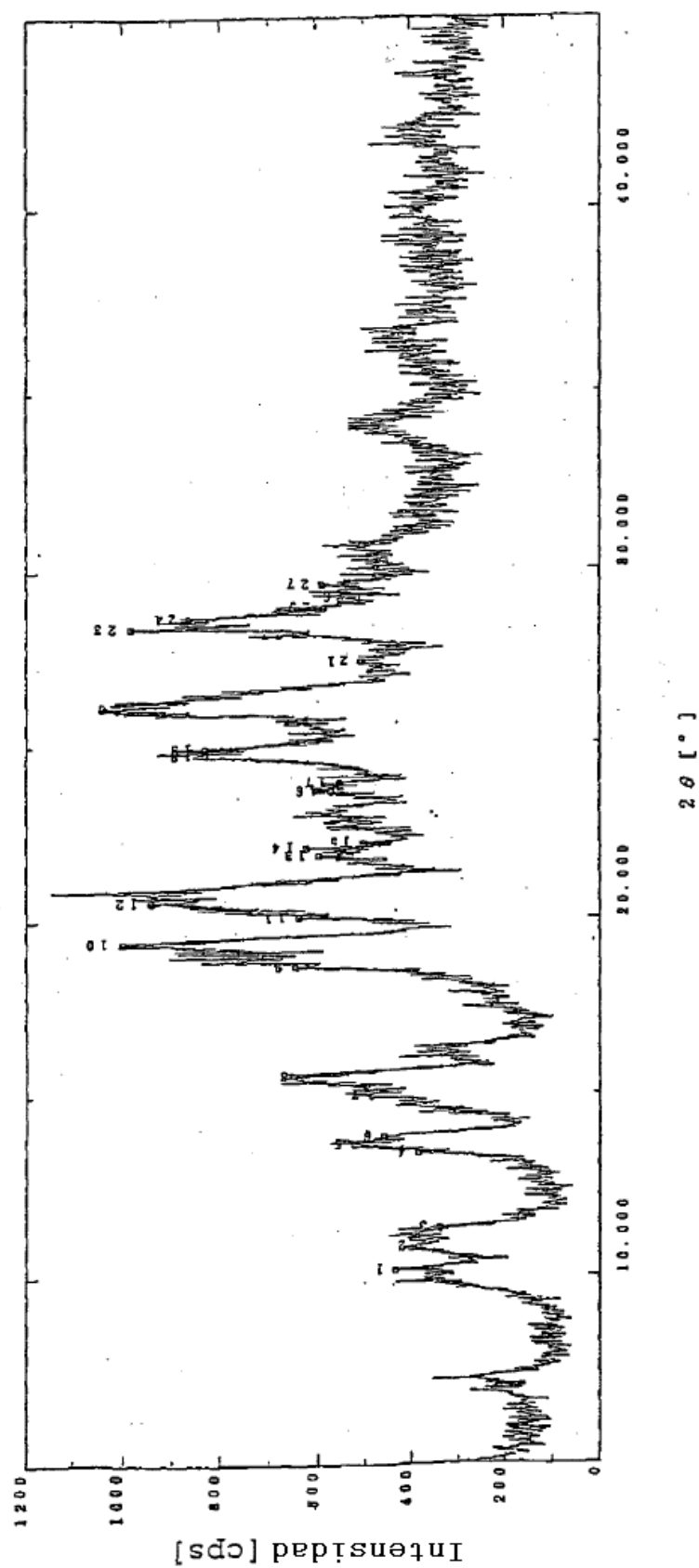


FIG. 24

