



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

**ESPAÑA** 

① Número de publicación: 2 358 923

(51) Int. Cl.:

**C07D 215/18** (2006.01)

_	
12	TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA
	111/100001011 02 17(121112 201101 2/

Т3

- 96 Número de solicitud europea: 06786369 .6
- 96 Fecha de presentación : **05.07.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: 1904448 97) Fecha de publicación de la solicitud: 02.04.2008
- 54 Título: Purificación de montelukast.
- (30) Prioridad: **05.07.2005 US 697000 P**

(73) Titular/es:

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, Ltd. 5 Basel Street, P.O. Box 3190 49131 Petah Tiqva, IL

- (45) Fecha de publicación de la mención BOPI: 16.05.2011
- (72) Inventor/es: Sterimbaum, Greta; Shapiro, Evgeny y Chen, Kobi
- 45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: 16.05.2011
- 74 Agente: Curell Aguilá, Marcelino

ES 2 358 923 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**

#### CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a procedimientos para obtener el montelukast sódico puro.

#### **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

El montelukast es un antagonista del receptor de leucotrieno selectivo y activo por vía bucal que inhibe el receptor de cistenil leucotrieno CysLT<sub>1</sub>. Los leucotrienos están asociados a la inflamación y la constricción de los músculos de las vías respiratorias y a la acumulación de líquido en los pulmones. El montelukast sódico es un agente terapéutico útil para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como el asma y la rinitis alérgica.

La denominación química para el montelukast sódico es: sal monosódica del ácido [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]-metil]ciclopropanoacético. El montelukast sódico es un polvo blanco a blanco desvaído higroscópico y ópticamente activo. El montelukast sódico es completamente soluble en metanol, etanol y aqua y prácticamente insoluble en acetonitrilo.

La sal sódica de montelukast está representada por la estructura:

5

20

25

30

35

40

45

La patente US nº 5.565.473 da a conocer un procedimiento de síntesis para preparar el montelukast sódico, en el que el compuesto se obtiene como un aceite que se disuelve a continuación en agua y se liofiliza.

La forma amorfa del montelukast sódico se da a conocer en la patente US nº 6.320.052 y en el documento WO 03/066598. Esta patente US nº 6.320.052 da a conocer que la forma amorfa "no es ideal para la formulación farmacéutica". Col. 1, líneas 64-67. Esta patente US nº 6.320.052 da a conocer asimismo que los procedimientos disponibles para cristalizar montelukast sódico "no son particularmente adecuados para la producción a gran escala" debido a la técnica de "purificación cromatográfica tediosa" requerida y debido a que los "rendimientos en producto son bajos". Col.1, líneas 61-64. Dicha patente da a conocer que en los procedimientos disponibles, los ácidos libres "se convierten directamente en las sales de sodio correspondientes". Col.1, líneas 58-61. Dicha patente da a conocer además una forma cristalina de montelukast sódico preparada a partir de una solución de tolueno y agua y a continuación acetonitrilo (ACN) con siembra. Véase el ejemplo 8. La siembra es la utilización de una pequeña cantidad de montelukast cristalino para provocar la cristalización en una muestra voluminosa.

Las patentes US nº 5.614.632 y nº 6.320.052 dan a conocer un procedimiento de preparación de la sal sódica de montelukast a través de la sal de diciclohexilamina.

Como cualquier compuesto sintético, el montelukast puede contener compuestos extraños o impurezas que pueden proceder de muchas fuentes. Pueden ser materias primas sin reaccionar, subproductos de la reacción, productos de reacciones secundarias o productos de degradación. Las impurezas en el montelukast o cualquier principio farmacéutico activo (API) son indeseables y, en casos extremos pueden incluso ser perjudiciales para un paciente que está siendo tratado con una forma farmacéutica que contiene el API.

Es conocido además en la técnica que en un API pueden aparecer impurezas procedentes de la degradación del propio API, lo que se relaciona con la estabilidad del API puro durante el almacenamiento, y con el proceso de fabricación, incluyendo la síntesis química. Las impurezas del proceso incluyen materias primas sin reaccionar, derivados químicos de impurezas contenidas en las materias primas, los subproductos de síntesis y los productos de gradación.

Además de la estabilidad, que es un factor en el período de conservación del API, la pureza del API producida en el proceso de fabricación comercial es evidentemente una condición necesaria para la comercialización. Las impurezas introducidas durante los procesos de fabricación comercial deben limitarse a cantidades muy pequeñas, y preferentemente se encuentran sustancialmente ausentes. Por ejemplo, la guía ICH Q7A para fabricantes de API exige que las impurezas del proceso se mantengan por debajo de los límites establecidos especificando la calidad de las materias primas, controlando los parámetro del proceso, tales como la temperatura, la presión, el tiempo y las relaciones estequiométricas, e incluyendo las etapas de purificación, tales como cristalización, destilación y extracción líquido-líquido, en el proceso de fabricación.

La mezcla de producto de una reacción química raramente es un solo compuesto con suficiente pureza para satisfacer las especificaciones farmacéuticas. Los productos secundarios y los subproductos de la reacción y los

reactivos adjuntos utilizados en la reacción, en la mayoría de los casos, estarán también presentes en la mezcla de productos. En determinadas etapas durante el tratamiento de un API, tal como (R)-montelukast, debe analizarse la pureza, por lo general, por análisis HPLC o TLC, para determinar si es adecuada para el tratamiento continuado y, en última instancia para su utilización en un producto farmacéutico. El API no necesita ser absolutamente puro, ya que la pureza absoluta es un ideal teórico que por lo general es inalcanzable. Más bien, las especificaciones de pureza se fijan con la intención de garantizar que un API esté tan libre de impurezas como sea posible, y, de este modo sea tan seguro como sea posible para su utilización clínica. Como se expuso anteriormente en las directrices de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos, recomienda que las cantidades de algunas impurezas estén limitadas a menos de 0,1 por ciento.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Generalmente, los productos secundarios, subproductos tal como MLK-D y los reactivos adjuntos (en conjunto "impurezas") se identifican por espectroscopia y/o por otro procedimiento físico y después se asocian a una posición del pico, tal como en un cromatograma o un punto en una placa TLC (Strobel, pág. 953, Strobel, H. A.; Heineman, W. R.; Chemical Instrumentation: A Systematic Approach, 3ª ed., (Wiley & Sons: Nueva York (1989)). Después, la impureza puede identificarse, por ejemplo, por su posición relativa en la placa de TLC y, en la que la posición en la placa se mide cm desde la línea de referencia de la placa o por su posición relativa en el cromatograma del HPLC, donde la posición en un cromatograma se mide convencionalmente en minutos entre la inyección de la muestra en la columna y la elución del componente específico a través del detector. La posición relativa en el cromatograma se conoce como "tiempo de retención"

El tiempo de retención puede variar alrededor de un valor medio basándose en el estado de la instrumentación, así como en muchos otros factores. Para mitigar los efectos tales como las variaciones tienen en la identificación exacta de una impureza, los especialistas utilizan el "tiempo de retención relativo" ("TRR") para identificar las impurezas (Strobel, pág. 922). El TRR de una impureza es su tiempo de retención dividido por el tiempo de reacción de un marcador de referencia. Puede ser ventajoso seleccionar un compuesto aparte del API que se añade a la mezcla, o está presente en la misma, en una cantidad suficientemente grande para que sea detectable y suficientemente pequeña como para no saturar la columna, y utilizar este compuesto como marcador de referencia para la determinación del TRR.

Los expertos en materia de investigación y desarrollo de fabricación de fármacos apreciarán que puede utilizarse un compuesto en estado relativamente puro como "patrón de referencia". Un patrón de referencia es similar a un marcador de referencia, que se utiliza para análisis cualitativo solamente, pero se utiliza para cuantificar la cantidad del compuesto del patrón de referencia en una mezcla desconocida, también. Un patrón de referencia es un "patrón externo", cuando una solución de una concentración conocida del patrón de referencia y una mezcla desconocida se analiza utilizando la misma técnica. (Strobel, pág. 924, Snyder, pág. 549, Snyder, L.R.; Kirkland, J.J., Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2ª ed., (John Wiley & Sons: Nueva York (1979)). La cantidad del compuesto en la mezcla puede determinarse comparando la magnitud de la respuesta del detector. Véase también la patente US nº 6.333.198, incorporada a la presente memoria como referencia.

El patrón de referencia puede utilizarse también para cuantificar la cantidad de otro compuesto en la mezcla si se ha determinado previamente un "factor de respuesta", que compensa las diferencias en la sensibilidad del detector para los dos compuestos. (Strobel, pág. 894). Con este objeto, el patrón de referencia se añade directamente a la mezcla, y se conoce como "patrón interno". (Strobel, pág. 925, Snyder, pág. 552).

El patrón de referencia puede servir como patrón interno cuando, sin la adición deliberada del patrón de referencia, una mezcla desconocida contiene una cantidad detectable del compuesto del patrón de referencia utilizando la técnica conocida como "adición normal".

En la "técnica de adición normal", se preparan por lo menos dos muestras agregando cantidades conocidas y diferentes de patrón interno. (Strobel, págs. 391-393, Snyder, págs. 571-572). La proporción de la respuesta del detector debida al patrón de referencia presente en la mezcla sin adición puede determinarse representando la respuesta del detector frente a la cantidad del patrón de referencia añadido a cada una de las muestras, y extrapolando la representación a concentración cero del patrón de referencia. (Véase, por ejemplo, Strobel, figura 11.4 pág. 392). La respuesta de un detector en HPLC (por ejemplo, detectores de UV o detectores de índice de refracción) puede ser y por lo general es diferente para cada compuesto que eluye de la columna HPLC. Los factores de respuesta, como es conocido, totalizan esta diferencia en la señal de respuesta del detector para diferentes compuestos que eluyen de la columna.

Como es conocido por los expertos en la materia, el control de las impurezas del proceso mejora en gran medida comprendiendo sus estructuras químicas y rutas sintéticas, e identificando los parámetros que influyen en la cantidad de impurezas en el producto final.

La detección o cuantificación del patrón de referencia sirve para establecer el nivel de pureza del API o de los intermedios del mismo. La utilización de un compuesto como patrón requiere recurrir a una muestra de compuesto sustancialmente puro.

A causa de que los procedimientos de la técnica anterior no eliminan eficazmente determinadas impurezas, resulta necesario mejorar los procedimientos para purificar montelukast. En particular, se ha aislado la impureza

deshidro-montelukast y proporcionado procedimientos de purificación mejorados que reducen la concentración de ésta y otras impurezas en montelukast.

### **SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

En una forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la sal sódica pura de montelukast, que comprende: proporcionar un ácido libre de montelukast; convertir el ácido libre de montelukast en la sal di-n-propilamina montelukast; y convertir la sal di-n-propilamina montelukast en la sal sódica de montelukast. Preferentemente, la sal sódica pura de montelukast contiene menos del 0,14% de MLK-SO en peso. Más preferentemente, la sal sódica pura de montelukast contiene menos de aproximadamente 0,10% de MLK-D en peso. Preferentemente, la sal sódica pura de montelukast contiene menos del 0,10% de MLK-D en peso. Más preferentemente, la sal sódica pura de montelukast contiene menos de aproximadamente 0,08% de MLK-D en peso.

La impureza, ácido [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-propenil)fenil]propil]tio]metil] ciclopropanoacético (MLK-D) presenta la estructura siguiente:

La presente invención describe montelukast sódico que contiene menos del 0,14%, preferentemente menos de aproximadamente 0,10%, y más preferentemente, menos de aproximadamente 0,06% de MLK-SO en peso.

La presente invención describe montelukast que contiene menos de aproximadamente 0,10%, preferentemente, menos de aproximadamente 0,08% de MLK-D en peso.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La figura 1 representa un cromatograma de HPLC de montelukast sódico.

5

10

20

30

35

40

Las figuras 2 y 3 representan espectros de RMN para deshidro-montelukast en sulfóxido de dimetilo.

La figura 4 representa un espectro de masas con ionización por bombardeo atómico rápido (FAB) de deshidromontelukast.

La figura 5 representa un espectro de RMN de deshidro-montelukast.

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**

El procedimiento de preparación de la sal sódica de montelukast mediante la sal de diciclohexilamina descrito en las patentes US nº 5.614.632 y nº 6.320.052 no es eficaz para eliminar impurezas específicas, incluyendo el Smonóxido de montelukast y deshidro-montelukast (D-MLK). De hecho la impureza deshidro-montelukast no se ha identificado todavía.

La presente invención se refiere a los procedimientos de purificación de montelukast que comprenden la conversión del ácido libre de montelukast en la sal di-n-propilamina de montelukast y convertir la sal di-n-propilamina de montelukast en la sal sódica de montelukast. La conversión de la sal di-n-propilamina sirve para reducir la concentración de la impureza MLK-D y la impureza, que se describe con mayor detalle a continuación.

Tal como se utiliza en la presente memoria el término "MLK-D" se refiere al ácido [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-propenil)fenil]propil]tio]metil]ciclo-propanoacético.

Tal como se utiliza en la presente memoria el término "MLK-SO" se refiere al S-monóxido del ácido [R-(E)]-1- [[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacético.

Tal como se utiliza en la presente memoria el término "MLK-Na" se refiere a la sal sódica del ácido [R-(E)]-1-[[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacético.

Tal como se utiliza en la presente memoria la expresión "tiempos de retención relativos" (TRR) se refiere a una relación de la cantidad de tiempo que un compuesto eluye de una columna con relación al MLK-Na.

La presente invención proporciona montelukast sódico que contiene menos del 0,14% de MLK-SO en peso. Preferentemente, el montelukast sódico contiene menos de aproximadamente 0,10% de MLK-SO en peso.

La presente invención proporciona montelukast que contiene menos del 0,10% de MLK-D en peso.

Preferentemente, el montelukast sódico contiene menos de aproximadamente 0.08% de MLK-D en peso.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar la sal sódica de montelukast puro que comprende: proporcionar un ácido libre montelukast, convertir el ácido libre montelukast en una sal de isopropilamina montelukast; y convertir la sal de isopropilamina montelukast en la sal de di-n-propilamina de montelukast; y convertir la sal de di-n-propilamina de montelukast en la sal sódica de montelukast. Preferentemente, la sal sódica pura de montelukast contiene menos del 0,14% de MLK-SO en peso. Más preferentemente, la sal sódica pura de montelukast contiene menos de aproximadamente 0,10% de MLK-O en peso. Más preferentemente, la sal sódica pura de montelukast puro contiene menos del 0,10% de MLK-D en peso. Más preferentemente, la sal sódica pura de montelukast contiene menos de aproximadamente 0,08% de MLK-D en peso.

La etapa de obtención de la sal de montelukast isopropilamina sirve para eliminar el S-enantiómero de montelukast. El procedimiento para preparar la sal de montelukast isopropilamina puede comprender combinar isopropilamina con ácido libre montelukast. Preferentemente, la isopropilamina se combina con la solución de ácido libre montelukast en un disolvente orgánico. Preferentemente, el disolvente orgánico es la 2-butanona. Opcionalmente, la sal de montelukast isopropilamina se obtiene cristalizándola en un disolvente aromático  $C_5$ - $C_8$  o una cetona, más preferentemente, en 2-butanona. La sal de montelukast isopropilamina resultante puede aislarse por algunos medios conocidos en la técnica que comprenden de manera no limitativa, filtración, centrifugación o decantación.

Preferentemente, la sal de montelukast isopropilamina obtenida se disuelve por lo menos en un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo constituido por: éter, disolvente aromático y un hidrocarburo saturado. Preferentemente, el éter es THF. Preferentemente, el disolvente aromático es un disolvente aromático  $C_5$ - $C_8$ . Preferentemente, el hidrocarburo saturado es un hidrocarburo saturado  $C_5$ - $C_8$ . Más preferentemente, el disolvente aromático es el tolueno. El disolvente más preferido es una mezcla de tolueno y THF.

La sal de montelukast isopropilamina puede volver a convertirse en el ácido libre acidificando la solución. Preferentemente, la solución se acidifica añadiendo ácido acético.

Preferentemente, la sal montelukast isopropilamina se convierte en montelukast di-n-propilamina disolviendo la sal montelukast isopropilamina en por lo menos un disolvente de entre éter, un disolvente aromático o un hidrocarburo saturado y añadiendo di-n-propilamina. Preferentemente, el disolvente es tolueno o THF. Preferentemente la relación molar de ácido libre montelukast a montelukast di-n-propilamina es aproximadamente 1:2. La sal montelukast di-n-propilamina resultante puede aislarse por cualesquier medios conocidos en la técnica que comprenden de manera no limitativa, filtración, centrifugación o decantación. Preferentemente la sal montelukast di-n-propilamina se cristaliza en por lo menos un disolvente aromático  $C_5$ - $C_8$ , preferentemente tolueno; o un hidrocarburo  $C_5$ - $C_8$  saturado.

El procedimiento puede también proceder sin el aislamiento de la sal de isopropilamina.

Preferentemente el procedimiento para preparar la sal sódica de montelukast a partir de la sal de di-n-propilamina montelukast comprende: disolver la sal de di-n-propilamina montelukast en por lo menos un disolvente aromático  $C_5$ - $C_8$ , o un hidrocarburo saturado  $C_5$ - $C_8$ ; acidificar la solución con un ácido para formar el ácido libre montelukast; y añadir por lo menos una fuente de ión sodio para formar la sal sódica de montelukast. Preferentemente, el disolvente aromático es el tolueno. Preferentemente, el ácido es el ácido acético.

El ácido libre montelukast puede prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, las solicitudes US nº 11/048.276, presentada el 31 de enero de 2005 y la nº 11/112.790, presentada el 21 de abril de 2005, que se incorporan a la presente memoria como referencia. El ácido libre montelukast puede ser una forma sólida aislada o preparada *in situ*. Preferentemente el ácido libre montelukast se prepara *in situ*. Por ejemplo, el ácido libre montelukast puede prepararse haciendo reaccionar el éster metílico del ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético (CYTAM) con 2-(2-(3(S)-(3-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-metanosulfoniloxipropil) fenil-2-propanol (mesilato). Para la etapa de conversión posterior, los materiales de partida para la preparación *in situ* o el ácido libre montelukast pueden disolverse en un disolvente orgánico. En ambos casos el disolvente orgánico es por lo menos un disolvente de entre un éter, un disolvente aromático o un hidrocarburo saturado. Preferentemente, el éter es tetrahidrofurano (THF); el disolvente aromático es un disolvente aromático es el tolueno.

La impureza, ácido [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-propenil)fenil]propil]tio]metil] ciclopropanoacético (MLK-D) presenta la estructura siguiente:

que representa la fórmula  $C_{35}H_{34}C_1NO_2S$  y un peso molecular de 567,90. La impureza MLK-D puede caracterizarse por un TRR de aproximadamente 1,65 en relación a MLK-Na.

La presente invención proporciona montelukast sódico que contiene menos del 0,14%, preferentemente, menos de aproximadamente 0,10% y más preferentemente, menos de aproximadamente 0,06% de MLK-SO en peso.

5 La presente invención proporciona montelukast que contiene menos de aproximadamente 0,10%, menos de aproximadamente 0,08% de MLK-D en peso.

El análisis del comprimido presenta una concentración de impurezas de aproximadamente 0,17% de MLK-SO en peso, y aproximadamente 0,10% de MLK-10 en peso.

Una vez se ha descrito la invención haciendo referencia a determinadas formas de realización preferidas, otras formas de realización resultarán evidentes para un experto en la materia a partir de la memoria. La invención se define además haciendo referencia a los ejemplos siguientes que describen con detalle la preparación del compuesto de la presente invención. Resultará evidente para los expertos en la materia que muchas modificaciones, tanto con respecto a los materiales como a los procedimientos, pueden ponerse en práctica sin apartarse, por ello, del alcance de la invención.

### 15 Instrumentos

Determinación de las características de la impureza de montelukast sódico por HPLC

Se realizó la HPLC utilizando las especificaciones siguientes:

Columna y relleno: LUNA C18 (2) 100A 250 x 4.6 mm, 5 µm, P.N. 00-G-4252-E0

Tampón: Solución I: 3 ml de TFA diluido hasta 100 ml con agua

20 Solución II: 3 ml de TFA diluido hasta 100 ml con acetonitrilo

Eluyente A: 1 ml de solución I hasta 2 l de agua

Eluyente B: 1 ml de solución II hasta 2 l de acetonitrilo

Gradiente de eluyente:

Tiempo (min)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)		
0	38	62		
10	35	65		
20	35	65		
35	5	95		
40	5	95		

25 Tiempo de parada: 40 min

Tiempo de equilibrado: 10 min

Caudal: 1,5 ml/min

Detector: 225 min

Volumen de inyección: 20 µl

30 Diluyente: acetonitrilo al 80%:agua al 20%

Temperatura de la columna: 25°C

Temperatura del muestreador automático: 5°C

#### **EJEMPLOS**

## EJEMPLO 1: Preparación del ácido [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil] ciclopropanoacético

Una solución fría del mesilato (2-(2-(3(S)-(3-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-metanosulfonil oxipropil)fenil-2-propanol) (aproximadamente -5°C, 38 ml) se preparó a partir de 10,1 g del diol (MKT) ((S)-1-[[[1-[3-[2(E)-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-1-propanol)). La solución de mesilato se añadió a una solución fría de CYTAM (éster metílico del ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético) (5,05 g) en N,N-dimetilacetamida (-7°C, 20 ml). Se añadió gota a gota NaOH al 47% (4,55 g) durante 9 min, bajo agitación intensa. La reacción fue exotérmica; la temperatura aumentó hasta -1°C. La mezcla de reacción transparente y viscosa se agitó durante 1 h a -6°C, 1,5 h a 18°C y se calentó a 38°C en una hora. Se añadió NaOH al 47% (5,12 g) en su totalidad una sola vez y se agitó durante la noche a 38°C. La mezcla de reacción (líquido con sólido) se enfrió con NaCl al 5% (50 ml) en agitación a 38°C. La fase inferior acuosa se separó y se descartó. Se diluyó la fase orgánica con THF (30 ml) y se trató con AaCl al 5% (50 ml). Se separó la fase acuosa y se descartó. Se diluyó la fase orgánica con THF (10 ml) y se trató con ácido tartárico al 7,5% (50 ml) para ajustar el pH entre 3 y 5. Se separó la fase acuosa y se descartó. La solución orgánica se utilizó directamente en la etapa siguiente.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

### EJEMPLO 2: Purificación enantiomérica mediante la preparación de la sal de isopropilamina del ácido [R-(E)]-1-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacético

Se añadió isopropilamina (1,95 g) a la mezcla de reacción del ejemplo anterior. La solución de reacción transparente se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente, y se eliminaron los volátiles por evaporación en un baño a 55°C a presión reducida (20 mbares). El residuo aceitoso se disolvió en metiletilcetona (40 ml) a 50°C, y el THF residual se agotó con metiletilcetona. Se repitió la operación.

El residuo, un aceite pesado, se disolvió en metiletilcetona caliente (120 ml) a 71°C. La solución transparente se enfrió gradualmente durante 0,5 h a 37°C para provocar la cristalización. La suspensión se mantuvo durante 0,5 h a esta temperatura y se enfrió gradualmente a 0°C en 1 h. La mezcla se mantuvo durante 1,3 h a 0°C y se filtró. La torta se lavó con metiletilcetona fría (0°C, 50 ml) para proporcionar 21,22 g de producto húmedo, que se secó durante la noche a temperatura ambiente y durante 3 h a 50°C a presión reducida (20 mbares) para proporcionar 9,5 g del producto seco en bruto como un sólido blanco desvaído (pureza del 98,4%).

El rendimiento aislado fue del 68% con relación a MKT. La concentración de enantiómero S se redujo desde el 0,28% hasta un nivel indetectable. La concentración de MLK-SO se redujo desde el 0,16% hasta el 0,09%.

## EJEMPLO 3: Sal isopropilamonio del ácido 3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil] ciclopropilacético (MLK-IPAM) (Referencia)

Se hace reaccionar S-MKT (4 kg) con cloruro de metansulfonilo (1,4 kg) en presencia de DIPEA (2,2 kg) en THF como disolvente (20 litros) para dar el compuesto mesilato. Durante la reacción, la sal hidrocloruro de di-isopropiletilamina (DIPEA·HCI) se forma. Se elimina la sal por filtración. La solución madre, solución en THF de MKT-mesilato, se hace reaccionar a continuación con CYTAM (2,4 kg) en presencia de hidróxido sódico (2 kg) en una mezcla de THF y DMA (4 l) para proporcionar una solución de R-MLK-Me.

Después de la etapa de aislamiento, se calienta la mezcla de reacción gradualmente hasta 40°C y se trata con una cantidad adicional de hidróxido sódico (2 kg). Se mezcla la solución durante aproximadamente 4 h para provocar la hidrólisis de R-MLK-Me y dar el R-MLK-Na. El DMA y los demás productos secundarios se eliminan lavando dos veces la mezcla de reacción con una solución diluida de NaCl (cada lavado es con 20 litros de solución NaCl al 5%) para proporcionar la solución en THF de MLK-Na.

Se acidifica la mezcla de reacción con una solución acuosa diluida con ácido tartárico (7,5%) hasta que se alcanza un pH entre 3 y 4 para dar MLK-H. Se separa la fase acuosa para proporcionar la solución en TFH de MLK-H en bruto. Se descarta la solución acuosa que contiene sales de ácido tartárico.

Se elimina el disolvente THF por destilación a 50°C al vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo (espuma pagajosa) en metiletilcetona (MEK) y se enfría hasta <30°C. Se añaden 0,78 kg de i-propilamina (IPAM) y después del enfriamiento precipita una sal, MLK-IPAM en la solución. Se filtra el sólido, se lava con MEK y se utiliza en la etapa siguiente. Opcionalmente dependiendo de la pureza el sólido se recristaliza en MEK y opcionalmente se seca.

# EJEMPLO 4: Purificación del ácido [R-(E)]-1-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil] ciclopropanoacético por cristalización de la sal di-n-propilamina

Se disolvió la sal isopropilamina del ácido [R-(E)]-1-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil] ciclopropanoacético (8,51 g) en una mezcla de tolueno (40 ml) y THF (10 ml) y se trató con ácido acético glacial (1,42 g) para ajustar el pH entre 5 y 6. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos y se lavó con agua (20 ml). Se separó la fase acuosa y se descartó. Se añadió di-n-propilamina (2,74 g) a la fase orgánica, y se agitó la solución de reacción transparente durante 0,5 h a temperatura ambiente. Se eliminaron los volátiles por

evaporación a 55°C a presión reducida (20 mbares). El residuo, un aceite pesado se disolvió en tolueno (40 ml) y el THF residual se agotó con tolueno.

El residuo se disolvió en tolueno (35 ml) a 40°C. La solución transparente se enfrió gradualmente a 25°C para provocar cristalización. La mezcla se mantuvo durante 0,5 h a esta temperatura y se enfrió lentamente hasta 0°C. Se agitó la suspensión durante la noche y se filtró. Se lavó la torta con tolueno frío (0°C) para proporcionar 7,3 g del producto húmedo. El producto húmedo se secó durante 3,5 h a 50°C a presión reducida (20 mbares) para proporcionar 7,2 g del producto cristalino seco en forma de un sólido blanco desvaído (pureza 99,7%).

El rendimiento aislado fue 53% con relación a MKT.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

# EJEMPLO 5: Purificación del ácido [R-(E)]-1-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil] ciclopropanoacético por cristalización de la sal di-n-propilamina (Referencia)

El ácido montelukast del ejemplo 1 puede transformarse también directamente en la sal de di-n-propilamina. La solución orgánica obtenida en el ejemplo 1 se evapora a sequedad, y el residuo se disuelve en tolueno como en el ejemplo 4. Las etapas restantes del ejemplo 3 se realizan para proporcionar la sal de di-n-propilamina.

Se redujo la cantidad de MLK-D desde 0,95% hasta un nivel de 0,03-0,08% en peso. La cantidad de MLK-SO se redujo hasta una concentración entre 0.04 y 0.06% en peso.

## EJEMPLO 6: Preparación de la sal de di-n-propilamina cristalina del ácido 1-[[[1(R)-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]] 3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil] ciclopropilacético (MLK-DPA)

Se disuelven 500 g de MLK-IPAM en 2 l de THF a temperatura ambiente y 1 l de una solución de ácido tartárico en agua al 7,5% se añade alcanzando un pH entre 3 y 5. Se separan las fases y se descarta la fase acuosa. Se elimina el THF por destilación al vacío a < 60°C hasta sequedad. El residuo (espuma pegajosa) se disuelve mediante la adición de tolueno y se enfría. Se añaden 118 g de di-n-propilamina (DPA) produciendo después de enfriamiento adicional con sembrado eventual la precipitación de la sal en bruto, MLK-DPA. Se filtra el sólido, se lava dos veces con tolueno y se recristaliza sin secar en tolueno. La MLK-DPA cristalizada se seca al vacío en estufa entre 45 y 55°C.

# EJEMPLO 7: Preparación de la sal sódica del ácido [R-(E)]-1-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil] ciclopropano-acético

Un matraz de 500 ml provisto de un agitador mecánico se cargó con tolueno (225 ml) y sal de di-n-propilamina de montelukast (45 g). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la suspensión terc-butóxido sódico (6,5 g) y la mezcla de reacción se agitó entre 30 y 40°C durante 30 minutos. Se añadió carbón activo (2 g) y la solución se filtró sobre carbón activo.

Se añadió la mezcla en porciones a un matraz que contenía heptano (630 ml) para formar un precipitado, y se agitó más la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora.

Se recogieron los cristales de la sal sódica de montelukast por filtración, se lavaron con heptano y se secaron a 45°C a presión reducida. Se obtuvo montelukast sódico (32 g) como material amorfo que contenía más del 1% de agua. La cantidad de MLK-D se redujo a un nivel indetectable.

## **EJEMPLO 8: Aislamiento de MLK-D** (Referencia)

Se aisló MLK-D por cromatografía instantánea en el residuo de los ejemplos 3 a 5. La fase móvil es CHCl<sub>3</sub>:éter (8:2). La solución madre (ML) de las reacciones de los ejemplos 3 a 5 se concentró evaporando el disolvente a presión reducida a 45°C. El residuo aceitoso se disolvió con una pequeña cantidad de MeOH y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró el precipitado de MLK-H, y la ML se volvió a concentrar evaporando el disolvente a presión reducida a 45°C. Se disolvió el residuo en una cantidad mínima de CHCl<sub>3</sub>:éter (8:2), a continuación se cargó en qel de sílice. Se recogieron fracciones múltiples para obtener la muestra de MLK-D.

## EJEMPLO 9: Utilización de MLK-D como patrón de referencia y marcador de referencia (Referencia)

Se preparó una mezcla que contenía 0,025 mg/ml de montelukast sódico (MLK-Na) patrón y 0,025 mg/ml de marcador MLK-D en diluyente utilizando solamente matraces y viales ámbar. El tiempo de retención de montelukast sódico fue de aproximadamente 20 minutos; el tiempo de retención de MLK-D fue de aproximadamente 33 minutos.

Se preparó una solución patrón disolviendo y diluyendo 10 mg de patrón montelukast sódico en un matraz ámbar volumétrico de 10 ml. Esta dilución se diluyó 1/100 y a continuación 1/10 con diluyente. Se preparó una solución de la muestra disolviendo y diluyendo 10 mg de muestra montelukast sódico en un matraz ámbar volumétrico de 10 ml.

A la solución patrón se inyectó con un tiempo de interrupción de 25 minutos, y la solución de la muestra que contenía el cromatograma al final del gradiente. El área de cada impureza se calculó mediante la fórmula:

8

Área de impureza x Concentración (MLK-Na) patrón x Potencia (MLK-Na) patrón

% impureza

Concentración de impureza x Área (MLK-Na) patrón

Los tiempos de retención relativos son:

Sustancia	RRT		
MLK-SO	0,35		
MLK-Na	1		
MLK-D	1,65		

El límite de detección para el procedimiento HPLC es 0,01%, y el límite de cuantificación es 0,03%.

## EJEMPLO 10: Repetición de la patente US nº 5.614.632

			N	MLK-SO	MLK	Sal de MLK	MLK-D
disolvente	volumen	Amina	rendimiento	0,32	0,48	1,00	1,45
EtOAc	8	Ciclohexil- amina 2,05 eq.	92%	1,26	0,32	92,22	3,25

#### REIVINDICACIONES

- 1. Procedimiento para preparar la sal sódica pura de montelukast, que comprende:
- (a) proporcionar un ácido libre montelukast;

5

10

- (b) convertir el ácido libre montelukast en la sal isopropilamina montelukast;
- (c) convertir la sal isopropilamina montelukast en la sal di-n-propilamina montelukast; y
- (d) convertir la sal di-n-propilamina en la sal sódica de montelukast.
- 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (b) comprende la combinación de la isopropilamina con el ácido libre montelukast.
- 3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la isopropilamina se combina con una solución de ácido libre montelukast en un disolvente orgánico.
  - 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el disolvente orgánico es 2-butanona.
- 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa (c) comprende disolver la sal de montelukast isopropilamina en un disolvente seleccionado de entre por lo menos uno de entre: un éter, un disolvente aromático o un hidrocarburo saturado, y añadir di-n-propilamina.
  - 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el disolvente es el tolueno o el tetrahidrofurano.

10

Figura 1

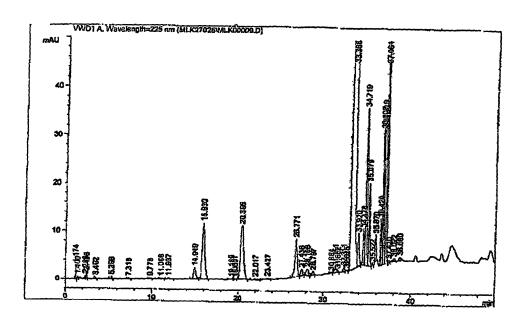
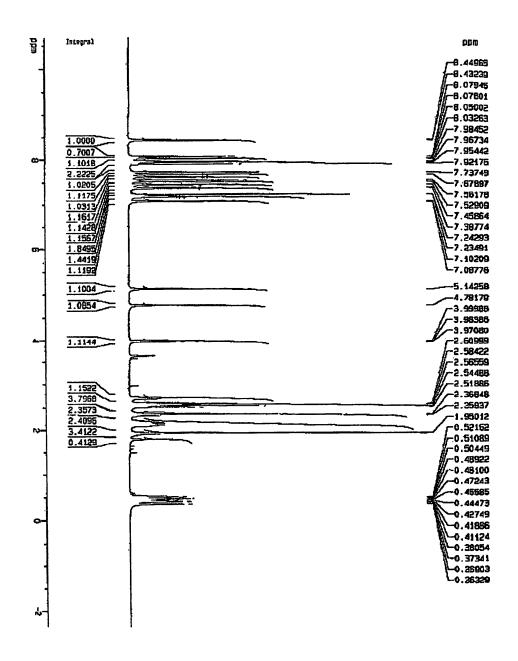


Figura 2



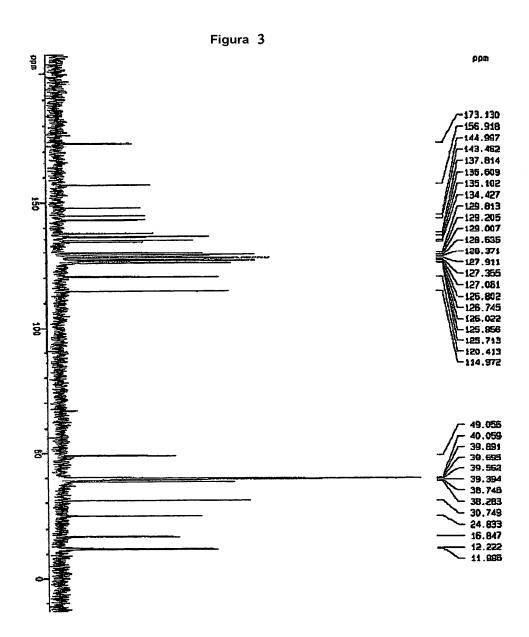


Figura 4

