



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 239**

51 Int. Cl.:
C07D 215/18 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07788278 .5**
96 Fecha de presentación : **07.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2066638**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.06.2009**

54 Título: **Procedimiento de purificación de Montelukast.**

30 Prioridad: **09.08.2006 EP 06118689**
09.08.2006 US 836873 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.06.2011

73 Titular/es: **ESTEVE QUÍMICA, S.A.**
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 12
08024 Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Gasanz Guillén, Yolanda;**
Monsalvatje Llagostera, Montserrat y
Talavera Escasany, Pedro

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 361 239 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

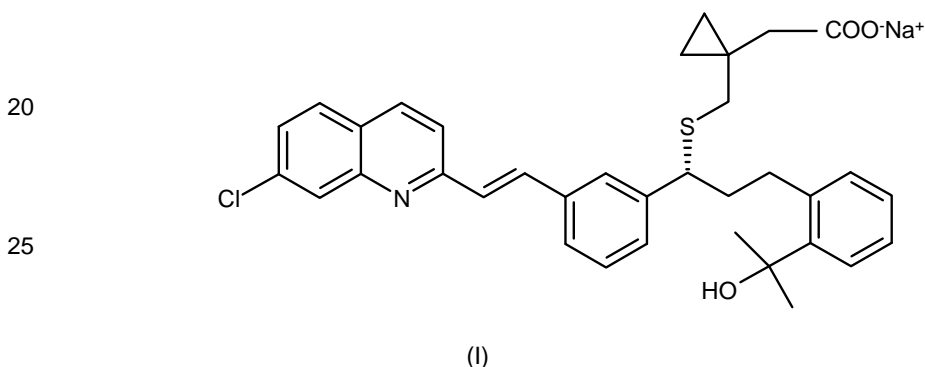
Procedimiento de purificación de Montelukast.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de Montelukast de elevada pureza. En particular, se refiere a un procedimiento de purificación de Montelukast mediante extracciones selectivas de Montelukast o sus impurezas en una mezcla de un disolvente orgánico y agua.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10 Montelukast es la Denominación Común Internacional (DCI) del ácido 1-[[[(1R)-1-[3-[(1E)-2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]sulfanil]metil]ciclopropanacético, cuyo número CAS es 158966-92-8. La sal sódica de Montelukast (CAS No 151767-02-1) se utiliza actualmente en el tratamiento del asma, inflamación, angina, espasmo cerebral, glomerulonefritis, hepatitis, endotoxemia, uveítis y rechazo de transplantes.

15 La estructura de la sal sódica de Montelukast corresponde a la fórmula (I):



30 Se conocen diversas estrategias sintéticas de preparación de Montelukast y sus sales. Por ejemplo, EP 480.717 describe ciertos compuestos de quinolonas sustituidas incluida la sal sódica de Montelukast, métodos para su preparación, y composiciones farmacéuticas utilizando estos compuestos. Diversos procedimientos de preparación de la sal sódica de Montelukast se incluyen en este documento. El ejemplo 161 se refiere a la preparación de la sal sódica de Montelukast. Según este ejemplo, la preparación de la sal sódica de Montelukast tiene lugar a través de su correspondiente éster metílico, cuya preparación comprende el acoplamiento asistido con hidruro sódico o carbonato de cesio de 1-(mercaptometil)-ciclopropanacetato de metilo con el mesilato protegido de (2-(2-(2-(3(S)-3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-(metanosulfoniloxi)propil)fenil)-2-propoxi)tetrahidropirano, generado in situ. El éster metílico así obtenido se hidroliza a Montelukast ácido, el cual posteriormente se transforma directamente en la sal sódica. Este procedimiento no es particularmente adecuado a escala industrial ya que requiere una purificación cromatográfica tediosa del intermedio éster metílico y/o del producto final, y los rendimientos de los intermedios y del producto final son bajos. Se han descrito otros métodos de preparación de Montelukast y sus sales (cf. e.g. WO 04/108679, US 2005/107612, WO 05/105751, WO 05/105749, WO 05/105750, CN 1428335 y CN 1420113).

45 Generalmente, el Montelukast y sus sales farmacéuticamente aceptables se obtienen mediante procedimientos sintéticos complejos que causan la formación de diversos sub-productos debido a reacciones secundarias competitivas. Estos procedimientos necesitan tratamientos tediosos para aislar el Montelukast y sus intermedios y así resulta en ciclos de tiempo excesivos, lo que, a su vez, hace que el procedimiento sea más caro y menos respetuoso con el medio ambiente. Es conocido que la purificación de Montelukast es laboriosa y compleja, siendo difícil conseguir el Montelukast con un elevado grado de pureza ya que el Montelukast y sus precursores son inestables al oxígeno y a la luz causando una degradación rápida. Por las razones anteriores, generalmente el Montelukast se obtiene con un grado de pureza química y óptica bajo.

55 Se han descrito en el estado de la técnica algunos procedimientos para la purificación de Montelukast basados en la formación de sus sales. Así, EP 737.186 se refiere a un procedimiento de preparación de Montelukast o sales del mismo, que comprende hacer reaccionar el dianión de dilitio del ácido 1-(mercaptometil)-ciclopropanacético con el correspondiente alcohol mesilato ((2-(2-(2-(3(S)-3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-(metanosulfoniloxi)propil)fenil)-2-propanol), para obtener Montelukast. El crudo del ácido se purifica a través de la formación de su sal de dicitohexilamina. Dependiendo del disolvente utilizado se pueden obtener dos formas cristalinas de las sales, así el sembrado ejerce un papel crítico durante la cristalización. La solicitud de patente US 2005/234241 también describe un procedimiento de preparación de Montelukast que tiene lugar a través de la formación de sales orgánicas de Montelukast base. En particular, el ejemplo 2 describe la formación de la sal terc-butilamina de Montelukast. La solicitud de patente WO 06/008751 también describe un procedimiento de preparación de Montelukast y un procedimiento para su purificación a través de la formación de diversas sales orgánicas de

Montelukast base.

De acuerdo con WO 05/074935, el Montelukast sódico puede purificarse por obtención de Montelukast en forma de ácido libre como sólido y transformación de Montelukast en forma de ácido libre en Montelukast sódico.

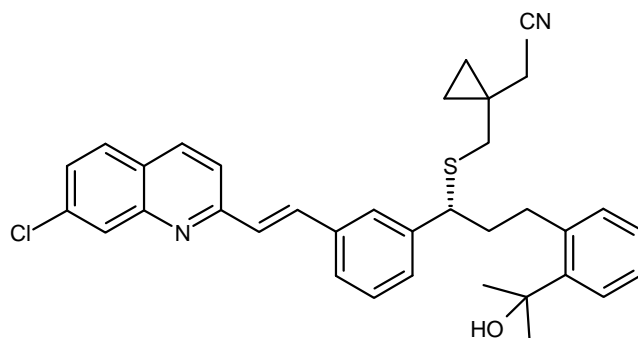
Aunque ciertos procedimientos para la purificación de Montelukast o sus sales son conocidos, existe la necesidad de encontrar un procedimiento de purificación que proporcione Montelukast con un rendimiento alto y con una pureza elevada. Así, la obtención de un nuevo procedimiento fácilmente industrializable de purificación de Montelukast y sus sales, que consiga la eliminación de las impurezas de Montelukast o al menos una reducción drástica, por debajo del correspondiente límite de aceptabilidad, sería de gran interés para la industria.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Los inventores han encontrado un nuevo procedimiento eficiente de purificación de Montelukast que transcurre con un rendimiento elevado y que permite obtener Montelukast con una elevada pureza química. El procedimiento se basa en llevar a cabo un conjunto específico de extracciones con disolvente en intervalos específicos de pH y temperatura que depende del tipo de impurezas a eliminar. Se puede purificar Montelukast mediante un procedimiento fácilmente industrializable, que es simple y rentable, no utiliza disolventes tóxicos y no implica una pérdida significativa de producto.

Así, según un aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento de purificación de Montelukast, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o solvatos del mismo, incluyendo estereoisómeros o mezclas de los mismos, que comprende llevar a cabo un conjunto específico de extracciones selectivas de Montelukast o sus impurezas, en una mezcla de un disolvente orgánico y agua, en intervalos específicos de pH y temperatura, donde dicho conjunto de extracciones con disolvente comprende al menos un lavado de una fase acuosa que contiene el crudo de Montelukast en forma de sal con un disolvente orgánico, a un pH comprendido entre 12,0 y 13,5 y a una temperatura comprendida entre 10 °C y alrededor de 5 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla. Mediante el procedimiento de la presente invención las impurezas específicas derivadas de las rutas sintéticas utilizadas para preparar Montelukast se purifican fácilmente.

El procedimiento de la presente invención es especialmente útil cuando el Montelukast se obtiene por hidrólisis del correspondiente intermedio ciano de fórmula (II).



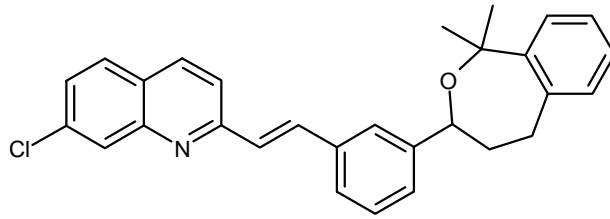
(II)

En tal caso el procedimiento de la presente invención permite purificar algunas impurezas específicas derivadas del procedimiento que son muy difíciles de purificar mediante otros métodos conocidos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El procedimiento de purificación de la presente invención puede ser utilizado para purificar Montelukast preparado según cualquier procedimiento conocido del estado de la técnica. Como se ha dicho anteriormente, el procedimiento de purificación de Montelukast de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus solvatos, incluyendo estereoisómeros o mezclas de los mismos, comprende llevar a cabo un conjunto específico de extracciones selectivas de Montelukast o sus impurezas, en una mezcla de un disolvente orgánico y agua. Entre las impurezas que se pueden eliminar eficazmente con el procedimiento de purificación de la presente invención se encuentran las siguientes.

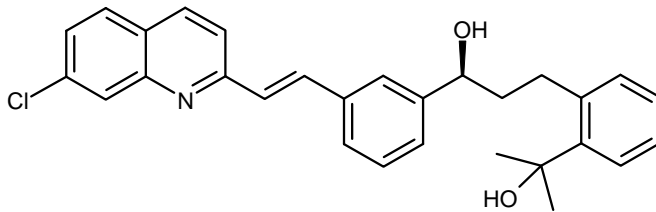
5



10

(i₁)

15



20

25

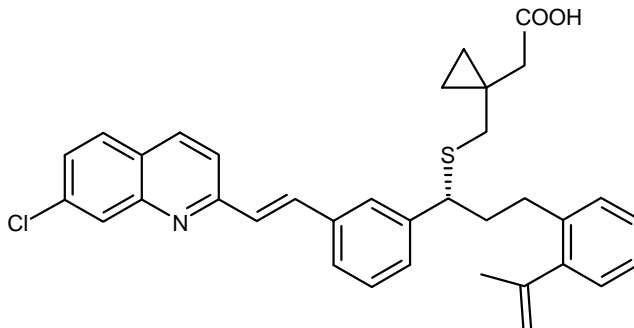
(i₂)

Estas impurezas generalmente presentes en Montelukast se eliminan eficazmente mediante extracciones con disolvente de una fase acuosa que contiene Montelukast en forma de sal, a un pH comprendido entre 12,0 y 13,5.

30

Otras impurezas que pueden estar presentes en Montelukast son las siguientes.

35

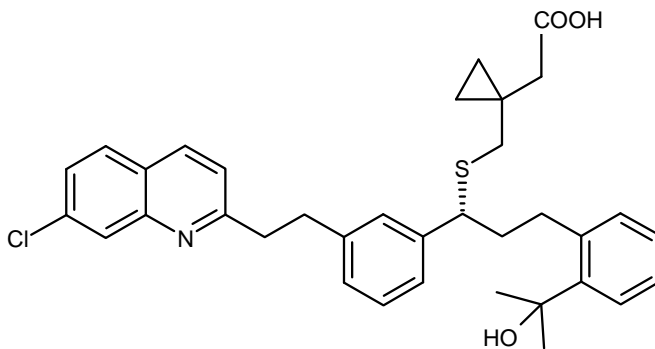


40

45

(i₃)

50



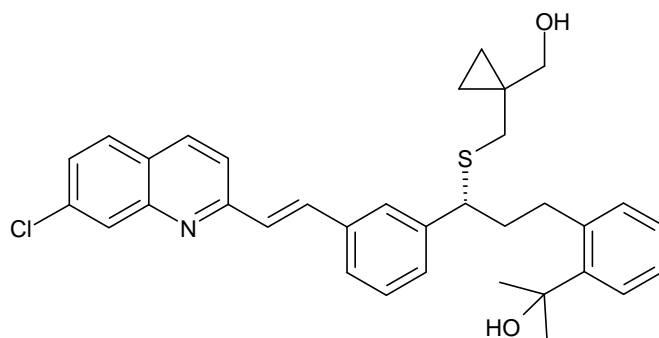
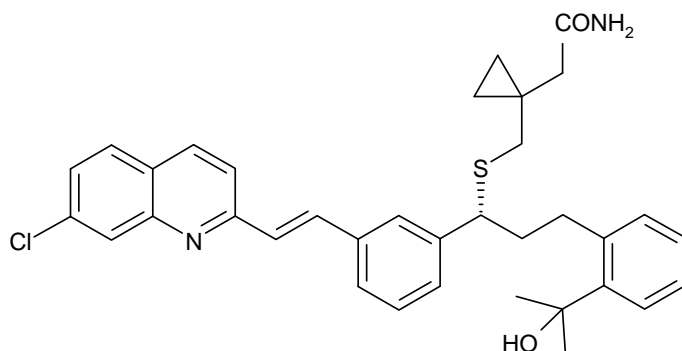
55

60

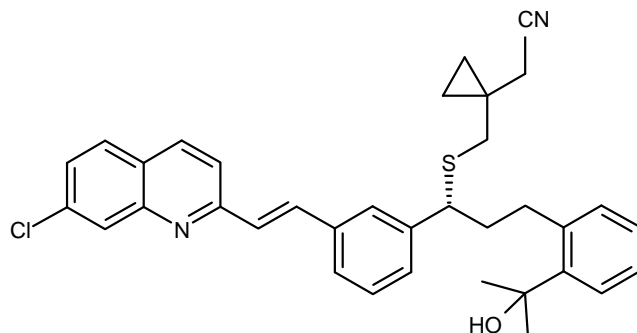
(i₄)

Estas impurezas, de estar presentes, se pueden eliminar eficazmente mediante extracciones con disolvente de una fase acuosa que contiene Montelukast en forma de sal a un pH comprendido entre 8,5 y 10,0.

El procedimiento de purificación es especialmente útil para purificar Montelukast obtenido a partir del correspondiente intermedio ciano de fórmula (II) mencionado anteriormente. Las impurezas específicas derivadas de este procedimiento se pueden eliminar eficazmente mediante las extracciones con disolvente de la fase acuosa que contiene Montelukast en forma de sal, a un pH comprendido entre 12,0 y 13,5. Entre estas impurezas se encuentran el compuesto ciano utilizado como material de partida y las impurezas siguientes:

(i₅)(i₆)

Así, en una realización particular, el procedimiento de purificación comprende además una etapa previa donde un compuesto de fórmula (II),



(II)

se hace reaccionar con una base inorgánica en una mezcla de un (C₁-C₆)-alcohol y agua, para dar lugar a un crudo

de Montelukast de fórmula (I) en forma de sal. En tal caso, al final de la reacción, se puede separar el alcohol, por ejemplo, por destilación. Posteriormente se puede añadir al crudo de reacción un disolvente orgánico y agua con el objetivo de separar una fase acuosa que contiene las sales, de la fase orgánica que contiene el Montelukast en forma de sal. El Montelukast en forma de sal se puede extraer de la fase orgánica con agua. El procedimiento de purificación de la presente invención se lleva a cabo sobre la solución acuosa resultante que contiene el Montelukast en forma de sal.

El procedimiento de purificación de la presente invención también se puede llevar a cabo a partir de una solución acuosa que contiene el Montelukast en forma de sal obtenido previamente por adición de una solución acuosa de una base a una mezcla de Montelukast ácido en un disolvente orgánico.

En una realización particular, el procedimiento de purificación comprende las siguientes etapas: (a) llevar a cabo al menos un lavado de una fase acuosa que contiene el crudo de Montelukast en forma de sal con un disolvente orgánico, a un pH comprendido entre 12,0 y 13,5 y a una temperatura comprendida entre 10 °C y alrededor de 5 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla y separar la fase acuosa que contiene el Montelukast en forma de sal; (b) opcionalmente, llevar a cabo uno o más lavados de la fase acuosa de la etapa (a) con un disolvente orgánico a un pH comprendido entre 8,5 y 10,0 y a una temperatura comprendida entre 10 °C y alrededor de 5 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla, y separar la fase acuosa que contiene el Montelukast en forma de sal; (c) llevar a cabo una extracción de Montelukast purificado de la fase acuosa de las etapas (a) o (b) con un disolvente orgánico a un pH comprendido entre 4,5 y 8,0 y a una temperatura comprendida entre 10 °C y alrededor de 5 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla, y separar la fase orgánica que contiene el Montelukast ácido; y (d) opcionalmente, aislar el Montelukast de la fase orgánica de la etapa (c) en forma de ácido o en forma de sal.

Preferiblemente, el disolvente orgánico utilizado en el procedimiento de purificación se selecciona del grupo que consiste en un éter (C₂-C₈), un hidrocarburo aromático (C₆-C₈), un disolvente clorado (C₁-C₃) y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente se selecciona de tolueno, terc-butil metil éter, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, se llevan a cabo dos o tres lavados a un pH comprendido entre 12,0 y 13,5. Preferiblemente, dichos lavados de la etapa (a) se llevan a cabo a un pH comprendido entre 12,0 y 13,5 y a una temperatura comprendida entre 20 y 60 °C. Más preferiblemente, se llevan a cabo al menos dos lavados a dicho pH y a dicha temperatura. También preferiblemente, los lavados de la etapa (b) se llevan a cabo a un pH comprendido entre 9,0 y 9,5 y a una temperatura comprendida entre 20 y 60 °C. Las condiciones de temperatura más apropiadas varían principalmente en función del disolvente utilizado. El experto en la materia puede determinar fácilmente dicha temperatura con la ayuda de la enseñanza de los ejemplos indicados en la descripción.

En una realización preferida, el Montelukast se aísla de la fase orgánica de la etapa (c) en forma de ácido, por ejemplo, por filtración, y opcionalmente, se trata con una base en presencia de un disolvente adecuado para formar la correspondiente sal farmacéuticamente aceptable de Montelukast, la cual se aísla del medio de reacción, por ejemplo, por filtración.

En otra realización preferida el Montelukast se aísla de la fase orgánica de la etapa (c) en forma de sal mediante la adición de una base y el aislamiento del medio de reacción de la correspondiente sal farmacéuticamente aceptable de Montelukast, por ejemplo, por filtración.

La preparación de Montelukast purificado mediante el procedimiento de la presente invención implica una importante mejora con respecto a los procedimientos conocidos. Entre las ventajas del procedimiento de purificación de la presente invención, se pueden mencionar las siguientes: (i) permite purificar el Montelukast de diversas impurezas que son difíciles de purificar mediante métodos conocidos; (ii) permite purificar un crudo de Montelukast con un grado bajo de pureza y conseguir un rendimiento elevado; y (iii) el Montelukast se manipula durante todo el procedimiento en solución hasta su aislamiento en forma sólida en forma de ácido o sal, de manera que se evitan repetidas recristalizaciones de Montelukast.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. El resumen de esta solicitud se incorpora aquí como referencia. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán de la descripción o de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de Montelukast ácido

Se añadieron 143,6 g de hidróxido sódico a una solución de 102 g de (R,E)-2-(1-((1-(3-(2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)propiltio)metil)ciclopropil)acetoniitrilo en 407 ml de etanol 96% (v/v). La

mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 30 horas. Después de este periodo de tiempo, el disolvente se destiló a vacío (Pureza por HPLC: 61,5 área %; impureza i_2 : 1,84 área %; impureza i_5 : 3,70 área %; impureza i_6 : 1,42 área %). Se trató la mezcla con 1000 ml de tolueno y 1500 ml de agua a temperatura ambiente. La fase acuosa con las sales inorgánicas disueltas se descartó. Se mezcló la fase orgánica con 1500 ml de agua y la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 15 minutos. En este momento el producto estaba disuelto en la fase acuosa. El pH de la fase acuosa era 12,5. Algunas impurezas del procedimiento quedaron disueltas en la fase orgánica. Por tanto, la fase orgánica se descartó. Se repitió el lavado del tolueno a 60 °C. Se enfrió la fase acuosa resultante a temperatura ambiente y se añadieron 1000 ml de tolueno. Posteriormente, se ajustó el pH de la mezcla a 5,6 con una solución 2M de ácido acético. La mezcla se agitó durante 30 minutos y la fase acuosa se descartó. Finalmente, la fase orgánica se lavó con 1000 ml de agua y se almacenó como solución de Montelukast ácido purificado (Pureza por HPLC: 84,4 área %; impureza i_2 : 0,81 % área; impureza i_5 : 0,70 área %; impureza i_6 : 0,07 área %). Rendimiento del compuesto del título en la solución resultante: 86%.

Ejemplo 2: Cristalización de Montelukast ácido

La solución de tolueno obtenida en el ejemplo anterior se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de este periodo de tiempo, se formó una suspensión amarilla. El sólido resultante se filtró, se lavó con tolueno y se secó a vacío a 30 °C durante 24 horas. Se recuperaron 53 g de Montelukast ácido (Pureza por HPLC: 96 área %). Rendimiento: 90%.

Ejemplo 3: Purificación de Montelukast ácido usando tolueno como disolvente durante las extracciones

Se añadieron 45 ml de una solución acuosa de NaOH 0,5M a 30 ml de una suspensión de Montelukast ácido (impureza i_2 : 0,05 área %; impureza i_3 : 1,39 área %; impureza i_5 : 0,20 área %; impureza i_6 : 0,05 área %) y tolueno. Se formó una solución de dos fases donde el Montelukast aparecía disuelto en la fase acuosa como sal sódica. Después de 30 minutos de agitación a 40 °C, la fase orgánica se descartó. Se llevaron a cabo sucesivamente otros dos lavados adicionales con 30 ml de tolueno ajustando el pH cada vez entre 12,2 y 13,2. La solución acuosa resultante se acidificó a pH 9,3 con una solución acuosa 2M de ácido acético y se lavó dos veces con 30 ml de tolueno. Ambas extracciones se llevaron a cabo a 60 °C. Finalmente, se añadieron otros 30 ml de tolueno a la solución acuosa y la mezcla se acidificó a pH 6,0 con una solución acuosa 2M de ácido acético a temperatura ambiente. La fase orgánica final se separó y se almacenó como solución de Montelukast ácido purificado. (Pureza por HPLC: 96,8 área %; impureza i_2 : 0,02 área %; impureza i_3 : 1,23 área %; impureza i_5 : no detectada; impureza i_6 : no detectada %). Rendimiento: 83%.

Ejemplo 4: Purificación de Montelukast ácido usando terc-butil metil éter como disolvente durante las extracciones

Se añadieron 45 ml de una solución acuosa de NaOH 0,5M a 30 ml de una suspensión de Montelukast ácido (Pureza por HPLC: 97,4 área %; impureza i_2 : 0,05 área %; impureza i_3 : 1,39 área %; impureza i_5 : 0,20 área %; impureza i_6 : 0,05 área %) y terc-butil metil éter. Se formó una solución de dos fases donde el Montelukast aparecía disuelto en la fase acuosa como sal sódica. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la fase orgánica se descartó. Se llevaron a cabo sucesivamente otros dos lavados adicionales con 30 ml de terc-butil metil éter ajustando el pH cada vez entre 12,5 y 13,5 a temperatura ambiente. La solución acuosa resultante se acidificó a pH 9,2 con una solución acuosa 2M de ácido acético y se lavó dos veces con 30 ml de terc-butil metil éter a temperatura ambiente. Finalmente, se añadieron otros 30 ml de tolueno a la solución acuosa y la mezcla se acidificó a pH 7,7 con una solución acuosa 2M de ácido acético. La fase orgánica final se separó y se almacenó como solución de Montelukast ácido purificado (Pureza por HPLC: 97,7 área %; impureza i_2 : no detectada; impureza i_3 : 1,11 área %; impureza i_5 : no detectada; impureza i_6 : no detectada). Rendimiento: 67%.

Ejemplo 5: Preparación de Montelukast sódico

Se disolvieron 2,6 g de Montelukast ácido en 26 ml de tolueno y se añadieron lentamente 8,9 ml de una solución 0,5M NaOH en metanol a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora y se eliminó el disolvente a vacío para obtener un residuo. Posteriormente, se añadió heptano (24 ml) durante 30 minutos a una solución bien agitada del residuo en 4 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. Dos horas después de la adición, se filtró un sólido blanquecino bajo atmósfera de nitrógeno y se lavó con 5 ml de heptano. El producto húmedo se secó a vacío a 70-80 °C durante 2 días para dar lugar a 2,7 g de Montelukast sódico (pureza por HPLC: 99 área %). Rendimiento: 100%.

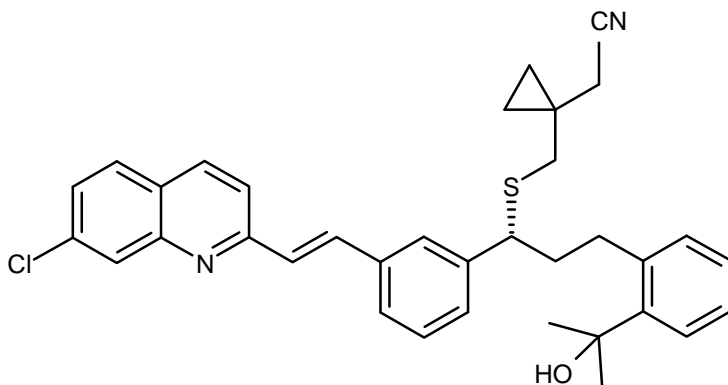
Ejemplo 6: Preparación de Montelukast sódico

Se añadieron lentamente 34,1 ml de una solución 0,5M NaOH en metanol a temperatura ambiente a 114,3 ml de la solución obtenida en el ejemplo 1. La mezcla se agitó durante 1 hora y se eliminó el disolvente a vacío para obtener un residuo. Posteriormente, se añadieron 90 ml de heptano durante 30 minutos a una solución bien agitada del residuo en 15 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. Dos horas después de la adición, se filtró un sólido

blanquecino bajo atmósfera de nitrógeno y se lavó con 20 ml de heptano. El producto húmedo se secó a vacío a 70-80 °C durante 2 días para dar lugar a 7,6 g de Montelukast sódico. Rendimiento: 73%.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de purificación de Montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, incluyendo cualquier estereoisómero o una mezcla de los mismos que comprende llevar a cabo un conjunto específico de extracciones selectivas con disolvente de Montelukast o sus impurezas, donde dicho conjunto de extracciones con disolvente comprende al menos un lavado de una fase acuosa que contiene el crudo de Montelukast en forma de sal con un disolvente orgánico, a un pH comprendido entre 12,0 y 13,5 y a una temperatura comprendida entre 10 °C y alrededor de 5 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla.
- 10 2. Procedimiento de purificación según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:
- 15 (a) llevar a cabo al menos un lavado de una fase acuosa que contiene el crudo de Montelukast en forma de sal con un disolvente orgánico, a un pH comprendido entre 12,0 y 13,5 y a una temperatura comprendida entre 10 °C y alrededor de 5 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla, y separar la fase acuosa que contiene el Montelukast en forma de sal;
- 20 (b) opcionalmente, llevar a cabo uno o más lavados de la fase acuosa de la etapa (a) con un disolvente orgánico a un pH comprendido entre 8,5 y 10,0 y a una temperatura comprendida entre 10 °C y alrededor de 5 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla, y separar la fase acuosa que contiene el Montelukast en forma de sal;
- 25 (c) llevar a cabo una extracción de Montelukast purificado de la fase acuosa de las etapas (a) o (b) con un disolvente orgánico a un pH comprendido entre 4,5 y 8,0 y a una temperatura comprendida entre 10 °C y alrededor de 5 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla, y separar la fase orgánica que contiene el Montelukast ácido; y
- (d) opcionalmente, aislar el Montelukast de la fase orgánica de la etapa (c) en forma de ácido o en forma de sal.
- 30 3. Procedimiento de purificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en un (C₂-C₈)-éter, un (C₆-C₈)-hidrocarburo aromático, un disolvente clorado (C₁-C₃), y mezclas de los mismos.
- 35 4. Procedimiento de purificación según la reivindicación 3, donde el disolvente se selecciona entre tolueno, terc-butil metil éter, tetrahidrofurano, y mezclas de los mismos.
5. Procedimiento de purificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde al menos se llevan a cabo dos lavados a un pH igual a 12,0-13,5 y a una temperatura comprendida entre 20 y 60 °C.
- 40 6. Procedimiento de purificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 donde los lavados de la etapa (b) se llevan a cabo a un pH comprendido entre 9,0 y 9,5, y a una temperatura comprendida entre 20 y 60 °C.
7. Procedimiento de purificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el Montelukast se aísla de la fase orgánica de la etapa (c) en forma de ácido, y opcionalmente, se trata con una base para formar una sal farmacéuticamente aceptable de Montelukast.
- 45 8. Procedimiento de purificación según la reivindicación 7, donde el Montelukast ácido se aísla por filtración.
9. Procedimiento de purificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el Montelukast se aísla de la fase orgánica de la etapa (c) en forma de sal mediante la adición de una base y aislamiento del medio de reacción de la correspondiente sal farmacéuticamente aceptable de Montelukast.
- 50 10. Procedimiento de purificación según la reivindicación 9, donde la sal de Montelukast se aísla por filtración.
11. Procedimiento de purificación según cualquiera de las reivindicaciones 9-10, donde la base es hidróxido sódico.
12. Procedimiento de purificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que además comprende una etapa previa donde un compuesto de fórmula (II)



(II)

15 se hace reaccionar con una base inorgánica en una mezcla de un (C₁-C₆)-alcohol y agua, para obtener el crudo de Montelukast.

20 13. Procedimiento de purificación según la reivindicación 12, que además comprende:

(a) opcionalmente, separar el alcohol del medio de reacción;

(b) añadir un disolvente orgánico y agua y separar la fase acuosa; y

25 (c) llevar a cabo una extracción del Montelukast en forma de sal de la fase orgánica con agua; para obtener una fase acuosa que contiene el crudo de Montelukast en forma de sal.

30 14. Procedimiento de purificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde la fase acuosa que contiene el crudo de Montelukast en forma de sal se obtiene por adición de una solución acuosa de una base a una mezcla de Montelukast ácido y un disolvente orgánico.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

5

Documentos de patentes citados en la descripción

- 10
- EP 480717 A [0004]
 - WO 04108679 A [0004]
 - US 2005107612 A [0004]
 - WO 05105751 A [0004]
 - WO 05105749 A [0004]
 - WO 05105750 A [0004]
 - CN 1428335 [0004]
 - CN 1420113 [0004]
 - EP737186 A [0006]
 - US 2005234241 A [0006]
 - WO 06008751 A [0006]
 - WO 05074935 A [0007]