

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 414**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07788281 .9**
96 Fecha de presentación: **07.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2077996**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.07.2009**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE PURIFICACIÓN DE MONTELUKAST Y SUS SALES DE AMINAS.**

30 Prioridad:
09.08.2006 EP 06118690
09.08.2006 US 836856 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.01.2012

73 Titular/es:
ESTEVE QUÍMICA, S.A.
AVENIDA 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 2 372 414 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

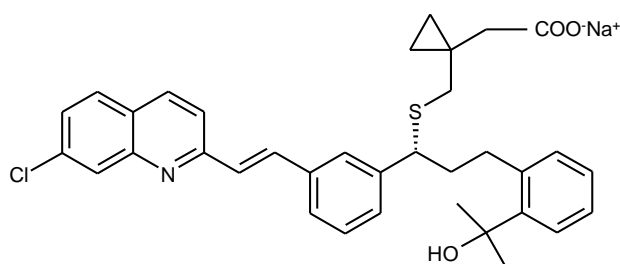
Procedimiento de purificación de Montelukast y sus sales de aminas

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la purificación de Montelukast. También se refiere a las nuevas sales de Montelukast las cuales son útiles en dicho procedimiento de purificación.

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]ciclopropanoacético, y N° CAS 158966-92-8. La sal sódica de Montelukast (N° CAS 151767-02-1) se emplea actualmente en el tratamiento del asma, inflamación, angina, espasmo cerebral, nefritis glomerular, hepatitis, endotoxemia, uveitis y rechazo de transplantes.

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



(I)

Se conocen diferentes estrategias de síntesis para la preparación de Montelukast y sus sales. Por ejemplo, el documento EP 480717 describe ciertos compuestos de quinolonas sustituidas que incluyen la sal sódica de Montelukast, los métodos para su preparación, y las composiciones farmacéuticas que utilizan dichos compuestos. En dicho documento se describen varios procedimientos de preparación de la sal sódica de Montelukast. El Ejemplo 161 se refiere a la preparación de la sal sódica de Montelukast. De acuerdo con dicho ejemplo, la preparación de la sal sódica de Montelukast se realiza a través de su éster metílico correspondiente, cuya preparación comprende el acoplamiento asistido con hidruro de sodio o carbonato de cesio de 1-(mercaptometil)-ciclopropanoacetato de metilo con el mesilato protegido de (2-(2-(2-(3(S)-3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-(metanosulfonilo)propil)fenil)-2-propoxi)tetrahidropirano, generado *in situ*. El éster metílico así obtenido se hidroliza a Montelukast ácido el cual a continuación se convierte directamente en la sal sódica. Este procedimiento no es particularmente adecuado a escala industrial debido a que requiere purificaciones cromatográficas tediosas del intermedio éster metílico y/o producto final, y los rendimientos de los intermedios y del producto final son bajos. Se han descrito otros métodos para la preparación de Montelukast y sus sales (cfr. WO 04/108.679, US 2005/107612, WO 05/105751, WO 05/105749, WO 05/105750, CN 1428335 y CN 1420113).

Generalmente, el Montelukast y sus sales farmacéuticamente aceptables se obtienen por medio de complejos procedimientos de síntesis, los cuales originan la formación de diversos subproductos debido a reacciones secundarias competitivas. Dichos procedimientos requieren tratamientos tediosos para aislar el Montelukast y sus intermedios y de este modo dan como resultado un ciclo de tiempo excesivo, lo cual a su vez hace que el procedimiento sea más costoso y más respetuoso con el medio ambiente. Se sabe 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 produciendo una rápida degradación. Por los motivos anteriores, el Montelukast se obtiene generalmente con un grado de pureza química y óptica bajo.

Algunos procedimientos para la purificación de Montelukast que se han descrito en el estado de la técnica se basan en la formación de sus sales. Así, el documento EP 737186 se refiere a un procedimiento para la preparación de Montelukast o sus sales correspondientes, que comprende hacer reaccionar el dianión de dilitio del ácido 1-(mercaptometil)-ciclopropanoacético con el correspondiente mesilato del alcohol ((2-(2-(2-(3(S)-3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-(metansulfonilo)propil)fenil)-2-propanol), para obtener el Montelukast. El ácido crudo se purifica por medio de la formación de su sal de diciclohexilamina. Dependiendo del disolvente empleado se pueden obtener dos formas cristalinas de la sales, por ello el sembrado juega un papel muy crítico durante la cristalización. La solicitud de Patente US 2005/234241 también describe un procedimiento para la preparación de Montelukast que

tiene lugar por medio de la formación de sales básicas orgánicas de Montelukast. En particular, el Ejemplo 2 describe la formación de la sal de *terc*-butilamina de Montelukast. La solicitud de Patente WO 06/008751 también describe un procedimiento para la preparación de Montelukast y un proceso para su purificación por medio de la formación de varias sales básicas orgánicas de Montelukast.

5 Según el documento WO 05/074935, el Montelukast sódico se puede purificar obteniendo el Montelukast ácido en forma de sólido y convirtiendo el Montelukast ácido en Montelukast sódico.

10 Por lo tanto, a partir de lo que se conoce en el estado de la técnica, se deduce que el disponer de un procedimiento de purificación de Montelukast y sus sales farmacéuticamente aceptables, que proceda con rendimiento elevado y elevada pureza óptica, es interesante para la fabricación industrial de estos compuestos.

RESUMEN DE LA INVENCION

15 Los inventores han descubierto que se puede obtener el Montelukast con una elevada pureza óptica y con un rendimiento elevado por medio de la conversión en una sal de amina de Montelukast seleccionada entre las sales de tris-(hidroximetil)aminometano, L-(+)-treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, y L-(+)- α -fenilglicinol. Estas sales de aminas tienen en común que son aminas quirales y que el fragmento amino está sustituido por al menos un sustituyente que contiene un grupo etileno sustituido por hidroxilo. Comparadas con otras sales de Montelukast conocidas, en particular la sal de dicitohexilamina o *terc*-butilamina de Montelukast, las sales de la presente invención permiten preparar el Montelukast con una mayor pureza óptica. La purificación es sorprendentemente elevada en aquellos casos donde se emplea Montelukast crudo con baja pureza óptica como material de partida. El Montelukast se puede obtener por un procedimiento fácilmente industrializable, el cual es simple y rentable. Además, el Montelukast se puede preparar con una gran pureza química.

25 Así, según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la purificación de Montelukast, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o los solvatos del mismo, incluyendo los estereoisómeros o las mezclas de los mismos, que comprende convertir el Montelukast ácido o un solvato del mismo, incluyendo los estereoisómeros o las mezclas de los mismos, en una sal de amina seleccionada de las sales de L-(+)-treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, y L-(+)- α -fenilglicinol, en presencia de un disolvente adecuado.

30 La invención también se refiere a un procedimiento de purificación que además comprende una etapa de purificación previa que comprende llevar a cabo una serie específica de extracciones selectivas de Montelukast o sus impurezas en una mezcla de un disolvente orgánico y agua a intervalos específicos de pH y temperatura. Así, el Montelukast se puede obtener con una elevada pureza química.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de las sales de aminas del Montelukast de la presente invención para preparar la forma ácida de Montelukast o sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 Finalmente, también forma parte de la presente invención el proporcionar nuevas sales de Montelukast, en particular las siguientes sales de Montelukast: sal de tris-(hidroximetil)aminometano, sal de L-(+)-treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, y sal de L-(+)- α -fenilglicinol incluyendo su solvato de metanol, etanol o 2-propanol.

45 También se han obtenido buenos resultados en cuanto a la pureza química y óptica mediante la formación de la sal de ciclohexilamina de Montelukast y, por lo tanto, la purificación de Montelukast por medio de su formación así como de la sal de ciclohexilamina de Montelukast como producto *per se* también forma parte de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

50 Tal como se ha mencionado anteriormente, el procedimiento de purificación tiene lugar a través de la formación de una sal de amina de Montelukast, la cual se selecciona entre las siguientes: tris-(hidroximetil)-aminometano, L-(+)-treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, y L-(+)- α -fenilglicinol. Esta última se ha encontrado que existe en diferentes formas solvatadas. Así, los solvatos de metanol, etanol y 2-propanol de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast también forman parte de la invención. Estas sales de Montelukast presentan los difractogramas de rayos X mostrados en las Figuras 1-5. Los difractogramas de rayos X se registraron con un difractor Panalytical X'Pert PRO a una radiación Cu-K α 1 ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) y a una potencia de 45kV – 40 mA.

60 Los mejores resultados en la purificación de Montelukast se obtienen cuando las sales de amina se preparan con L-(+)-treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol o L-(+)- α -fenilglicinol. Así, en una realización preferida, la sal de amina es L-(+)-treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, y en otra realización preferida la sal de amina es L-(+)- α -fenilglicinol. En una realización más preferida, la sal es el solvato de etanol de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol. Aunque las aminas empleadas son aminas quirales, su uso permite obtener buenos resultados sin que el procedimiento aumente en precio, ya que dichas aminas no son costosas como productos quirales. Particularmente económico resulta el L-(+)-

α -fenilglicinol.

Los solvatos de metanol, etanol o 2-propanol de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast se pueden preparar por el método general descrito en los Ejemplos para la preparación de las sales de amina de Montelukast de la presente invención empleando el correspondiente alcohol como disolvente de cristalización o por recristalización en el correspondiente alcohol de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast previamente formada en otro disolvente.

El Montelukast ácido se emplea como material de partida para preparar las aminas citadas anteriormente. Se puede proporcionar en forma de sólido o en forma de solución en un disolvente adecuado. Preferiblemente, la sal de amina de Montelukast se prepara en un disolvente seleccionado entre éter (C₂-C₈), éster alquílico (C₄-C₈), hidrocarburo aromático (C₆-C₈), hidrocarburo alifático (C₆-C₈), alcohol (C₂-C₅) y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente se selecciona entre tolueno, acetato de etilo, etanol, 2-propanol, y mezclas de los mismos.

Generalmente, la cantidad de amina varía de 0,5 a 2 equivalentes de amina por equivalente de Montelukast. Preferiblemente, la cantidad de amina está entre 0,95 y 1.05 equivalentes. La preparación de la sal de amina de Montelukast se lleva a cabo a una temperatura entre 0 °C y la temperatura de reflujo, preferiblemente entre 0 °C y la temperatura ambiente.

Opcionalmente, la sal de amina de Montelukast obtenida se puede tratar con un disolvente adecuado a una temperatura entre 0 °C y la temperatura de reflujo. Se puede efectuar el aislamiento de la sal amina de Montelukast por medio de un método convencional tal como la filtración. Preferiblemente, el disolvente adecuado es el mismo que el utilizado en la etapa previa de la preparación de la sal de amina de Montelukast.

Los resultados obtenidos con respecto a la purificación óptica de las sales de aminas de la presente invención se detallan en la Tabla 1 (ver más abajo) y en los ejemplos. El exceso enantiomérico (e.e.) del Montelukast ácido de partida utilizado fue del 98.8%. A diferencia de lo que se describe en el estado de la técnica, dichas sales se obtienen con purezas significativas más elevadas y también con rendimientos más elevados.

Tabla 1:

| Ejemplo | Amina | Disolvente | Rdto. (%) | e.e (%) |
|---------------------|--|------------|-----------|---------|
| 12 | Tris-(hidroximetil) aminometano | Tolueno | 18 | 99,1 |
| 13 | L-(+)-Treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol | AcOEt | 52 | 99,8 |
| 14 | L-(+)-Treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol | Tolueno | 83 | 99,7 |
| 15 | L-(+)-Treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol | Etanol | 21 | 99,7 |
| 16 | L-(+)- α -fenilglicinol | Tolueno | 69 | 99,8 |
| 17 | L-(+)- α -fenilglicinol | AcOEt | 66 | 99,7 |
| Ejemplo comparativo | 7 t-butilamina | AcOEt | 9 | 99,1 |
| Ejemplo comparativo | 8 t-butilamina | Acetona | 26 | 99,5 |

Tal como se ha mencionado anteriormente, la purificación es sorprendentemente elevada en aquellos casos donde se emplea como material de partida Montelukast crudo con una baja pureza óptica. Este hecho se detalla de una manera comparativa en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2:

| Ejemplo | e.e. (%) Montelukast ácido crudo | Amina | Rdto. (%) | e.e (%) |
|---------------------|--|--|-----------|---------|
| 20 | 95,2 | L-(+)-Treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol | 55 | 99,8 |
| 21 | 95,2 | L-(+)- α -fenilglicinol | 82 | 99,5 |
| Ejemplo comparativo | 19 95,2 | diciclohexilamina | 19 | 96,5 |
| Ejemplo comparativo | 29 96,8 | t-butilamina | 60 | 97,7 |

Adicionalmente, el Montelukast se puede preparar con una elevada pureza química. Este hecho se detalla en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3:

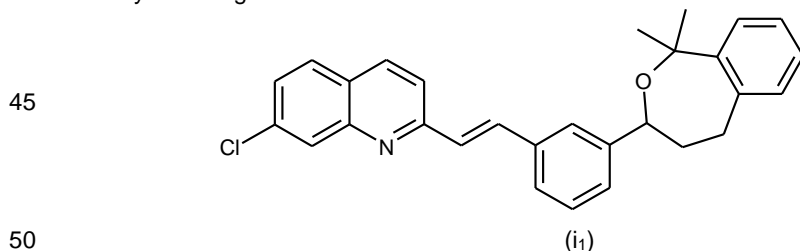
| Ejemplo | Pureza HPLC Montelukast ácido crudo | por | e.e. (%) Montelukast ácido crudo | Amina | Rdto. (%) | Pureza por HPLC | e.e (%) |
|---------------------|-------------------------------------|------|----------------------------------|--------------------------------|-----------|-----------------|---------|
| 22 | 93,8 | | 99,4 | L-(+)- α -fenilglicinol | 91 | 98,9 | 99,9 |
| 30 | 89,1 | | 99,1 | L-(+)- α -fenilglicinol | 90 | 98,3 | 99,6 |
| Ejemplo comparativo | 8 | 95,5 | 98,8 | t-butilamina | 26 | 97,3 | 99,5 |
| Ejemplo comparativo | 29 | 97,6 | 96,8 | t-butilamina | 60 | 98,6 | 97,7 |

5 Los resultados demuestran que se consigue una pureza química significativamente más elevada incluso cuando se utiliza como material de partida un Montelukast crudo con una baja pureza química por medio de la formación de las sales de aminas de la presente invención en lugar de las sales conocidas en el estado de la técnica.

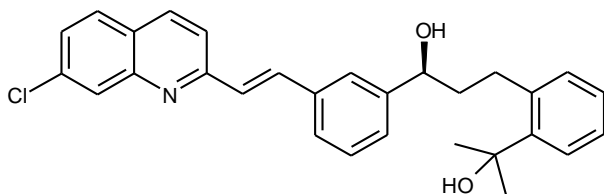
10 Tal como se ha mencionado anteriormente, la sal de ciclohexilamina de Montelukast también muestra buenos resultados con respecto a su purificación química y óptica, siendo útil para la purificación de Montelukast a través de su formación. Esta sal de Montelukast presenta el difractograma de rayos X mostrado en la Figura 6.

15 En una realización preferida, el procedimiento de purificación de la presente invención comprende además una purificación previa que comprende llevar a cabo una serie de extracciones selectivas específicas del Montelukast o sus impurezas en una mezcla de un disolvente orgánico y agua a intervalos específicos de pH y temperatura, con lo que se obtiene Montelukast con una pureza química más elevada, dicha serie de extracciones con disolvente comprende por lo menos un lavado de una fase acuosa que contiene Montelukast crudo 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 aproximadamente 5 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla. La solución acuosa que contiene el Montelukast en forma de sal se puede obtener, por ejemplo, añadiendo a una mezcla de Montelukast ácido en un disolvente orgánico, una solución acuosa de una base. En una realización más preferida, la serie de extracciones con disolvente comprende las siguientes etapas: (a) llevar a cabo por lo menos un lavado de una fase acuosa que contiene Montelukast crudo 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 aproximadamente 5 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla, seguido de la separación de 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 aproximadamente 5 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla, seguido de la separación de la fase acuosa que contiene el Montelukast en forma de sal; (c) llevar a cabo una extracción del 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 aproximadamente 5 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla, seguido por la separación de la fase orgánica que contiene el Montelukast ácido; y (d), opcionalmente aislar el Montelukast de la fase orgánica de la etapa (c) como ácido. La fase orgánica de la etapa c) o el Montelukast ácido aislado de la etapa (d) se puede transformar en una sal de amina de las mencionadas anteriormente. De este modo, el Montelukast se puede aislar de la fase orgánica de la etapa (c) en forma de sal añadiendo una base orgánica seleccionada del grupo que consiste en L-(+)-treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, y L-(+)- α -fenilglicinol y aislar del medio de reacción la correspondiente sal de Montelukast. Asimismo, el Montelukast se puede aislar de la fase orgánica de la etapa (c) en forma de sal de ciclohexilamina añadiendo ciclohexilamina y aislando la sal formada.

40 Entre las impurezas que se pueden eliminar eficazmente con las extracciones selectivas de la presente invención se incluyen las siguientes:



5



10

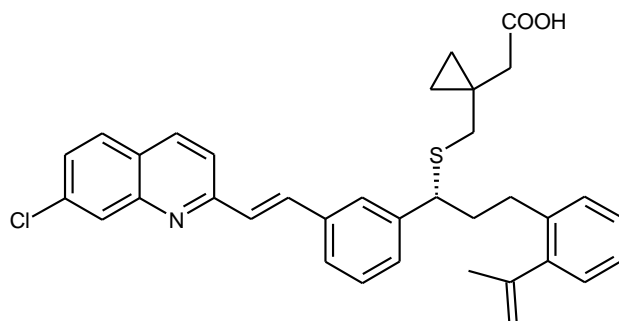
(i₂)

15

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

Otras impurezas que pueden estar presentes en el Montelukast son las siguientes:

20

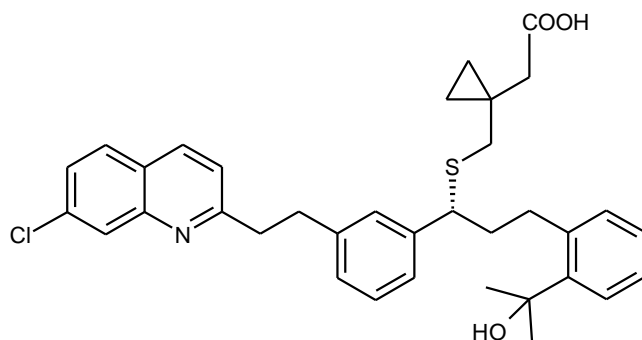


25

30

(i₃)

35



40

45

(i₄)

50

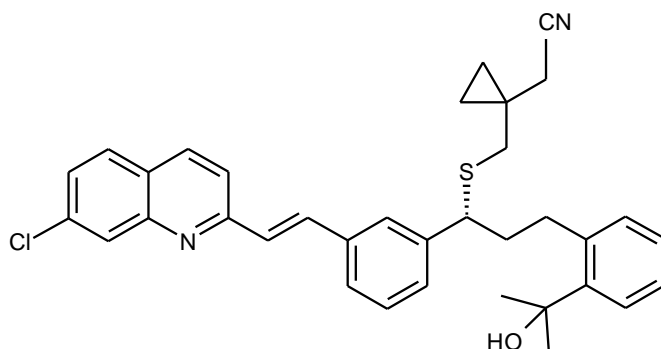
Estas impurezas, si están presentes, se pueden eliminar eficazmente con extracciones del disolvente de una fase acuosa que contiene Montelukast en forma de sal a un pH comprendido entre 8,5 y 10,0.

55

Preferiblemente, el disolvente de las extracciones selectivas se selecciona del grupo que consiste en éter (C₂-C₈), hidrocarburo aromático (C₆-C₈), disolventes clorados (C₁-C₃) y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente se selecciona entre tolueno, *tert*-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 por lo 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 dependiendo principalmente del disolvente utilizado. La temperatura puede ser fácilmente determinada por el experto en la materia con ayuda de las enseñanzas de los ejemplos presentes en esta descripción.

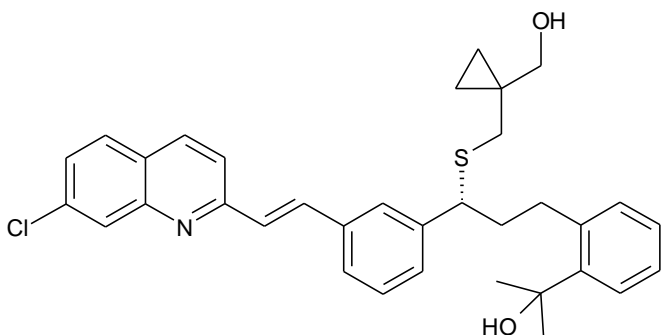
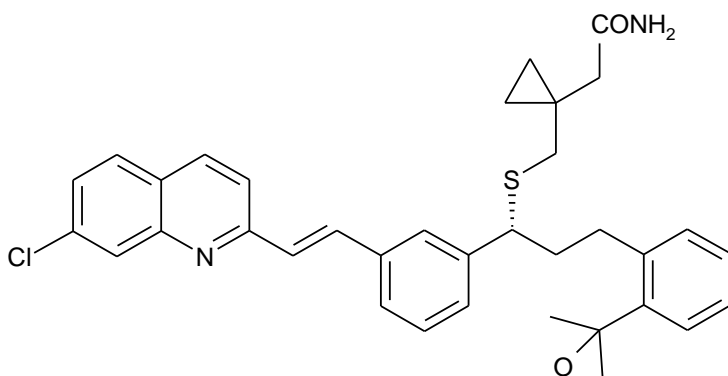
60

Este procedimiento de purificación es especialmente útil para purificar el Montelukast obtenido del correspondiente intermedio ciano de fórmula (II) por reacción con una base inorgánica en una mezcla de un alcohol (C₁-C₆) y agua.



(II)

20 Las impurezas específicas procedentes de este procedimiento se pueden eliminar eficazmente con las extracciones de 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 encuentra el compuesto ciano utilizado como material de partida y las siguientes impurezas:

(i₅)(i₆)

60 En tal caso, el procedimiento de purificación comprende además una etapa previa donde un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con una base inorgánica en una mezcla de un alcohol (C₁-C₆) y agua, para dar Montelukast crudo de fórmula (I) en forma de sal. En tal caso, al final de la reacción, el alcohol se puede separar, por ejemplo, por destilación. A continuación, se puede añadir un disolvente orgánico y agua al crudo de la reacción con objeto 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. A la solución acuosa resultante que contiene el Montelukast en forma de sal se lleva a cabo el procedimiento de purificación descrito anteriormente.

5 Las sales de aminas de Montelukast de la presente invención se emplean para preparar Montelukast. Así, se pueden convertir en Montelukast ácido por tratamiento con un ácido orgánico tal como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propanoico, o el ácido butírico, o un ácido inorgánico tal como el ácido clorhídrico. Preferiblemente, la conversión se lleva a cabo en una mezcla de un disolvente orgánico y agua. Más preferiblemente, el disolvente orgánico es tolueno o *tert*-butil metil éter. La conversión se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre 0 °C y aproximadamente 10 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla. Más preferiblemente, se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 40 °C y aproximadamente 10 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla. El aislamiento del producto se puede efectuar por medio de un método convencional tal como la filtración. No hay pérdida de pureza óptica cuando el Montelukast ácido o sus sales farmacéuticamente aceptables se obtienen de las sales de aminas de Montelukast objeto de esta invención.

15 El Montelukast ácido se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente la sal sódica, por tratamiento, por ejemplo, con una base tal como el hidróxido sódico, carbonato sódico, metóxido sódico, o *tert*-butóxido sódico. Asimismo, la sal de amina de Montelukast también se puede convertir convenientemente en una sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente una sal sódica utilizando, por ejemplo, metóxido sódico o hidróxido sódico.

20 Las mejores condiciones para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención varían según los parámetros considerados por el experto en la materia, tal como los materiales de partida, proporción molar, temperatura, y similares. Tales condiciones de reacción pueden ser fácilmente determinadas por el experto en la materia por ensayos rutinarios y con la enseñanza de los ejemplos incluidos en este documento.

25 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. El resumen de esta solicitud se incorpora como referencia. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención serán evidentes con el examen de la descripción o se pueden conocer por 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.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

35 La Figura 1 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal de tris-(hidroximetil)aminometano de Montelukast.

La Figura 2 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal de L-(+)-treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol de Montelukast.

40 La Figura 3 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast.

La Figura 4 muestra el diagrama de difracción de rayos X del solvato de etanol de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast.

45 La Figura 5 muestra el diagrama de difracción de rayos X del solvato de 2-propanol de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast.

La Figura 6 muestra el diagrama de difracción de rayos X de la sal de ciclohexilamina de Montelukast.

50 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Purificación de Montelukast ácido empleando tolueno como disolvente para las extracciones

55 Se añadieron 45 ml de una solución acuosa de NaOH 0.5M a una suspensión de 30 ml de Montelukast ácido (impureza i_2 : área 0,05 %; impureza i_3 : área 1,39 %; impureza i_5 : área 0,20 %; impureza i_6 : área 0,05 %) y tolueno. Se formó una solución de dos fases donde el Montelukast apareció disuelto en la fase acuosa en forma de sal sódica. Después de 30 minutos de agitación a 40 °C, se descartó la fase orgánica. Se llevaron a cabo sucesivamente otros dos lavados más 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 conservó como solución de Montelukast ácido purificado (Pureza por

HPLC: área 96,8 %; impureza i_2 : área 0,02 %; impureza i_3 : área 1,23 %; impureza i_5 : no detectada; impureza i_6 : no detectada. Rendimiento: 83%

Ejemplo 2: Purificación de Montelukast ácido empleando *tert*-butil metil éter como disolvente para las extracciones

Se añadieron 45 ml de una solución acuosa de NaOH 0,5M a una suspensión de 30 ml de Montelukast ácido (Pureza por HPLC: área 97,4 %; impureza i_2 : área 0,05 %; impureza i_3 : área 1,39 %; impureza i_5 : área 0,20 %; impureza i_6 : área 0,05 %) y *tert*-butil metil éter. Se formó una solución de dos fases donde el Montelukast apareció disuelto en la fase acuosa en forma de sal sódica. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se descartó la fase orgánica. Se llevaron a cabo sucesivamente otros dos lavados más con 30 ml de *tert*-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 *tert*-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 conservó como solución de Montelukast ácido purificado (pureza química por HPLC: área 97,7 %; impureza i_2 : no detectada; impureza i_3 : área 1,11 %; impureza i_5 : no detectada; impureza i_6 : no detectada). Rendimiento: 67%.

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

Ejemplo 4: Cristalización de Montelukast ácido

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

Ejemplos 5-8 (Ejemplos comparativos)

En el Ejemplo comparativo 5 la sal de dicitohexilamina de Montelukast se ha preparado en las condiciones descritas en el Ejemplo 13 del documento EP737186. El Ejemplo comparativo 6 corresponde a la preparación de la sal de dicitohexilamina de Montelukast en las condiciones descritas en el Ejemplo 2 del documento WO 04/108679. Los Ejemplos comparativos 7 y 8 se basan en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 del documento US2005/234241. El exceso enantiomérico (e.e.) del Montelukast ácido de partida utilizado en los Ejemplos comparativos 5 a 8 fue del 98,8% y la pureza química por HPLC: 95,5%. El exceso enantiomérico (e.e.) se determinó por HPLC quiral. Los resultados se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4:

| Ejemplos comparativos | Amina | Disolvente | Rdto. (%) | e.e. (%) |
|-----------------------|--------------------------------|----------------------|-----------|----------|
| 5 | Dicitohexilamina equivalentes) | (1,2 Tolueno/Heptano | 90 | 99,1 |
| 6 | Dicitohexilamina equivalentes) | (1,2 AcOEt/Tolueno | 61 | 99,5 |
| 7 | t-Butilamina | Acetato de etilo | 9 | 99,1 |
| 8 | t-Butilamina | Acetona | 26 | 99,5 |

La pureza química obtenida para la sal de t-butilamina del Ejemplo comparativo 8 es del 97,3%.

Procedimiento general para la preparación de una amina de Montelukast

5 Se añadió 1,0 equivalente de la amina en una porción a una suspensión de 0,5 g de Montelukast ácido (e.e.: 98,8%) en 2 ml de disolvente. En caso necesario, la suspensión se calentó hasta lograr la disolución. Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró. El sólido obtenido se secó al vacío a 30 °C durante 24 horas. Se ha repetido el procedimiento general utilizando las correspondientes aminas y disolventes indicados en la Tabla 5. El Ejemplo 9 se ha llevado a cabo utilizando 5,0 g de Montelukast ácido. El Ejemplo 16 se ha llevado a cabo utilizando 2,4 g de Montelukast ácido. El exceso enantiomérico (e.e.) del Montelukast ácido de partida utilizado en los Ejemplos 9-18 fue del 98,8%.

15 El exceso enantiomérico (e.e.) se determinó por HPLC quiral. Las determinaciones DSC se llevaron a cabo en un crisol perforado a un intervalo de barrido de 10 °C/minuto de 25,0 °C a 250,0°C bajo atmósfera de nitrógeno con un equipo DSC Mettler Toledo, modelo DSC822e.

Tabla 5:

| Ej. | Amina | Disolvente | Rdto. (%) | e.e. (%) | DSC (°C) |
|-----|--|------------------|-----------|----------|----------|
| 9 | Ciclohexilamina | Tolueno | 68 | 99,3 | 134,1 |
| 10 | Ciclohexilamina | Acetato de etilo | 53 | 99,3 | 134,1 |
| 11 | Ciclohexilamina | 2-Propanol | 55 | 99,3 | 134,1 |
| 12 | Tris-(hidroximetil) aminometano | Tolueno | 18 | 99,1 | 134,4 |
| 13 | L-(+)-Treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol | Acetato de etilo | 52 | 99,8 | 120,8 |
| 14 | L-(+)-Treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol | Tolueno | 83 | 99,7 | 120,8 |
| 15 | L-(+)-Treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol | Etanol | 21 | 99,7 | 120,8 |
| 16 | L-(+)- α -fenilglicinol | Tolueno | 69 | 99,8 | 110,7 |
| 17 | L-(+)- α -fenilglicinol | Acetato de etilo | 66 | 99,7 | 110,7 |
| 18 | L-(+)- α -fenilglicinol | 2-Propanol | 19 | 99,5 | 79,9 |

20 La sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast obtenida en el Ejemplo 17 da el difractograma de rayos X mostrado en la Figura 3.

Ejemplo 19 (ejemplo comparativo): Preparación de la sal de dicitclohexilamina de Montelukast a partir de Montelukast ácido con un e.e. de 95,2%

25 Se suspendieron 0,5 g de Montelukast ácido (e.e.: 95,2%) en 5 ml de tolueno y se añadieron 0,11 ml de dicitclohexilamina en una porción para obtener una solución transparente marrón clara. Después de 8 horas de agitación, se añadió 1 ml de heptano y la suspensión resultante se filtró al vacío. El sólido obtenido se secó al vacío a 30 °C durante 24 horas para rendir 0,12 g del compuesto del título (Rdto.: 19%, e.e.: 96,5%).

Ejemplo 20: Preparación de la sal de L-(+)-treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol de Montelukast a partir de Montelukast ácido con un e.e. de 95,2%

35 Se suspendieron 0,5 g de Montelukast ácido (e.e.: 95,2%) en 5 ml de 2-propanol y se añadieron 0,14 g de L-(+)-treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol en una porción. La suspensión resultante se calentó para obtener una solución transparente marrón clara. A continuación la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después de 4 horas de agitación, la suspensión resultante se filtró al vacío. El sólido obtenido (e.e. de una alícuota secada al vacío a 30 °C durante 24 horas: 98,6%) se calentó en 5 ml de 2-propanol durante 15 minutos, se enfrió a temperatura ambiente durante 2 horas y se volvió a filtrar. El sólido resultante se secó al vacío a 30 °C durante 24 horas para rendir 0,35 g del compuesto del título (Rendimiento: 55%, e.e. 99,8%).

Ejemplo 21: Preparación de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast a partir de Montelukast ácido con un e.e. de 95,2%

45 Se suspendieron 0,5 g de Montelukast ácido (e.e.: 95,2%) en 5 ml de acetato de etilo y se añadieron 0,11 g de L-(+)- α -fenilglicinol en una porción. La suspensión resultante se calentó para obtener una solución transparente marrón clara. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después de 4 horas de agitación, la suspensión

resultante se filtró al vacío. El sólido obtenido (e.e. de una alícuota secada al vacío a 30 °C durante 24 horas: 98,2%) se calentó en 5 ml de acetato de etilo durante 15 minutos, se enfrió a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró. El sólido resultante se secó a 30°C durante 24 horas para rendir 0,42 g del compuesto del título (Rendimiento: 82%, e.e.: 99,5%).

5

Ejemplo 22: Preparación de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast a partir de Montelukast ácido

Se suspendieron 189,4 g de Montelukast ácido (Pureza por HPLC: área 93,8 %, e.e.: 99,4%) en 1,9 l de tolueno y se añadieron 44,3 g de L-(+)- α -fenilglicinol en una porción. La suspensión resultante se calentó para obtener una solución transparente marrón clara. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después de 2 horas de agitación, la suspensión resultante se filtró al vacío. Se utilizaron 500 ml de tolueno para lavar la masa obtenida. El sólido obtenido (Pureza por HPLC: área 98,4 %, e.e.: 99,7%) se suspendió en 2,9 l de tolueno, se calentó a 80 °C durante 40 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Pureza por HPLC: área 98,9 %, e.e.: 99,9%. Rendimiento: 91%.

10

15

Procedimiento general para la preparación de Montelukast ácido a partir de una sal de amina de Montelukast

Se suspendió la sal de amina de Montelukast en 10 volúmenes de tolueno y 10 volúmenes de agua. A continuación, se añadió una solución de ácido acético 2M hasta que el pH descendió por debajo de 6. Luego, la mezcla se calentó entre 30 y 95 °C y se agitó durante 30 minutos, se enfrió y la fase acuosa se descartó. La fase orgánica se lavó con 5 volúmenes de agua y se conservó como solución de Montelukast ácido.

20

Ejemplo 23: Preparación de Montelukast ácido a partir de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast

Se suspendieron 169,5 g de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast (e.e.: 99,9%) en 1695 ml de tolueno. Se añadieron 1695 ml de agua a la suspensión, seguido de 170 ml de una solución acuosa de ácido acético 2M. La mezcla se calentó a 35°C, se agitó durante 30 minutos y la fase acuosa se descartó. La fase orgánica se lavó dos veces con 850 ml de agua manteniendo la temperatura a 35°C. La solución orgánica resultante de Montelukast ácido se analizó por HPLC quiral (e.e.: 99,9%). Rendimiento: 97%.

25

30

Ejemplo 24: Preparación de Montelukast sódico

Se disolvieron 2,6 g de Montelukast ácido en 26 ml de tolueno y se añadieron 8,9 ml de solución NaOH 0,5M en metanol a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora y el disolvente se eliminó al vacío para obtener un residuo. A continuación, se añadió heptano (24 ml) durante más de 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 al vacío a 70-80°C durante 2 días para rendir 2,7 g de Montelukast sódico. Rendimiento: 100%.

35

40

Ejemplo 25: Preparación de Montelukast sódico

Se añadieron 1,15 L de tolueno a 115,2 g de Montelukast ácido (e.e.: 99,9%). La mezcla se enfrió a entre 2 y 10°C y se añadieron 313,3 ml de solución NaOH 0.5M en metanol durante más de 15 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de este período de tiempo, se destilaron 1,5 L del disolvente bajo presión reducida a 30°C. Luego, se cargaron 2,4 L de tolueno al crudo y se reanudó la destilación para obtener un volumen final de 300 ml. La solución del crudo obtenido se añadió durante más de 1 hora a 1 L de heptano bajo agitación a temperatura ambiente. 18 horas después de la adición, se filtró un sólido blanquecino bajo atmósfera de nitrógeno y se lavó con 500 ml de heptano. El producto húmedo se secó al vacío a 75°C durante 3 días para rendir 120 g de Montelukast sódico. Rendimiento: 100%. e.e.: 99,9%.

45

50

Ejemplo 26: Preparación del solvato de metanol de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast a partir de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast

Se suspendieron 4,0 g de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast (HPLC: 98,2%) en 24 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución. La solución se mantuvo a temperatura ambiente y rápidamente precipitó un sólido blanco. A continuación, se enfrió la suspensión a 0°C y el sólido se filtró y se secó al vacío. Se obtuvieron 3,2 g del compuesto del título. Rendimiento: 79%. HPLC: 99,3%. DSC (pico): 91,9°C, 104,0°C. H-NMR (6d-DMSO): 0,6% (mol/mol) de MeOH.

55

Ejemplo 27: Preparación del solvato de etanol de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast a partir de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast

5 Se suspendieron 4,0 g de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast (HPLC: 98,2%) en 40 ml de etanol. La suspensión se calentó a 60°C hasta que se obtuvo una solución. La solución se enfrió hasta 20°C y se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente hasta que precipitó un abundante sólido. Se enfrió la suspensión a 0°C y el sólido se filtró y se secó al vacío. Se obtuvieron 3,35 g del compuesto del título. Rendimiento: 81%. HPLC: 99,2%. DSC (pico): 89,2°C, 95,1°C. H-NMR (6d-DMSO): 0,6% (mol/mol) de EtOH. El difractograma de rayos X mostrado en la Figura 4.

Ejemplo 28: Preparación del solvato de 2-propanol de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast a partir de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast

15 Se suspendieron 4,0 g de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast (HPLC: 98,8%) en 40 ml de 2-propanol. La suspensión se calentó a 60°C hasta que se obtuvo una solución. La solución se enfrió hasta 20°C y se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente hasta que precipitó un abundante sólido. La suspensión se enfrió a 0°C y el sólido se filtró y se secó al vacío. Se obtuvieron 3,64 g del compuesto del título. Rendimiento: 86%. HPLC: 99,3%. DSC (pico): 79,9°C. H-NMR (6d-DMSO): 0,6% (mol/mol) de 2-propanol. El difractograma de rayos X mostrado en la Figura 5.

Ejemplo 29: Preparación de la sal de t-butilamina de Montelukast

25 Se suspendieron 1,0 g de Montelukast ácido (pureza por HPLC: 97,6%; e.e: 96,8%) en 10 ml de acetona. Se añadieron 0,25 g de t-butilamina en una porción. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se filtró al vacío. La masa obtenida se lavó tres veces con 2 ml de acetona. El sólido resultante se secó al vacío a 25°C durante 24 horas para rendir 0,68 g del compuesto del título (Rendimiento: 60%; pureza por HPLC: 98,6%; e.e.: 97,7%).

Ejemplo 30: Preparación de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast

30 Se mezcló una solución obtenida como en el Ejemplo 3, equivalente a 10 g de Montelukast ácido (pureza por HPLC: 89,1%; e.e.: 99,1%) con 2,4 g de L-(+)- α -fenilglicinol. La suspensión resultante se calentó a 70°C y después de 10 minutos la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se filtró al vacío. La masa obtenida se lavó dos veces con 10 ml de tolueno y se secó al vacío a 25°C. Se obtuvieron 10,7 g del compuesto del título. Rendimiento: 90%. Pureza por HPLC: área 98,3 %. e.e.: 99,6%.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la purificación de Montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, incluyendo cualquier estereoisómero o mezcla de los mismos, que comprende convertir el Montelukast ácido o un solvato del mismo, incluyendo cualquier estereoisómero o mezcla de los mismos, en una sal de amina seleccionada del grupo que consiste en las sales de L-(+)-treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, y L-(+)- α -fenilglicinol, en presencia de un disolvente adecuado.
- 10 2. Procedimiento de purificación según la reivindicación 1, donde la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast es un solvato seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol y 2-propanol.
- 15 3. Procedimiento de purificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el disolvente se selecciona del grupo que consiste en un éter (C₂-C₈), éster alquílico (C₄-C₈), un hidrocarburo aromático (C₆-C₈), un hidrocarburo no aromático (C₆-C₈), un alcohol (C₂-C₅), y mezclas de los mismos.
- 20 4. Procedimiento de purificación según la reivindicación 3, donde el disolvente se selecciona entre tolueno, acetato de etilo, etanol, 2-propanol y mezclas de los mismos.
- 25 5. Procedimiento de purificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que además comprende un procedimiento de purificación previa que comprende llevar a cabo una serie de extracciones con disolvente selectivas específicas de Montelukast o de sus impurezas, comprendiendo dicha serie de extracciones con disolvente por lo menos un lavado de una fase acuosa que contiene Montelukast crudo 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 aproximadamente 5 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla.
- 30 6. Procedimiento de purificación según la reivindicación 5, donde la serie de extracciones con disolvente comprende las siguientes etapas:
- 35 (a) llevar a cabo por lo menos un lavado de una fase acuosa que contiene Montelukast crudo 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 aproximadamente 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 aproximadamente 5 °C por debajo del punto de ebullición de la mezcla, y separar la fase acuosa que contiene el Montelukast en forma de sal;
- 40 (c) llevar a cabo una extracción del 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 aproximadamente 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) como ácido.
- 45 7. Procedimiento de purificación según cualquiera de las reivindicaciones 5-6, donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en éter (C₂-C₈), hidrocarburo aromático (C₆-C₈), disolventes clorados (C₁-C₃) y mezclas de los mismos.
- 50 8. Procedimiento de purificación según la reivindicación 7, donde el disolvente se selecciona entre tolueno, *terc*-butil metil éter, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos.
9. Procedimiento de purificación según cualquiera de las reivindicaciones 5-8, donde por lo menos se llevan a cabo dos lavados a un pH comprendido entre 12,0-13,5 y a una temperatura comprendida entre 20 y 60 °C.
- 55 10. Procedimiento de purificación según cualquiera de las reivindicaciones 5-9, donde las extracciones de la etapa (b) se llevan a cabo a un pH igual a 9,0-9,5, y a una temperatura comprendida entre 20 y 60 °C.
11. Procedimiento de purificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende:
- 60 (a) tratar una sal de amina de Montelukast tal como se ha definido en la reivindicación 1 con un ácido, para obtener el Montelukast ácido; y opcionalmente,
- (b) tratar el producto así obtenido con una fuente de un ion y aislar la correspondiente sal farmacéuticamente

aceptable.

- 5 12. Procedimiento de purificación según la reivindicación 11, donde el ion es sodio y la sal farmacéuticamente aceptable es la sal sódica.
13. Sal de L-(+)-treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol de Montelukast.
14. Sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast.
- 10 15. Solvato de la sal de L-(+)- α -fenilglicinol de Montelukast seleccionada del grupo que consiste en los solvatos de metanol, etanol y 2-propanol.

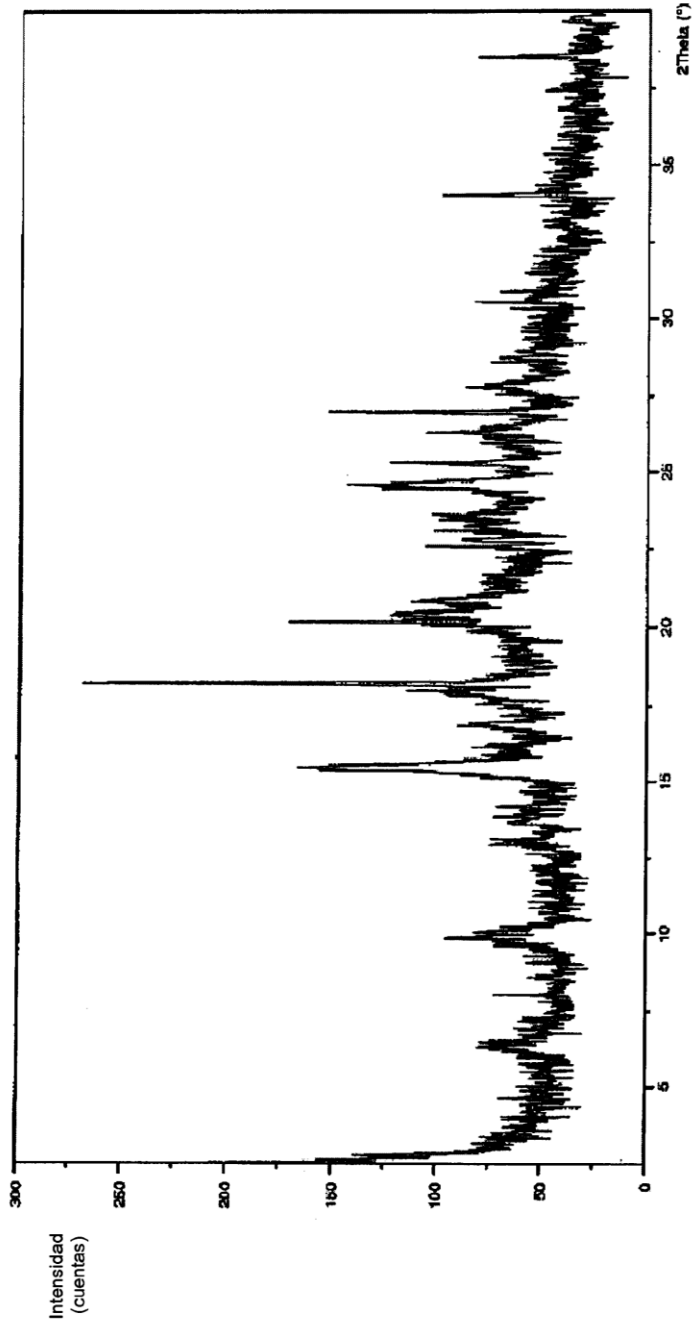


FIGURA 1

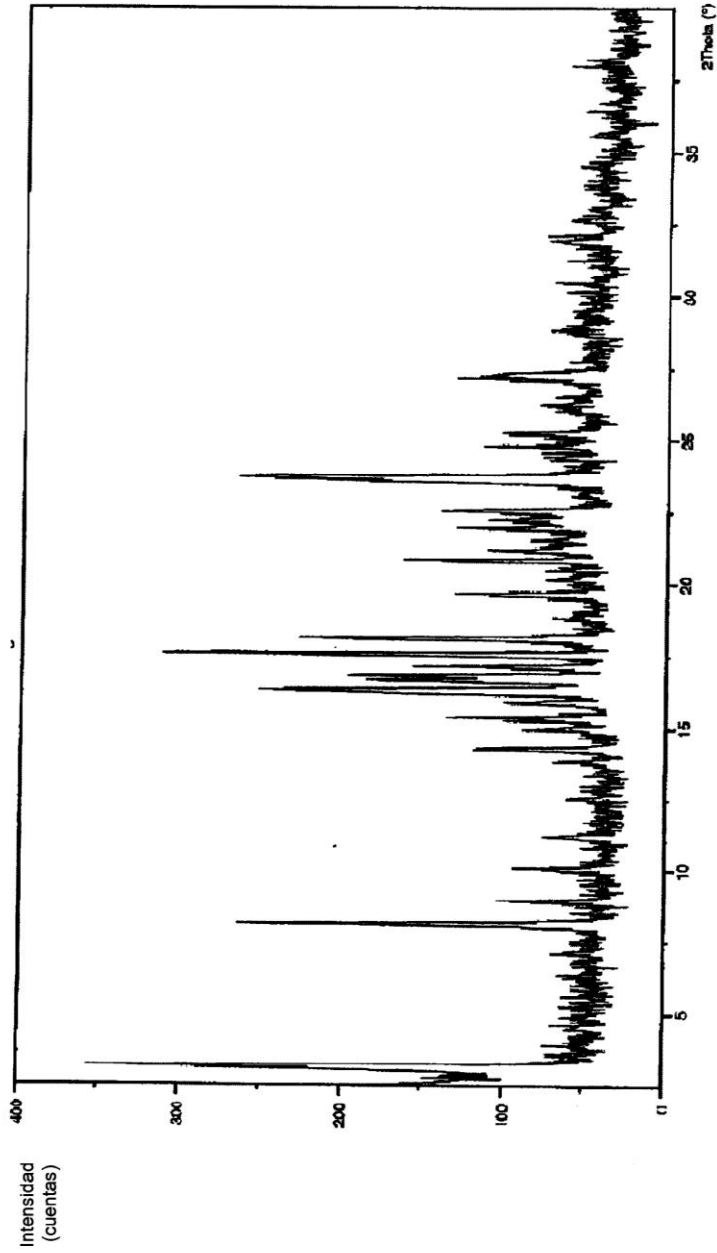


FIGURA 2

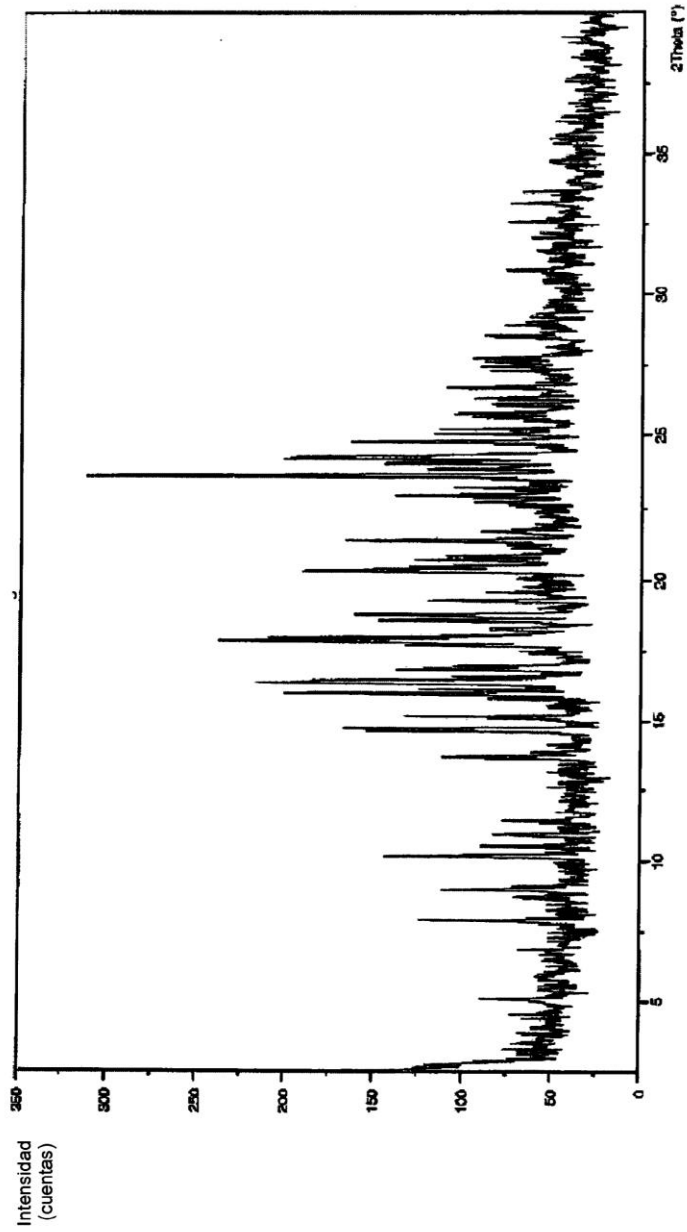


FIGURA 3

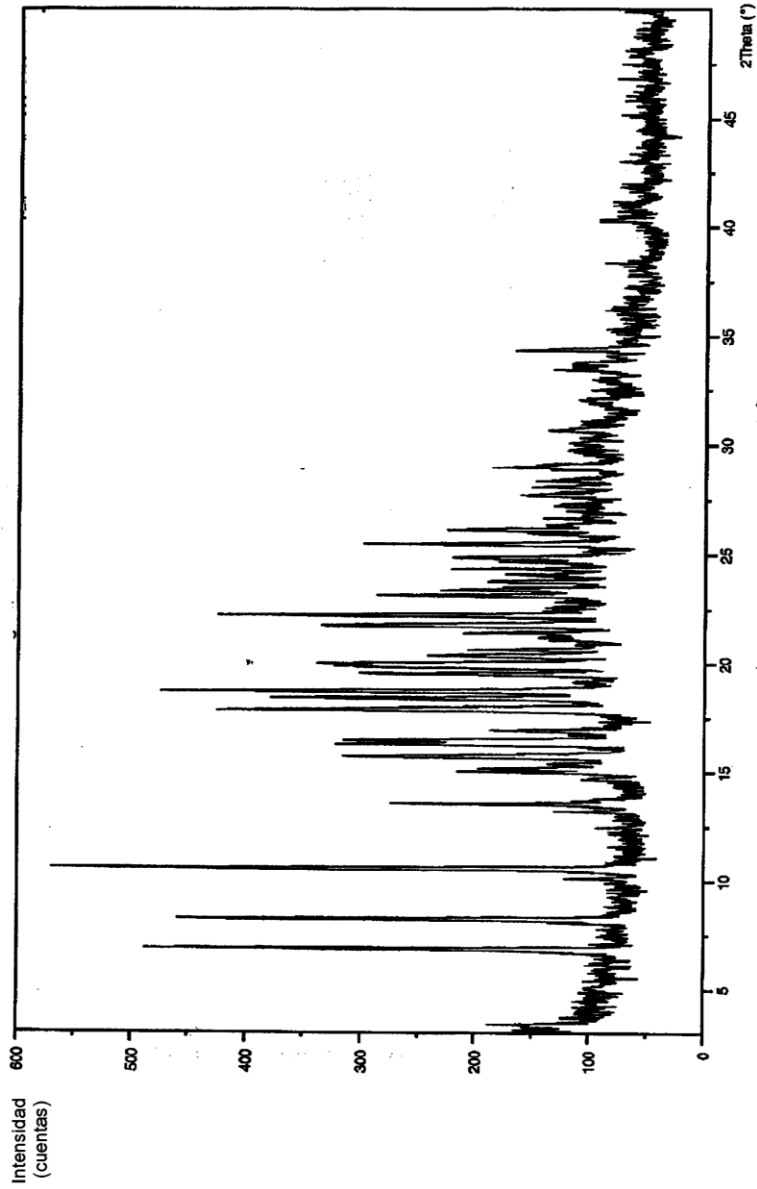


FIGURA 4

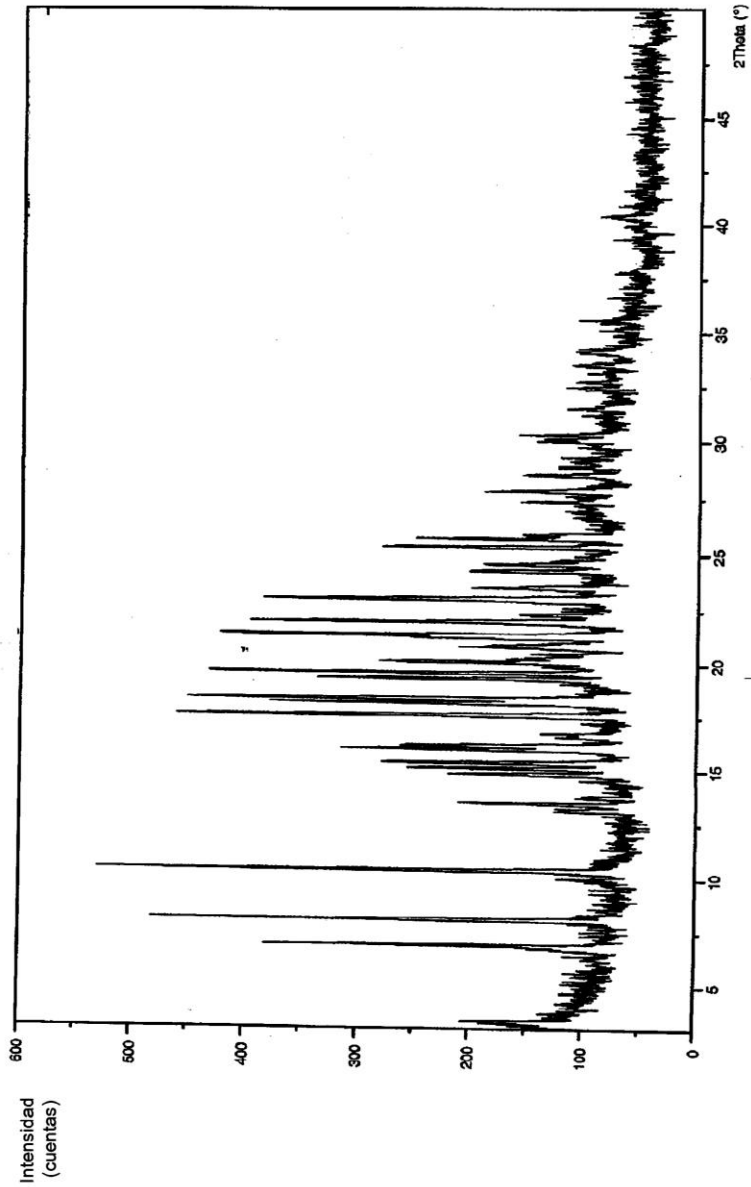


FIGURA 5

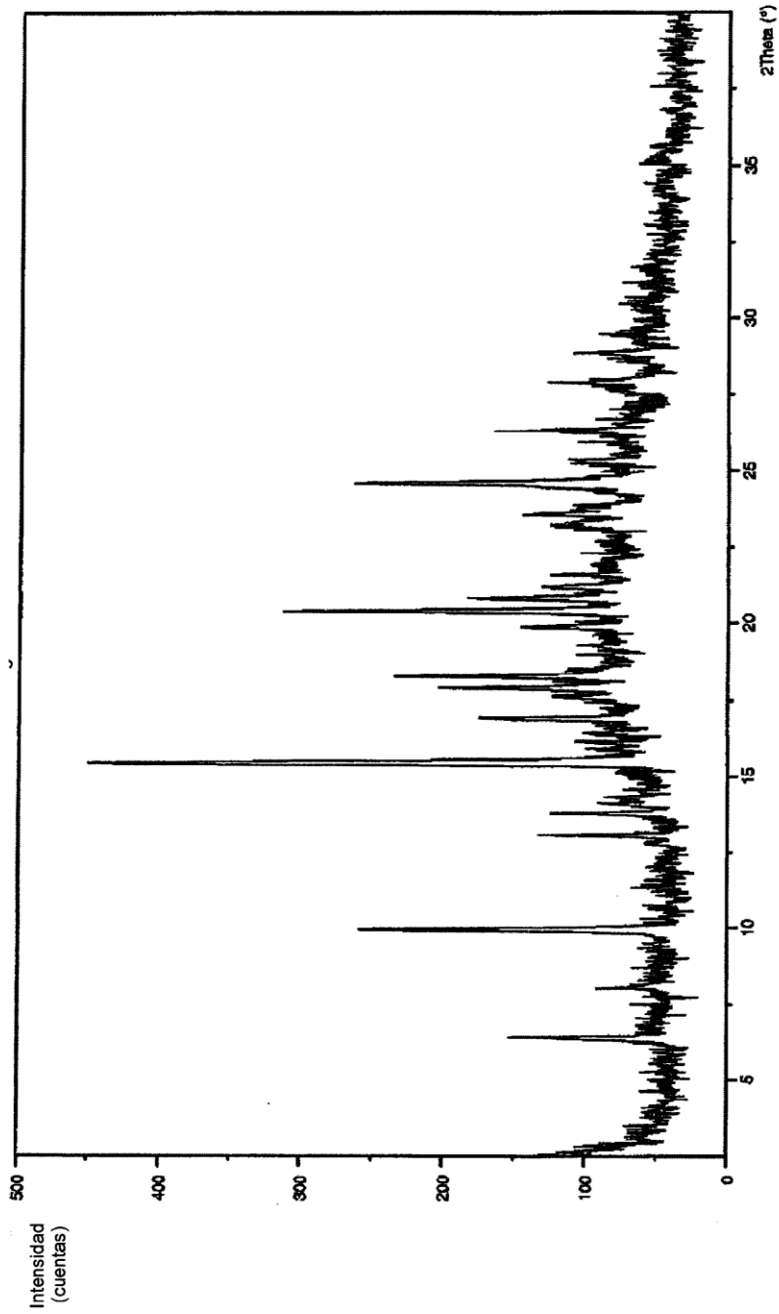


FIGURA 6

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *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.*

Documentos de patentes citados en la descripción

- | | | |
|----|--|--|
| 10 | <ul style="list-style-type: none">• EP 480717 A [0004]• WO 04108679 A [0004] [0045]• US 2005107612 A [0004]• WO 05105751 A [0004]• WO 05105749 A [0004]• WO 05105750 A [0004] | <ul style="list-style-type: none">• CN 1428335 [0004]• CN 1420113 [0004]• EP737186 A [0006] [0045]• US 2005234241 A [0006] [0045]• WO 06008751 A [0006]• WO 05074935 A [0007] |
|----|--|--|