

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 439**

51 Int. Cl.:

C07D 215/18 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2008 E 08786600 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **19.05.2010 EP 2185517**

54 Título: **Procedimiento de preparación de un antagonista de leucotrienos y de un intermedio del mismo**

30 Prioridad:

31.07.2007 ES 200702220

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

12.02.2013

73 Titular/es:

**MOEHS IBERICA, S.L. (100.0%)
CESAR MARTINELL I BRUNET 12A POLIGON
RUBI SUD
08191 RUBI (BARCELONA), ES**

72 Inventor/es:

**SÁNCHEZ CASALS, CARLES y
CAMPS RAMÍREZ DE CARTAGENA, HELENA**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 395 439 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

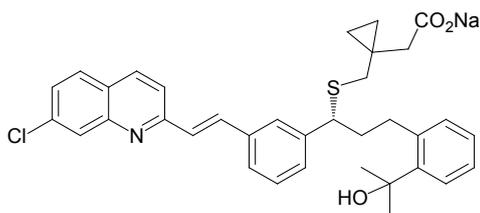
Procedimiento de preparación de un antagonista de leucotrienos y de un intermedio del mismo

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de montelukast, así como a nuevos intermedios útiles para dicho procedimiento.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

- 10 Montelukast es la Denominación Común Internacional (DCI) del ácido (*R*)-(*E*)-1-(((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropanacético, número CAS 158966-92-8.

La sal monosódica de montelukast (CAS No 151767-02-1) de fórmula **1a**

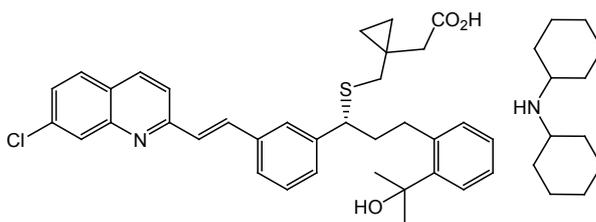


1a

- 15 pertenece a un grupo de fármacos denominados antagonistas de leucotrienos. Se trata de un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor CysLT1. Este fármaco se utiliza actualmente en el tratamiento de asma, inflamación, angina, espasmo cerebral, nefritis glomerular, hepatitis, endotoxemia, uveitis y rechazo de transplantes.

- 20 La preparación de la sal sódica de montelukast aparece por primera vez en la EP 480717 (ejemplo 161). Posteriormente se describió un procedimiento alternativo para la preparación de un intermedio de montelukast en la EP 500360. Sin embargo, estos procedimientos no son particularmente adecuados para su uso a escala industrial, debido al uso de disolventes como diclorometano, reactivos como hidracina, y temperaturas por debajo de -40°C. Además, dichos procedimientos requieren purificaciones cromatográficas tediosas de algunos intermedios y/o de los productos finales y los rendimientos del producto son bajos.

- 25 Entre las estrategias de preparación de montelukast se han descrito también procedimientos que comprenden la formación de sales de amina de montelukast, las cuales se transforman posteriormente en la sal sódica. Algunos de estos procedimientos, como los que se describen a continuación, comprenden la purificación de la sal de dicitclohexilamina de montelukast:



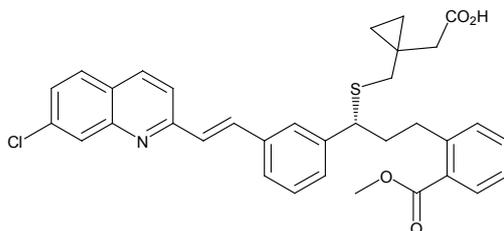
- 30 Así, por ejemplo, la solicitud europea EP 737186 describe un procedimiento de preparación de montelukast sódico en forma cristalina a partir de la sal de dicitclohexilamina de montelukast. Este procedimiento es difícilmente aplicable a escala industrial ya que emplea una base altamente inflamable (*n*-butil litio) y temperaturas de reacción por debajo de -10°C. Además, en la preparación de montelukast se forma una impureza, que deriva de la deshidratación del grupo *tert*-butanol, y su eliminación resulta muy difícil. Adicionalmente, las etapas de purificación vía sal de dicitclohexilamina son muy largas y comprenden el sembrado de la solución de montelukast y dicitclohexilamina en tolueno o acetato de etilo, y posterior adición de heptano o hexano respectivamente.

- 40 En el documento WO 06/008751 se describe otro procedimiento de obtención de la sal sódica de montelukast que comprende la transformación de montelukast en la sal de dicitclohexilamina del mismo. Sin embargo, este procedimiento también requiere el sembrado de la solución y se necesita un período de tiempo muy largo (más de un día) para que cristalice la sal de dicitclohexilamina.

Además, la purificación vía sales de dicitclohexilamina se ha aplicado también a intermedios que posteriormente se transforman en montelukast.

45

Así, los documentos WO 06/008751 y WO 07/004237 describen la preparación de montelukast mediante la formación de una sal de dicitohexilamina del intermedio éster metílico de fórmula:

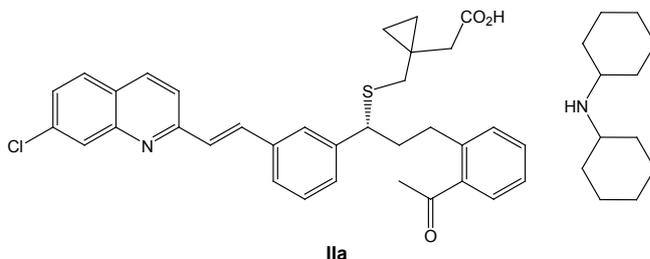


Sin embargo, estos procedimientos presentan los mismos inconvenientes que los descritos para la formación de sales de dicitohexilamina sobre montelukast ácido.

5 Por tanto, debido a la dificultad de purificar montelukast y sus intermedios, es de gran interés proporcionar procedimientos alternativos para la preparación de montelukast, en particular si son de fácil industrialización.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

10 Los inventores han encontrado que la preparación de una sal de dicitohexilamina de fórmula **IIa**



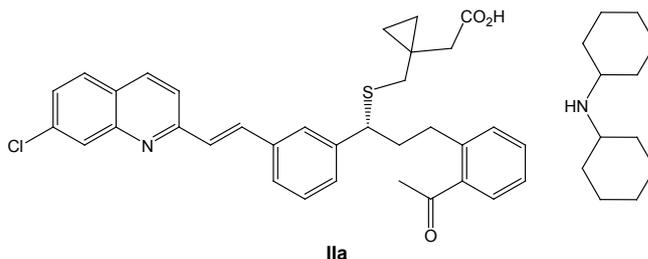
permite la obtención de montelukast, así como sus sales y solvatos, incluyendo hidratos, mediante un procedimiento fácilmente escalable que supera los inconvenientes del estado de la técnica.

15 La sal de dicitohexilamina de fórmula **IIa**, como se puede ver en los ejemplos, es mucho más insoluble en disolventes polares que las sales de dicitohexilamina conocidas de montelukast y del intermedio éster metílico. Debido a esa diferencia de solubilidad, esta sal presenta la ventaja de que cristaliza fácilmente en dichos disolventes polares, acortándose considerablemente los tiempos de formación de la sal. Asimismo, no es necesario sembrar la solución para iniciarse la cristalización, lo que, a la práctica, facilita la operatoria a escala industrial ya que se evita llevar a cabo operaciones que pueden resultar peligrosas debido a la inflamabilidad de este tipo de disolventes. Adicionalmente, el producto se obtiene con rendimiento alto y pureza elevada.

20 Otra ventaja de la utilización de la sal de fórmula **IIa** es que puede obtenerse mediante el uso de disolventes polares, sin necesidad de mezclas con disolventes apolares, lo que facilita el aislamiento del producto. Además, el uso de un único disolvente para la cristalización facilita la recuperación y reutilización del mismo en un proceso industrial.

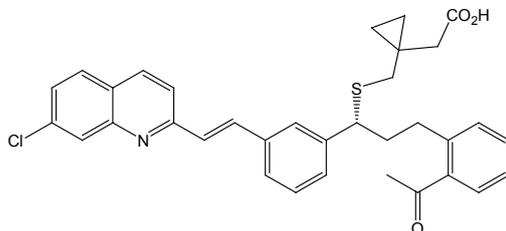
Además, si se desea, la purificación de la sal de fórmula **IIa** puede llevarse a cabo en el mismo disolvente en el que se ha realizado la cristalización.

30 Por tanto, un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula **IIa**,



o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo un hidrato.

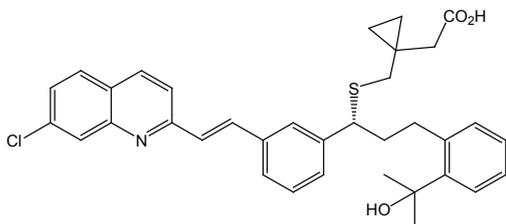
Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula **IIa** tal como se ha definido anteriormente, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula **II**



II

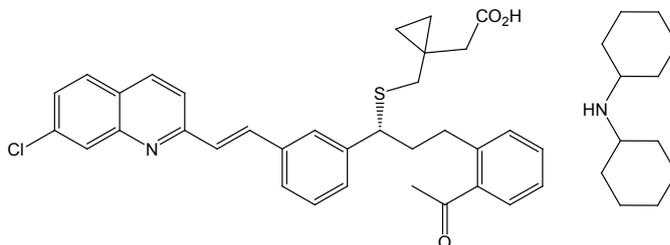
5 con diciclohexilamina en presencia de un disolvente polar.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula **I**,



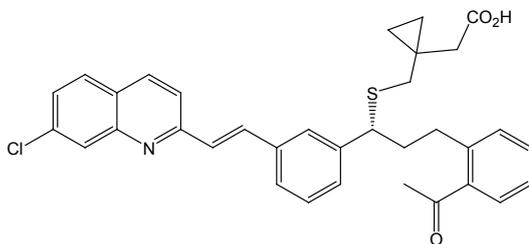
I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo un hidrato; que comprende la transformación de un compuesto de fórmula **IIa**



IIa

10 en un compuesto de fórmula **II** por tratamiento acuoso en medio ácido;



II

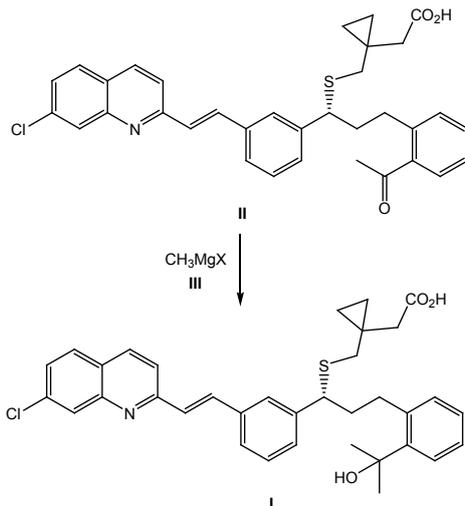
seguido de reacción con un compuesto de fórmula **III** CH_3MgX , donde X representa halógeno, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, en un disolvente adecuado; y posterior tratamiento acuoso en medio ácido para dar el compuesto de fórmula **I**; y, opcionalmente, el compuesto de fórmula **I** se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por tratamiento con la correspondiente base, o una sal del compuesto de fórmula **I** se convierte en otra sal del compuesto de fórmula **I** por intercambio de iones, o el compuesto de fórmula **I** se convierte en un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo un hidrato, por cristalización/precipitación en un disolvente adecuado.

15

20 Montelukast (compuesto de fórmula **I**) y sus intermedios se pueden preparar mediante los procedimientos descritos a continuación. Las condiciones más adecuadas para llevar a cabo el procedimiento pueden variar dependiendo de diversos parámetros considerados por el experto en la materia, tal como, concentración de productos de partida,

temperatura, disolvente utilizado y similares. Éstos pueden ser fácilmente determinados por el experto en la materia por ensayos rutinarios y con la ayuda de las enseñanzas de los ejemplos presentes en esta descripción.

- 5 En algunas de las reacciones de la presente invención, se utiliza un tratamiento acuoso en medio ácido para el aislamiento del producto de reacción. En general, dicho ácido puede ser un ácido orgánico. Ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, entre otros, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico. En una realización particular el ácido utilizado es ácido acético.
- 10 Como se ha mencionado anteriormente, el compuesto de fórmula I se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III, donde X representa halógeno, según se muestra en el siguiente esquema:

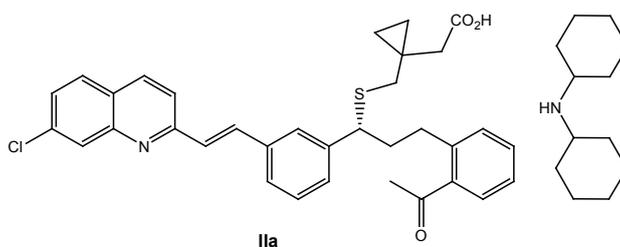


- 15 Esta reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura adecuada, preferiblemente a 0 °C y posteriormente se realiza un tratamiento acuoso en medio ácido para obtener el compuesto de fórmula I.

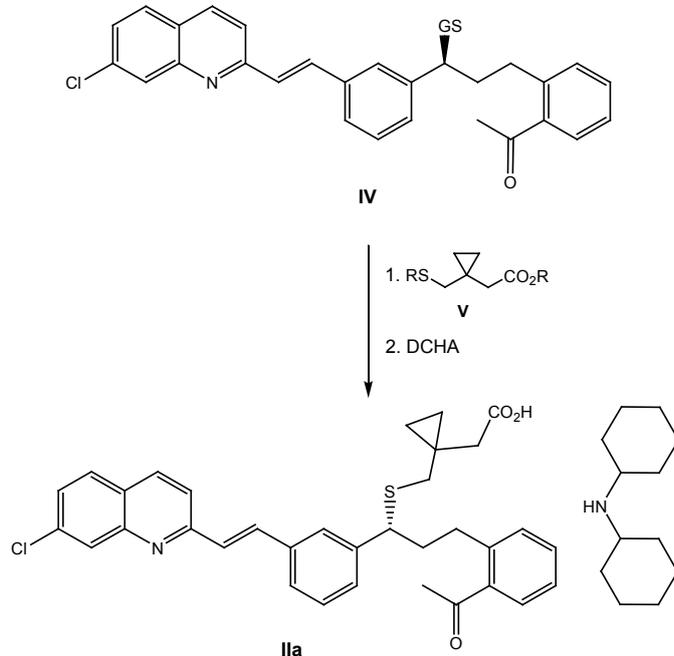
A lo largo de la descripción, el término ácido de Lewis se refiere a una sustancia capaz de aceptar un par de electrones. Ejemplos de ácidos de Lewis incluyen, entre otros, AlCl_3 , FeCl_3 , ZnCl_2 y CeCl_3 .

- 20 En una realización preferida, en el compuesto de fórmula III X representa Cl y la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis. En otra reacción preferida, en el compuesto de fórmula III X representa Cl y el ácido de Lewis es CeCl_3 .

- 25 El compuesto de fórmula II se obtiene por tratamiento acuoso de la sal de fórmula IIa en medio ácido, preferiblemente en ácido acético, en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de tolueno y agua, y a una temperatura adecuada, preferiblemente temperatura ambiente.



5 El procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula **IIa** comprende la reacción de un compuesto de fórmula **IV**, donde GS representa un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en metanosulfoniloxilo y *p*-toluenosulfoniloxilo, con un compuesto de fórmula **V**, donde R representa un metal alcalino, tal como Na, Li o K, seguido de tratamiento con diciclohexilamina (DCHA) en un disolvente polar, según se muestra en el siguiente esquema sintético:



La primera etapa se lleva a cabo preferiblemente en un sistema de disolventes tal como dimetilformamida, acetona y tolueno, a temperatura ambiente. En una realización preferida GS representa metanosulfoniloxilo. En otra realización preferida R representa Na.

10 La segunda etapa comprende la reacción del compuesto en forma de ácido libre, que se obtiene en la primera etapa tras un tratamiento acuoso en medio ácido, con diciclohexilamina para obtener, en pocos minutos y sin necesidad de sembrado, la sal de fórmula **IIa**. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente polar.

15 El término disolvente polar, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un disolvente en cuyas moléculas existe una separación permanente de las cargas positiva y negativa o bien los centros de las cargas positivas y negativas no coinciden. Ejemplos de disolventes polares incluyen cetonas; alcoholes, tales como isopropanol o etanol; ésteres; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo o cloruro de metileno; éteres, tales como éter isopropílico o metil-*terc*-butiléter; e hidrocarburos aromáticos polares.

20 El término hidrocarburo aromático se refiere aquí a un benceno mono o disustituído, donde el sustituyente se selecciona entre halógeno o metilo. Ejemplos de hidrocarburos aromáticos de la invención incluyen tolueno, xileno o clorobenceno.

25 En una realización preferida, el disolvente polar se selecciona entre el grupo que consiste en una cetona de fórmula RCOR_1 , un éster de fórmula RCO_2R_1 y tolueno; donde R y R_1 pueden ser iguales o diferentes y representan $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo.

30 El término $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo representa una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Así, ejemplos de cetonas de fórmula RCOR_1 incluyen, entre otros, acetona, metiletilcetona, dietilcetona o metilisobutilcetona; y ejemplos de ésteres de fórmula RCO_2R_1 incluyen, entre otros, acetato de etilo o acetato de isopropilo.

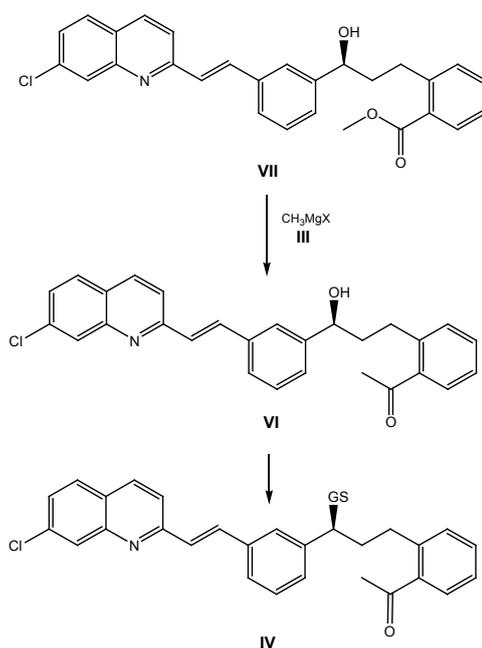
35 En una realización aún más preferida, el disolvente es acetona, acetato de isopropilo o tolueno. En la realización más preferida el disolvente es acetona. Preferiblemente, la cristalización se lleva a cabo a temperatura ambiente. En caso necesario, la sal obtenida puede purificarse empleando el mismo disolvente.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula **IIa** obtenido es una forma cristalina. En una realización particular, el compuesto de fórmula **IIa** obtenido es la forma cristalina de la sal de diciclohexilamina del ácido (*R*)-(*E*)-1-(((1-(3-(2-

(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-acetilfenil)propil)tio)metil)ciclopropan-acético cuyo difractograma de Rayos X es sustancialmente el mismo que se muestra en la FIGURA 1.

5 Los compuestos de fórmula **V** pueden obtenerse a partir del ácido mercaptometilciclopropilacético por reacción con una base, como por ejemplo NaH, en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, y preferiblemente enfriando.

10 Los compuestos de fórmula **IV** pueden prepararse mediante una secuencia de dos etapas. En una primera etapa, el compuesto de fórmula **VII** reacciona con un compuesto de fórmula **III** donde X representa halógeno, preferiblemente cloro, para dar, tras un tratamiento acuoso, un compuesto de fórmula **VI**. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de bis(trimetilsilil)amiduro de litio, en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de tetrahidrofurano y tolueno, y a una temperatura adecuada, preferiblemente enfriando.



15 En la segunda etapa, el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula **VI** se transforma en un grupo saliente seleccionado entre el grupo que consiste en metanosulfoniloxilo y *p*-toluenosulfoniloxilo. En una realización preferida, GS representa metanosulfoniloxilo. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un haluro de sulfonilo, tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de *p*-toluenosulfonilo, en presencia de una base, tal como piridina o trietilamina, en un disolvente adecuado tal como tolueno y a una temperatura adecuada, preferiblemente enfriando.

20 Los compuestos de fórmula **IV** donde GS representa *p*-toluenosulfoniloxilo son nuevos y forman también parte de la invención.

25 La presente invención también se refiere a las sales de los compuestos de fórmula **I**. Una realización preferida se refiere a la sal sódica de montelukast de fórmula **1a**. Dicha sal se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula **I** o una sal del mismo en presencia de NaOH, en un disolvente polar adecuado, tal como tolueno o acetato de isopropilo, utilizando un disolvente apolar adecuado, tal como n-heptano, para precipitar el producto y a una temperatura adecuada, preferiblemente 15-20 °C.

30 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. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte 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.

35 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 muestra el difractograma de Rayos X de la forma cristalina de la sal de dicitohexilamina del ácido (R)-(E)-1-(((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-acetilfenil)propil)tio)metil)ciclopropan-acético.

Ejemplos

Los espectros de ^1H -RMN y de ^{13}C -RMN se registraron a temperatura ambiente en un espectrómetro de 400 MHz Mercury. Los espectros de HPLC se registraron utilizando el equipo Waters Mod. Alliance 2695 con detector UV Waters Mod. 2487. El difractograma de Rayos X se obtuvo a temperatura ambiente mediante un difractor Siemens D500 equipado con ánodo de Cobre, $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$.

Ejemplo 1. (S)-(E)-1-(2-(1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-hidroxipropil)fenil)etanona monohidrato (VI)

Sobre una solución (390 ml) 1M de bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tetrahidrofurano se adicionaron lentamente 65 ml de una solución 3M de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano a una temperatura a $0 \text{ }^\circ\text{C}$ y bajo atmósfera de N_2 . La disolución obtenida se mantuvo bajo agitación a la temperatura de $0\text{-}5 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. Se disolvieron 25 g de (S)-(E)-2-(3-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-hidroxipropil)benzoato de metilo monohidrato (3.8% de agua, VII, EP 480717, ejemplo 146, etapa 2) en 250 ml de tolueno. La solución se calentó a reflujo y se separó el agua mediante destilación azeotrópica a una temperatura superior a los $110 \text{ }^\circ\text{C}$. Se concentró la solución hasta un volumen de aproximadamente 130 ml y la solución reductora inicialmente preparada se adicionó lentamente a una temperatura entre 0 y $-5 \text{ }^\circ\text{C}$, bajo atmósfera de N_2 . Finalizada la adición, se mantuvo la mezcla de reacción durante 15 horas a la temperatura de $0\text{-}5 \text{ }^\circ\text{C}$ bajo atmósfera de N_2 .

La mezcla de reacción se adicionó sobre una disolución acuosa formada por 400 ml de agua, 75 g de cloruro sódico, 70 ml de ácido acético glacial y 60 g de acetato amónico, a una temperatura inferior a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Se separó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con 2 fracciones de 100 ml de una solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico. Se eliminó el disolvente de la fase orgánica resultante mediante destilación a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en 90 ml de acetona a $20 \text{ }^\circ\text{C}$. Posteriormente, se adicionaron 6 ml de agua obteniéndose una suspensión. Esta suspensión se mantuvo durante 2 horas a la temperatura de $15\text{-}20 \text{ }^\circ\text{C}$ y se filtró obteniéndose un sólido que se lavó con metil-*tert*-butiléter. El sólido aislado se secó a la temperatura de $45\text{-}50 \text{ }^\circ\text{C}$ para obtener 18.1 g del compuesto del título (99% de pureza mediante análisis de HPLC, rendimiento 74.0%).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 1.97-2.03 (2H, m); 2.53 (3H, s); 2.80-2.98 (2H, m); 4.66-4.69 (1H, t); 7.24-7.45 (7H, m); 7.51-7.53 (1H, dt); 7.63 (1H, s); 7.68-7.72 (2H, m); 7.76-7.78 (1H, d); 7.78-7.80 (1H, d); 7.91-7.92 (1H, d); 8.18-8.20 (1H, d).

En este ejemplo, el exceso enantiomérico del compuesto de partida VII fue del 96.5%, lo que condujo al compuesto VI con un exceso enantiomérico superior al 99%, debido a la precipitación de este último en la mezcla de acetona-agua. Cuando el compuesto VI se obtiene con un exceso enantiomérico inferior al 99%, se puede purificar por recristalización en 4 volúmenes de acetona y 0.5 volúmenes de agua referidos al peso del compuesto VI. Así, la solución obtenida al calentar la solución inicial se enfría lentamente a $15\text{-}20 \text{ }^\circ\text{C}$ con el fin de cristalizar el producto. El sólido aislado por filtración muestra un exceso enantiomérico superior al 99.5%. Esta metodología evita la dependencia de la pureza enantiomérica del hidroxiéster VII de partida.

Ejemplo 2. Sal de dicitclohexilamina del ácido (R)-(E)-1-(((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-acetilfenil)propil)tio)metil)ciclopropanacético (IIa)

a) (S)-(E)-1-(2-(1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-1-(metanosulfonil-oxi)propil)fenil)etanona (IV.1)

Se disolvieron 20 g del compuesto obtenido en el ejemplo 1 (4% de agua, VI) en 200 ml de tolueno. La solución se calentó a reflujo y se separó el agua mediante destilación azeotrópica, concentrándose la solución hasta un volumen de aproximadamente 50 ml.

Sobre la solución así obtenida se adicionaron 8.4 g de trietilamina y se enfrió la mezcla a la temperatura de -5 a $-10 \text{ }^\circ\text{C}$. Manteniendo esta temperatura, se adicionaron lentamente 7.1 g de cloruro de mesilo y la mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura de -5 a $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ bajo atmósfera de N_2 . Posteriormente, se adicionaron 200 ml de acetona previamente enfriada y con agitación 1 hora más a la temperatura de 0 a $-5 \text{ }^\circ\text{C}$. Se separó el sólido presente en la mezcla de reacción mediante filtración y la solución resultante conteniendo el derivado mesilato se mantuvo a la temperatura de $-5 \text{ }^\circ\text{C}$.

b) Sal disódica del ácido mercaptometilciclopropilacético (V.1)

En un matraz protegido de la luz y bajo atmósfera de N_2 , se mezclaron 4.4 g de hidruro sódico 60% y 88 ml de dimetilformamida. Sobre esta mezcla se adicionó una solución formada por 8.1 g de ácido mercaptometilciclopropilacético y 20 ml de dimetilformamida manteniendo la temperatura a $0\text{-}5 \text{ }^\circ\text{C}$. Se mantuvo la mezcla de reacción a dicha temperatura durante 1 hora.

c) Compuesto del título

La disolución previa conteniendo el derivado mesilato de la etapa a) se adicionó rápidamente sobre la suspensión de la sal disódica del ácido mercaptometilciclopropilacético de la etapa b) manteniendo la temperatura a $5\text{-}10 \text{ }^\circ\text{C}$. Finalizada la adición, se ajustó la temperatura a $20\text{-}25 \text{ }^\circ\text{C}$ y se mantuvo durante aproximadamente 15 horas.

Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción a 0-5 °C y se adicionaron 100 ml de una solución acuosa de cloruro sódico. Se eliminó la acetona mediante destilación con vacío y posteriormente se adicionaron 100 ml de acetato de isopropilo. Se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó con una fracción de 100 ml de solución acuosa de cloruro sódico. Se adicionaron 100 ml de agua y se ajustó el pH a 4.5-5.5 con ácido acético glacial. Se separó la fase acuosa y se eliminó el disolvente de la fase orgánica mediante destilación con vacío y el residuo obtenido se disolvió en 260 ml de acetona en un matraz protegido de la luz, bajo atmósfera de N₂ y manteniendo la temperatura a 20-25 °C. Se obtuvieron 7.9 g de dicitohexilamina para obtener en 5 minutos un sólido blanco precipitado. La suspensión se calentó a reflujo durante 30 minutos. Posteriormente se enfrió a 20-25 °C y se mantuvo dos horas a dicha temperatura. La suspensión resultante se filtró obteniéndose un sólido blanco que se lavó con acetona. El sólido aislado se secó a la temperatura de 45-50 °C para obtener 24.6 g del compuesto del título (98.0 % de pureza mediante análisis de HPLC, rendimiento 74.6 %).

Si es necesario el producto obtenido se puede purificar mediante una suspensión en 15 volúmenes de acetona a la temperatura de reflujo. Después de enfriar a una temperatura de 20-25 °C, se filtró el sólido para obtener un producto con una pureza del 99.0 % mediante análisis de HPLC y un rendimiento de purificación superior al 98%. El compuesto del título se obtuvo con un exceso enantiomérico superior al 99.8%.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 0.28-0.51 (4H, m); 1.15-1.39 (12H, m); 1.65-1.69 (2H, dd); 1.81-1.84 (4H, dd); 2.01-2.03 (4H, d); 2.11-2.15 (2H, m); 2.25-2.39 (2H, q); 2.46-2.50 (1H, d); 2.51 (3H, s); 2.60-2.63 (1H, d); 2.77-2.80 (1H, m); 2.88-2.90 (1H, m); 3.08-3.13 (2H, m); 3.90-3.94 (1H, t); 7.23-7.30 (2H, m); 7.35-7.42 (4H, m); 7.48-7.51 (1H, dd); 7.54-7.55 (1H, dd); 7.64 (1H, s); 7.70-7.72 (1H, dd); 7.76-7.80 (1H, d); 7.85-7.89 (2H, dd); 7.97-7.98 (1H, d); 8.26-8.28 (1H, d).

RMN ¹³C (400 MHz, CD₃OD): 12.85, 13.31, 18.48, 25.54, 26.20, 29.93, 30.75, 33.42, 39.82, 41.01, 44.53, 50.86, 54.38, 120.90, 126.93, 127.24, 127.30, 127.97, 128.17, 128.32, 128.87, 130.05, 130.51, 130.55, 132.43, 132.74, 136.84, 137.40, 137.73, 138.17, 139.18, 142.74, 145.34, 149.38, 158.83, 180.30, 204.22.

Ejemplo 3. Sal sódica del ácido (R)-(E)-1-(((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)-ciclopropanacético (sal sódica de montelukast, la)

En un matraz protegido de la luz y provisto de atmósfera de N₂, se introdujeron 10 g del compuesto obtenido en el ejemplo 2, 100 ml de tolueno y 50 ml de agua. Se adicionó 1 g de ácido acético glacial y se mantuvo la mezcla agitando hasta obtenerse una disolución. Se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó con 2 fracciones de 50 ml de agua. Se eliminó el agua de la solución resultante mediante destilación azeotrópica y se concentró la solución hasta obtener un residuo que se disolvió en 50 ml de tetrahidrofurano.

Paralelamente se preparó una mezcla de 2.9 g de cloruro de cerio (III) anhidro y 50 ml de tetrahidrofurano y se mantuvo a la temperatura de reflujo durante 1 hora. Se enfrió a la temperatura de 0-5 °C y se adicionaron 17.5 ml de una solución 3M de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano manteniendo la anterior temperatura y bajo atmósfera de N₂. Se mantuvo la mezcla resultante agitando durante 1 hora. Posteriormente, se adicionó lentamente la solución preparada anteriormente en tetrahidrofurano manteniendo la temperatura inferior a 10 °C. La mezcla de reacción se dejó evolucionar a la temperatura de 10-15 °C durante 30 minutos. Se adicionaron lentamente 56 ml de una solución acuosa formada por 6 ml de ácido acético glacial y 50 ml de una solución acuosa 10% de cloruro sódico-ácido acético mientras se mantuvo la temperatura inferior a 20° C. Después de adicionar 100 ml de tolueno, se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó con 100 ml de agua. Se eliminó el agua de la solución resultante mediante destilación azeotrópica y se concentró la solución mediante destilación para obtener un residuo que se disolvió en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro.

Siguiendo el tratamiento descrito anteriormente se preparó una mezcla en tetrahidrofurano de 0.16 g de cloruro de cerio (III) anhidro y 10 ml de una solución 3M de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano. La disolución de tetrahidrofurano obtenida anteriormente se adicionó lentamente manteniendo la temperatura inferior a 10 °C. La mezcla de reacción se dejó evolucionar a la temperatura de 10-15 °C durante 30 minutos.

Se adicionaron lentamente 56 ml de una solución acuosa formada por 6 ml de ácido acético glacial y 50 ml de una solución acuosa al 10% de cloruro sódico-ácido acético mientras se mantuvo la temperatura inferior a 20° C. Después de adicionar 100 ml de tolueno, se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó con 100 ml de agua. Posteriormente, se trató la fase orgánica resultante con una solución acuosa formada por 1.75 g de hidróxido sódico al 30% y 100 ml de una solución acuosa al 20% de cloruro sódico. Se separó la fase acuosa y la fase orgánica se trató repetidamente con dos fracciones (100 y 50 ml) de agua. Sobre las fases acuosas combinadas se adicionaron 100 ml de tolueno y 30 g de cloruro sódico, manteniéndose la mezcla bajo agitación hasta la disolución total del cloruro sódico. Se separó la fase acuosa y se eliminó el tetrahidrofurano y el agua mediante destilación azeotrópica. La solución obtenida se trató con 0.5 g de carbón activo. Después de filtrar la mezcla, se concentró la solución resultante y sobre el residuo obtenido se adicionaron 50 ml de n-heptano a la temperatura de 20° C. Se concentró la mezcla resultante mediante destilación y se adicionó 35 ml de n-heptano. La mezcla resultante se mantuvo en agitación durante 2 horas a la temperatura de 15-20° C. Finalmente se filtró el sólido precipitado, se lavó con n-heptano y se secó a la temperatura de 60-80° C, obteniéndose 6.4 g de un sólido correspondiente a la sal sódica de

montelukast en forma amorfa (>99.0% de pureza mediante análisis de HPLC, rendimiento 81.0%). El compuesto del título se obtuvo con un exceso enantiomérico superior al 99.8%.

Ejemplo 4. Comparación de los procedimientos de cristalización de la sal de dicitclohexilamina

En la tabla 1 se muestra la comparación de los procedimientos de cristalización de la sal de dicitclohexilamina de montelukast y del intermedio éster metílico (descritos en el estado de la técnica) y del compuesto **Ila** de la invención.

En la tabla 1 se indica el compuesto de partida a partir del cual se forma la sal de dicitclohexilamina, y las condiciones de cristalización: disolvente, tiempo y si hay necesidad de sembrado. En todos los casos la temperatura es de 20-25°C.

Tabla 1

Ejemplo	Disolvente	Tiempo	Sembrado
R = -C(OH)(CH ₃) ₂ Ej. 3 (WO 06/08751)	Acetato de etilo/hexano	24 h + 24 h	Sí
R = -C(OH)(CH ₃) ₂ Ej. 6 (WO 06/08751)	Acetato de etilo/hexano	24 h + 24 h	Sí
R = -C(OH)(CH ₃) ₂ Ej. 7 (EP 737186)	Acetato de etilo/hexano	1 noche	Sí
R = -C(OH)(CH ₃) ₂ Ej. 13 (EP 737186)	Tolueno/heptano	1 noche	Sí
R = -CO ₂ CH ₃ Ej. 1 (WO 07/04237)	Acetato de etilo/hexano	24 h + 24 h	Sí
R = -CO ₂ CH ₃ Ej. 1 (WO 06/08751)	Acetato de etilo/hexano	36 h + 24 h	Sí
R = -COCH ₃ Ila	Acetona	2h	No

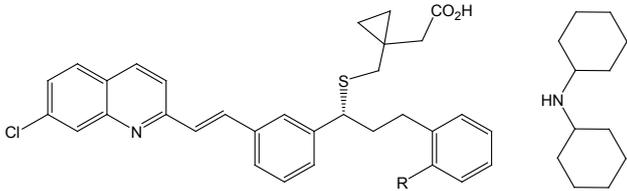
Se ha observado que a diferencia de los compuestos del estado de la técnica, que requieren la adición de cantidades elevadas de disolventes apolares para que se produzca la cristalización, la sal de dicitclohexilamina del compuesto **Ila** de la invención se obtuvo mucho más rápidamente a la misma temperatura y sin necesidad de añadir disolventes apolares,

Ejemplo 5. Solubilidad de sales de dicitclohexilamina

En la tabla 2 se muestran las solubilidades comparativas de las sales de dicitclohexilamina de montelukast, del intermedio éster metílico y del compuesto **Ila** de la invención. En particular, se indican las cantidades de disolvente necesarias para disolver cada uno de los compuestos a reflujo.

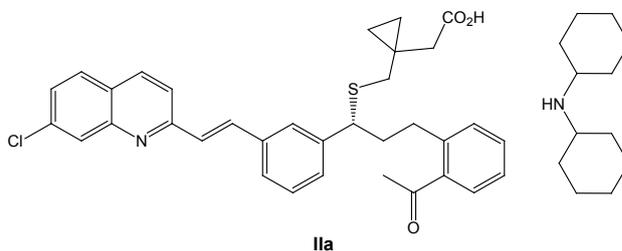
Las cantidades de disolvente necesarias para la disolución de las sales son aproximadas. Estas cantidades podrían variar ligeramente dependiendo de la cantidad de producto utilizada, de la pureza del mismo, o de si se trata de una forma cristalina o amorfa. En el presente ejemplo, se ensayó la solubilidad de una misma cantidad de cada uno de los compuestos y las purezas de los mismos eran sustancialmente similares. Los resultados obtenidos muestran que la diferencia de solubilidad del compuesto **Ila** de la invención con respecto a los compuestos del estado de la técnica es significativa.

Tabla 2

	
Compuesto	Disolvente
R = -C(OH)(CH ₃) ₂	10 volúmenes acetona
R = -CO ₂ CH ₃	50 volúmenes acetona
	20 volúmenes acetato de isopropilo
R = -COCH ₃ (Ila)	100 volúmenes acetona
	45 volúmenes acetato de isopropilo

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula **IIa**,

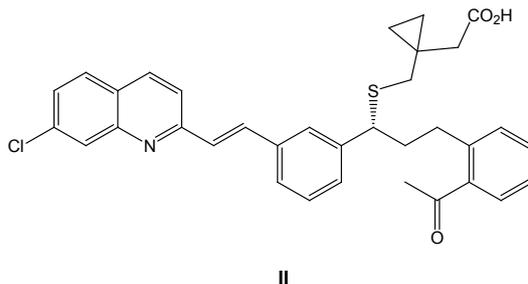


5 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto de fórmula **IIa** según la reivindicación 1, donde el solvato es un hidrato.

10 3. Forma cristalina de la sal de dicitclohexilamina del ácido (R)-(E)-1-(((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-acetilfenil)propil)tio)metil)ciclopropan-acético según la reivindicación 1, caracterizada porque su difractograma de Rayos X es tal como se muestra en la FIGURA 1, medido en un difractor de Rayos X equipado con un ánodo de cobre ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$).

15 4. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula **IIa** tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula **II**

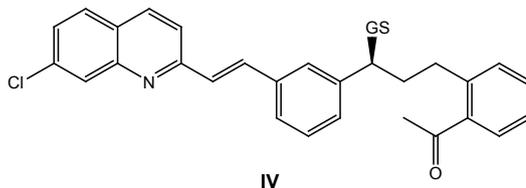


con dicitclohexilamina en presencia de un disolvente polar.

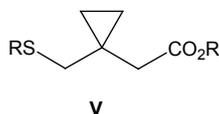
20 5. Procedimiento de preparación según la reivindicación 4, donde el disolvente polar se selecciona entre el grupo que consiste en una cetona de fórmula RCOR_1 , un éster de fórmula RCO_2R_1 donde R y R_1 pueden ser iguales o diferentes y representan $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo, y un hidrocarburo aromático que es un benceno mono o disustituído, donde el sustituyente se selecciona entre halógeno o metilo.

6. Procedimiento de preparación según la reivindicación 5, donde el disolvente polar es acetona.

25 7. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 4-6 donde previamente se hace reaccionar un compuesto de fórmula **IV**

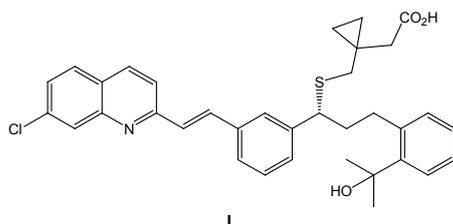


donde GS representa un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en metanosulfoniloxilo y *p*-toluenosulfoniloxilo; con un compuesto de fórmula **V**

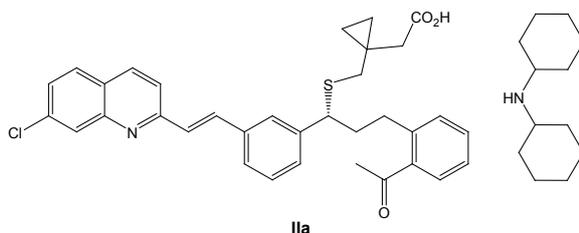


donde R representa un metal alcalino, en un disolvente adecuado, seguido de tratamiento acuoso en medio ácido, para obtener el compuesto de fórmula II.

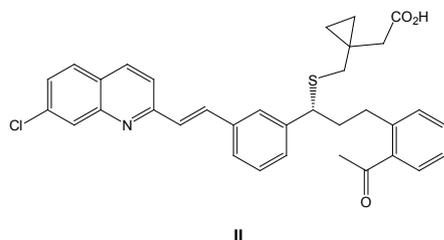
- 5 8. Procedimiento de preparación según la reivindicación 7 donde GS representa metanosulfonilo.
9. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 7-8 donde R representa Na.
10. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I,



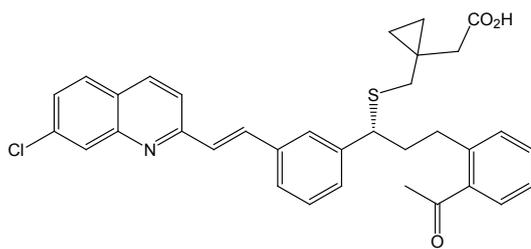
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende la transformación de un compuesto de fórmula IIa



en un compuesto de fórmula II por tratamiento acuoso en medio ácido;



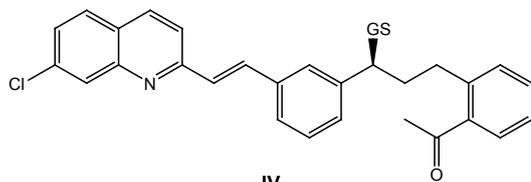
- 15 seguido de reacción con un compuesto de fórmula III CH_3MgX , donde X representa halógeno, en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis; y posterior tratamiento acuoso en medio ácido para dar el compuesto de fórmula I; y, opcionalmente, el compuesto de fórmula I se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por tratamiento con la correspondiente base, o una sal del compuesto de fórmula I se convierte en otra sal del compuesto de fórmula I por intercambio de iones, o el compuesto de fórmula I se convierte en un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo por cristalización/precipitación en un disolvente adecuado.
- 20 11. Procedimiento de preparación según la reivindicación 10, donde X representa Cl en presencia de un ácido de Lewis.
12. Procedimiento de preparación según la reivindicación 11, donde el ácido de Lewis es CeCl_3 .
- 25 13. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 10-12 donde previamente se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



II

con dicitclohexilamina en presencia de un disolvente polar para obtener un compuesto de fórmula **IIa**.

14. Procedimiento de preparación según la reivindicación 13, donde previamente se hace reaccionar un compuesto de fórmula **IV**



IV

5 donde GS representa un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en metanosulfoniloxilo y *p*-toluenosulfoniloxilo; con un compuesto de fórmula **V**



V

donde R representa un metal alcalino, en un disolvente adecuado, seguido de tratamiento acuoso en medio ácido, para obtener el compuesto de fórmula **II**.

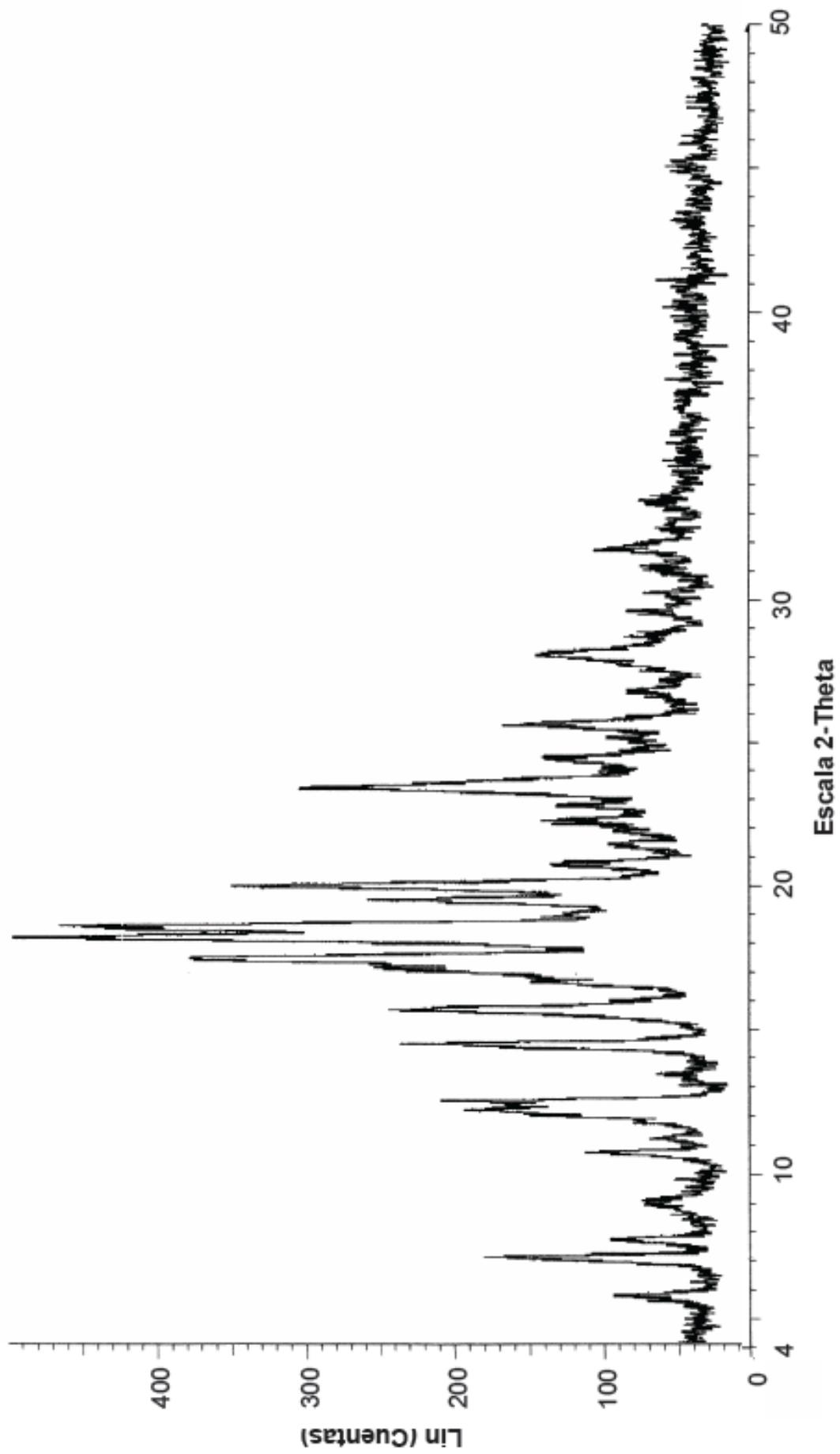


FIGURA 1

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.

Documentos de patentes citados en la descripción

- EP 480717 A [0004] [0043]
- EP 500360 A [0004]
- EP 737186 A [0006] [0056]
- WO 06008751 A [0007] [0009]
- WO 07004237 A [0009]
- WO 0608751 A [0056]
- WO 0704237 A [0056]