



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 320 077**

⑫ Número de solicitud: 200702220

⑬ Int. Cl.:
C07D 215/18 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **31.07.2007**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **18.05.2009**

Fecha de la concesión: **01.02.2010**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **26.02.2010**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:
26.02.2010

⑲ Titular/es: **MOEHS IBÉRICA, S.L.**
César Martinell I Brunet, 12 A
Polígono Rubí Sud
08191 Rubí, Barcelona, ES

⑳ Inventor/es:
Camps Ramírez de Cartagena, Helena y
Sánchez Casals, Carles

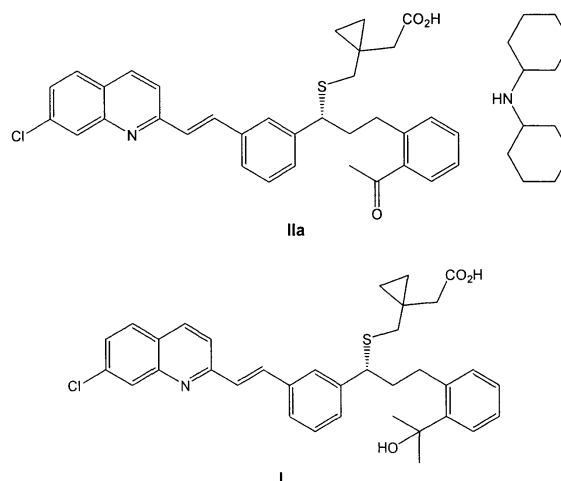
㉑ Agente: **Zea Checa, Bernabé**

㉒ Título: **Proceso de preparación de un antagonista de leucotrienos y de un intermedio del mismo.**

㉓ Resumen:

Proceso de preparación de un antagonista de leucotrienos y de un intermedio del mismo.

Sal de dicitohexilamina de fórmula IIa o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, incluyendo un hidrato y su procedimiento de obtención. Procedimiento de preparación de Montelukast de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo un hidrato, que comprende la transformación de una sal de fórmula IIa en su forma de ácido libre, seguida de reacción con un compuesto de fórmula III CH_3MgX , donde X representa halógeno, en el seno de un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis.



ES 2 320 077 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

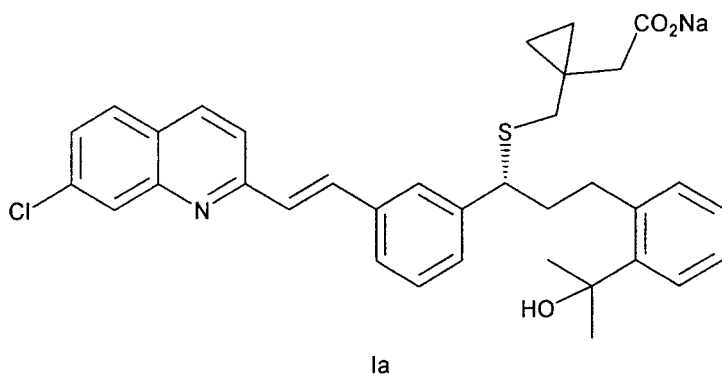
Proceso de preparación de un antagonista de leucotrienos y de un intermedio del mismo.

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

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.

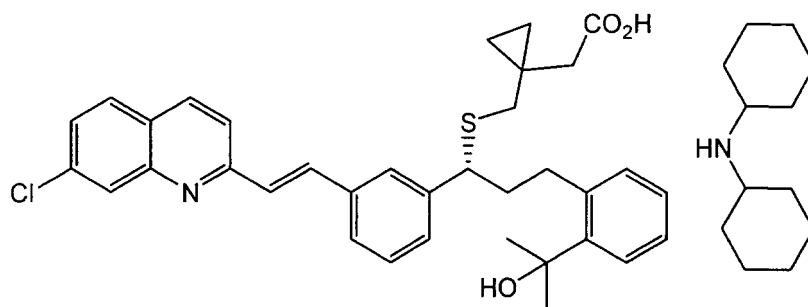
La sal monosódica de Montelukast (CAS No 151767-02-1) de fórmula Ia



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.

La preparación de la sal sódica de Montelukast aparece por primera vez en el ejemplo 161 de la solicitud europea EP 480717. Posteriormente se describió un procedimiento alternativo para la preparación de un intermedio de Montelukast en la solicitud 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.

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:

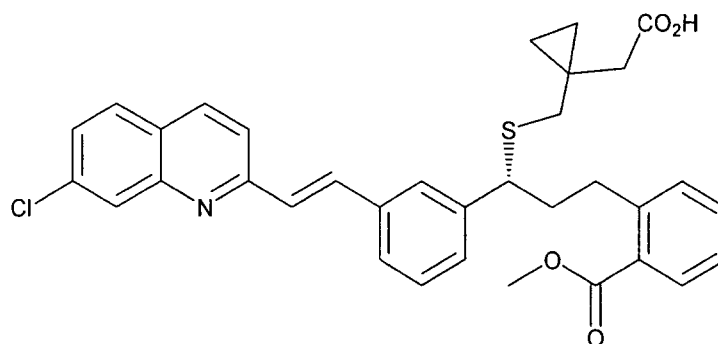


Así, por ejemplo, en la solicitud europea EP 737186 se describe un procedimiento de preparación de Montelukast sódico en forma cristalina a partir de la sal de dicitclohexilamina. Este procedimiento es difícilmente aplicable a escala industrial ya que emplea una base altamente inflamable (n-butil litio) y temperaturas de reacción por debajo de -10°C. Además, en la preparación de Montelukast se forma una impureza, producto de deshidratación del grupo *tert*-butanol, difícil de eliminar. Por otro lado, la purificación vía sal de dicitclohexilamina es un proceso muy largo que comprende el sembrado de la solución de Montelukast y dicitclohexilamina en tolueno o acetato de etilo, y posterior adición de heptano o hexano respectivamente.

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 dicitlohexilamina del mismo. Sin embargo, este procedimiento también requiere el sembrado de la solución y se requiere un período de tiempo muy largo (más de un día) para que cristalice la sal de dicitlohexilamina.

Por otro lado, la purificación mediante sales de dicitlohexilamina se ha aplicado también a intermedios que posteriormente se transforman en Montelukast.

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

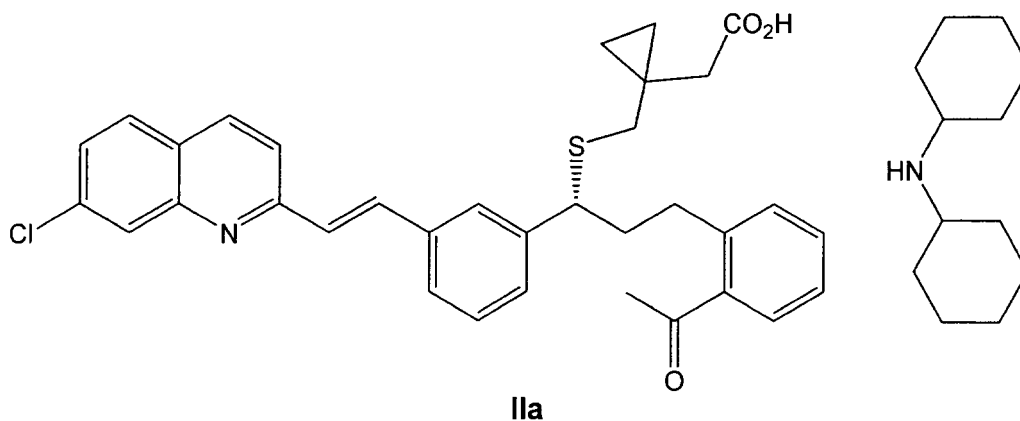


Sin embargo, estos procedimientos presentan los mismos inconvenientes que los descritos para la formación de sales de dicitlohexilamina sobre Montelukast ácido.

Así pues, debido a la dificultad de purificar Montelukast y sus intermedios, resulta interesante disponer de procedimientos alternativos para la preparación de Montelukast, en particular si son de fácil industrialización.

Explicación de la invención

Los inventores han encontrado que la preparación de una sal de dicitlohexilamina de fórmula IIa



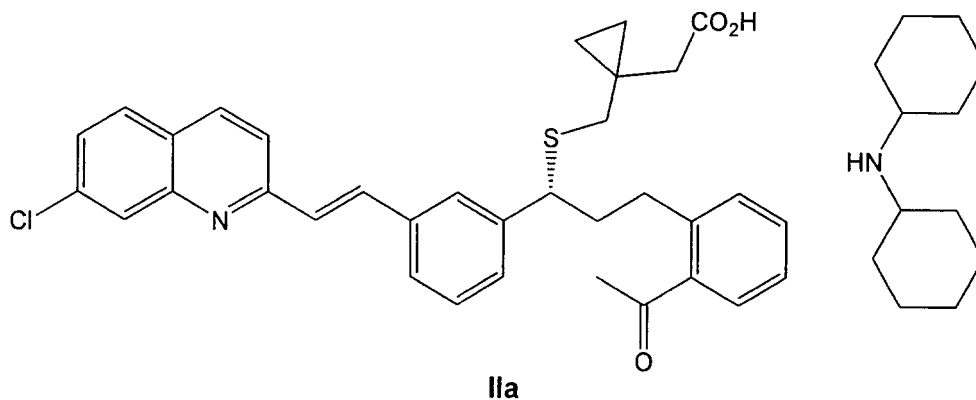
permite la obtención de Montelukast, así como sus sales y solvatos, incluyendo hidratos, mediante un procedimiento fácilmente escalable, que supera los inconvenientes del estado de la técnica.

La sal de dicitlohexilamina de fórmula IIa, como se puede ver en los ejemplos, es mucho más insoluble en disolventes polares que las sales conocidas de dicitlohexilamina 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 muy 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.

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. Asimismo, el uso de un único disolvente para la cristalización facilita la recuperación y reutilización del mismo en un proceso industrial.

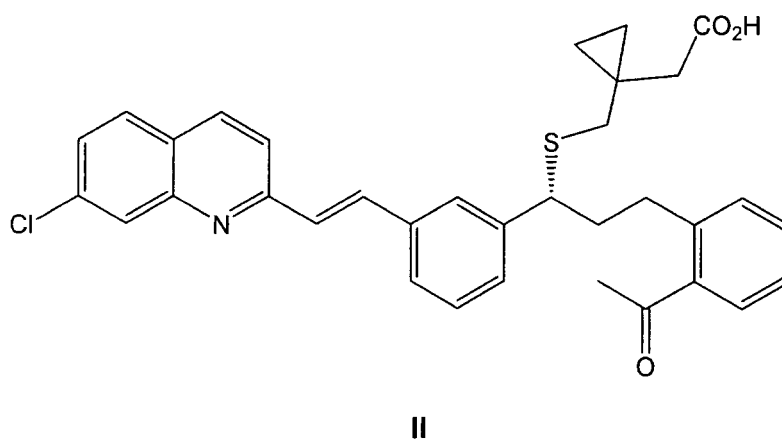
Además, si se desea purificar la sal de fórmula IIa ésta puede llevarse a cabo en el mismo disolvente en el que se ha realizado la cristalización.

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



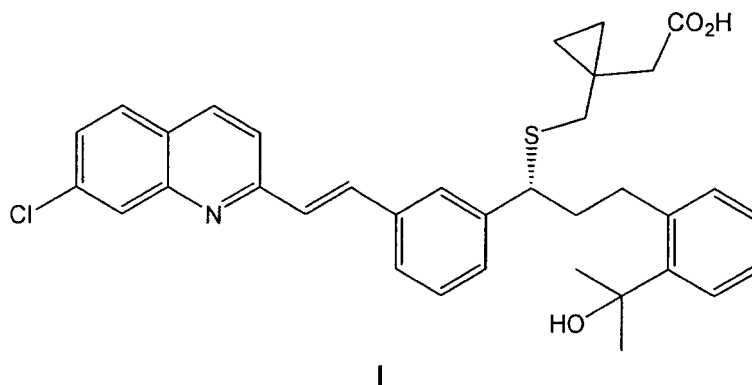
o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo un hidrato.

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

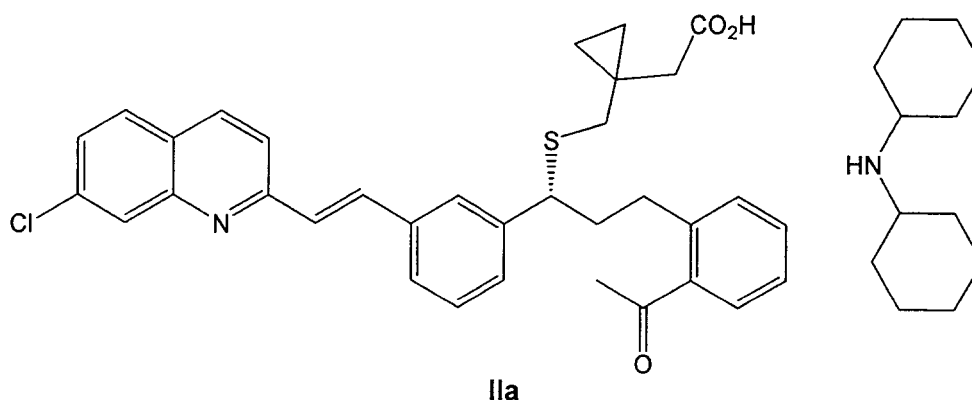


con diclohexilamina en presencia de un disolvente polar.

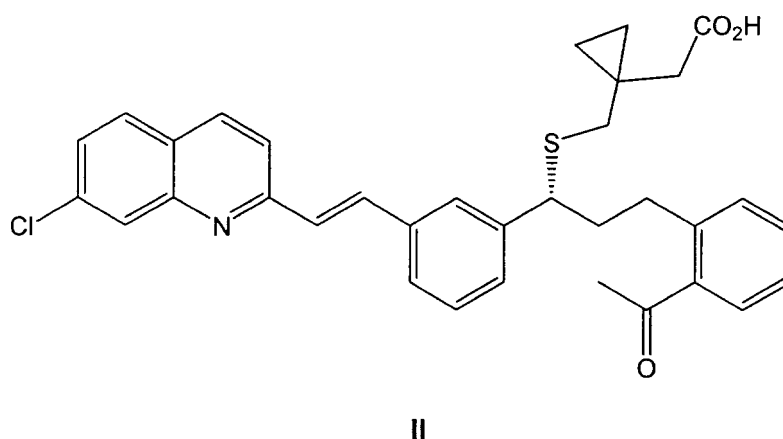
Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I,



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



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

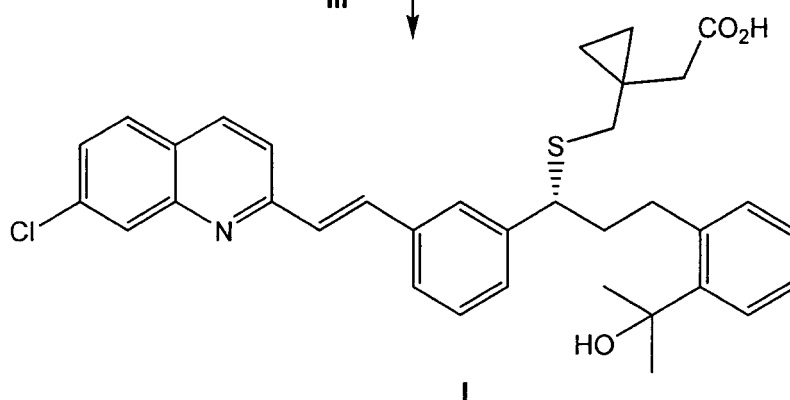
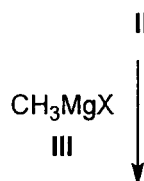
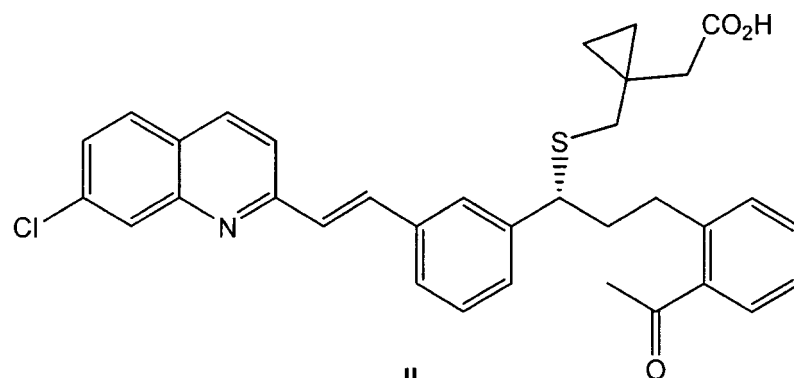


seguido de reacción con un compuesto de fórmula III CH_3MgX , donde X representa halógeno, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, en el seno de un disolvente adecuado; y posterior tratamiento acuoso en medio ácido para dar el compuesto de fórmula I; y, opcionalmente, el compuesto de fórmula 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 el seno de un disolvente adecuado.

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. Estos 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.

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.

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:



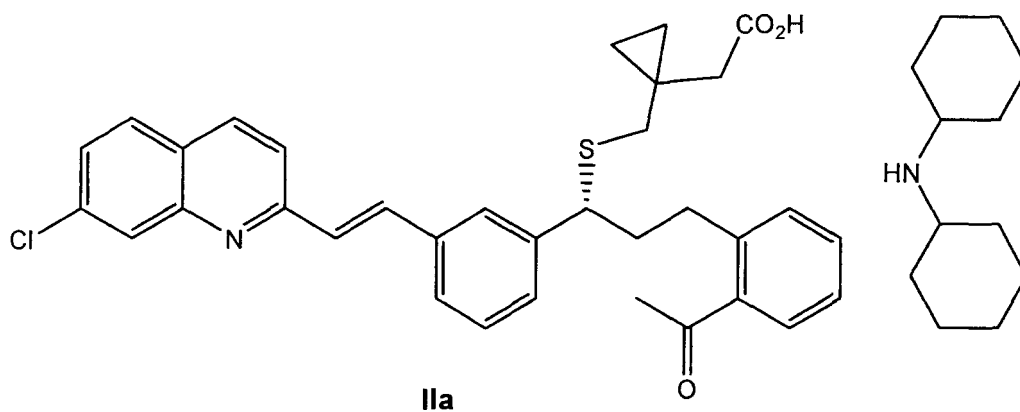
I

Esta reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, en el seno de 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, AlCl₃, FeCl₃, ZnCl₂ y CeCl₃.

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 CeCl₃.

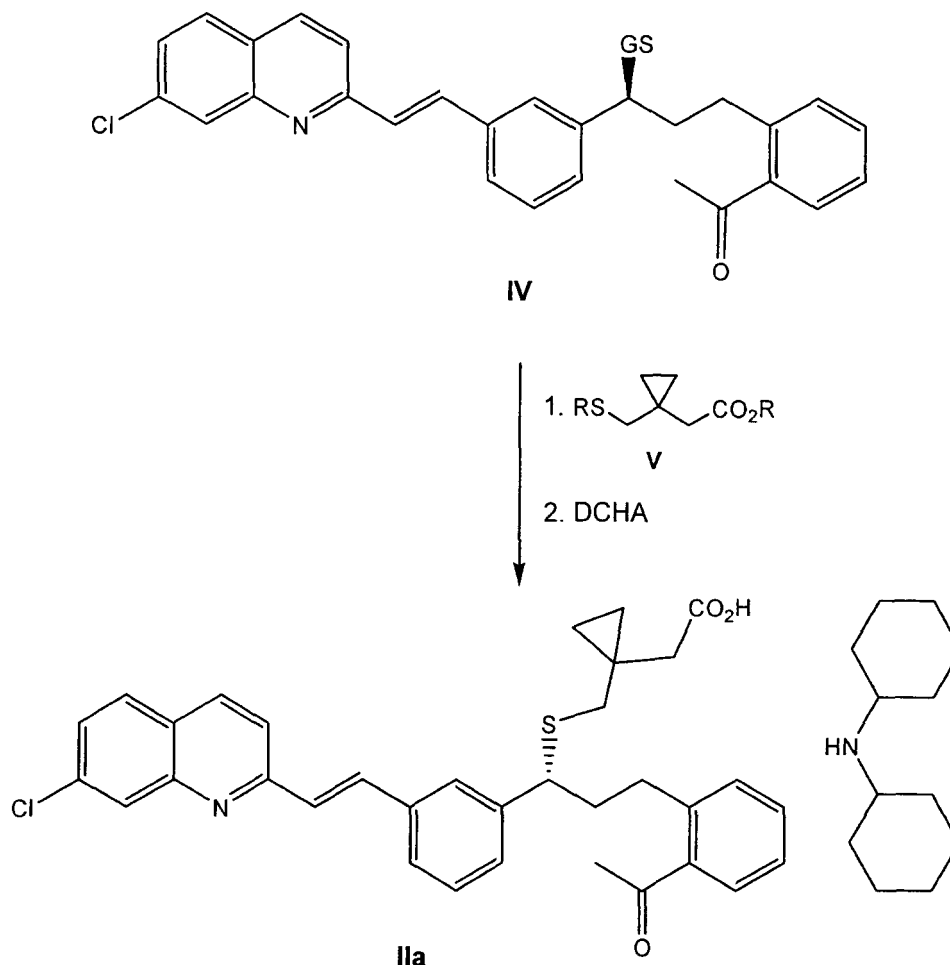
El compuesto de fórmula II se obtiene por tratamiento acuoso de la sal de fórmula IIa en medio ácido, preferiblemente en ácido acético, en el seno de un disolvente adecuado, tal como una mezcla de tolueno y agua, y a una temperatura adecuada, preferiblemente temperatura ambiente.



IIa

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 diclohexilamina (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 metanosulfonyloxi. En otra realización preferida R representa Na.

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

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-*tert*-butiléter; e hidrocarburos aromáticos polares.

El término hidrocarburo aromático se refiere 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.

En una realización preferida, el disolvente polar se selecciona entre el grupo formado por 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 (C_1-C_4) alquilo.

El término (C_1-C_4) alquilo significa un radical de 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 *tert*-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.

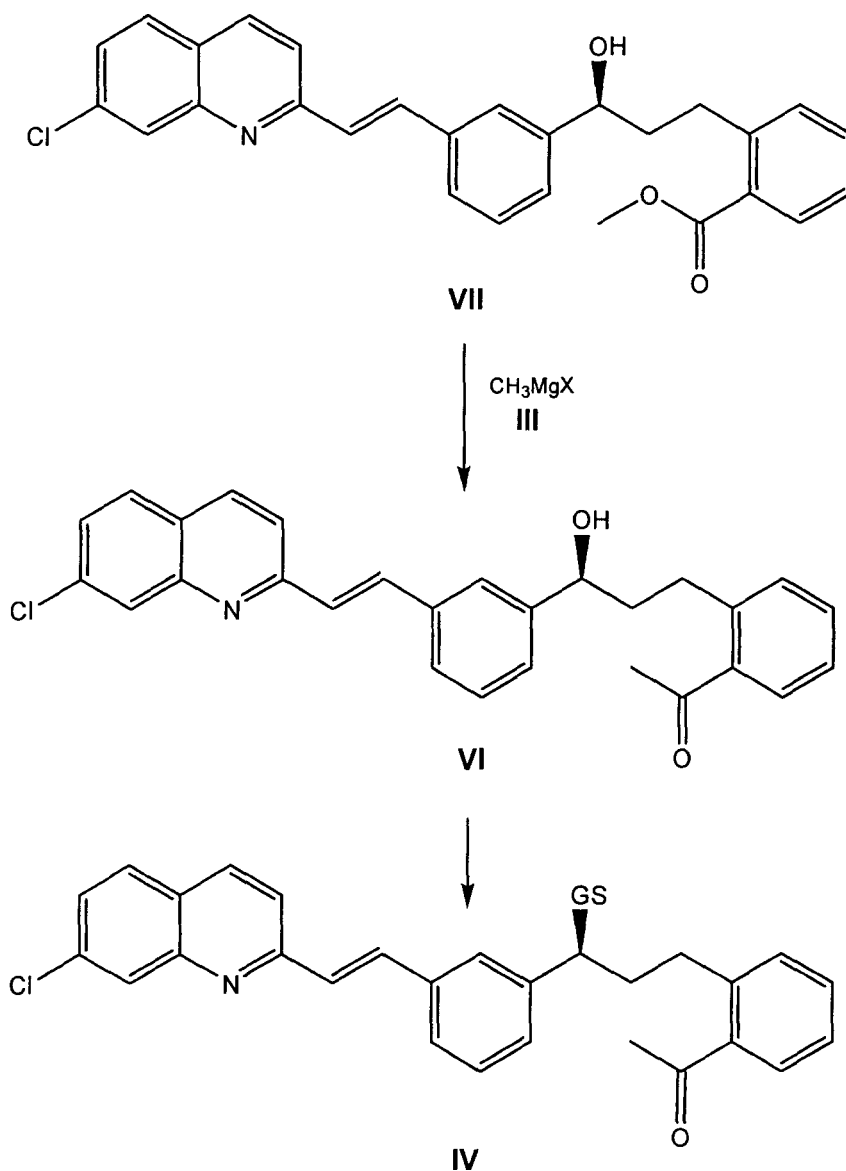
En una realización aún más preferida el disolvente es acetona, acetato de isopropilo o tolueno. En la realización más preferida el disolvente es acetona.

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 dicitohexilamina del ácido (*R*)-(*E*)-1-(((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-acetilfenil)propil)tio)metil)ciclopropanacético cuyo difractograma de Rayos X es sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1.

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

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 el seno de un disolvente adecuado, tal como una mezcla de tetrahidrofurano y tolueno, y a una temperatura adecuada, preferiblemente enfriando.



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 el seno de un disolvente adecuado tal como tolueno y a una temperatura adecuada, preferiblemente enfriando.

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

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 Ia. Dicha sal se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo en presencia de NaOH, en el seno de 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.

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.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el difractograma de Rayos X de la 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)ciclopropanacético.

Ejemplos

Los espectros de ¹H-RMN y de ¹³C-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 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 390 ml de una solución 1M en tetrahidrofurano de bis(trimetilsilil)amiduro de litio se adicionaron lentamente 65 ml de una solución 3M en tetrahidrofurano de cloruro de metilmagnesio, manteniendo la temperatura a 0°C y bajo atmósfera de N₂. La disolución obtenida se mantiene bajo agitación a la temperatura de 0-5°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 manteniendo la temperatura por encima de los 110°C. Se concentró la solución hasta un volumen de aproximadamente 130 ml y la solución reductora inicialmente preparada se adicionó lentamente manteniendo la temperatura entre 0 y -5°C, bajo atmósfera de N₂. Finalizada la adición, se mantuvo la mezcla de reacción durante 15 horas a la temperatura de 0-5°C bajo atmósfera de N₂.

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, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. Se separó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con 2 fracciones de 100 ml de una solución acuosa 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°C. Posteriormente se adicionaron 6 ml de agua obteniéndose una suspensión. Esta suspensión se mantuvo durante 2 horas a la temperatura de 15-20°C y se filtró obteniéndose un sólido que se lavó con metil-*tert*-butiléter. El sólido aislado se secó a la temperatura de 45-50°C para obtener 18.1 g del compuesto del título (99% de riqueza mediante análisis de HPLC, rendimiento 74.0%).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

ES 2 320 077 B1

Ejemplo 2

Sal diciclohexilamina 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°C. Manteniendo esta temperatura, se adicionaron lentamente 7.1 g de cloruro de mesilo y la mezcla de adición se mantuvo agitando durante 1 hora a la temperatura de -5 a -10°C bajo atmósfera de N₂. Posteriormente se adicionaron 200 ml de acetona previamente enfriada y se mantuvo agitando 1 hora más a la temperatura de 0 a -5°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°C.

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

En un matraz protegido de la luz y bajo atmósfera de N₂, 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 mercaptociclopropilacético y 20 ml de dimetilformamida manteniendo la temperatura a 0-5°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 mercaptociclopropilacético de la etapa b) manteniendo la temperatura a 5-10°C. Finalizada la adición se ajustó la temperatura a 20-25°C y se mantuvo durante aproximadamente 15 horas.

Acabado el mantenimiento, se enfrió la mezcla de reacción a 0-5°C y se adicionó 100 ml de una solución acuosa de cloruro sódico. Se eliminó la acetona mediante destilación con vacío y posteriormente se adicionó 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 adicionó 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 adicionó 7.9 g de diciclohexilamina para obtener en 5 minutos un sólido blanco precipitado. La suspensión se calentó a reflujo y se mantuvo 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 riqueza 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 temperatura de 20-25°C, se filtra 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 obtiene 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, Ia)

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

ES 2 320 077 B1

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.

- 5 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 adicionó 17.5 ml de una solución 3M de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano manteniendo la anterior temperatura y atmósfera de N₂. Se mantuvo la mezcla resultante agitando durante 1 hora. Transcurrido el mantenimiento se adicionó lentamente la solución preparada anteriormente en tetrahidrofurano manteniendo la temperatura inferior a 10°C. La mezcla de
10 reacción se dejó evolucionar a la temperatura de 10-15°C durante 30 minutos.

Se adicionó 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 de ácido acético mientras se mantuvo la temperatura inferior a 20°C.

- 15 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.

- 20 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.

- 25 Se adicionó 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 de 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 30% y 100 ml de una solución acuosa 20% de cloruro sódico. Se separó la fase acuosa y la fase orgánica se trató
30 sucesivamente con dos fracciones de 100 y 50 ml de agua. Sobre las fases acuosas reunidas se adicionó 100 ml de tolueno y 30 g de cloruro sódico, manteniéndose la mezcla bajo agitación hasta la disolución total de éste último. 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.

- 35 Después de filtrar la mezcla, se concentró la solución resultante y sobre el residuo obtenido se adicionó 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
40 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% mediante análisis de HPLC, rendimiento 81.0%). El compuesto del título se obtiene con un exceso enantiomérico superior al 99.8%.

45 Ejemplo 4

Comparación de los procedimientos de cristalización de la sal de diciclohexilamina

- En la tabla 1 se comparan los procedimientos de cristalización de la sal de diciclohexilamina de Montelukast y del
50 intermedio éster metílico (descritos en el estado de la técnica) y del compuesto de la invención IIa.

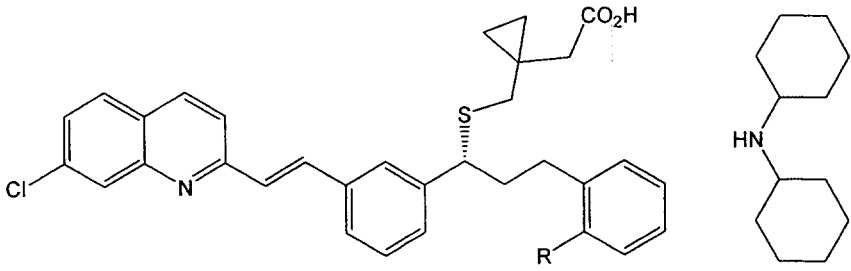
En la tabla se indica el compuesto de partida a partir del cual se forma la sal de diciclohexilamina, y las condiciones de cristalización: disolvente utilizado, tiempo empleado y si hay necesidad de sembrado. En todos los casos la
55 temperatura es de 20-25°C.

55

60

65

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

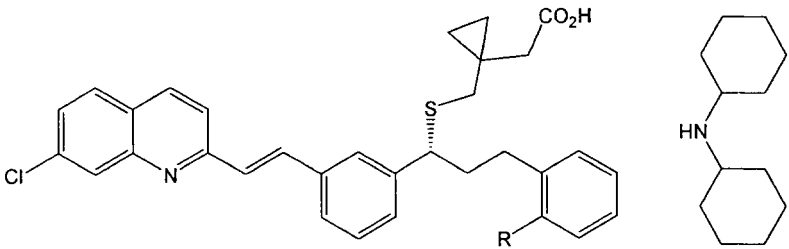
Se observa que la sal de dicitlohexilamina del compuesto de la invención IIa se obtiene mucho más rápidamente para una misma temperatura y sin necesidad de añadir disolventes apolares, a diferencia de los compuesto del estado de la técnica, en los que incluso se necesita añadir cantidades elevadas de disolventes apolares para que se produzca la cristalización.

Ejemplo 5

Solubilidad de sales de dicitlohexilamina

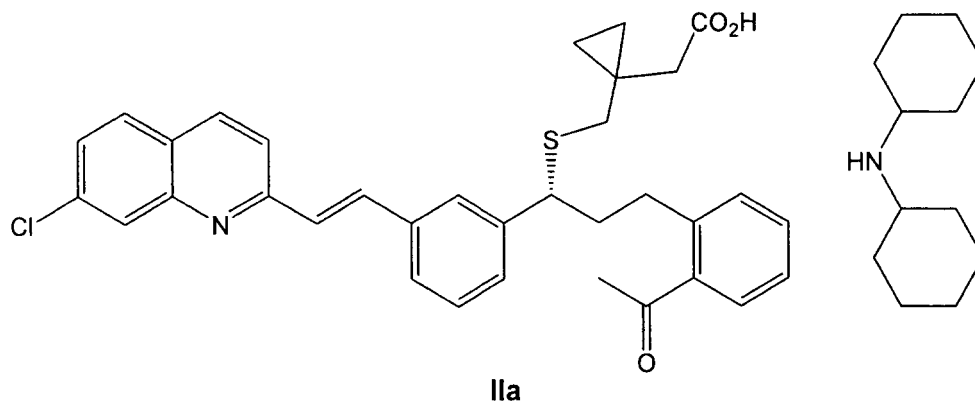
En la tabla 2 se muestran las solubilidades comparativas de las sales de dicitlohexilamina de Montelukast, del intermedio éster metílico y del compuesto de la invención IIa. En particular, se indican las cantidades de disolvente necesarias para disolver cada uno de los compuestos a reflujo. Las cantidades 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 ha ensayado la solubilidad de una misma cantidad de cada uno de los compuestos y las purezas de los mismos eran sustancialmente iguales. Los resultados obtenidos muestran la diferencia de solubilidad del compuesto de la invención IIa 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 (IIa)	100 volúmenes acetona
	45 volúmenes acetato de isopropilo

REIVINDICACIONES

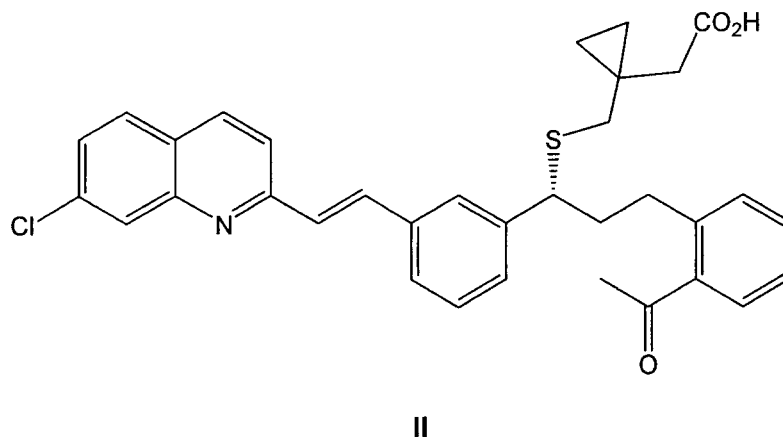
1. Compuesto de fórmula IIa,



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

2. 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 sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1.

3. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula IIa tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II

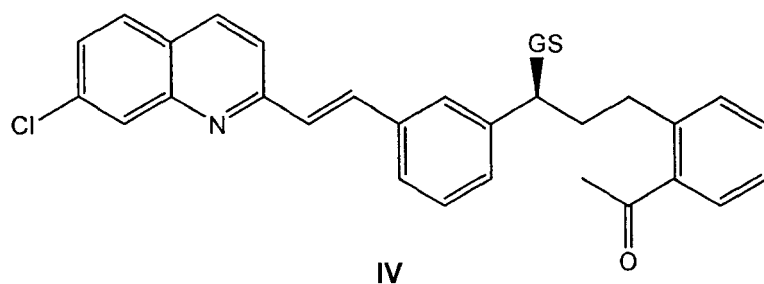


con dicitclohexilamina en presencia de un disolvente polar.

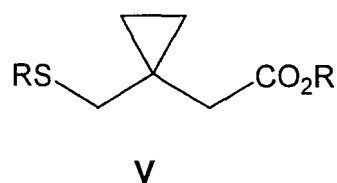
4. Procedimiento de preparación según la reivindicación 3, donde el disolvente polar se selecciona entre el grupo formado por una cetona de fórmula $RCOR_1$, un éster de fórmula RCO_2R_1 donde R y R_1 pueden ser iguales o diferentes y representan (C_1-C_4) alquilo, y un hidrocarburo aromático que es un benceno mono o disustituído, donde el sustituyente se selecciona entre halógeno o metilo.

5. Procedimiento de preparación según la reivindicación 4, donde el disolvente polar es acetona.

6. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 3-5 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

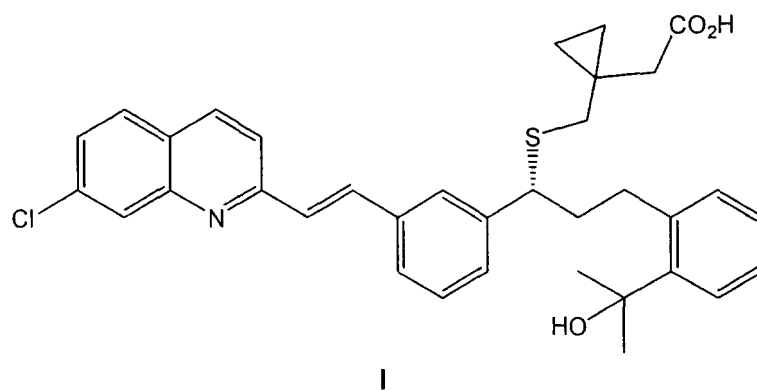


donde R representa un metal alcalino, en el seno de un disolvente adecuado, seguido de tratamiento acuoso en medio ácido, para obtener el compuesto de fórmula II.

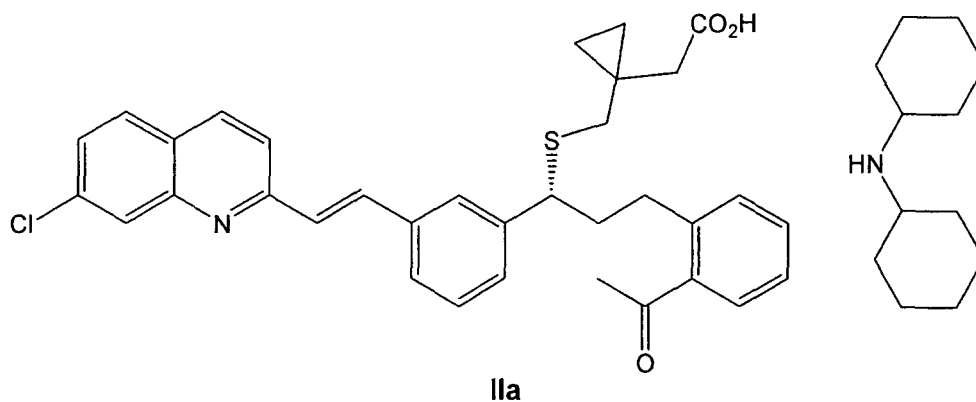
7. Procedimiento de preparación según la reivindicación 6 donde GS representa metanosulfoniloxilo.

8. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 6-7 donde R representa Na.

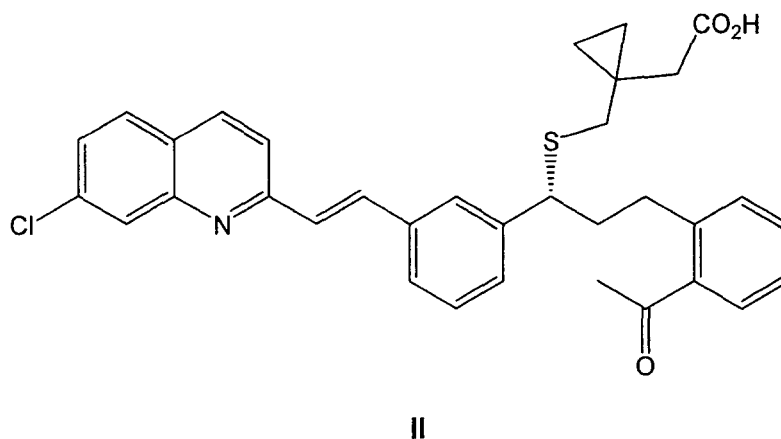
9. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I,



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



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



seguido de reacción con un compuesto de fórmula III CH_3MgX , donde X representa halógeno, en el seno de 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;

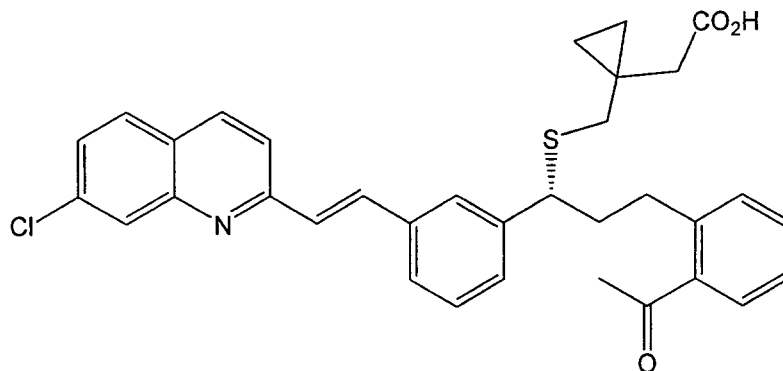
y, opcionalmente, el compuesto de fórmula I se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por tratamiento con la correspondiente base, o una sal del compuesto de fórmula I se convierte en otra sal del compuesto de fórmula I por intercambio de iones,

o el compuesto de fórmula I se convierte en un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo un hidrato, por cristalización/precipitación en el seno de un disolvente adecuado.

10. Procedimiento de preparación según la reivindicación 9, donde X representa Cl en presencia de un ácido de Lewis.

11. Procedimiento de preparación según la reivindicación 10, donde el ácido de Lewis es CeCl_3 .

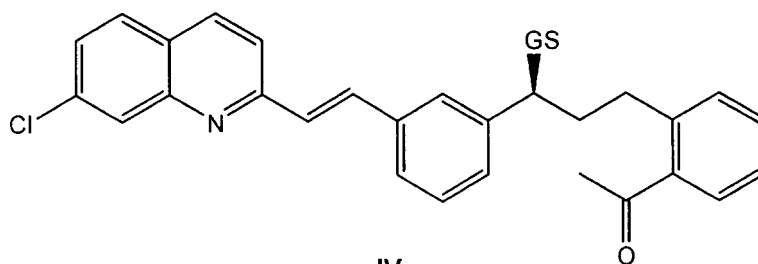
12. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 9-11 donde previamente se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



II

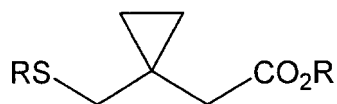
con diclohexilamina en presencia de un disolvente polar para obtener un compuesto de fórmula IIa.

13. Procedimiento de preparación según la reivindicación 12, donde previamente se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV



IV

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 el seno de un disolvente adecuado, seguido de tratamiento acuoso en medio ácido, para obtener el compuesto de fórmula II.

ES 2 320 077 B1

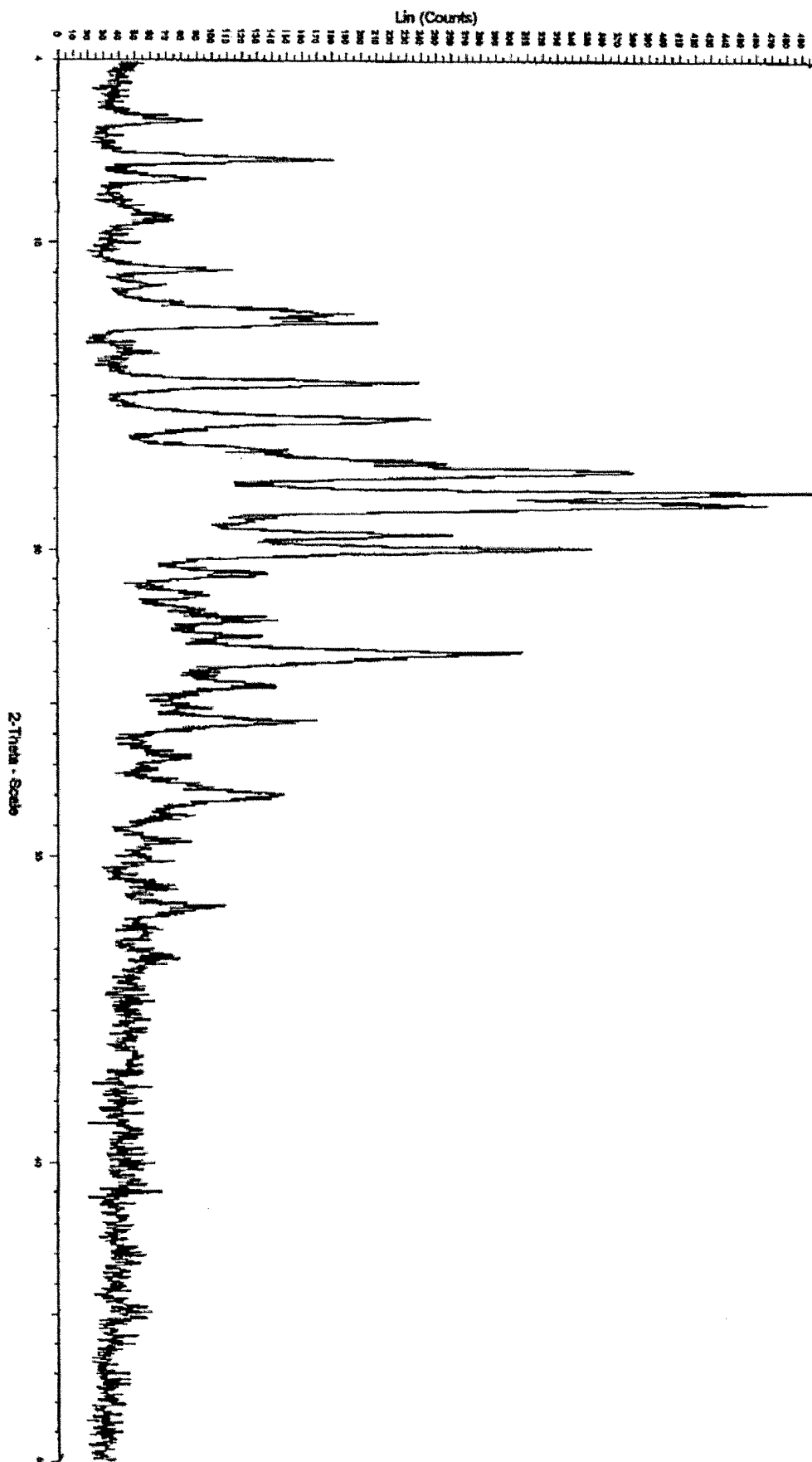


FIGURA 1



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 320 077

⑫ Nº de solicitud: 200702220

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 31.07.2007

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: C07D 215/18 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
E	WO 2008032099 A2 (CIPLA) 20.03.2008, reivindicaciones 46,34,38; ejemplos 13,14.	1,3-13
A	EP 500360 A1 (MERCK FROSST CANADA) 26.08.1992, reivindicaciones.	1-13
A	WO 2007057225 A2 (SYNTHON) 24.05.2007, compuesto 14; reivindicaciones 11-14,20.	1-13

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

29.04.2009

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,WPI,CAS,REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.04.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	2	SÍ
	Reivindicaciones	1,3-13	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	2	SÍ
	Reivindicaciones	1,3-13	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2008/032099 A2	20.03.2008
D02	EP 500360 A1	26.08.1992

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a la sal de dicitlohexilamina de ceto-montelukast y su procedimiento de obtención y a un procedimiento de obtención de montelukast que comprende la reacción de la sal anterior en forma de ácido libre con un haluro de metilMg.

El documento D1 divulga la preparación de montelukast e intermedios de montelukast, en la reivindicación 46 se divulga el producto ceto-montelukast y sus sales, en el ejemplo 13a) se describe la preparación de la sal de dicitlohexilamina de ceto-montelukast. En la reivindicación 38 se divulga la obtención de montelukast por reacción de ceto-montelukast con un haluro de metilMg. Es decir, excepto la reivindicación 2, que se refiere a una forma cristalina caracterizada por su difractograma de rayos X, D1 describe el mismo procedimiento que la solicitud. El documento D2 refleja el estado de la técnica y por tanto no afecta a la novedad y actividad inventiva de la invención descrita en la solicitud.

El documento D1 designa ES a través de patente EP, tiene fecha de publicación 20-03-2008, fecha de solicitud internacional 14-09-2007 y fecha de prioridad 15-09-2006. El documento D1 pertenece a la categoría E (documento anterior pero publicado después de la fecha de solicitud) y la prioridad del documento D1 ha de ser validada en la fase de tramitación regional de la solicitud PCT WO 2008/032099 A2, por lo que, pendiente de este trámite y con excepción de la reivindicación 2, D1 anticipa el mismo procedimiento descrito en la solicitud, por lo que carecería de novedad y actividad inventiva según los Art. 29.6 y 29.7 del Reglamento de la Ley 11/1986 de Patentes.