



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 762**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05739023 .9**

96 Fecha de presentación : **21.04.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1646612**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.04.2006**

54 Título: **Procedimientos para preparar montelukast sódico.**

30 Prioridad: **21.04.2004 US 564504 P**
22.06.2004 US 582237 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2009

73 Titular/es: **Teva Pharmaceutical Industries Ltd.**
5 Basel Street, P.O. Box 3190
Petah Tiqva 49131, IL

72 Inventor/es: **Shapiro, Evgeny;**
Yahalomi, Ronit;
Niddam-Hildesheim, Valerie;
Sterimbaum, Greta y
Chen, Kobi

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 327 762 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

Procedimientos para preparar montelukast sódico.

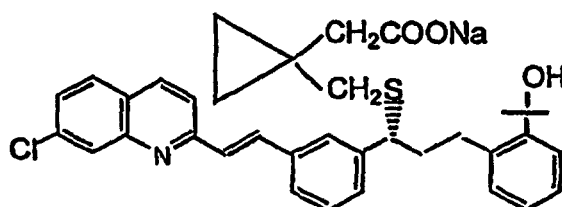
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a procedimientos para preparar montelukast sódico.

10 **Antecedentes de la invención**

El montelukast es un antagonista selectivo oralmente activo de receptor leucotrieno que inhibe el receptor CysLT₁ de los cisteinil-leucotrienos. Los leucotrienos se asocian a la inflamación y la constricción de los músculos de las vías respiratorias y a la acumulación de líquido en los pulmones. El montelukast sódico es un agente terapéutico útil para tratar enfermedades respiratorias, tales como el asma y la rinitis alérgica.

15 El nombre químico del montelukast sódico es: ácido [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacético, sal monosódica. La sal montelukast sódica se encuentra representada por la fórmula:



20 El montelukast sódico en su forma comercial se presenta como polvos blancos a blanquecinos ópticamente activos e higroscópicos. El montelukast sódico es libremente soluble en metanol, etanol y agua y prácticamente insoluble en acetonitrilo.

25 La patente US nº 5.565.473 da a conocer un procedimiento de síntesis para el montelukast sódico, en el que el compuesto se obtiene en forma de un aceite que después se disuelve en agua y se liofiliza. El procedimiento de preparación de la patente US nº 5.565.473 se encuentra publicado en M. Labelle *et al.*, Bioorg. Med. Lett. 5 (3):283-288, (1995). El procedimiento de síntesis puede modificarse para permitir la preparación de compuestos de tipo montelukast (O'King *et al.*, J. Org. Chem. 58:3731-3735, (1993)).

30 La patente US nº 5.614.632 reivindica un procedimiento de síntesis en el que se obtiene montelukast mediante sustitución nucleofílica de un grupo mesitilato quirral con el dianión dilitio del ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético con inversión simultánea de la configuración. Resulta altamente deseable conservar la quiralidad del producto, es decir, evitar la racemización. En la patente US nº 5.614.632 la formación del dianión dilitio se realiza con butil-litio. La patente US nº 5.523.477 reivindica un procedimiento mejorado para la preparación de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético.

35 Debido a que el butil-litio es un reactivo peligroso y caro, existe la necesidad de otros procedimientos para preparar montelukast que utilicen otros reactivos, conservando la quiralidad del producto.

40 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 ilustra un procedimiento para preparar montelukast según la presente invención.

45 **Sumario de la invención**

En una forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de montelukast, que comprende las etapas siguientes:

- 50 a) activar el 2-(2-(3(S)-3(7-(cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-(α -hidroxi)propil)fenil-2-propanol con un grupo bencilsulfonilo o mesilo,
- b) hacer reaccionar el producto de la etapa a con alquiléster de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético y en presencia de un cosolvente y una base, y
- 55 c) hidrolizar el producto de la etapa b para obtener una sal farmacéuticamente aceptable de montelukast.

ES 2 327 762 T3

En una forma de realización preferida, se elimina el cosolvente antes de la etapa c. Preferentemente el cosolvente se elimina mediante evaporación o extracción.

5 En una forma de realización el cosolvente es un solvente polar aprótico. Preferentemente el cosolvente es dimetilformamida, dimetilacetamida o N-metilpirrolidona. Más preferentemente el cosolvente es dimetilformamida.

10 En otra forma de realización el solvente es débilmente polar o no polar. Preferentemente el solvente se selecciona de entre el grupo constituido por tolueno, tetrahidrofurano (THF) y carbonato de dimetilo. Más preferentemente el solvente es el tetrahidrofurano.

10 En otra forma de realización la base es una base fuerte. Más preferentemente la base se selecciona de entre el grupo constituido por LiOH, NaOH, NaH, NaOCH₃, BuLi, LiOCH₃, LiNPr₂, KOtBu y bases de amonio cuaternario. En una forma de realización la base es NaOH.

15 En una forma de realización preferida, después de la etapa c se añade un ácido, obteniendo ácido montelukast. Preferentemente, el ácido es un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Más preferentemente el ácido se selecciona de entre el grupo constituido por ácido tartárico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido hidrocórico y ácido fórmico. En una forma de realización el ácido es el ácido tartárico.

20 En otra forma de realización, el procedimiento comprende además convertir el ácido montelukast en montelukast sódico mediante la formación de una suspensión en un líquido en presencia de una base sódica. Preferentemente el líquido se selecciona de entre el grupo constituido por MeOH, EtOH, BuOH, acetona, MIBK, acetato de isobutilo, heptano, éter isopropílico, tolueno, ACN, carbonato de dimetilo (DMC) y mezclas de los mismos. Más preferentemente el líquido es DMC. Preferentemente la base sódica es NaOH, metóxido sódico o terc-butóxido sódico.

25 En otra forma de realización el procedimiento comprende además cristalizar el ácido montelukast a partir de un solvente de cristalización. Preferentemente el solvente de cristalización se selecciona de entre el grupo constituido por MeOAc, EtOAc, BuOAc, ACN, ACN:acetona, EtOH, EtOH:ACN, 2-BuOH, t-BuOH, alcohol amílico, carbonato de dietilo (DEC), MEK, MIBK, acetona, éter dibutílico, MTBE y tolueno.

30 En una forma de realización, el procedimiento comprende las etapas a y b para obtener un éster de montelukast.

Descripción detallada de la invención

35 En una forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de montelukast. El procedimiento comprende las etapas siguientes: a) activar el 2-(2-(3(S)-(3-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-((α -hidroxi)propil)fenil)-2-propanol con un grupo bencilsulfonilo o mesilo, b) hacer reaccionar el producto de la etapa con alquiléster de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético en un solvente y en presencia de un cosolvente y una base, y c) hidrolizar el producto de la etapa b para obtener una sal farmacéuticamente aceptable de montelukast. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida de montelukast es montelukast sódico. Este procedimiento permite utilizar una diversidad de bases y conserva la quiralidad del producto.

45 La etapa a, la reacción de sulfonación, preferentemente se lleva a cabo utilizando, por ejemplo, mesilato o bencil-sulfonato. Cualquiera de estos reactivos preferidos conserva la quiralidad del producto.

50 La etapa b, la reacción de tiolación, se lleva a cabo en un solvente. El solvente puede ser igual o diferente al solvente utilizado para la reacción de sulfonación de la etapa a. En una forma de realización preferida, el solvente para la reacción de tiolación es un solvente débilmente polar o un solvente no polar. Entre los solventes que pueden utilizarse para las reacciones tanto de sulfonación como de tiolación se incluyen, aunque sin limitación, tolueno (índice de polaridad: 2,4), tetrahidrofurano (THF) (índice de polaridad: 4,0) y carbonato de dimetilo (DMC). El THF es el solvente más preferido para la reacción de tiolación.

55 La reacción de tiolación se lleva a cabo en presencia de un cosolvente. El cosolvente preferentemente es un solvente polar aprótico, tal como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida y N-metilpirrolidona, más preferentemente DMF. En presencia de un cosolvente, los materiales de partida mencionados anteriormente pueden convertirse prácticamente en su totalidad en un éster de montelukast. Además, el procedimiento inmediato conserva la quiralidad del producto en un grado mejorado.

60 En una forma de realización, el cosolvente se elimina antes de la etapa c. El cosolvente puede eliminarse por cualquier medio conocido por el experto en la materia, por ejemplo mediante evaporación o extracción.

65 Llevando a cabo la reacción de tiolación con el éster del ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético, puede utilizarse una base para preparar el alquiléster de montelukast y posteriormente, montelukast mismo. Resultan preferidas las bases más fuertes, incluyendo, aunque de manera no limitativa, LiOH, NaOH, NaH, NaOCH₃, BuLi, LiOCH₃, LiNPr₂, KOtBu y NBu₄OH, aunque también pueden utilizarse bases más débiles, incluyendo, aunque de manera no limitativa, Cs₂CO₃. Preferentemente la base es un reactivo que es relativamente económico y/o relativamente menos peligroso. NaOH es el más preferido debido a su precio reducido y selectividad.

ES 2 327 762 T3

La reacción de tiolación se lleva a cabo en presencia de un exceso molar de base. Preferentemente la cantidad de base es de entre aproximadamente 1,2 y aproximadamente 7,5 moles por mol de sustrato (mesilato), más preferentemente de entre aproximadamente 2,4 y aproximadamente 2,6 moles por mol de sustrato.

5 La temperatura de reacción es preferentemente de entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 30°C, y más preferentemente de aproximadamente 5°C. Al final de la reacción la temperatura se incrementa hasta aproximadamente la temperatura ambiente.

En una forma de realización el procedimiento comprende las etapas a y b para obtener un éster de montelukast.

10

La hidrólisis del alquiléster de montelukast a ácido montelukast y la posterior formación de sal montelukast sódica puede llevarse a cabo mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la materia. Ver, por ejemplo, la patente US nº 5.614.632. En una forma de realización, el ácido montelukast se convierte en montelukast sódico mediante formación de una suspensión en un líquido y en presencia de una base sódica. El líquido preferentemente es MeOH, EtOH, BuOH, acetona, MIBK, acetato de isobutilo, heptano, éter isopropílico, tolueno, ACN, carbonato de dimetilo (DMC) o mezclas de los mismos, y más preferentemente es DMC. La base sódica preferentemente es NaOH, metóxido sódico o terc-butóxido sódico (t-BuONa).

15

Los procedimientos de la presente invención pueden comprender preparar ácido montelukast. La preparación de ácido montelukast puede comprender añadir un ácido tras la etapa de hidrolización. El ácido puede ser un ácido orgánico o inorgánico. El ácido preferentemente es ácido acético, ácido sulfúrico, ácido hidrocórico o ácido fórmico. Más preferentemente el ácido es ácido tartárico.

20

El procedimiento puede comprender además cristalizar el ácido montelukast a partir de un solvente de cristalización. El solvente de cristalización puede ser, por ejemplo, MeOAc, EtOAc, BuOAc, ACN, ACN:acetona, EtOH, ETOH:ACN, 2-BuOH, t-BuOH, alcohol amílico, carbonato de dietilo (DEC), MEK, MIBK, acetona, éter dibutílico, MTBE o tolueno.

25

La preparación de montelukast sódico a partir de ácido montelukast puede llevarse a cabo mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la materia. En una forma de realización, esta preparación se lleva a cabo utilizando carbonato de dimetilo (DMC) y uno de entre NaOH, metóxido sódico o terc-butóxido sódico (t-BuONa).

30

El montelukast preparado en una forma de realización de la presente invención puede utilizarse para formulaciones farmacéuticas y para la utilización en el tratamiento de enfermedades respiratorias. Una formulación farmacéutica puede prepararse combinando montelukast preparado en una forma de realización de la presente invención con uno o más excipientes farmacéuticos.

35

Tras describir la invención, ésta se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos no limitativos siguientes.

40 Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de metiléster de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético

45

A un matraz de 3 litros se añadió una solución de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético (330,7 g) en metanol (1.500 ml). Se añadió ácido sulfúrico al 96% (36 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a una temperatura de entre 19°C y 22°C. La mezcla de reacción se concentró a 1/4 de su volumen a 50°C bajo presión reducida, y el residuo se dividió entre agua (1.000 ml) y acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ al 10% y NaCl al 5% (200 ml) y se secó durante la noche sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtró y se evaporó a 50°C bajo presión reducida, proporcionando 315,7 g del metiléster de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético crudo, en forma de un líquido coloreado de olor fuerte y desagradable.

50

Una parte del producto (84,48 g) se destiló bajo presión reducida, proporcionando 66 g del producto con una pureza de 95%. Punto de ebullición (P.E.): 75°C a 76°C/5 mbares.

55

Ejemplo 2

Preparación de etiléster de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético

60

A un matraz de 3 litros se le añadió una solución de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético (204,5 g) en etanol (1.000 ml). Se añadió ácido sulfúrico al 96% (22,73 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a una temperatura de entre 19°C y 22°C. La mezcla de reacción se concentró a 1/4 de su volumen a 50°C bajo presión reducida, y el residuo se dividió entre agua (1.000 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ al 10% (400 ml) y se secó durante 2 horas sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtró y se evaporó a 50°C bajo presión reducida, proporcionando 197,9 g del etiléster de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético crudo, en forma de un líquido de color ligeramente coloreado de olor fuerte y desagradable.

65

ES 2 327 762 T3

Una parte del producto (71,6 g) se destiló bajo presión reducida, proporcionando 49,5 g del producto con una pureza de 90%. P.E.: 57°C a 58°C/0,7 mbares.

Ejemplo 3

5

Preparación de metiléster de ácido [R-(E)]-1-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacético utilizando una solución de hidróxido sódico al 47%

10 A un matraz de 0,1 litros, se le añadió una solución de metiléster de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético (2,92 g) en DMF (25 ml). Se añadió una solución de NaOH al 47% (1,56 g) bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadieron 22 ml de una solución fría con un contenido aproximadamente de 25% de 2-(2-(3(S)-(3-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-((α -fenil-metanosulfonilo)propil)fenil)-2-propanol disuelto en THF durante 4 minutos, proporcionando una solución viscosa. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a aproximadamente 20°C y se dividió en una solución de NaCl al 5% (100 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se separó el extracto orgánico, se lavó con agua (2 x 50 ml) y solución hipersalina, se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó bajo presión reducida a 50°C, proporcionando 8,78 g del producto de reacción, que contenía 77% de metiléster de ácido [R-(E)]-1-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacético. Rendimiento: 84%.

20 De la misma manera, se llevaron a cabo reacciones utilizando los cosolventes siguientes: acetonitrilo, N-metil-pirrolidona y N,N-dimetilacetamida. Se resumen los resultados en la Tabla 1.

TABLA 1

25

<u>Ejemplo</u>	<u>Solvente</u>	<u>Rendimiento, %</u>
Ejemplo 4	Dimetilacetamida	81
Ejemplo 5	N-metil-pirrolidona	37

30

35

Ejemplo 6

Preparación de 2-(2-(3(S)-(3-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-metanosulfoniloxipropil)fenil)-2-propanol

40 A una solución de 2-(2-(3(S)-(3-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-hidroxi)propil)fenil)-2-propanol (10,04 g) en THF anhidro (40 ml), enfriada hasta -10°C \pm 3°C, se le añadió gradualmente diisopropiletilamina (5,2 ml), manteniendo la temperatura a -5°C \pm 2°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,79 g) en partes durante 3 minutos, manteniendo la temperatura a -5°C \pm 3°C bajo una atmósfera inerte (la reacción es fuertemente exotérmica). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a -5°C \pm 2°C y se filtró bajo una atmósfera inerte. La torta se lavó con THF frío (8 ml) y el filtrado agrupado frío se utilizó inmediatamente en la etapa de tiolación.

45

Ejemplo 7

Preparación de 2-(2-(3(S)-(3-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-((α -fenilmetanosulfonilo)propil)fenil)-2-propanol

50

A una solución de 2-(2-(3(S)-(3-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-hidroxi)propil)fenil)-2-propanol (9,99 g) en THF anhidro (30 ml) enfriado a -10°C \pm 3°C se le añadió diisopropiletilamina (5,9 ml) gradualmente, manteniendo la temperatura a -7°C \pm 2°C. Se añadió una solución de cloruro de α -toluenosulfonilo (4,87 g) en THF (15 ml) en partes durante 13 minutos, manteniendo la temperatura a -5°C \pm 3°C bajo una atmósfera inerte (la reacción es fuertemente exotérmica). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -8°C \pm 2°C y se filtró bajo una atmósfera inerte. La torta se lavó con THF frío (8 ml) y el filtrado agrupado frío se utilizó inmediatamente en la etapa de tiolación.

55

Ejemplo 8

60 *Preparación de sal sódica de ácido [R-(E)]-1-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacético*

El metiléster de ácido [R-(E)]-1-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacético del Ejemplo 3 (aproximadamente 8,7 g) se diluyó con metanol (23 ml). Se añadió una solución de NaOH al 10% (7,7 g) y la solución turbia se clarificó con THF (1 ml). La solución transparente se agitó durante 50 horas a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo aceitoso se dividió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (60 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl al 5% (20 ml) para eliminar el exceso de NaOH y se diluyó con

65

ES 2 327 762 T3

heptano (30 ml), permitiendo separar un líquido pesado. La fase inferior se separó, se despojó con etanol y se evaporó hasta la sequedad a 50°C, proporcionando 3,19 g del producto crudo, montelukast sódico, pureza: 91%. Rendimiento: 50%.

5 Ejemplo 9

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

10 A una solución de metiléster de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético (4,43 g) en DMF (17 ml) enfriada a -12°C, se le añadió una solución de NaOH al 47% (2,01 g) bajo una atmósfera inerte, en la oscuridad. La mezcla se agitó durante 10 minutos a -10°C y se añadió una solución fría de 2-(2-(3(S)-(3-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-
15 metanosulfoniloxipropil)fenil-2-propanol (aproximadamente a -20°C, 38 ml) durante 2 minutos, proporcionando una solución viscosa. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a -10°C y se evaporó a una temperatura de entre 42°C y 45°C para eliminar la mayoría de los volátiles. El residuo se dividió entre NaCl al 5% (50 ml) y THF (25 ml). Se separó la fase acuosa, se extrajo con THF (20 ml) y se descartó. El extracto orgánico se agrupó con la fase orgánica, se lavó con NaCl al 5% (25 ml) y se mezcló con una solución de NaOH al 10% (41,79 g). La mezcla se agitó durante la noche a 50°C, bajo agitación, en la oscuridad. Se separó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con NaCl al 5% (50 ml) para eliminar el exceso de NaOH y se acidificó con una solución de ácido tartárico 0,5 M en THF acuoso al
20 50% para ajustar el pH a un valor entre 4 y 5. La fase acuosa inferior se separó y se descartó. La solución orgánica se evaporó hasta la sequedad, proporcionando 10,2 g del producto crudo en forma de un sólido ligeramente coloreado. Pureza: 81%. Rendimiento: 74%.

Ejemplo 10

25 *Preparación de metiléster de ácido [R-(E)]-1-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacético utilizando NaH*

30 Se introdujo hidruro sódico (0,79 g) en el matraz de reacción, se enjuagó con THF anhidro (20 ml) y se suspendió en THF (10 ml). Se añadió la totalidad de una solución de metiléster de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético (2,93 g) en THF (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente hasta que cesó el desprendimiento de gases. Se añadió N,N-dimetilformamida (25 ml), seguido de la solución fría de 2-(2-(3(S)-(3-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)-fenil)-3-
35 metanosulfoniloxipropil)fenil-2-propanol (aproximadamente -5°C, 20 ml), aproximadamente al 25% en solución de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y NaCl al 5% (100 ml). La capa orgánica superior se separó, se lavó con agua (2 x 25 ml) y solución hipersalina, se secó con sulfato sódico anhidro durante 3 horas, y se evaporó bajo presión reducida a 50°C, proporcionando 8,44 g de producto de reacción, que contenía 66% de la molécula deseada. Rendimiento: 69%.

40 De la misma manera, se llevaron a cabo reacciones con las otras bases. Se resumen los resultados en la Tabla 2.

TABLA 2

<u>Ejemplo</u>	<u>Base</u>	<u>Rendimiento, %</u>
Ejemplo 11	Diisopropil NLi	46
Ejemplo 12	Metóxido sódico	76
Ejemplo 13	K ₂ CO ₃	55
Ejemplo 14	Hidróxido de tetrabutylamonio	61

Ejemplo 15

60 *Preparación de ácido [R-(E)]-1-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacético*

65 El metiléster de ácido [R-(E)]-1-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacético del Ejemplo 3 (51,3 g, contenido: 42%) se disolvió con THF (103 ml). Se añadió una solución de NaOH al 10% (103 g) y la solución turbia se clarificó con metanol (50 ml). La solución transparente se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y se diluyó con tolueno (150 ml) para inducir la separación de fases. La fase orgánica se separó y se trató con ácido tartárico 0,5 M (103 g) para ajustar el pH a 4. La fase orgánica superior

ES 2 327 762 T3

se separó, se concentró hasta un volumen de 100 ml para eliminar el agua, y se filtró. Se dejó que el filtrado se enfriase hasta la temperatura ambiente, bajo agitación, para provocar la precipitación. La torta se separó por filtración, se lavó con tolueno y se secó a una temperatura de entre 48°C y 50°C bajo presión reducida, rindiendo 15,4 g del producto cristalino, ácido montelukast, pureza: 94%. Rendimiento: 64%. La cristalización repetida a partir de tolueno proporcionó el producto con una pureza de 97%.

Ejemplo 16

Purificación de sal sódica de ácido [R-(E)]-1-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacético

A un reactor de 150 ml provisto de un agitador mecánico, se le añadió ácido montelukast (5 g), carbonato de dimetilo (DMC) (25 ml) y NaOH (0,36 g) a temperatura ambiente. La reacción se agitó y después se calentó a 35°C durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta 25°C en 0,5 horas y se agitó durante la noche a 25°C. Se añadió DMC (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos adicionales. A continuación, el sólido se separó mediante filtración bajo presión reducida y bajo nitrógeno. La torta se lavó con DMC (10 ml). El sólido se secó en un horno de vacío durante la noche a 50°C, obteniendo unos polvos blancos (81,5%).

Ejemplo 17

Purificación de sal sódica de ácido [R-(E)]-1-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacético

En un reactor de 150 ml se introdujo ácido montelukast (7 g), t-BuONa (1,2 g) y a continuación DMC (35 ml). La reacción se agitó a 25°C durante 7 horas. Tras espesar mucho la mezcla, se añadió DMC (35 ml). A continuación, la mezcla se agitó durante 10 minutos y el sólido se filtró bajo presión reducida y bajo nitrógeno. La torta se lavó con DMC (14 ml). El sólido se secó en un horno de vacío a 50°C durante la noche, obteniendo un sólido blanco.

Ejemplo 18

Cristalización de ácido montelukast (MLK) libre

El procedimiento general para la cristalización de ácido montelukast se describe a continuación. Las condiciones de reacción específicas se muestran en la Tabla 3.

A un matraz de 100 ml provisto de un agitador magnético y un condensador de reflujo se le añadió ácido montelukast libre (1,5 g) y solvente de cristalización (3,75 ml). La mezcla se calentó y se añadió el solvente de cristalización, obteniendo una solución transparente. Tras obtener una solución transparente, la mezcla se enfrió lentamente hasta la temperatura indicada.

TABLA 3

Cristalización de ácido montelukast libre

Solvente	Volumen total (ml/g de MLK)	Temperatura de calentamiento	Temperatura de enfriamiento	Rendimiento (%)
MeOAc	8	Reflujo	TA	60
MeOAc	8	Reflujo	5°C	74
EtOAc	5,33	Reflujo	TA	76
BuOAc	3,66	Reflujo	TA	80
ACN	20	Reflujo	TA	80
ACN	94	60°C	TA	80

ES 2 327 762 T3

TABLA 3 (continuación)

Solvente	Volumen total (ml/g de MLK)	Temperatura de calentamiento	Temperatura de enfriamiento	Rendimiento (%)
ACN	20	Reflujo	TA	86
ACN:acetona 7:8	10	60°C	TA	52,6
EtOH	4	Reflujo	TA	74
EtOH	4	Reflujo	5°C	82
EtOH:ACN 1,3:10	7,5	Reflujo	TA	80
2-BuOH	2,66	Reflujo	TA	80
t-BuOH	5,33	Reflujo	TA	84
Amil-OH	2,66	Reflujo	TA	76,6
DEC	2,66	110°C	TA	77
MEK	2,66	Reflujo	TA	32
MEK	4	60°C	TA	43
Acetona, después agua 2,6:1	6	Reflujo	5°C	80
MIBK	2,6	96°C	TA	52
Éter dibutílico	40	110°C	TA	84
MTBE	50	Reflujo	TA	33
Tolueno	6,66	Reflujo	TA	72

Tras describir de esta manera la invención, haciendo referencia a las formas de realización preferidas particulares y a los ejemplos ilustrativos, los expertos en la materia podrán apreciar modificaciones de la invención tal como se ha descrito e ilustrado, que no se apartan del alcance de la invención según se da a conocer en la memoria. Los Ejemplos se proporcionan con el fin de ayudar a la comprensión de la invención, aunque no pretenden limitar, ni debe interpretarse que limitan, el alcance de la misma en modo alguno. Los Ejemplos no incluyen descripciones detalladas de los procedimientos convencionales. Todas las preferencias indicadas en la presente memoria se incorporan en su totalidad.

ES 2 327 762 T3

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de montelukast, que comprende las etapas siguientes:
- 5 activar el 2-(2-(3(S)-(3-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-((α -hidroxi)propil)fenil-2-propanol con un grupo bencilsulfonilo o mesilo;
 - 10 hacer reaccionar el producto de la etapa a con alquiléster de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético en un solvente y en presencia de un cosolvente y una base; y
 - 15 hidrolizar el producto de la etapa b para obtener una sal farmacéuticamente aceptable de montelukast.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que antes de la etapa c, se elimina el cosolvente.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cosolvente se elimina mediante evaporación o extracción.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cosolvente es un solvente polar aprótico.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cosolvente es dimetilformamida, dimetilacetamida, o N-metilpirrolidona.
- 25 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el cosolvente es la dimetilformamida.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el solvente es un solvente débilmente polar o un solvente no polar.
- 30 8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que dicho solvente se selecciona de entre el grupo constituido por tolueno, tetrahidrofurano y carbonato de dimetilo.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el solvente es el tetrahidrofurano.
- 35 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base es una base fuerte.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la base se selecciona de entre el grupo constituido por LiOH, NaOH, NaH, NaOCH₃, BuLi, LiOCH₃, LiNPr₂, KOtBu y bases de amonio cuaternario.
- 40 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la base es NaOH.
13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que después de la etapa c, se añade un ácido para obtener ácido montelukast.
- 45 14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el ácido es un ácido orgánico o un ácido inorgánico.
15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el ácido se selecciona de entre el grupo constituido por ácido tartárico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido hidroclicórico y ácido fórmico.
- 50 16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que el ácido es un ácido tartárico.
17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, que comprende además convertir el ácido montelukast en montelukast sódico mediante la formación de una suspensión en un líquido en presencia de una base sódica.
- 55 18. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que el líquido se selecciona de entre el grupo constituido por MeOH, EtOH, BuOH, acetona, MIBK, acetato de isobutilo, heptano, éter isopropílico, tolueno, ACN, carbonato de dimetilo, y mezclas de los mismos.
- 60 19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que el líquido es el carbonato de dimetilo.
20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que la base sódica es NaOH, metóxido sódico, o terc-butóxido sódico.
- 65 21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, que comprende además cristalizar el ácido montelukast a partir de un solvente de cristalización.

ES 2 327 762 T3

22. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que el solvente de cristalización se selecciona de entre un grupo constituido por MeOAc, EtOAc, BuOAc, ACN, ACN:acetona, EtOH, EtOH:ACN, 2-BuOH, t-BuOH, alcohol amílico, carbonato de dietilo, MEK, MIBK, acetona, éter dibutílico, MTBE, y tolueno.

5 23. Procedimiento para preparar un éster de montelukast, que comprende las etapas siguientes:

a) activar el 2-(2-(3(S)-(3-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-((α -hidroxi)propil)fenil-2-propanol con un grupo bencilsulfonilo o mesilo,

10 b) hacer reaccionar el producto de la etapa a con alquiléster de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético en un solvente y en presencia de un cosolvente y una base para obtener un éster de montelukast.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65