



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 589**

51 Int. Cl.:  
**C07D 215/18** (2006.01)  
**C07D 323/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08700826 .4**  
96 Fecha de presentación : **08.01.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2118063**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **Procedimiento de preparación de montelukast.**

30 Prioridad: **09.01.2007 CZ 20070020**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2011**

73 Titular/es: **Zentiva, k.s.**  
**U kabelovny 130 Dolni Mecholupy**  
**102 37 Praha 10, CZ**

72 Inventor/es: **Halama, Ales y**  
**Jirman, Josef**

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

**ES 2 354 589 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).

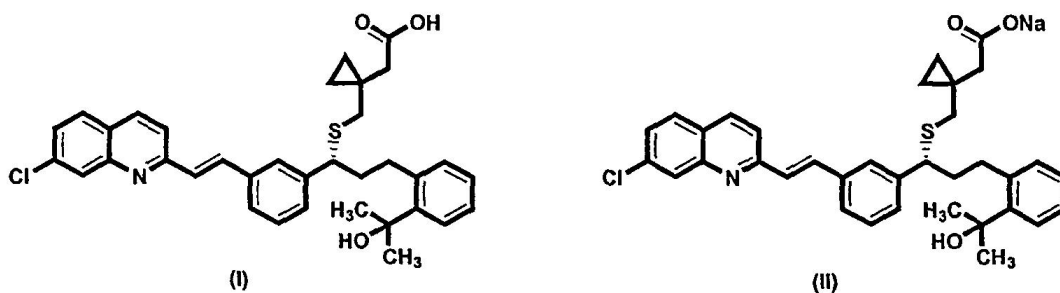
## DESCRIPCIÓN

Sector técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso de preparación de montelukast de fórmula I, es decir, una sustancia que se utiliza para preparar medicamentos para el tratamiento del asma y las alergias.

Técnica anterior

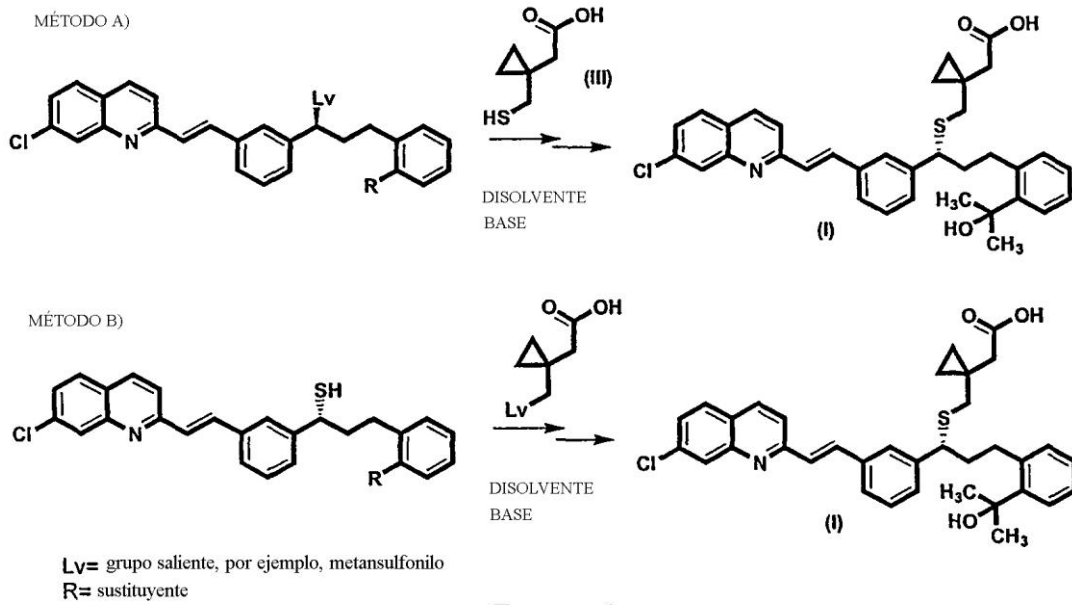
El montelukast, químicamente ácido [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil) etenil ] fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanacético de fórmula I, es un fármaco antiasmático y antialérgico bien conocido. Principalmente, en la terapia se utiliza la sal de sodio de montelukast descrita mediante la fórmula II.



La sal de sodio de montelukast, su preparación y diversas formas, amorfas o cristalinas, se describen en diversas patentes o solicitudes de patente, por ejemplo, el montelukast sódico amorfo se describe en los documentos EP 0737186 B1 (MERCK, 1995), WO 03/066598 A1 (EDDY), WO 2004/108679 A1 (MOREPHEN, 2004), WO 2005/074893 A1 (CHEMAGIS). En los documentos WO 2004/091618 A1 (MERCK), WO 2005/075427 A2 (TEVA) se describen polimorfos cristalinos de montelukast sódico.

El primer método de síntesis química de montelukast (I) fue descrito en la patente no. EP 0480717 B1 (MERCK, 1992) y posteriormente en la bibliografía especializada (M. Labelle, Bioorg. Med. Chem. Lett. 5 (3), 283-288 (1995)). Desde el punto de vista de la síntesis química de montelukast de fórmula I, la etapa clave es el enlazamiento de dos bloques constructivos (intermedios) mediante la utilización de un enlace de nueva creación entre los átomos de carbono y azufre, mientras que la configuración absoluta se mantiene o se invierte por completo.

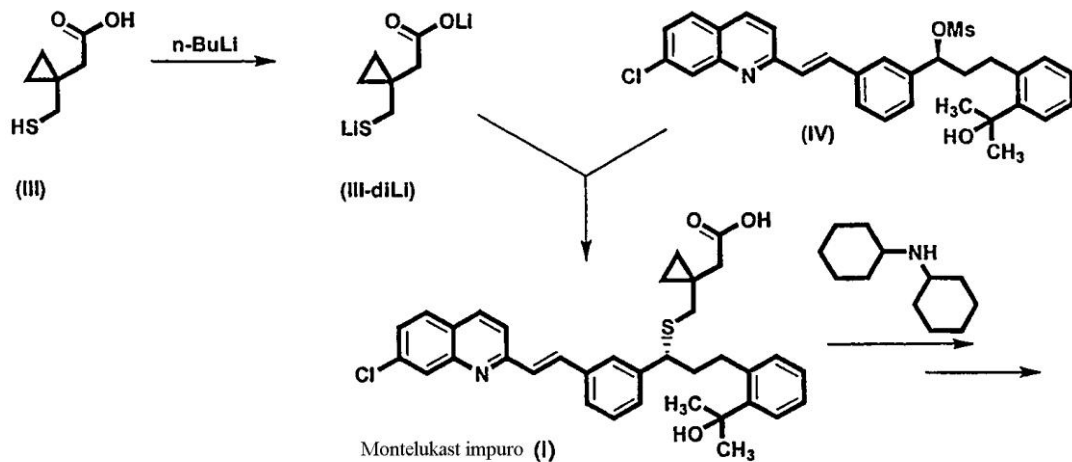
En principio, hay dos métodos básicos para llevar a cabo la etapa clave de la síntesis de montelukast (I), que se indican en el esquema 1. El primer método representa la formación del enlace C-S, indicado como método A) en el diagrama, y el segundo se indica como método B). Los dos métodos básicos se pueden ampliar con un número de variantes que se basan principalmente en la alternancia del orden de las etapas de reacción. La solución basada en el método A) se describe en las siguientes patentes: EP 0480717 B1 (MERCK, 1992), EP 0737186 B1 (MERCK, 1995), US 2005/0234241 A1 (REDDY, 2005), WO 2005/105751 A1 (TEVA, 2005), US 2005/0107612 A1 (REDDY, 2005). La solución basada en el método B) se describe en dos solicitudes de patente de la empresa SYNTHON: WO 2005/105749 A2 (SYNTHON, 2005), WO 2005/105750 A1 (SYNTHON, 2005).



Esquema 1

En la práctica, principalmente se usa la solución que se caracteriza por el uso de la sal de dilitio del ácido [1-(mercaptometil)ciclopropil]acético de fórmula III-diLi. El procedimiento se describe en la patente EP 0737186 B1 (MERCK, 1995); en una forma abreviada, se describe en el esquema 2. Esta solución también comprende un método de purificación de montelukast impuro de fórmula I a través de su sal con diciclohexilamina y también un método de obtención de la sal sódica de montelukast de fórmula II.

5

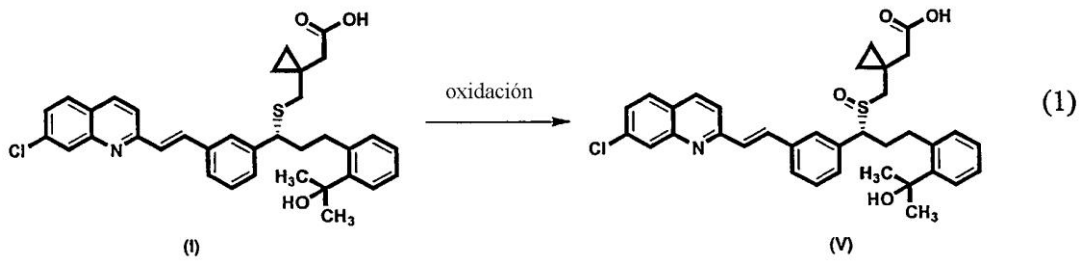


Esquema 2

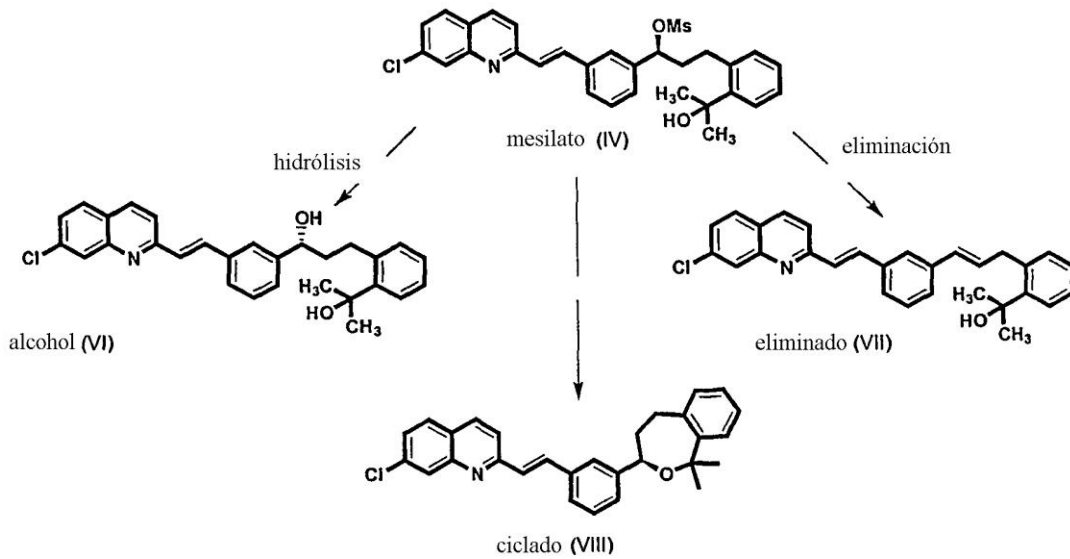
El procedimiento de preparación de montelukast de fórmula I, así como la calidad del producto obtenido, se ven afectados por reacciones no deseadas a las que se pueden ver sometidos tanto las materias primas como el propio producto, dependiendo de las condiciones del proceso. La bibliografía describe el aumento de la sensibilidad de la sustancia objetivo al oxígeno (véase la ecuación (1)), describiéndose la sustancia de fórmula química (V) como el principal producto de la oxidación de montelukast de fórmula I (E.D. Nelson, J. Pharm. Sci. 95, 1527-1539 (2006), C. Dufresne, J. Org. Chem. 1996, 61, 8518-8525)). La contaminación del producto con esta u otras impurezas no es nada conveniente. Por esta razón, se utilizan procedimientos de preparación de la sustancia objetivo sin presencia de oxígeno, es decir, bajo la atmósfera protectora de un gas inerte (nitrógeno, por ejemplo, de acuerdo con el documento EP 0737186 B1).

10

15

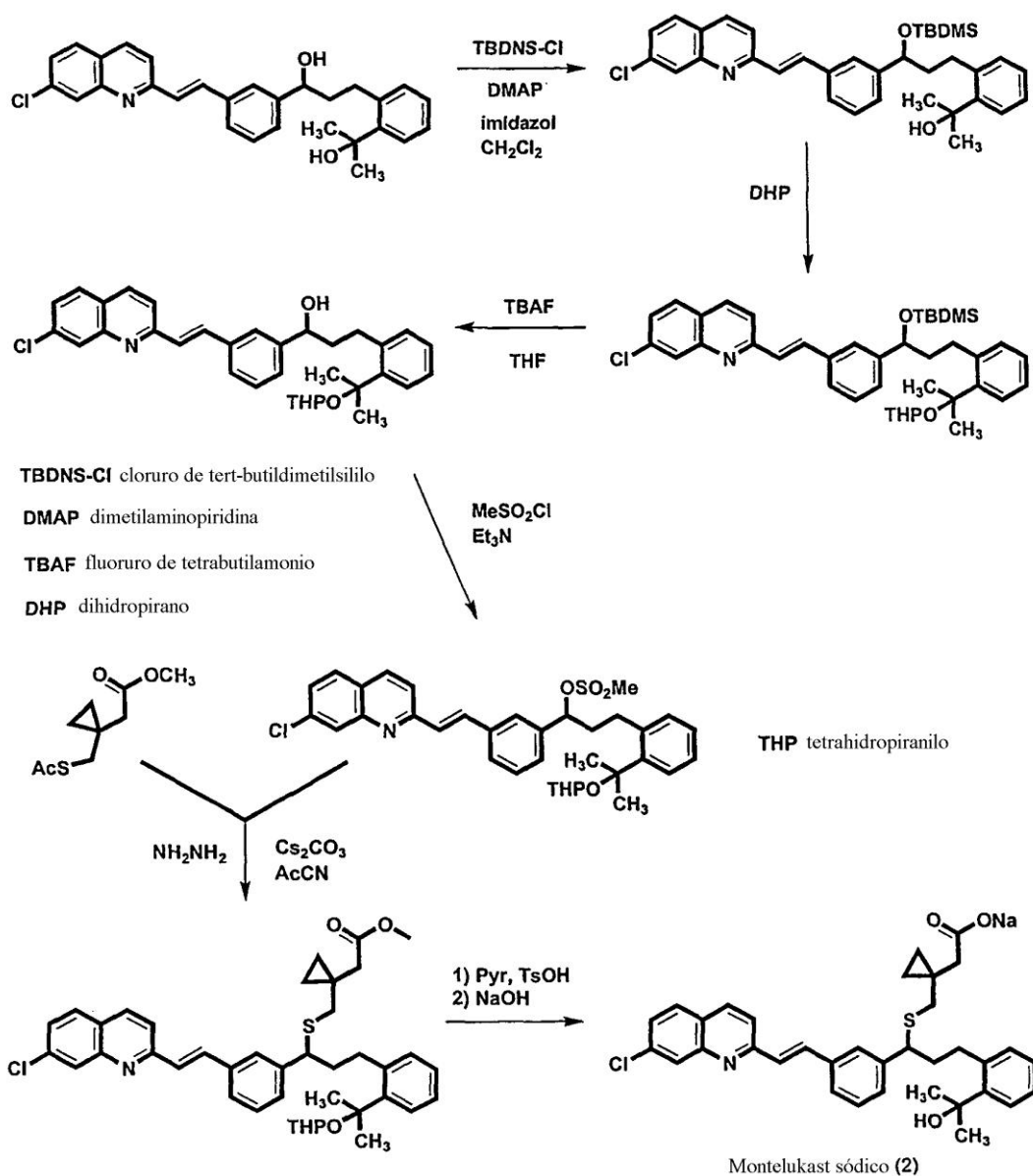


5 Otra fuente de contaminación química del montelukast es la inestabilidad del material de partida utilizado normalmente y descrito mediante la fórmula IV. Esta sustancia está sujeta principalmente a tres reacciones no deseadas: hidrólisis, eliminación y ciclación, con la formación de las impurezas descritas mediante las fórmulas (VI-VIII), véase el esquema 3 (J.O. Egekeze, Anal Chem 1995, 67, 2292-2295).



Esquema 3

10 La hidrólisis se puede prevenir con el uso de disolventes orgánicos anhidros (por ejemplo, THF de acuerdo con el documento EP 0737186 B1), la eliminación se puede prevenir mediante la realización del proceso a temperaturas más bajas (por debajo de  $-5^{\circ}\text{C}$ , de acuerdo con el documento EP 0737186 B1), la ciclación se previene mediante la utilización de grupos protectores (por ejemplo, tetrahidropiraniilo (abreviado THP), M. Labelle, Bioorg. Med. Chem. Lett. 5 (3), 283-288 (1995)), lo que, sin embargo, hace aumentar el número de etapas sintéticas (introducción del grupo protector y posterior desprotección del mismo), véase esquema 4.

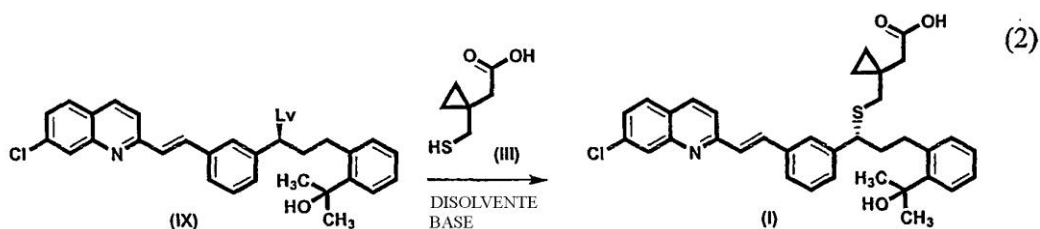


Esquema 4

5 La presente solución representa un método nuevo y ventajoso para llevar a cabo la reacción de sustitución clave para obtener montelukast de fórmula I. El presente procedimiento se distingue de las soluciones anteriores en el uso de poliéteres lineales o cíclicos, lo que garantiza una mayor selectividad del proceso y reduce la formación de productos secundarios no deseados.

#### Características de la invención

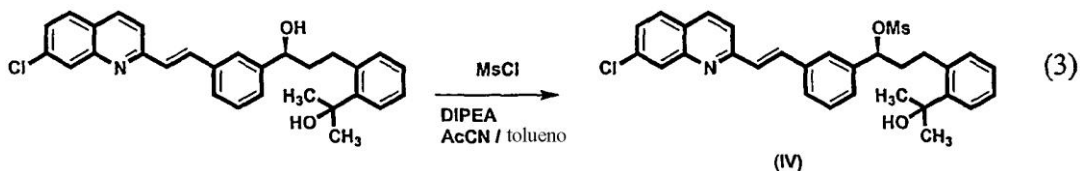
La presente invención se refiere a un nuevo método para llevar a cabo la reacción de sustitución que representa la etapa clave en el proceso de preparación de montelukast de fórmula I. Dicha reacción se describe mediante la siguiente ecuación (2).



Lv = grupo saliente seleccionado entre los grupos  
MsO-, TsO-, Cl-, Br-, I-

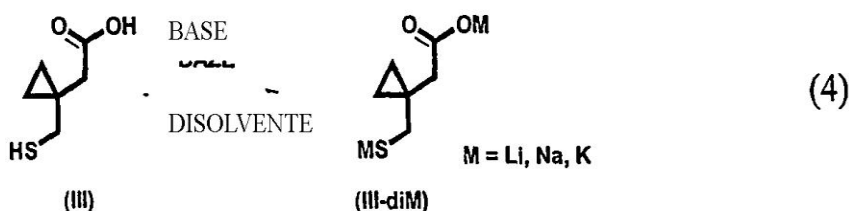
componente que aumenta la selectividad de la reacción

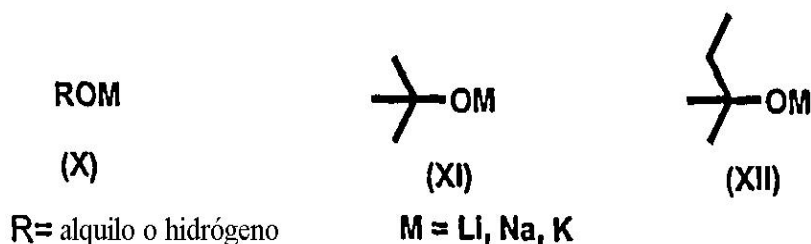
5 Como material de partida del presente procedimiento de preparación de montelukast de fórmula I, se puede utilizar una sustancia descrita mediante la fórmula general IX, preferentemente la sustancia de fórmula IV, que contiene el grupo metansulfónico como grupo saliente. El material de partida de fórmula IV se prepara, por ejemplo, del modo descrito en las patentes EP 0737186 B1 (MERCK, 1995), WO 2005/105751 A1 (TEVA, 2005), según la ecuación (3).



10 Otro material de partida del presente procedimiento es el ácido [1-(mercaptometil)ciclopropil] acético de fórmula III, que se convierte en la sal correspondiente por el efecto de dos equivalentes de base directamente en la mezcla de reacción. Dicha conversión se describe mediante la ecuación (4). Dicha sal sólo representa la forma activa del reactivo. En función del ion utilizado, las características de dichas sales difieren, sobre todo su solubilidad en el medio de reacción. Mientras que la sal de dilitio (III-diLi) es soluble en su mayor parte en los disolventes utilizados, las sales disódica (III-diNa) y dipotásica (III-diK) no se disuelven en su mayor parte, lo que reduce la concentración instantánea del agente activo en la solución. El efecto resultante es la desaceleración de la reacción de sustitución requerida y la reducción de su selectividad.

20 El procedimiento según la presente invención se caracteriza además por el uso de bases que convierten el ácido de fórmula III en las respectivas sales (III-diM, donde M indica un metal alcalino). Como base, se pueden utilizar diversas sustancias, por ejemplo, compuestos organometálicos, así como hidróxidos de metales alcalinos y alcóxidos de fórmula X. Para asegurar una solubilidad aceptable, las bases adecuadas son alcóxidos de metales, particularmente alcóxidos caracterizados por una cadena alquílica ramificada en su estructura, por ejemplo, tert-butóxidos y tert-amilatos de metales alcalinos (Na, K) descritos con las fórmulas XI y XII.

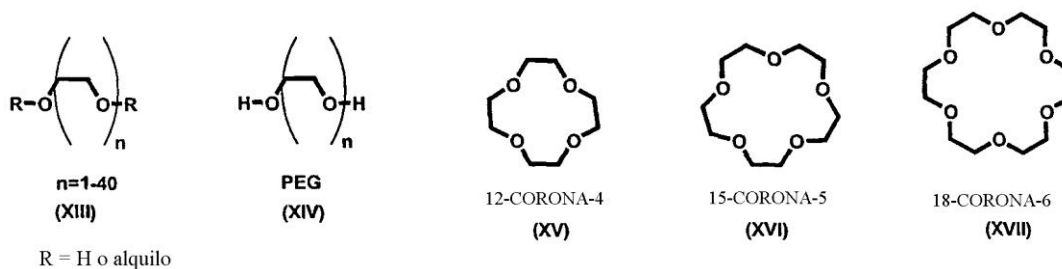




Como medio de reacción, se pueden utilizar disolventes orgánicos inertes, particularmente hidrocarburos aromáticos, éteres, ésteres, amidas o sulfóxidos, o sus mezclas en cualquier proporción. Por ejemplo, resultan adecuados los siguientes disolventes: tolueno, benceno, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dimetilcarbonato, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Resulta particularmente ventajoso utilizar una mezcla de tolueno y tetrahidrofurano.

A diferencia de las soluciones anteriores, el presente procedimiento hace uso de las propiedades ventajosas de los poliéteres de fórmula general XIII que pueden ser lineales de fórmula XIV o cíclicos de fórmulas XV-XVII. Dichas sustancias desempeñan el papel de catalizadores de transferencia de fase de agentes complejantes que solvatan iones metálicos, aumentando la solubilidad y la reactividad del reactivo nucleófilo utilizado, es decir, el (III-diM). El aumento de la reactividad del reactivo da lugar a una mayor selectividad del procedimiento, es decir, se elimina el impacto de las reacciones competitivas no deseadas que conducen a la formación de impurezas. Gracias a la adición del poliéster a la mezcla de reacción, la etapa sintética clave tiene lugar en una solución, no en la fase de suspensión.

Como poliéteres lineales adecuados, se pueden utilizar polietilenglicoles de fórmula XIV designados mediante la abreviatura PEG, que difieren entre sí en las longitudes de cadena o, más exactamente, mezclas de polietilenglicoles especificadas mediante el peso molecular promedio, por ejemplo, PEG-600 o PEG-1500. Los éteres corona de fórmulas XV-XVII, con diferentes tamaños de ciclo, pueden servir como poliéteres cíclicos adecuados.



Las reacciones que conducen a la sustancia objetivo de fórmula I se llevaron a cabo de acuerdo con el procedimiento, según la presente invención, de tal modo que, en primer lugar, se mezcló el ácido carboxílico de fórmula III con la base de fórmula general X y el poliéter de fórmula XIII en un medio constituido por un disolvente orgánico inerte y bajo atmósfera de gas inerte. La mezcla obtenida se enfrió por debajo de  $-5^{\circ}\text{C}$  y, a continuación, se añadió gota a gota una solución de la sustancia de fórmula IV en un disolvente orgánico adecuado. Además, la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera inerte a una temperatura comprendida entre  $-5$  y  $40^{\circ}\text{C}$  durante varias horas, y se extrajeron muestras de forma continua para determinar la conversión y la selectividad de la reacción de sustitución. Finalmente, el producto impuro de fórmula I se aisló del medio de reacción con unos rendimientos del 65-75% mediante procedimientos de uso común descritos anteriormente en las patentes EP 0737186 B1, US 2005/0234241 A1, WO 2005/105751 A1.

El procedimiento según la presente invención resulta ventajoso particularmente por el hecho de que, debido a la adición del poliéter de fórmula XIII a la mezcla de reacción, se acelera la reacción deseada (sustitución) con respecto a las conversiones no deseadas (hidrólisis, eliminación, ciclación). De este modo, se limita la influencia negativa de las reacciones competitivas sobre la composición final de la mezcla de reacción al finalizar la reacción, es decir, en el momento del consumo de la sustancia de partida, por ejemplo, la sustancia de fórmula IV. Los poliéteres cíclicos o lineales de fórmula general XIII aumentan la solubilidad y la reactividad (nucleofilia) del reactivo (III-diM), que posteriormente aumenta la selectividad de la reacción deseada. Al llevar a cabo la etapa clave de la preparación del montelukast de fórmula I, según la presente invención, la composición resultante de la mezcla de reacción se controla convenientemente sin necesidad de ninguna refrigeración a largo plazo ni de utilización de grupos protectores, que es una solución asociada al aumento del número de etapas de reacción. Además de la limitación del contenido de impurezas del producto impuro, la presente solución también se caracteriza por una mejor utilización de las sustancias de partida, es decir, por el hecho de que, particularmente, la muy costosa sustancia de fórmula IV no se consume en exceso por culpa de reacciones no deseadas. Las ventajas de la presente solución se demuestran en los ejemplos y asimismo en las figuras 1 y 2, en los apéndices y en la tabla 1.

La figura 1 compara la composición de mezclas de reacción de una reacción sin utilización de un poliéter cíclico o lineal y una reacción cuando se añaden estas sustancias a la mezcla de reacción. La figura 2 compara la dependencia de los contenidos de montelukast en las mezclas de reacción en diferentes condiciones de las reacciones de sustitución (de acuerdo con los ejemplos 3, 4 y 6). La tabla 1 compara las conversiones y la selectividad medidas tras 24 horas a partir de la mezcla de los componentes en diversas modificaciones de la reacción de sustitución con la que se obtiene el montelukast de fórmula I según los ejemplos 1-9.

#### Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra cromatogramas de HPLC de mezclas de reacción de la reacción de sustitución de mesilato (IV)

10 - A, de acuerdo con el ejemplo 4 tras 48 horas (siendo el componente que aumenta la selectividad de la reacción: 18-CORONA-6).

- B, de acuerdo con el ejemplo 3 tras 48 horas (sin la adición del componente que aumenta la selectividad de las reacciones).

15 Secuencia de picos: 1. alcohol (VI), 2. mesilato (IV), 3. montelukast (I), 4. eliminado (VII), 5. impureza desconocida, 6. ciclado (VIII).

La figura 2 muestra la dependencia de los contenidos de montelukast en la mezcla de reacción en reacciones de sustitución llevadas a cabo en diferentes condiciones (de acuerdo con los ejemplos 3, 4 y 6).

#### Ejemplos

20 El objeto de la presente invención se explica con mayor detalle a partir de los siguientes ejemplos, que, sin embargo, no limitan en ningún sentido el alcance de la presente invención, definido en las reivindicaciones.

#### EJEMPLO 1 (ejemplo de referencia)

25 En 20 ml de tolueno, se mezclaron el ácido [1-(mercaptometil)ciclopropil]acético (0,28 g) y la base (tert-butóxido de litio, 0,31 g), y la mezcla se agitó en atmósfera de argón y se enfrió a aproximadamente -10°C. A continuación, se añadió una solución de 2-(3-(S)-(3-(2-(7-cloroquinolinil)-etenil)fenil)-3-metansulfoniloxipropil)fenil-2-propanol (1 g) en 5 ml de tetrahidrofurano a la suspensión obtenida. La mezcla de reacción se agitó progresivamente desde -10°C hasta la temperatura de laboratorio a lo largo de una hora. A continuación, se agitó a la temperatura de laboratorio (aproximadamente, 21°C) durante varias horas. La mezcla de reacción se analizó continuamente mediante HPLC.

#### EJEMPLO 2 (ejemplo de referencia)

30 En 20 ml de tolueno, se mezclaron el ácido [1-(mercaptometil)ciclopropil]acético (0,28 g), la base (tert-butóxido de litio, 0,31 g), y 12-CORONA-4 (0,33 g), y la mezcla se agitó en atmósfera de argón y se enfrió a aproximadamente -10°C. A continuación, se añadió una solución de 2-(3-(S)-(3-(2-(7-cloroquinolinil)-etenil)fenil)-3-metansulfoniloxipropil)fenil-2-propanol (1 g) en 5 ml de tetrahidrofurano a la suspensión obtenida. La mezcla de reacción se agitó progresivamente desde -10°C hasta la temperatura de laboratorio a lo largo de una hora. A continuación, se agitó a la temperatura de laboratorio (aproximadamente, 21°C) durante varias horas. La mezcla de reacción se analizó continuamente mediante HPLC.

#### EJEMPLO 3 (ejemplo de referencia)

40 En 20 ml de tolueno, se mezclaron el ácido [1-(mercaptometil)ciclopropil]acético (0,28 g) y la base (tert-butóxido de sodio, 0,36 g), y la mezcla se agitó en atmósfera de argón y se enfrió a aproximadamente -10°C. A continuación, se añadió una solución de 2-(3-(S)-(3-(2-(7-cloroquinolinil)-etenil)fenil)-3-metansulfoniloxipropil)fenil-2-propanol (1 g) en 5 ml de tetrahidrofurano a la suspensión obtenida. La mezcla de reacción se agitó progresivamente desde -10°C hasta la temperatura de laboratorio a lo largo de una hora. A continuación, se agitó a la temperatura de laboratorio (aproximadamente, 21°C) durante varias horas. La mezcla de reacción se analizó continuamente mediante HPLC.

#### 45 EJEMPLO 4

50 En 20 ml de tolueno, se mezclaron el ácido [1-(mercaptometil)ciclopropil]acético (0,28 g), la base (tert-butóxido de sodio, 0,36 g), y 18-CORONA-6 (0,50 g), y la mezcla se agitó en atmósfera de argón y se enfrió a aproximadamente -10°C. A continuación, se añadió una solución de 2-(3-(S)-(3-(2-(7-cloroquinolinil)-etenil)fenil)-3-metansulfoniloxipropil)fenil-2-propanol (1 g) en 5 ml de tetrahidrofurano a la suspensión obtenida. La mezcla de reacción se agitó progresivamente desde -10°C hasta la temperatura de laboratorio a lo largo de una hora. A continuación, se agitó a la temperatura de laboratorio (aproximadamente, 21°C) durante varias horas. La mezcla de reacción se analizó continuamente mediante HPLC.

## EJEMPLO 5

5 En 20 ml de tolueno, se mezclaron el ácido [1-(mercaptometil)ciclopropil]acético (0,28 g), la base (tert-butóxido de sodio, 0,36 g), y 15-CORONA-5 (0,41 g), y la mezcla se agitó en atmósfera de argón y se enfrió a aproximadamente -10°C. A continuación, se añadió una solución de 2-(3-(S)-(3-(2-(7-cloroquinolinil)-etenil)fenil)-3-metansulfoniloxipropil)fenil-2-propanol (1 g) en 5 ml de tetrahidrofurano a la suspensión obtenida. La mezcla de reacción se agitó progresivamente desde -10°C hasta la temperatura de laboratorio a lo largo de una hora. A continuación, se agitó a la temperatura de laboratorio (aproximadamente, 21°C) durante varias horas. La mezcla de reacción se analizó continuamente mediante HPLC.

## EJEMPLO 6

10 En 20 ml de tolueno, se mezclaron el ácido [1-(mercaptometil)ciclopropil]acético (0,28 g), la base (tert-butóxido de sodio, 0,36 g), y PEG-600 (1,1 g), y la mezcla se agitó en atmósfera de argón y se enfrió a aproximadamente -10°C. A continuación, se añadió una solución de 2-(3-(S)-(3-(2-(7-cloroquinolinil)-etenil)fenil)-3-metansulfoniloxipropil)fenil-2-propanol (1 g) en 5 ml de tetrahidrofurano a la suspensión obtenida. La mezcla de reacción se agitó progresivamente desde -10°C hasta la temperatura de laboratorio a lo largo de una hora. A continuación, se agitó a la temperatura de laboratorio (aproximadamente, 21°C) durante varias horas. La mezcla de reacción se analizó continuamente mediante HPLC.

## EJEMPLO 7

20 En 20 ml de tolueno, se mezclaron el ácido [1-(mercaptometil)ciclopropil]acético (0,28 g), la base (tert-butóxido de sodio, 0,36 g), y PEG-1500 (2,7 g), y la mezcla se agitó en atmósfera de argón y se enfrió a aproximadamente -10°C. A continuación, se añadió una solución de 2-(3-(S)-(3-(2-(7-cloroquinolinil)-etenil)fenil)-3-metansulfoniloxipropil)fenil-2-propanol (1 g) en 5 ml de tetrahidrofurano a la suspensión obtenida. La mezcla de reacción se agitó progresivamente desde -10°C hasta la temperatura de laboratorio a lo largo de una hora. A continuación, se agitó a la temperatura de laboratorio (aproximadamente, 21°C) durante varias horas. La mezcla de reacción se analizó continuamente mediante HPLC.

## 25 EJEMPLO 8 (ejemplo de referencia)

30 En 20 ml de tolueno, se mezclaron el ácido [1-(mercaptometil)ciclopropil]acético (0,28 g) y la base (tert-amilato de potasio, 0,42 g), y la mezcla se agitó en atmósfera de argón y se enfrió a aproximadamente -10°C. A continuación, se añadió una solución de 2-(3-(S)-(3-(2-(7-cloroquinolinil)-etenil)fenil)-3-metansulfoniloxipropil)fenil-2-propanol (1 g) en 5 ml de tetrahidrofurano a la suspensión obtenida. La mezcla de reacción se agitó progresivamente desde -10°C hasta la temperatura de laboratorio a lo largo de una hora. A continuación, se agitó a la temperatura de laboratorio (aproximadamente, 21°C) durante varias horas. La mezcla de reacción se analizó continuamente mediante HPLC.

## EJEMPLO 9

35 En 20 ml de tolueno, se mezclaron el ácido [1-(mercaptometil)ciclopropil]acético (0,28 g) y la base (tert-amilato de potasio, 0,42 g), y 18-CORONA-6 (0,50 g), y la mezcla se agitó en atmósfera de argón y se enfrió a aproximadamente -10°C. A continuación, se añadió una solución de 2-(3-(S)-(3-(2-(7-cloroquinolinil)-etenil)fenil)-3-metansulfoniloxipropil)fenil-2-propanol (1 g) en 5 ml de tetrahidrofurano a la suspensión obtenida. La mezcla de reacción se agitó progresivamente desde -10°C hasta la temperatura de laboratorio a lo largo de una hora. A continuación, se agitó a la temperatura de laboratorio (aproximadamente, 21°C) durante varias horas. La mezcla de reacción se analizó continuamente mediante HPLC.

40

Tabla 1. Conversiones y selectividades comparativas tras 24 horas a partir de la mezcla de los componentes en diferentes modificaciones de la reacción de sustitución con la que se obtiene montelukast (I)

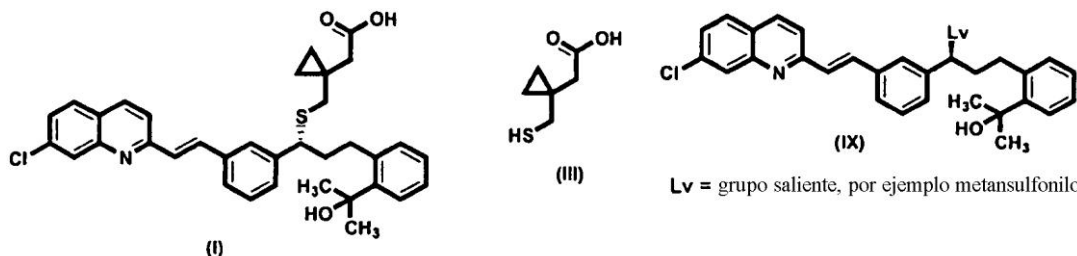
Muestra no.	Componente que aumenta la selectividad de la reacción	Conversión (%)	Selectividad (%)
1	-----	97,9	60,8
2	12-CORONA-4	97,3	59,6
3	-----	82,3	26,0
4	18-CORONA-6	96,1	79,0
5	15-CORONA-5	94,6	77,5
6	PEG-600	93,2	81,1
7	PEG-1500	81,4	68,2
8	-----	95,0	9,6
9	18-CORONA-6	92,7	51,5

#### DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

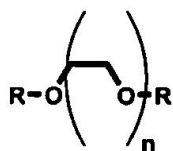
- 5 Las conversiones y selectividades en el presente procedimiento de preparación de montelukast se determinaron mediante la aplicación del método HPLC. Los cromatogramas se midieron con el dispositivo EliteLachrom, fabricado por la empresa Hitachi. Como fase móvil, se utilizó una mezcla de acetonitrilo (80%) y de una solución acuosa 0,1 M de formiato de amonio ajustada a pH 3,6 con ácido fórmico (20%). Las mediciones se llevaron a cabo en modo isocrático, siendo el caudal de la fase móvil de 1,5 ml/min.

**REIVINDICACIONES**

1. Método de preparación de montelukast de fórmula I, mediante reacción del compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IX,



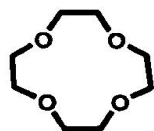
5 caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, un disolvente inerte y un componente que aumenta la selectividad del proceso, en el que se utiliza como componente que aumenta la selectividad del proceso un poliéter de fórmula general XIII



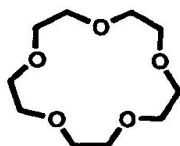
R= H o alquilo

(XIII)

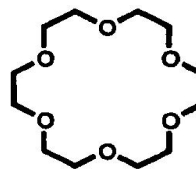
10 donde R representa hidrógeno o un alquilo y el valor de n varía de 1 a 40, o un éter corona descrito mediante la fórmula (XV), (XVI) o (XVII)



12-CORONA-4  
(XV)



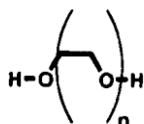
15-CORONA-5  
(XVI)



18-CORONA-6  
(XVII)

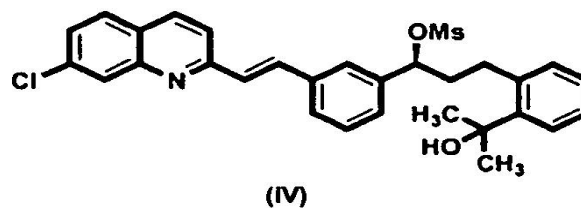
y utilizándose como dicha base un alcóxido de metal alcalino descrito mediante la fórmula general R'OM, en la que R' representa un grupo alquilo y M representa un metal alcalino seleccionado entre el grupo que consiste en Na o K.

15 2. Método, según la reivindicación 1, caracterizado porque como componente que aumenta la selectividad del proceso se utiliza un polietilenglicol de fórmula general XIV, en el que n = 1 a 40.

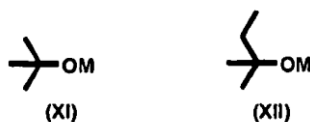


PEG n=1-40  
(XIV)

3. Método, según la reivindicación 1, caracterizado porque como sustancia de partida se utiliza una sustancia de fórmula (IV), en la que Ms representa el grupo saliente metansulfonilo.



4. Método, según la reivindicación 1, caracterizado porque como base se utiliza un alcóxido de metal alcalino descrito mediante la fórmula general (XI) o (XII), en el que M representa un metal alcalino seleccionado entre el grupo formado por Na y K.



M = Na, K

5

5. Método, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque como disolvente orgánico inerte se utiliza un hidrocarburo aromático, un éter, un éster, una amida o un sulfóxido, o sus mezclas en cualquier proporción.

10

6. Método, según la reivindicación 5, caracterizado porque como disolvente orgánico inerte se utiliza tolueno, benceno, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dimetilcarbonato, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, o sus mezclas en cualquier proporción.

7. Método, según la reivindicación 6, caracterizado porque como disolvente orgánico inerte se utiliza una mezcla de tolueno y tetrahidrofurano.

15

8. Método, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque en primer lugar se mezcla el ácido carboxílico de fórmula (III) con una base de fórmula general (X) y un poliéter de fórmula (XIII) en el entorno de un disolvente orgánico inerte y bajo una atmósfera de gas inerte, a continuación se enfría la mezcla obtenida y se añade gota a gota una solución de la sustancia (IV) en un disolvente orgánico, agitándose adicionalmente la mezcla de reacción bajo la atmósfera de gas inerte hasta el consumo de las sustancias de partida.

20

9. Método, según la reivindicación 8, caracterizado porque los componentes de la reacción se mezclan con enfriamiento, preferentemente por debajo de  $-5^{\circ}\text{C}$ , y a continuación la reacción se prosigue a las temperaturas de la mezcla de reacción, de  $-5$  a  $+40^{\circ}\text{C}$ , preferentemente a la temperatura de laboratorio, de 20 a  $25^{\circ}\text{C}$ .

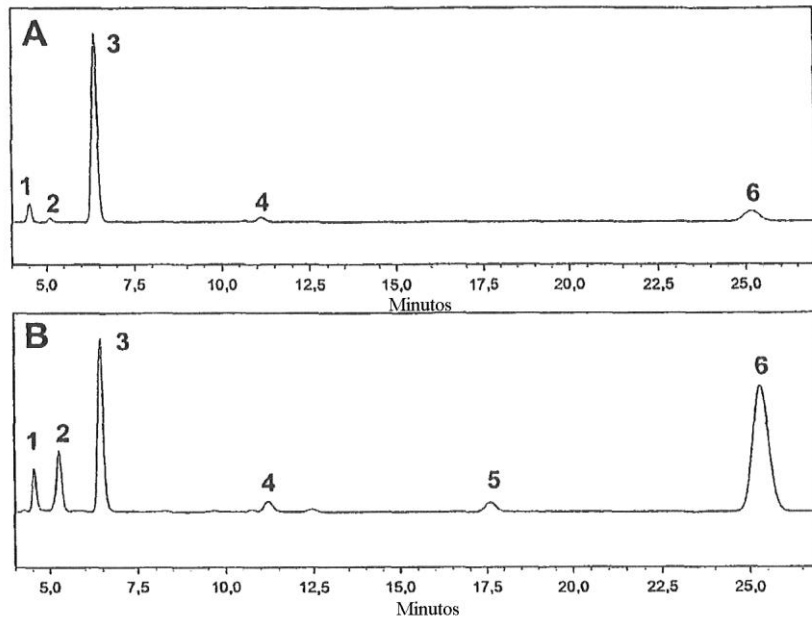


Fig. 1

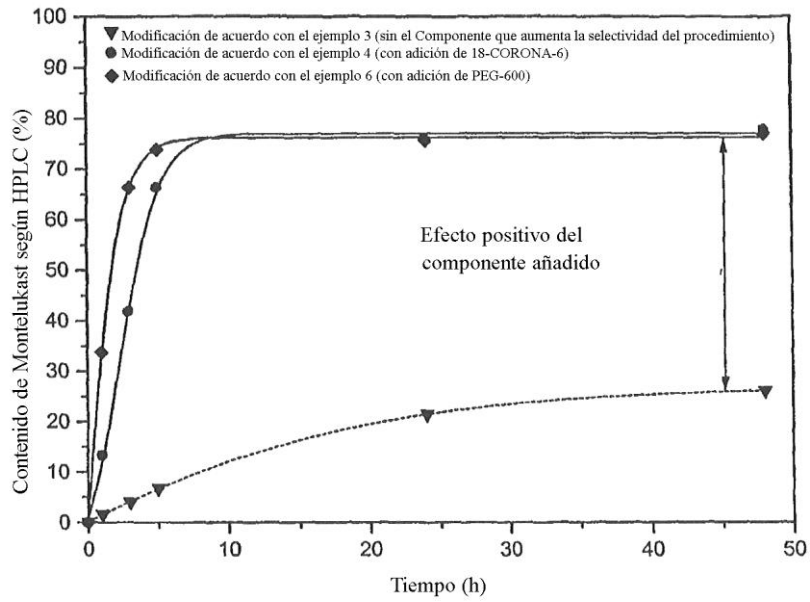


Fig. 2