



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 522**

51 Int. Cl.:
C07D 215/18 (2006.01)
C07C 309/73 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06818694 .9**
96 Fecha de presentación : **20.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1954679**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2008**

54 Título: **Un nuevo intermedio para preparar montelukast y compuestos relacionados.**

30 Prioridad: **18.11.2005 US 737752 P**
24.04.2006 US 794429 P
01.09.2006 US 824382 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.06.2011

73 Titular/es: **SYNTHON B.V.**
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL

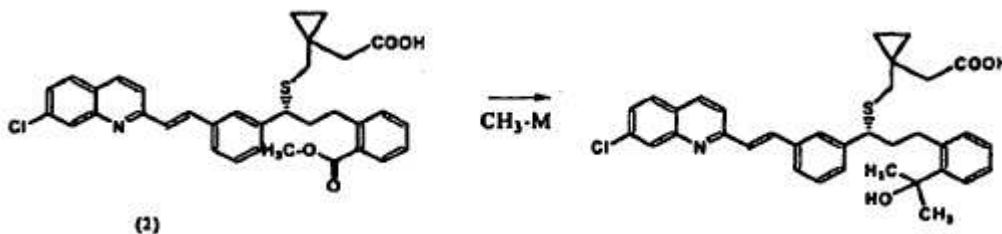
72 Inventor/es: **Overeem, Arjanne;**
Thijs, Lambertus;
Benovsky, Petr;
Castulik, Jakub;
Zhu, Jie;
Bartos, Petr y
Skoumal, Radomir

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

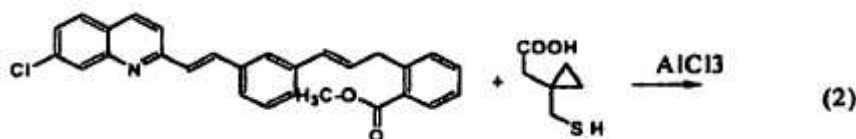
ES 2 360 522 T3

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).

esquemas fue aplicado específicamente a la preparación de montelukast. Por ejemplo, el método B en el documento US 5.565.473 comprende hacer reaccionar un compuesto de "fórmula general (XII)" con un compuesto organometálico de fórmula R^2M para proporcionar un compuesto de "fórmula general (Ia)". Aplicando los correspondientes grupos sustituyentes para montelukast, el método seguiría el esquema siguiente, en el que el compuesto de fórmula (2) es el compuesto representativo de "fórmula general (XII)":

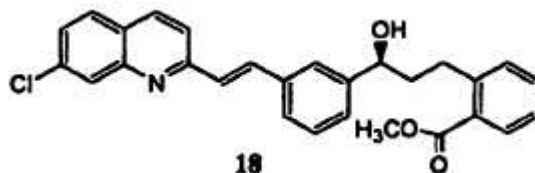


M se sugiere que es MgBr o Li en el método A. El único procedimiento descrito para preparar los compuestos de "fórmula general (XII)" no es deseable para preparar montelukast, es decir, para preparar el compuesto hipotético de fórmula (2). Específicamente, el procedimiento en el método B requiere una reacción de acoplamiento con un compuesto de "fórmula general (XI)". Si se aplica a los sustituyentes correspondientes de montelukast, la reacción sería como sigue:



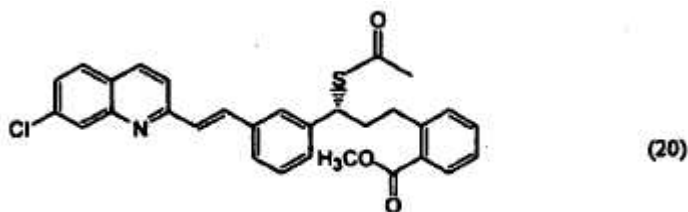
Pero este procedimiento no puede proporcionar el compuesto (2) de forma estereoselectiva en la configuración R como se sugirió anteriormente, lo que es necesario para la síntesis de montelukast. En lugar de ello, solamente puede ser obtenido un producto racémico y en ningún método se ha sugerido el modo de resolver el racemato en forma de enantiómeros únicos.

Un procedimiento adecuado para preparar montelukast parte de un compuesto de éster metílico (18).

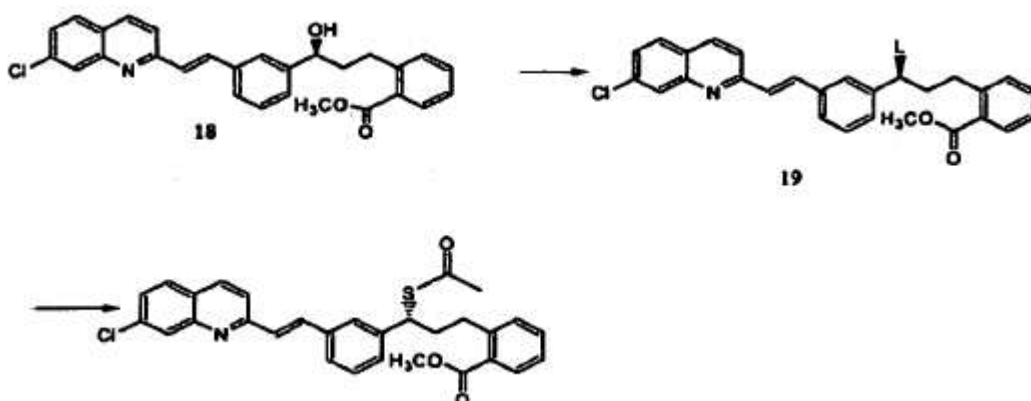


El compuesto (18) es un compuesto conocido de la técnica anterior (véase el compuesto XXVII en el documento EP 480717) y puede ser producido mediante las etapas 1-2 del ejemplo 146 en el documento EP 480717. Puede ser aislado en forma sólida como un monohidrato.

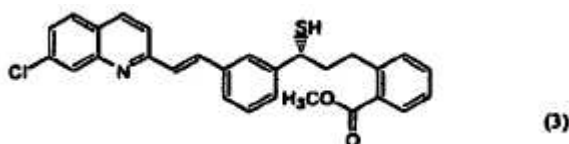
En la solicitud de patente nº US-2005-0245568-A1, presentada el 17 de marzo de 2.005, se describía un compuesto de éster de acetilto de fórmula (20)



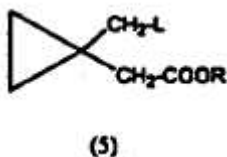
como un intermedio en un procedimiento para preparar montelukast y puede ser producido a partir del compuesto (18) como se muestra en el siguiente esquema de reacciones:



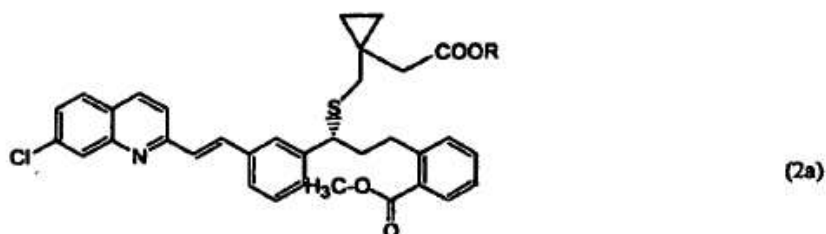
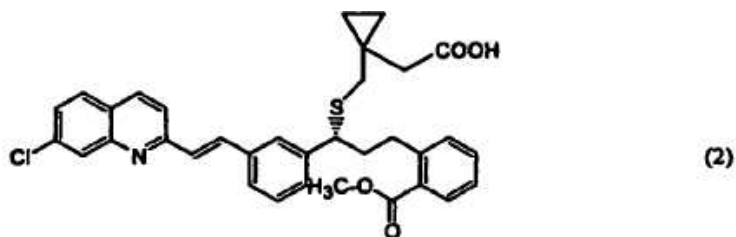
El compuesto (20) se puede hacer reaccionar opcionalmente tras su conversión en el compuesto de tiol (3)



5 mediante tratamiento con una hidrazina, como se describe más en detalle en el documento anteriormente mencionado US-2005-0245568, con un compuesto de fórmula (5):



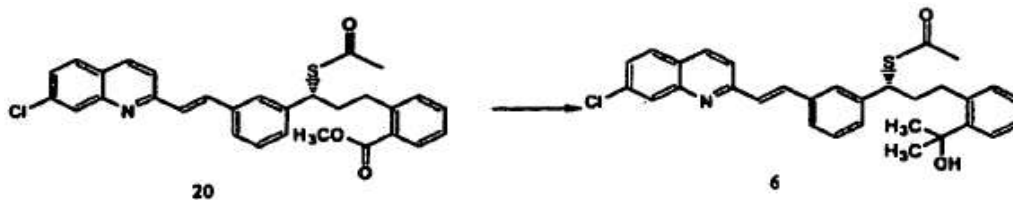
en que en las fórmulas anteriores R es hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄ y L es un grupo lábil seleccionado entre un halógeno o un grupo alquil- o aril-sulfoniloxi, para formar un compuesto de fórmula (2) como en el documento US 5.565.473, o (2a):



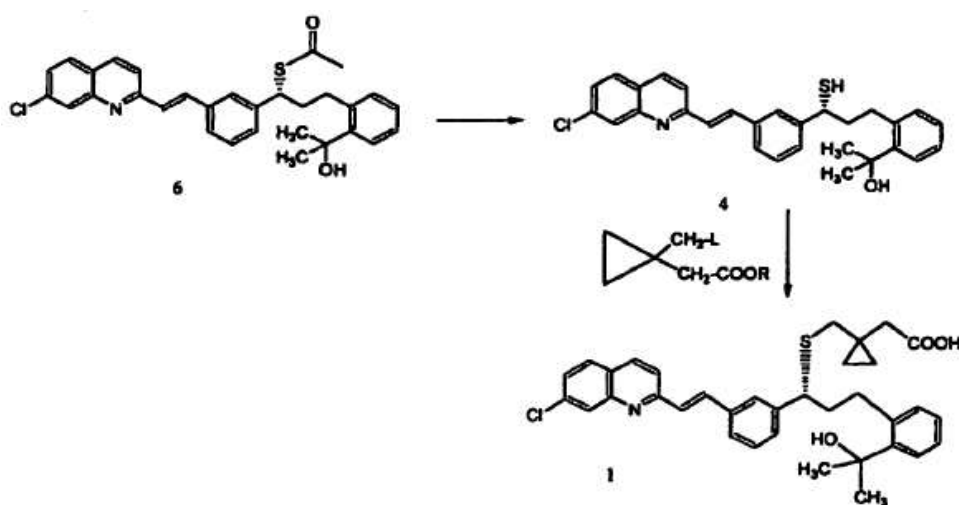
10 en que R es un grupo alquilo de C₁-C₄. Por tanto, cuando R es hidrógeno en la fórmula (5), se forma directamente el compuesto (2). Cuando R es un grupo alquilo de C₁-C₄ en la fórmula (5), entonces se forma el compuesto de fórmula (2a). L se describe por representar normalmente un grupo cloro, bromo, mesiloxi, besiloxi o tosiloxi. La reacción puede tener lugar en un disolvente inerte en presencia de una base y, preferentemente, bajo la atmósfera de un gas inerte. Los compuestos de fórmula (2) y (2a) pueden ser convertidos en montelukast o una sal del mismo, generalmente por medio de haluro de metil-magnesio, como se muestra en el documento US 5.565.473.

15

En una trayectoria de reacciones alternativa, que ha sido descrita en el documento US-2005-0245569-A1, presentado el 17 de marzo de 2005, el compuesto (20) es sometido a una reacción con metil-litio en un disolvente inerte como tetrahidrofurano, para formar el compuesto (6), como se muestra en el siguiente esquema de reacción:



5 En una etapa siguiente, el compuesto (4) es preparado *in situ* a partir del compuesto de fórmula (6) mediante reacción con hidrazina y puede ser posteriormente convertido en montelukast. El esquema de reacciones puede ser expresado como sigue:

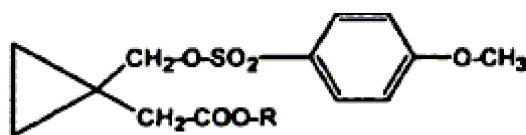


10 Sería deseable proporcionar una forma alternativa de preparar montelukast que fuera adecuada para una producción a gran escala y/o mejorar los diversos métodos anteriormente descritos. En particular, los procedimientos que puedan conseguir buenos rendimientos y una elevada pureza y que puedan ser controlados de forma fiable son importantes en la química farmacéutica industrial.

Sumario de la invención

15 La presente invención proporciona un nuevo intermedio sólido para preparar montelukast y/o motelukast sodio, así como procedimientos de preparación y uso de los mismos.

Un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (5b):



(5b)

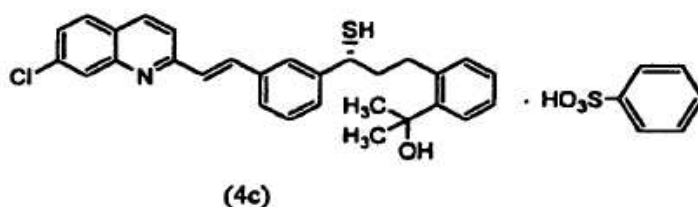
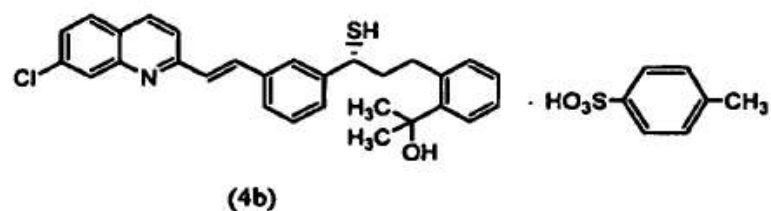
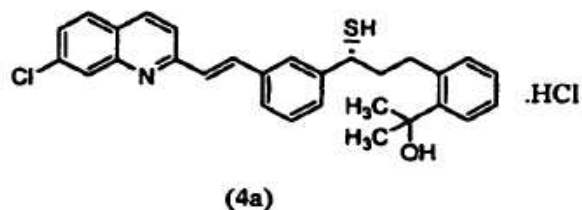
en la que R es un grupo alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado y preferentemente es un grupo metilo. Los compuestos son útiles en una diversidad de aplicaciones sintéticas para preparar montelukast.

20 **Descripción detallada de la invención**

Las referencias a compuestos o fórmulas en toda la memoria descriptiva incluyen sus sales por adición de bases así

- como de ácidos, salvo que se especifique otra cosa. También, la palabra “aislado”, como se usa en toda ella, se refiere a separar el compuesto diana de al menos una parte de su entorno con el fin de recuperar el compuesto diana en una forma más concentrada. Normalmente, la etapa de aislamiento incluye una técnica de separación de fases en la que el compuesto diana es preferentemente obtenido en una fase, con lo que es más fácilmente recuperado en una forma más concentrada. Ejemplos tradicionales de técnicas de aislamiento incluyen precipitación y/o cristalización (por ejemplo, separaciones sólido-líquido), separación por evaporación o destilación de la totalidad o una parte del (o de los) disolvente(s) (por ejemplo, separaciones vapor-líquido), separaciones de fases líquido-líquido como mediante extracciones o decantación, etc. Aunque el aislamiento puede tener y frecuentemente tiene un efecto de purificación, no es necesario que las impurezas por sí mismas sean reducidas o suprimidas.
- En un procedimiento, el compuesto (4) puede ser preparado también directamente a partir del compuesto (20) sin el aislamiento del compuesto (11) usando un considerable exceso de haluro de metil-magnesio, particularmente yoduro de metil-magnesio. Este procedimiento ha sido sugerido en el documento CN 1420113A. En este procedimiento, surge el mismo problema de la impureza de la cetona (12), ya que se forma también en cantidades considerables (5-10%). Se ha descubierto que una sal de cerio (III), por ejemplo tricloruro de cerio y, preferentemente, la sal de cerio (III) activada anteriormente definida, puede ser usada para la activación de haluro de metil-magnesio. De esta forma, la cantidad de impureza de cetona se minimiza sorprendentemente y es considerablemente mejorado el procedimiento. Además, el cloruro o bromuro de metil-magnesio puede ser usado para la reacción tras esta modificación, ya que se ha observado que solamente el yoduro de metil-magnesio reacciona bajo las condiciones descritas en el documento CN 1420113.
- El compuesto (4), cuando es preparado mediante cualquiera de los procedimientos sintéticos anteriormente descritos, generalmente no es aislable en un estado sólido como la base. Por lo tanto su purificación, siempre que sea deseada, es problemática. Sin embargo, el compuesto (4) puede ser convertido en una sal por adición de ácidos, que es cristalina. Separando por precipitación la sal cristalina de la mezcla, se mejora la pureza global del compuesto (4), ya que muchos de los productos secundarios y, particularmente, la impureza de las cetonas, permanecen en la solución.

Las sales adecuadas del compuesto (4) que pueden ser precipitadas en estado sólido son el hidrocloreto (4a), el tosilato (4b) y el besilato (4c).



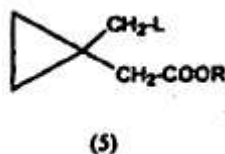
- En un modo ventajoso, las sales del compuesto (4) y, particularmente, los compuestos (4a), (4b) o (4c) pueden ser preparadas en estado sólido haciendo reaccionar la solución del compuesto (4), por ejemplo, en tolueno, con la cantidad equivalente del correspondiente ácido a temperatura ambiente. Puede ser añadido posteriormente un antisolvente que induzca o mejore la precipitación (por ejemplo, acetato de etilo) para mejorar el procedimiento.

En un ejemplo, la pureza original de 80% del compuesto (4) puede ser aumentada hasta una pureza de 96% del

tosilato (4b) o besilato (4c) precipitados mediante este procedimiento sencillo. En particular, la impureza cetónica no deseada puede ser suprimida del producto de esta forma.

Además, las sales son un medio adecuado para almacenar el compuesto (4) durante un período prolongado sin una descomposición sustantiva (el compuesto (4) es inherentemente un compuesto muy inestable). Desde este aspecto, los compuestos (4b) y (4c) son particularmente adecuados ya que pueden ser aislados en forma de un material estable cristalino. Además de ello, las sales (4a), (4b) y (4c) pueden servir como patrones analíticos para verificar la calidad del compuesto (4) y/o el transcurso de una reacción empleando el compuesto (4).

Para otras etapas en el procedimiento de preparación de montelukast, la sal puede ser fácilmente convertida nuevamente en el compuesto (4) mediante neutralización con una base adecuada, o puede ser usada como la sal. En una etapa siguiente, según la invención, el compuesto (4) (en forma de una base y/o en forma de una sal del mismo) es sometido a una reacción con un compuesto de fórmula (5).

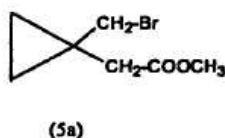


El R en el compuesto de fórmula (5) es un grupo alquilo de C₁-C₄, y preferentemente es un grupo metilo o etilo. El grupo lábil L es un grupo p-metoxi-benceno-sulfoniloxi.

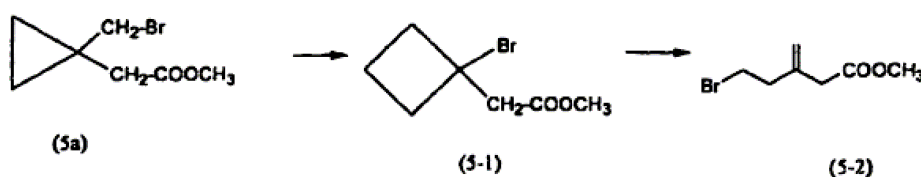
El intermedio de tiol (4), si no es convertido en una sal, es muy propenso a reacciones secundarias espontáneas, que incluyen particularmente la oxidación del grupo tiol en un grupo disulfuro. Por tanto, siempre que se use la base (4) después de la etapa de escisión, debe ser añadido el compuesto de fórmula (5) poco después con el fin de reducir impurezas/productos secundarios; generalmente en tres horas y normalmente en una hora. Análogamente, si (4) es convertido en una sal y vuelto a convertir en la base, la reacción con el compuesto (5) debe ser relativamente inmediata después de la reconversión. Estas consideraciones de tiempos son menos importantes para las sales de compuesto (4), que pueden incluso ser almacenadas en estado sólido para un uso posterior. Estas últimas son más estables respecto a estas reacciones secundarias, aunque todavía mantienen una suficiente reactividad para la reacción con el compuesto (5). En la práctica, si se usa el compuesto (4) en su forma de base, es disuelto/dispersado en un disolvente etéreo como tetrahidrofurano.

Normalmente, un hidróxido o alcóxido alcalino, como hidróxido de litio o metóxido de sodio, sirve como una base en la sustitución nucleofílica de la cadena lateral de (5). La reacción se produce normalmente en un disolvente que es normalmente una mezcla de disolventes que comprende un alcohol, por ejemplo, una mezcla de metanol/acetonitrilo o una mezcla de metanol/tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo generalmente bajo una atmósfera de un gas inerte, como nitrógeno o argón. La combinación de las condiciones anteriores sirve para minimizar la reacción secundaria no deseada del grupo tiol en forma de un grupo disulfuro.

En las solicitudes de patentes publicadas anteriormente mencionadas, el compuesto preferido de fórmula general (5) para preparar montelukast fue el bromo-éster de fórmula (5a).



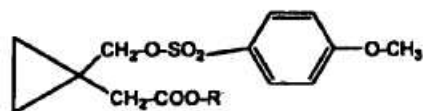
Sin embargo, los presentes inventores descubrieron que este compuesto experimenta una reacción secundaria grave bajo las condiciones de reacción deseadas, particularmente una re-agrupación que produce un derivado de ciclobutano de estructura anular (5-1), seguida a menudo del producto de apertura del anillo de estructura (5-2).



Los dos productos secundarios son análogamente reactivos como el propio compuesto (5a), produciendo así una

serie de impurezas estructuralmente relacionadas con el montelukast, que solo con dificultades puede ser separado del producto deseado.

A partir de este aspecto, el reactivo para la síntesis de montelukast es el compuesto de p-metoxibenceno-sulfoniloxi de fórmula (5b),



(5b)

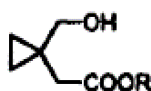
5

en el que R es un grupo alquilo lineal o ramificado y preferentemente es un grupo metilo.

La presencia del grupo p-metoxi en la molécula proporciona un efecto donante de electrones que es suficientemente elevado para conseguir la estabilidad mejorada deseada y suficientemente bajo para que se mantenga la reactividad con el miembro previsto de la reacción.

- 10 El éster metílico [(5b), R = metilo] tiene una estabilidad química similar al correspondiente compuesto de bromo (5a), pero es más estable, por ejemplo, que los compuestos análogos de metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi o bencenosulfoniloxi (que son tan inestables que solo pueden ser aislados con dificultades). Este compuesto tiene una menor tendencia a la reacción de reagrupamiento y apertura del anillo anteriormente mostrada para el compuesto de bromo. Y es muy bien detectable en luz UV a la longitud de onda convencional de 254 nm, que es útil para verificar el procedimiento de reacción mediante HPLC con detección UV.
- 15 particularmente el éter metílico, forma un aspecto específico de la presente invención.

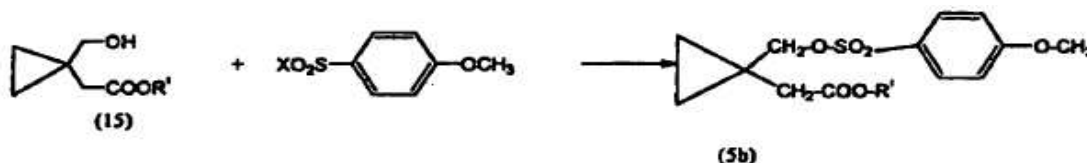
El compuesto (5b) puede ser producido mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica para preparar compuesto de fórmula general (5). En particular, puede ser producido haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (15)



15

20

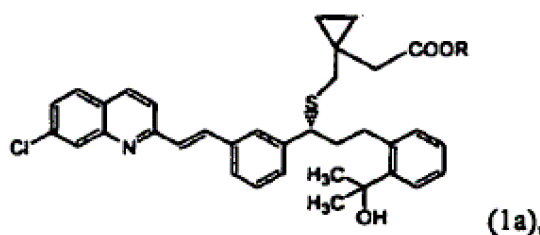
en la que R es un grupo alquilo de C₁-C₄, con haluro de p-metoxibencenosulfonilo, particularmente cloruro de p-metoxibencenosulfonilo en presencia de una base, preferentemente piridina, según el esquema:



(5b)

25

Es útil en cualquier procedimiento para preparar montelukast, es decir, no solamente para la reacción con el compuesto de fórmula (4) como preferido dentro de la presente invención, sino también, por ejemplo, en un procedimiento que use el compuesto de fórmula (2) o (3) como miembro de la reacción.



(1a)

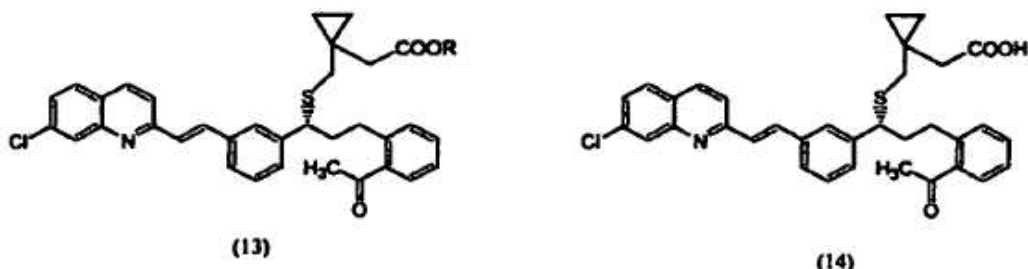
en la que R es un grupo alquilo de C₁-C₄, y normalmente es un grupo metilo, que normalmente es convertido mediante hidrólisis para proporcionar el compuesto de montelukast (1) deseado. Las condiciones hidrolíticas

preferidas comprenden una hidrólisis alcalina. Ventajosamente, la hidrólisis se produce directamente en la mezcla de reacción después del acoplamiento del compuesto (4) con el compuesto (5). Para conseguir esto, la mezcla de reacción comprende al menos una cantidad equimolar de agua (que puede ser añadida o puede estar inherentemente presente).

- 5 El producto final del procedimiento es ácido montelukast. Puede ser usado en aplicaciones farmacéuticas por sí mismo, por ejemplo en una forma sólida, lo que ha sido descrito en la publicación de la patente de EE.UU. US-2005-0107426-A1 presentada el 8 de octubre de 2004. Alternativamente, el ácido montelukast puede ser convertido en diversas sales, de las que es preferida la sal de sodio, mediante métodos conocidos.

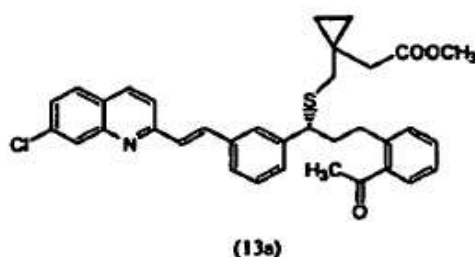
Deben ser incluidas varias observaciones importantes:

- 10 a) La función de los compuestos de cerio (III) es sustantiva también en otros procedimientos para preparar montelukast, en las que se usa haluro de metil-magnesio para la metilación reductora en un grupo éster. Por ejemplo, la conversión del compuesto (2) en montelukast de fórmula (1) descrita en la solicitud de patente anteriormente publicada US-2005-0245568-A1 y anteriormente indicada puede adolecer del mismo problema de la formación de un intermedio ceto estable, que puede tener la fórmula (13) y (14), respectivamente,



- 15 y que puede formar una impureza en el producto deseado. La adición de tricloruro de cerio y, preferentemente, el tricloruro de cerio activado al haluro de metil-magnesio es una medida que minimiza sustantivamente las cantidades de esta impureza en el montelukast.

- 20 b) La importancia de minimizar los productos secundarios y, particularmente, el compuesto (12) en el procedimiento de reacciones para preparar montelukast según esta invención, resulta evidente a partir del descubrimiento de que el producto secundario de fórmula (12) experimenta básicamente la misma trayectoria de reacciones que el reactivo principal. Por tanto, siempre que esté presente como una impureza en el compuesto (4), reacciona también con el compuesto (5), y se forma la impureza de fórmula (13), normalmente el éster metílico de fórmula (13a),

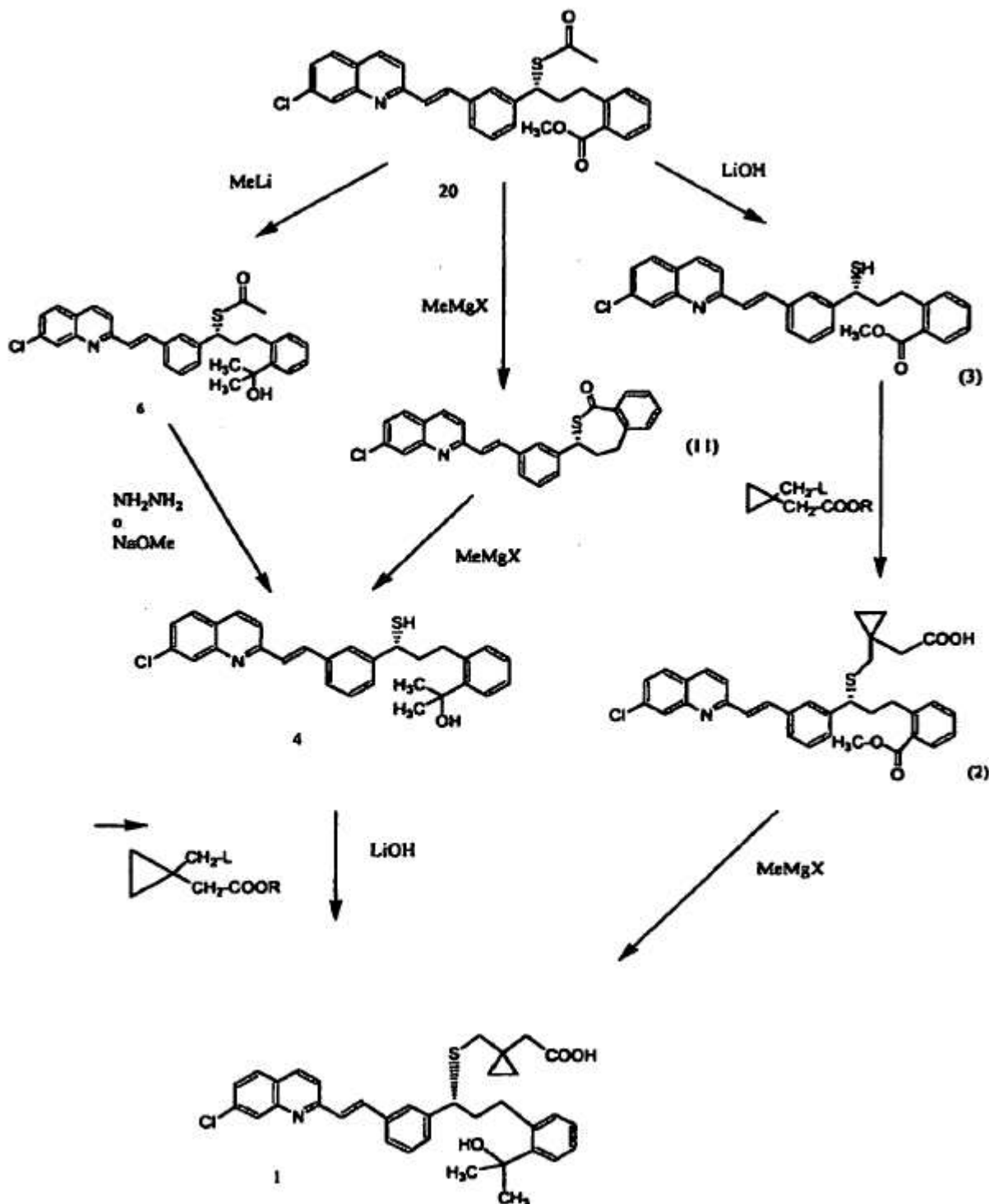


- 25 Tras una saponificación bajo condiciones convencionales que conduce a ácido montelukast, éste es también saponificado para formar una impureza de fórmula (14), que es muy difícil de separar del montelukast final.

- En conclusión, debe apreciarse también que, en esencia, cualquier procedimiento de producción para preparar montelukast, que usa un haluro de metil-magnesio como un reactivo con un grupo éster, puede afrontar el problema de la formación de una correspondiente impureza ceto análoga al compuesto de fórmula (12) anterior y, particularmente, el problema de la formación de los compuestos (13) y (14). Consecuentemente, este procedimiento de reacciones debe ser verificado en cuanto a la presencia de los compuestos (12), (13) y/o (14) y se deben tomar medidas apropiadas para suprimir su formación. Una de estas medidas es la adición de sales de cerio (III) al haluro de metil-magnesio como se ilustró anteriormente, pero no está excluido tampoco que se puedan encontrar otras formas que incluyan procedimientos de purificación. En consecuencia, los compuestos (12), (13) y (14) son productos químicos útiles por sí mismos, ya que pueden servir como patrones de referencia en la etapa de verificar el procedimiento para preparar montelukast, particularmente cuando se parte del compuesto (20). Por tanto, un procedimiento para preparar montelukast a partir del compuesto (20) puede ser ventajosamente mejorado de forma que la etapa de producción relevante (por ejemplo, una etapa que use el compuesto (20), (11), (2) o (2a) como un

5 sustrato para la reacción con haluro de metil-magnesio) sea verificada en cuanto a la presencia del miembro apropiado del grupo de compuestos (12), (13) y (14) y no se comience ninguna etapa de reacción posterior a menos que el contenido de este compuesto relevante esté por debajo del límite establecido, que podría ser menos de 5% pero, preferentemente, menos de 1%. Por lo tanto, los procedimientos anteriormente descritos, con o sin una verificación son capaces de proporcionar, y preferentemente que proporcionan, un montelukast que tiene el contenido de cualquiera de las impurezas (12), (13) y/o (14) menor que 1% y/o que tiene una pureza cromatográfica mayor que 99%. Esta pureza elevada es ventajosa en la preparación de un producto farmacéutico.

10 En cuanto pueden ser usados otros diversos aspectos de la presente invención en otras síntesis relacionadas de montelukast, que no incluyen el compuesto de tiolactona de fórmula (11), el siguiente diagrama de flujo ilustra la amplia aplicabilidad, por ejemplo, del uso de sales de cerio, el uso del compuesto (5b), la purificación del compuesto (20), la verificación de ciertos tipos de impurezas, etc. para diversos esquemas de síntesis.



5 Debe entenderse que los reactivos mostrados no son obligatorios y que no están ilustradas todas las etapas o condiciones. Adicionalmente, aunque todos los compuestos son derivados en el esquema del compuesto (20), en la práctica, muchos de los compuestos intermedios como los compuestos (4) y (2) pueden ser preparados a partir de otros materiales de partida, como mediante los métodos generalmente expuestos por Balley et al.

10 Una vez que se forma el montelukast, a menudo es deseable purificarlo, por ejemplo, hasta una calidad farmacéuticamente aceptable. Normalmente, el ácido montelukast es purificado antes de su conversión a la sal de sodio. La etapa de purificación en esta fase es más fácil y más eficaz de lo que se realizaría con el montelukast sodio final. Es conocido que el ácido montelukast puede ser convertido en una sal con dicitohexil-amina, de forma que esta conversión exhibe un efecto de purificación. Sin embargo, los presentes inventores descubrieron que es posible purificar el ácido montelukast en bruto eficazmente sin una conversión del mismo en una sal. El

procedimiento mejorado comprende al menos una de las siguientes etapas:

i) Filtración de la solución en tolueno de ácido montelukast a través de un absorbente polar, como gel de sílice, opcionalmente seguida de precipitación; y

ii) Cristalización en un disolvente prótico como etanol bajo ausencia de luz.

- 5 El tolueno es un disolvente ventajoso para la cristalización ya que, al contrario que muchos otros disolventes, no se produce sustancialmente ninguna isomerización trans-cis en el enlace doble. El absorbente polar separa eficazmente los productos de oxidación, que se forman particularmente cuando es usado el intermedio inestable (4) en el procedimiento sintético. El disolvente alcohólico separa eficazmente los productos secundarios de la condensación del compuesto (4) y (5), particularmente los productos formados mediante la reagrupación del anillo de ciclopropano. La ausencia de luz minimiza la isomerización trans-cis.

Ventajosamente, se realizan las dos etapas en el procedimiento de purificación. Las etapas, cuando se usa más de una, pueden ser empleadas en cualquier orden y cualquier etapa puede ser repetida una o más veces. Mediante esto, puede ser obtenido el montelukast con una pureza de más de 99% e incluso más de 99,5%.

- 15 El montelukast puede ser convertido en sal de montelukast, como la sal de sodio, mediante técnicas conocidas. Una forma en estado sólido útil para la sal de sodio de montelukast es la forma amorfa. Puede ser preparada poniendo en contacto montelukast sodio con un disolvente de hidrocarburo alifático lineal o ramificado de C₅-C₁₀ como éter de petróleo, hexano, heptano y sus mezclas, y precipitar montelukast sodio amorfo. El n-heptano es generalmente el disolvente previo. Normalmente, el disolvente es agitado durante (al menos) la puesta en contacto con el montelukast sodio. En un modo ventajoso, es convertido ácido montelukast en montelukast sodio poniéndolo en contacto con hidróxido o alcóxido de sodio en un disolvente orgánico miscible con agua, seguido de separación del disolvente, y el concentrado (que es normalmente un líquido o un aceite) es lentamente añadido al líquido del hidrocarburo agitado, con lo que precipita montelukast sodio. La temperatura de la precipitación es ventajosamente temperatura ambiente.

La invención se describe adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitativos.

- 25 En toda la descripción y salvo que se establezca lo contrario, el enlace doble unido al anillo de 7-cloro-2-quinolinilo, en todas las fórmulas tiene los dos sustituyentes que no son hidrógeno en la misma configuración que en el montelukast.

Ejemplo 1 - Compuesto (4)

Trabajo bajo argón y en instalación de vidrio seca

- 30 Se pusieron en suspensión 2,15 g de tricloruro de cerio anhidro en polvo en 6,90 ml de tetrahidrofurano seco y la mezcla se agitó a la temperatura del laboratorio durante 19 horas. La suspensión blanca se enfrió hasta 0°C y se añadieron gota a gota 2,91 ml de solución 3 M de cloruro de metil-magnesio (4,5 eq.) en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 horas y se añadió gota a gota 1,00 g del compuesto (20) (pureza 87%, 1.938 mmoles) en 14,60 ml de tolueno seco en el transcurso de 20 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 265 minutos y seguidamente se dejó en el refrigerador (8°C) durante una noche (19 horas). Como la reacción se encontró que estaba incompleta mediante HPLC, se añadieron gota a gota 1,94 mg de una solución 3 M de cloruro de metil-magnesio (3 eq.) en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a 8°C durante las siguientes 2,5 horas.

- 40 A la mezcla de reacción, se añadieron 15 ml de agua a 8°C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El valor del pH se ajustó mediante ácido acético glacial a 4-5 (aprox. 4 ml), la mezcla se filtró, las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con 10 ml de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron.

Finalmente la solución en tolueno se concentró.

Rendimiento: 1,10 g.

Ejemplo 1 - Compuesto (4b)

- 45 La solución en tolueno del compuesto (4) se preparó según el ejemplo 8, partiendo de 8,5 mmol del compuesto (20).

A la solución (aprox. 100 ml), se añadió monohidrato de ácido p-tolueno-sulfónico (1,5 g) en varias partes a temperatura ambiente bajo agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 25

ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó durante los siguientes 20 minutos.

El sólido se recogió por filtración y se lavó con 10 ml de acetato de etilo.

Rendimiento: 2,75 g, pureza 96%.

Ejemplo 3 - Montelukast (compuesto (1)) - no es según la invención

5 Se puso en suspensión 1,00 g del tosilato (4b) en la mezcla de 5,00 ml de tetrahidrofurano anhidro y 13,00 ml de metanol. Seguidamente se añadieron 0,42 g del compuesto (5a). A la mezcla agitada, se añadió gota a gota una solución de 0,251 g de metóxido de sodio en 3,0 ml de metanol en el transcurso de 40 minutos a 20°C. La mezcla se agitó a la temperatura del laboratorio durante 21,5 horas. Seguidamente, se añadieron de una vez 0,31 g de hidróxido de sodio en 1,5 ml de agua y la mezcla se calentó a 55°C durante 105 minutos. Seguidamente se
10 añadieron 10 ml de tolueno y los disolventes volátiles (metanol, tetrahidrofurano) se separaron en un evaporador a vacío rotatorio (50°C). Se añadieron 6 ml de agua y el valor del pH se ajustó a 0,5 con 0,5 ml de ácido acético glacial a 5. La mezcla se agitó durante 15 minutos y seguidamente se dejó en reposo para la separación de las capas. La capa acuosa se extrajo con 2x10 ml de tolueno bajo argón.

15 Las capas orgánicas combinadas se concentraron, se añadieron 5 ml de diclorometano y se concentró nuevamente. El residuo se mezcló con 10 ml de tolueno, se calentó a 35°C, se sembró con un cristal de montelukast y se mantuvo a esta temperatura durante 20 horas. La mezcla se filtró después de enfriar a 20°C, el sólido se lavó con 2x2 ml de tolueno. El producto cristalino sólido se secó a 20°C protegido de la luz.

Rendimiento: 0,47 g. Pureza (HPLC) 96,93%. contenido de compuesto de cetona (14) 0,03%.

Ejemplo 4 - Compuesto (4)

20 Se mezclaron 98 g de cloruro de cerio (III) anhidro con 370 ml de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla se agitó a 20-25°C durante 13 horas. La mezcla seguidamente se enfrió a 0-5°C y se añadieron gota a gota 132 ml de solución 3 M de cloruro de metil-magnesio en 5 minutos. La mezcla se agitó durante 2,5 horas a 0-5°C.

25 Separadamente, se colocaron 50,5 g de compuesto (11) en un matraz de 2 l y se disolvieron en 550 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo agitación a 20-25°C. La solución seguidamente se enfrió de -10 a -15°C y se añadió la mezcla previamente enfriada preparada de cloruro de cerio/cloruro de metil-magnesio a la solución de compuesto (4) durante 3 minutos de -10 a -15°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura bajo control por HPLC y la reacción se detuvo después de 50 minutos. Se añadió lentamente una solución de 36 ml de ácido acético glacial en 250 ml de agua a la mezcla de reacción de -5 a 0°C en 2 minutos y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con 100 ml de tetrahidrofurano. Los extractos orgánicos
30 combinados se lavaron con 3x100 ml de NaHCO₃ acuoso saturado y con 200 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, proporcionando 950 ml de la solución de compuesto (4) en tetrahidrofurano. Pureza: 96,00% (HPLC, IN).

Ejemplo 5 - Compuesto (5b) [R = metilo]

Trabajo bajo argón

35 Se disolvieron 14,71 g de compuesto (15) [R = metilo] en 4 ml de piridina anhidra. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron gota a gota 25,05 g de cloruro de p-metoxibencenosulfonilo en 7 minutos de forma que la temperatura no sobrepasara los 7°C. La mezcla se agitó durante 6 horas a 0°C. La conversión se verificó mediante TLC (gel de sílice 60 F254 Merck, acetona al 10% en tolueno (v/v), UV 254 nm). La mezcla se diluyó con 100 ml de diclorometano a -10°C, se añadieron lentamente 34,2 ml de HCl concentrado de forma que la temperatura no
40 sobrepasara los 0°C y las dos capas formadas se dejaron separar. La capa acuosa (pH < 1) se extrajo con 50 ml de diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de agua, 50 ml de NaHCO₃ acuoso saturado y 50 ml de salmuera. La capa orgánica se secó mediante MgSO₄ y los componentes volátiles se evaporaron a 35°C y 20 torr de presión. Rendimiento: 34,12 g de aceite amarillo pálido.

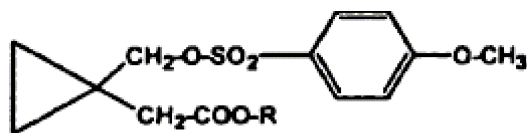
Ejemplo 6 - Motelukast (1)

45 Se disolvieron 1,89 g del compuesto (5b) en 15 ml de tolueno y la solución se enfrió a 5°C. Seguidamente se añadieron 3,5 ml de solución metanólica al 24% de metóxido de sodio. A la misma temperatura, se añadió gota a gota una solución de 2,37 g de compuesto (4) en 44 ml de tetrahidrofurano durante 6 minutos. La mezcla se agitó a 10°C durante 23 horas bajo control por HPLC.

5 La mezcla se enfrió a 0°C. Seguidamente se añadió una solución de 1,44 ml de ácido acético en 25 ml de NaCl acuoso al 5% de forma que la temperatura no sobrepasara los 2°C. La capa acuosa transparente se separó y la capa orgánica se lavó con 4x20 ml de una solución acuosa que contenía 2% de NaHCO₃ y 5% de NaCl y seguidamente con 20 ml de salmuera. La capa orgánica seguidamente se secó sobre MgSO₄, se filtró y los componentes volátiles se evaporaron a 45°C a presión reducida. El aceite amarillo obtenido se disolvió en 3 ml de tolueno caliente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado sólido se separó por filtración y se secó, produciendo 2,48 ge de un sólido amarillo pálido.

REIVINDICACIONES

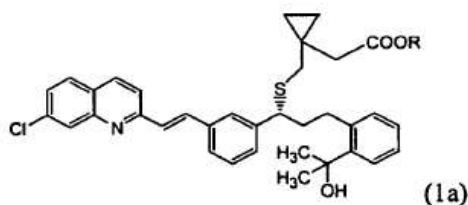
1. Un compuesto de fórmula (5b):



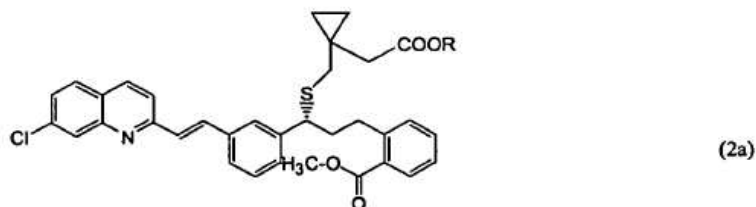
(5b)

5 en la que R es un grupo alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado y preferentemente es un grupo metilo

2. El procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (1a) o (2a)



(1a)

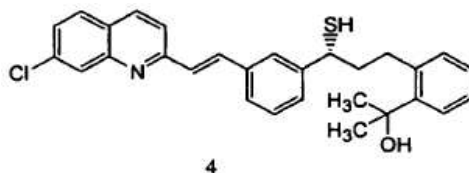


(2a)

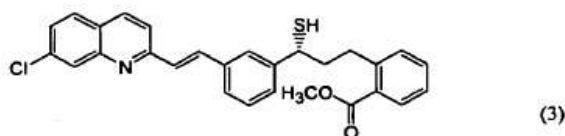
en las que R es un grupo alquilo de C₁ a C₄;

10 que comprende

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (4) o de fórmula (3):



4

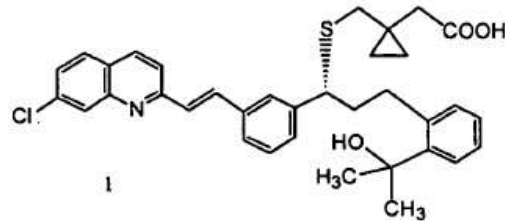


(3)

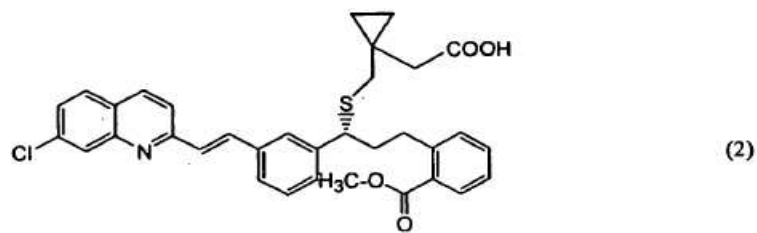
o una sal por adición de ácidos del mismo con un compuesto de fórmula (5b) de la reivindicación 1, para formar un compuesto de fórmula (1a) o (2a).

3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicha sal por adición de ácidos se forma usando un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido tolueno-sulfónico y ácido benceno-sulfónico.

4. El procedimiento según la reivindicación 2 ó 3, en el que dicho compuesto de fórmula (1a) o (2a) es saponificado para formar un compuesto de fórmula (1) o de fórmula (2):

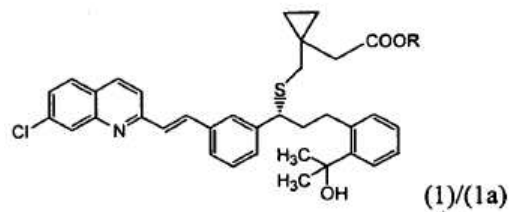


5

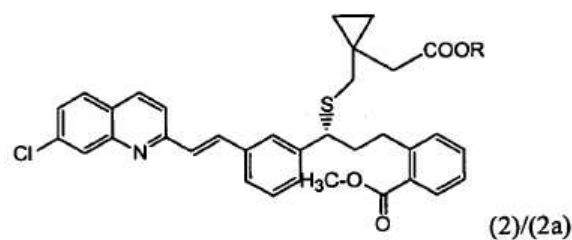


o una sal del mismo.

5. Uso del compuesto de fórmula (5b) según la reivindicación 1, en la preparación del compuesto de fórmula (1), (1a), (2) o (2a)



10



en las que R es hidrógeno o un grupo alquilo de C₁ a C₄.