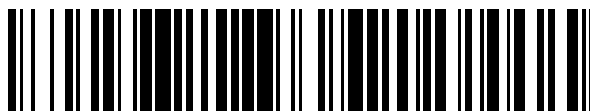


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 732**

51 Int. Cl.:

C07D 215/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2008 E 08838092 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2195295**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácido Montelukast en medio iónico líquido**

30 Prioridad:

09.10.2007 KR 20070101486

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

21.03.2013

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)
550 Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon
Hwaseong-si Gyeonggi-do 445-813, KR**

72 Inventor/es:

**PARK, CHUL-HYUN;
PARK, EUN-JU;
KIM, CHOONG-HAHN;
JANG, SUK MAN;
LIM, EUN JUNG;
CHANG, YOUNG KIL;
LEE, GWAN SUN y
LEE, JAEHEON**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 398 732 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

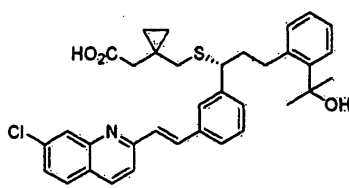
Procedimiento para la preparación de ácido Montelukast en medio iónico líquido

SECTOR DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido Montelukast y la sal sódica del mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Es conocido que el ácido Montelukast de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo bloquea o inhibe la síntesis y actividad de los leucotrienos, y su sal sódica es actualmente comercializada por Merck como Singulair (marca registrada).

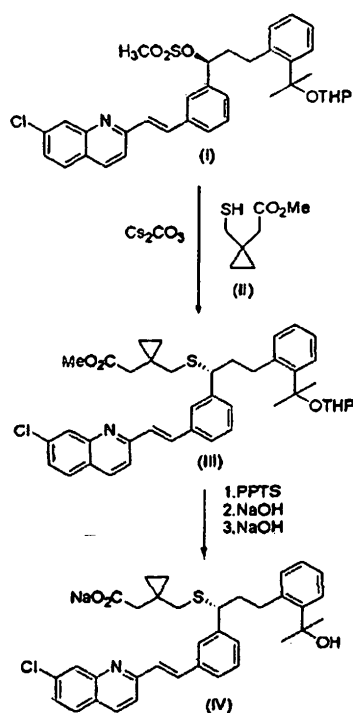


1

Los leucotrienos son un grupo de hormonas locales derivadas del ácido araquidónico en el cuerpo, y entre los ejemplos representativos de los leucotrienos se incluyen leucotrieno B₄ (LTB₄), leucotrieno C₄ (LTC₄), leucotrieno D₄ (LTD₄) y leucotrieno E₄ (LTE₄). Se ha informado que la síntesis de dichos leucotrienos involucra el metabolismo del ácido araquidónico por 5-lipoxigenasa, que conduce a la producción de uno de los epóxidos conocidos, es decir, leucotrieno A₄ (LTA₄), que es convertido inmediatamente en otros leucotrienos a través de etapas enzimáticas sucesivas. El metabolismo y biosíntesis de los leucotrienos, así como sus funciones en ciertas enfermedades, se han explicado en detalle en [Leukotrienes and Lipoxygenases, ed. J. Rokach, Elsevier, Amsterdam (1989)] (Leucotrienos y Lipoxigenases).

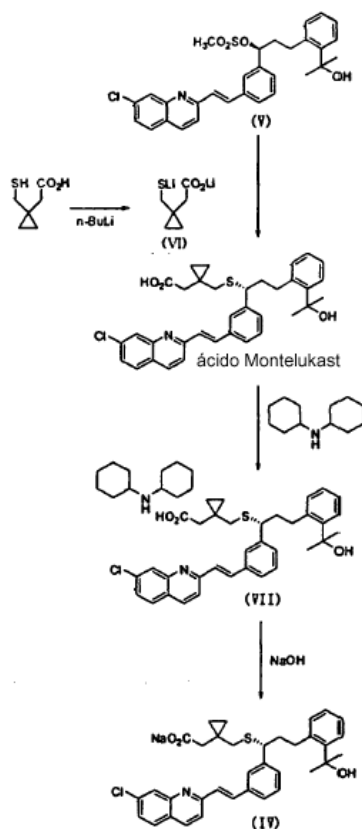
La Patente Europea No. 480.717 da a conocer un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula 1 utilizando un compuesto metil éster correspondiente, tal como se muestra en el esquema de reacción 1, que comprende las siguientes etapas: acoplamiento de metil 1-(mercaptometil)ciclopropanilacetato de fórmula (II) con el intermediario metansulfonilo de fórmula (I), en el que el grupo hidroxilo es protegido por tetrahidropiraniolo (THP) para obtener el compuesto metil éster de fórmula (III); e hidrolizando el compuesto metil éster para obtener el correspondiente ácido libre, que es convertido directamente en la correspondiente sal sódica de fórmula (IV). No obstante, el método indicado requiere varios procesos complicados, tales como protección; etapas de desprotección y de separación cromatográfica en columna del producto, lo cual conduce a un rendimiento global reducido del producto final.

Esquema de reacción 1



Además, a efectos de resolver el problema mencionado, la Patente Europea No. 737.186 da a conocer un procedimiento de utilización del compuesto de metansulfonilo de fórmula (V), que tiene el grupo hidroxilo sin proteger, y la sal de di-litio del ácido metil 1-(mercaptometil)ciclopropanil acético de fórmula (VI), tal como se muestra en el esquema de reacción 2, a efectos de evitar las engorrosas etapas de protección; desprotección utilizadas en el esquema de reacción 1. Este procedimiento comprende, además, las etapas de adición de dicitohexilamina al ácido Montelukast obtenido en la reacción de acoplamiento para obtener la sal dicitohexilamina del ácido Montelukast de fórmula (VII) con un rendimiento satisfactorio, y tratamiento de dicha sal con NaOH para obtener la sal sódica del ácido Montelukast de fórmula (IV).

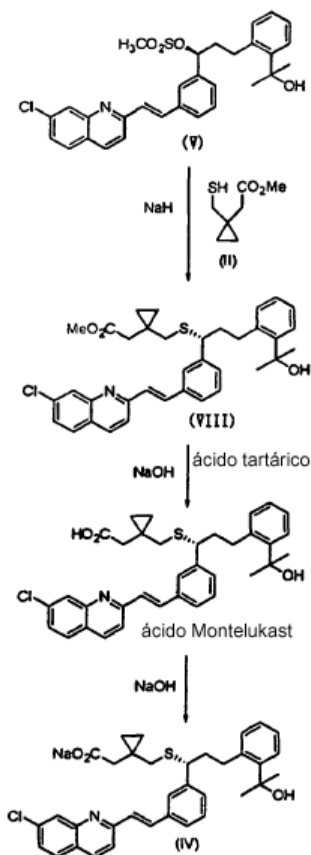
Esquema de reacción 2



No obstante, es muy difícil preparar el compuesto de fórmula (VI) utilizado en la reacción de acoplamiento del procedimiento antes indicado debido a la utilización del n -butil-litio, que es combustible de forma espontánea. Además, la reacción se debe conducir de manera inmediata a una temperatura muy baja de -30°C a causa de la sensibilidad del compuesto de fórmula (VI) a la humedad y al aire.

La publicación de la Patente Internacional No. WO 2005/105751 da a conocer un procedimiento para la preparación de la sal sódica del ácido Montelukast de fórmula (IV), tal como se muestra en el esquema de reacción 3, que comprende las etapas de: acoplamiento del compuesto metansulfonilo de fórmula (V) y metil 1(mercaptometil)-ciclopropilacetato de fórmula (II) en presencia de una base, por ejemplo, LiOH , NaOH , NaH , NaOCH_3 , BuLi , LiOCH_3 , LiNPr_2 , y t -butoxido potásico (KOt-Bu) para obtener el metil éster de fórmula (VIII); hidrolizar y acidificar el compuesto de fórmula (VIII) para obtener ácido Montelukast; y tratar el compuesto resultante con NaOH , NaOCH_3 , o t -butoxido sódico (NaOt-Bu) para obtener la sal sódica de ácido Montelukast de fórmula (IV).

Esquema de reacción 3



No obstante, la patente mencionada anteriormente indica que la pureza y rendimiento del ácido Montelukast producido por el método indicado son de 94% y 64%, respectivamente, y la pureza y rendimiento de Montelukast sódico, de 97% y 50%, respectivamente, lo que sugiere que la pureza de la sal sódica de Montelukast obtenida por este procedimiento no puede alcanzar la pureza requerida del material de 99,3%. De acuerdo con ello, este procedimiento requiere un procedimiento de purificación suplementario, que es muy complicado y que conduce a un rendimiento global de únicamente 20% o menos.

Durante la preparación de Montelukast, se pueden formar varias impurezas estructuralmente relacionadas, cuyos contenidos se requieren para alcanzar los niveles especificados, tal como se ha mostrado en la tabla 1.

Tabla 1

Impureza	Estructura	Requerido
A		Menos de 0,1%
B		Menos de 0,2%
C		Menos de 0,35%
D		Menos de 0,1%
E		Menos de 0,1%
F		Menos de 0,2%

Además, el nivel de impurezas totales combinadas no debe superar 0,7% del producto de sal sódica de Montelukast, y de acuerdo con ello, la pureza del ácido Montelukast, el compuesto precursor de la sal sódica de Montelukast debe ser elevado, del orden de 98% a 99%. No obstante, es difícil cumplir esta exigencia cuando se utilizan los procedimientos convencionales.

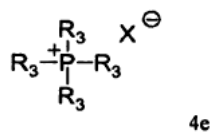
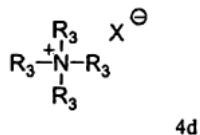
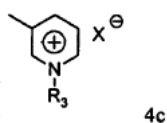
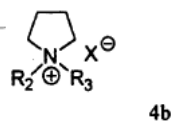
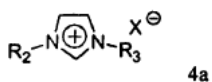
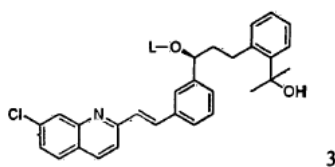
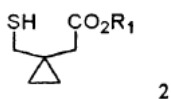
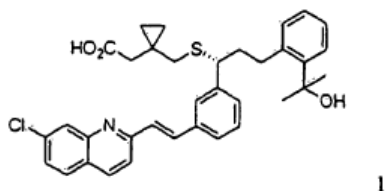
El documento WO 2007/072114 A1 está dirigido a un procedimiento mejorado para la fabricación de Montelukast sódico, y da a conocer la adición de una cantidad equivalente de una amina terciaria al intermediario respectivo.

El documento 2007/069261 A1 está dirigido a otro procedimiento mejorado para la preparación de Montelukast y sus sales farmacéuticamente aceptables.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

De acuerdo con ello, es un objetivo de la presente invención dar a conocer un procedimiento eficaz y económico para preparar ácido Montelukast con una pureza elevada, y su sal sódica con un elevado rendimiento.

- 5 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se da a conocer un procedimiento para la preparación de ácido Montelukast de fórmula I o la sal sódica del mismo, que comprende la etapa de acoplar un compuesto tiol de fórmula (2) con un intermediario de Montelukast de fórmula (3), en presencia de una base en un medio que comprende un compuesto iónico líquido seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 4a a 4e:



en las que R₁ es hidrógeno, metilo, o etilo;

L-O es un grupo cedente, en el que L es seleccionado entre el grupo que consiste en metansulfonilo, p-toluenosulfonilo, dimetilfosforilo, dietilfosforilo y difenilfosforilo;

R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno o C₁₋₁₂ alquilo, y X es Cl, Br, BF₄, PF₆, SbF₆, bis((trifluorometano)sulfonil)imida (NTf₂), (trifluorometano) sulfonato (OTf), acetato (OAc), NO₃, o metansulfonato.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 5 R₁ del compuesto tiol de fórmula 2 puede ser hidrógeno, metilo o etilo, preferentemente hidrógeno, lo que hace posible llevar a cabo el procedimiento de la invención sin utilización de la etapa de hidrolización. En la presente invención, el compuesto tiol puede ser utilizado en una cantidad de 1 equivalente o más, preferentemente de 1 a 3 equivalentes, basándose en el compuesto de fórmula 3. El compuesto tiol de fórmula 2 está comercialmente disponible (por ejemplo, Iffect, etc., Changzhou United Chemical) o puede ser preparado mediante un método convencional (Patentes US No. 5614632 y 5523477).
- 10 Se incluyen como ejemplos representativos de los compuestos iónicos líquidos de fórmulas 4a a 4e bromuro de 1-etil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-etil-3-metilimidazolio, bromuro de N-butil-N-metilpirrolidio, hexafluorofosfato de N-butil-N-metilpirrolidio, bromuro de N-butil-3-metilpiridinio, hexafluorofosfato de N-butil-3-metilpiridinio, bromuro de tetra-N-butilamonio, hexafluorofosfato de tetra-N-butilamonio, bromuro de tetra-N-butilfosfonio, y hexafluorofosfato de tetra-N-butilfosfonio preferentemente hexafluorofosfato de N-butil-N-metilpirrolidio y bromuro de 1-etil-3-metilimidazolio.
- 15

En la presente invención, el compuesto iónico líquido puede ser utilizado en una cantidad comprendida entre 0,1 y 100 veces, preferentemente, 0,5 y 10 veces el peso del compuesto de fórmula 3, y cuando la cantidad del compuesto iónico líquido está fuera del rango indicado, es difícil conseguir la pureza y rendimientos esperados del producto.

- 20 La base utilizada para la formación del anión tiol durante la reacción de acoplamiento puede ser *t*-butóxido potásico (KOt-Bu), *t*-butóxido sódico (NaOt-Bu), NaH, NaOH o KOH, preferentemente KOt-Bu, que se puede utilizar en una cantidad de 1 o varios equivalentes basándose en el compuesto de fórmula 2, y en una cantidad comprendida entre 1,5 y 3,0 equivalentes, preferentemente de 1,8 a 2,0 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula 2 cuando R₁ es hidrógeno. Además, cuando R₁ es metilo o etilo, la base puede ser utilizada en una cantidad comprendida
- 25 entre 0,6 y 2,0 equivalentes, preferentemente 0,9 y 1,0, basándose en el compuesto de fórmula 2. Cuando la cantidad es menor que el rango anteriormente indicado, la reacción se hace lenta y cuando se encuentra por encima del rango indicado, la pureza del producto resulta reducida.

- La reacción puede ser llevada a cabo en un disolvente que puede ser dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre -10°C y 50°C. La reacción puede ser completada en un
- 30 periodo de 1 hora cuando se conduce a temperatura ambiente.

Si el compuesto de fórmula 2 en el que R₁ es hidrógeno, es acoplado con el intermediario de fórmula 3 sin el compuesto de líquido iónico, se pueden formar diferentes impurezas en cantidades excesivas. Asimismo, cuando se supera el tiempo de la reacción, el compuesto tiol sufre degradaciones poco deseables.

- 35 Se debe observar que, cuando dicha reacción de acoplamiento es llevada a cabo sin el compuesto iónico líquido, la reacción se hace lenta y no se desarrolla suavemente en el tiempo reducido, mientras que cuando se utiliza el compuesto iónico líquido de la presente invención, la reacción transcurre suavemente dentro de 1 hora, aunque la base y el compuesto de fórmula 2 se utilicen en cantidades requeridas mínimas. Además, el producto obtenido en el procedimiento de la invención, muestra una elevada pureza y el procedimiento de la invención facilita un rendimiento notablemente más elevado que los conseguidos con los procedimientos convencionales.

- 40 La sal sódica de Montelukast puede ser obtenida fácilmente por tratamiento del ácido Montelukast preparado por el procedimiento de la invención con NaOH, NaOCH₃, o con *t*-butóxido sódico (NaOt-Bu), de acuerdo con un procedimiento convencional.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

- 45 **Ejemplo de preparación 1: Preparación de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-metansulfonil-oxipropil)fenil)-2-propanol.**

- 100g de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-hidroxilpropil)fenil)-2-propanol (Sinochem Ningbo, China) se disolvieron en una mezcla de 285 ml de tolueno y 712 ml de acetonitrilo, y 44 ml de diisopropiletilamina se añadieron gota a gota. A continuación, después de enfriar la mezcla resultante a -25°C se añadieron lentamente, gota a gota, 18,4 ml de cloruro de metansulfonilo, y se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas. Después de
- 50 observar la formación del producto, la mezcla fue agitada adicionalmente a -25°C durante 2 horas y, a continuación, a -35°C durante 2 horas para completar la reacción. La mezcla resultante fue filtrada bajo atmósfera de nitrógeno a

0°C-5°C y el filtrado fue concentrado a presión reducida a 0-5°C durante 12 horas obteniendo 91g del compuesto del título en forma de sólido de color amarillo (rendimiento: 78,1%).

Datos ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,1 (2H, m), 7,69 (5H, m), 7,41 (5H, m), 7,19 (3H, m), 5,70 (1H, dd), 3,25 (1H, m), 3,04 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,45 (1H, m), 1,92 (1H, s), 1,65 (6H, s).

5 Ejemplo de preparación 2: Preparación de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-difenilfosfato-oxipropil)fenil)-2-propanol

20 gramos de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-hidroxiopropil)-fenil)-2-propanol (Sinochem Ningbo, China) fueron disueltos en 240 ml de una mezcla de cloruro de metileno y tolueno (2:1), y 7,31 ml de trietilamina fueron añadidos gota a gota. A continuación 13,6 ml de difenil clorofosfato fueron añadidos lentamente gota a gota a la mezcla resultante, seguido de la adición gota a gota de 1,06g de 4 dimetilaminopiridina. Después de confirmar que se había completado la reacción por TLC (cromatografía de capa delgada) después de 1h, la mezcla resultante fue combinada con 100ml de cloruro de metileno y 200ml de agua destilada, la capa orgánica fue separada, secada sobre el sulfato sódico y concentrado a presión reducida. El residuo fue recrystalizado utilizando 60ml de una mezcla de acetato de etilo y n-hexano (1:3), filtrada, lavada con 40ml de agua destilada y secada en aire caliente obteniendo 29,5g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento 97,8%).

PF.: 127°C

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,4 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 7,75 (3H, m), 6,97-7,35 (20H, m), 5,70-5,72 (1H, m), 3,02-3,09 (2H, m), 2,29-2,34 (2H, m), 1,65 (3H, s), 1,59 (3H, s).

Ejemplo 1

20 Preparación de ácido 1-(((1-(R)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil)propil)tiol)metil)ciclopropanacético (ácido Montelukast)

Se disolvieron 15g de bromuro de 1-etil-3-metilimidazolio en 60 ml de dimetilsulfóxido, 3,15g de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanilacético (Changzhou United Chemical, China) y a continuación se añadieron a la mezcla a 10°C 2,42 g de t-butoxido potásico con rapidez, seguido de la agitación de la mezcla resultante durante 5 minutos. Después de añadir con rapidez 2,42 g de t-butoxido potásico, la mezcla resultante fue mezclada adicionalmente a la misma temperatura durante 10 minutos. A continuación, se añadieron 10 g del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 2 a la mezcla a una temperatura de 15-17°C seguido de agitación de la mezcla resultante durante 1 hora para completar la reacción.

Después de añadir 30 ml de N-heptano a la mezcla obtenida anteriormente, se añadieron a la misma, 500 ml de agua helada y 300 ml de tetrahidrofurano, la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con 500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue lavada 3 veces con 200 ml de cloruro amónico líquido saturado, secada sobre sulfato sódico y concentrado a presión reducida. El residuo obtenido de este modo fue recrystalizado utilizando 60 ml de isopropanol y 30 ml de agua purificada y el sólido resultante fue filtrado y secado en vacío obteniendo 7,9 g del compuesto del título (rendimiento 93%, pureza 98,6 %).

^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 8,27 (1H, d), 7,98 (1H, s), 7,78 (2H, d), 7,73 (2H, d), 7,38-7,56 (6H, m), 7,07-7,14 (3H, m), 4,84 (1H, t), 3,30-3,33 (1H, m), 2,84-2,87 (1H, m), 2,52 (2H, s), 2,41 (2H, s), 2,18-2,23 (2H, m), 1,55 (6H, s), 0,37-0,52 (4H, m).

Ejemplo 2

14 gramos de bromuro de N-butil-N-metilpirrolidio se disolvieron en 60 ml de dimetilsulfóxido, se añadieron 2,7 g de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanilacético (Changzhou United Chemical, China) a la misma y se añadieron con rapidez gota a gota 4,0 g de t-butoxido potásico a la mezcla a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla resultante durante 30 minutos. Se añadieron a la misma 5g del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 2, la mezcla resultante fue agitada durante 30 minutos para completar la reacción y se añadieron 50 ml de agua purificada y 50 ml de acetato de etilo adicionalmente. La capa orgánica combinada fue separada, secada sobre sulfato sódico, concentrada a presión reducida y recrystalizada utilizando 30 ml de isopropanol y 10 ml de agua purificada. El sólido resultante fue filtrado y secado en vacío a 2,98 g del compuesto del título (rendimiento: 70,2%, pureza: 98,7%).

Los datos ^1H NMR fueron iguales a los descritos en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

Se disolvieron 15g de hexafluorofosfato de N-butil-N-metilpirolidio en 60 ml de dimetilsulfóxido, se añadieron 3,7g de metil 1-(acetiltiometil)ciclopropanilacetato, y se añadieron con rapidez 2,4g de t-butoxido potásico gota a gota a la mezcla a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla resultante durante 30 min. A continuación, después de añadir 10g del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 2, la mezcla resultante fue agitada durante 30 min para completar la reacción, y 100 ml de agua purificada y 100 ml de acetato de etilo fueron añadidos a la misma. La capa orgánica combinada fue separada, secada sobre sulfato sódico, y concentrada a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una mezcla de 29 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron lentamente a 10°C, 29 ml de metanol, 29 ml de NaOH en solución acuosa al 10%, y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas para completar la reacción. Después de añadir 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo a la mezcla obtenida en lo anterior, la capa orgánica combinada fue separada, secada sobre sulfato sódico, concentrada a presión reducida y recristalizada utilizando 60ml de isopropanol y 20 ml de agua purificada. El sólido resultante fue filtrado y secado en vacío, obteniendo 7,7g del compuesto del título (rendimiento: 90,2%, pureza: 99,0%).

Los datos ^1H NMR fueron iguales a los descritos en el ejemplo 1.

Ejemplo 4

30g de bromuro de 1-etil-3-metilimidazolio fueron disueltos en 1200 ml de dimetilsulfóxido, se añadieron 9,6g de metil 1-(acetiltiometil)ciclopropanilacetato, y a continuación, se añadieron con rapidez gota a gota a la mezcla a temperatura ambiente 6,3g de t-butoxido potásico, seguido de agitación de la mezcla resultante durante 30 min. A continuación, se añadieron a la mezcla 20g del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 1, la mezcla resultante fue agitada durante 30 minutos para completar la reacción, y se añadieron a la misma 200 ml de agua purificada y 200 de acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue separada, secada sobre sulfato sódico, y concentrada a presión reducida. El residuo obtenido de este modo fue disuelto en una mezcla de 58 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron lentamente a 10°C, 58 ml de metanol, 58 ml de NaOH en solución acuosa al 10%, y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas para completar la reacción. Después de añadir 200 ml de agua purificada y 200 ml de acetato de etilo, la capa orgánica combinada fue separada, secada sobre sulfato sódico, concentrada a presión reducida y recristalizada utilizando 120 ml de isopropanol y 40 ml de agua purificada. El sólido resultante fue filtrado y secado en vacío, obteniendo 18,0g del compuesto del título (rendimiento: 82,6%, pureza: 98,1%).

Los datos ^1H NMR fueron iguales a los descritos en el ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 1 (procedimiento convencional descrito en la publicación de Patente Internacional No. WO 2005/105751).**Etapas 1)**

Se añadieron 2,04g de hidruro sódico al 60% a 80 ml de tetrahidrofurano, una mezcla obtenida mezclando 11,7g de acetato de metil 1-(acetiltiometil)ciclopropanilo con 20 ml de tetrahidrofurano fue añadida con rapidez a la misma a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla resultante durante 1 hora. Después de añadir 100ml de dimetilformamida a la misma, se añadieron 80 ml de tetrahidrofurano conteniendo 25% del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 1, que fue enfriado a -5°C, y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de añadir 200 ml de acetato de etilo y 400 ml de solución acuosa al 5% de NaCl, la capa orgánica combinada fue separada, lavada 2 veces con 100 ml de agua purificada, secada sobre sulfato sódico y concentrada a presión reducida para eliminar el disolvente, obteniendo 29,5g de un aceite que contenía 75% de metil éster del ácido 1-(((1-(R)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolidil)etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil)-propil)-tio)-metil)ciclopropanil acético.

Etapas 2)

El residuo obtenido en la Etapa 1, es disuelto en 58,9ml de tetrahidrofurano y 29,5ml de metanol, y se añadieron 58,9g de NaOH al 10% seguido de agitación de la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir 85,4ml de tolueno a la mezcla resultante, la capa orgánica combinada fue separada y se ajustó el pH a 4 utilizando ácido tartárico 0,5 M. La capa orgánica combinada fue separada, concentrada a presión reducida para ajustar su volumen total a 60ml y agitada a temperatura ambiente para su re-cristalización. El sólido resultante fue filtrado y secado en vacío obteniendo 18,2g del compuesto del título (rendimiento: 83,1%, pureza: 93,3%).

Ejemplo comparativo 2 (procedimiento que no utiliza un compuesto iónico líquido)

5,5g de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanil acético (Changzhou United Chemical, China) fueron disueltos en 60ml de dimetilsulfóxido, se añadieron con rapidez a temperatura ambiente 8,2g de t-butoxido potásico, seguido de agitación de la mezcla durante 30 min. A continuación, después de añadir 10g del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 2 a la mezcla, la mezcla resultante fue agitada durante 8,5 horas, y se añadieron a la misma, 100ml de agua purificada y 100ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico concentrada a presión reducida para eliminar el disolvente y recristalizada utilizando 60ml de isopropanol y 20ml de agua purificada. El sólido resultante fue filtrado y secado en vacío, obteniendo 1,2g del compuesto del título (rendimiento: 14,1%, pureza: 92%).

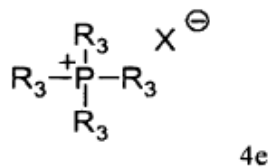
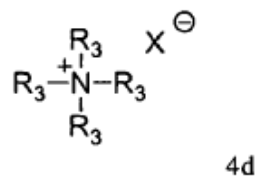
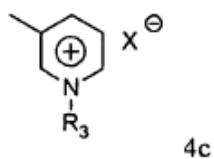
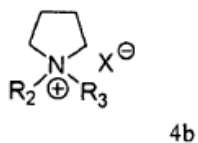
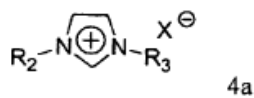
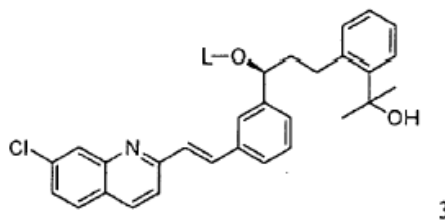
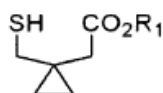
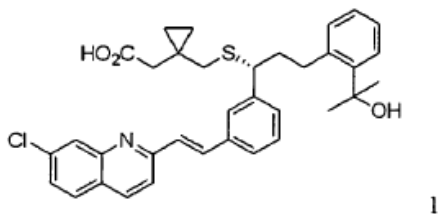
10 Ejemplo comparativo 3 (procedimiento para la preparación de diciclohexilamina 1-(((1-(R)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil)propil)tio)metil) ciclopropanil acetato descrito en la patente europea No. 737.186)

5,9g de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético se disolvieron en 140ml de tetrahidrofurano y se enfrió a -15°C, y se añadieron gota a gota lentamente 47ml de hexano conteniendo n-butilitio 1,6 M, seguido de agitación de la mezcla durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota a -5°C durante 30 min una solución obtenida disolviendo 20g de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-metan-sulfonil-oxipropil)fenil)-2-propanol en 80 ml de tetrahidrofurano, y la solución resultante fue agitada a la misma temperatura durante 8,5 horas. Después de añadir 240ml de acetato de etilo y 240ml de NaCl en solución acuosa al 10%, la capa orgánica combinada fue separada, lavada con ácido tartárico al 10%, secada sobre sulfato sódico, y concentrada a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo obtenido de esta manera fue mezclado con 240 ml de acetato de etilo y 8 ml de diciclohexilamina, seguido de agitación de la mezcla resultante durante 2 horas. A continuación, después de añadir 240 ml de n-hexano a la mezcla resultante, la solución obtenida fue agitada durante una noche para obtener 17,4g del compuesto del título (rendimiento: 60%, pureza: 74%).

Datos ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8,30 (1H, d), 8,01 (1H, s), 7,85-7,92 (2H, m), 7,85-7,92 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,53-7,54 (2H, m), 7,40-7,45 (4H, m), 7,11-7,16 (3H, m), 4,05 (1H, t), 3,12-3,13 (3H, m), 3,10-3,12 (1H, m), 2,65 (1H, d), 2,56 (1H, d), 2,38 (1H, d), 2,36 (1H, d), 2,28-2,33 (2H, m), 2,03-2,06 (4H, m), 1,87-1,88 (4H, m), 1,84 (2H, d), 1,28-1,39 (10H, m), 1,54 (6H, s), 0,39-0,52 (4H, m).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de ácido Montelukast de fórmula 1 o la sal sódica del mismo, comprendiendo la etapa de acoplamiento de un compuesto tiol de fórmula 2 con intermediario de Montelukast de fórmula 3 en presencia de una base en un medio que comprende un compuesto iónico líquido seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 4a a 4e:



en las que R_1 es hidrógeno, metilo, o etilo;

L-O es un grupo cedente, en el que L es seleccionado del grupo que consiste en metansulfonilo, p-toluenosulfonilo, dimetilfosforilo, dietilfosforilo y difenilfosforilo;

R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno o C_{1-12} alquilo; y

- 5 X es Cl, Br, BF_4 , PF_6 , SbF_6 , bis((trifluorometan)sulfonil)imida (NTf_2), trifluorometan)sulfonato (OTf), acetato (OAc), NO_3 , o metansulfonato.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que L es difenilfosforilo.

- 10 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en la que el compuesto iónico líquido es seleccionado entre el grupo que consiste en bromuro de 1-etil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-etil-3-metilimidazolio, bromuro de N-butil-N-metilpiridio, hexafluorofosfato de N-butil-N-metilpirrolidio, bromuro de N-butil-3-metilpirrolidio, hexafluorofosfato de N-butil-3-metilpiridio, bromuro de tetra-N-butilamonio, hexafluorofosfato de tetra-N-butilamonio, bromuro de tetra-N-butilfosfonio y hexafluorofosfato de tetra-N-butilfosfonio.

4. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que el compuesto iónico líquido es bromuro de 1-etil-3-metilimidazolio o hexafluorofosfato de N-butil-N-metilpirrolidio.

- 15 5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el compuesto iónico líquido es utilizado en una cantidad comprendida entre 0,1 y 100 veces el peso del compuesto de fórmula 3.

6. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la base es seleccionada del grupo que consiste en t-butoxido potásico, t-butoxido sódico, NaH, NaOH y KOH.

7. Procedimiento, según la reivindicación 6, en el que la base es t-butoxido potásico.