

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 067**

51 Int. Cl.:

C07D 215/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2006 E 06728408 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 1968943**

54 Título: **Un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast y sus sales farmacéuticamente aceptables**

30 Prioridad:

13.12.2005 IN CH18182005

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

13.05.2013

73 Titular/es:

**MSN LABORATORIES LIMITED (100.0%)
SURVEY NO: 317&323 RUDRARAM
PATANCHERU MEDAK
HYDERABAD 502329, IN**

72 Inventor/es:

**SATYANARAYANA, REDDY, MANNE;
KIHSORE, KUMAR, MUPPA;
THIRUMALAI, RAJAN, SRINIVASAN y
RAMASUBBA, REDDY, KARAMALA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

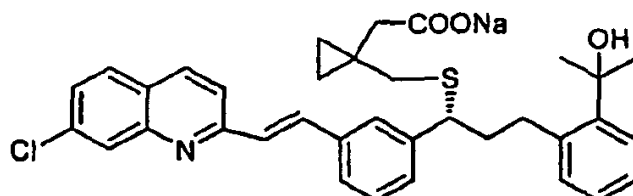
ES 2 403 067 T3

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

Un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se relaciona con un método mejorado para la preparación de ácido [R-(E)-1[[[1-[3-[2-[7-cloro-2-quinolinil]etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacético (montelukast) y sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente sal de sodio. Puede representarse como Fórmula (I).



Fórmula (I)

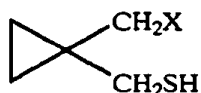
El montelukast sódico es un antagonista del leucotrieno y es útil en el tratamiento del asma así como de otras afecciones mediadas por leucotrienos, como inflamación y alergias.

EP480717 divulga ciertos compuestos de quinolina sustituida incluyendo la sal de sodio del ácido [R-(E)-1[[[1-[3-[2-[7-cloro-2-quinolinil]etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacético (sal sódica de montelukast), métodos para su preparación y métodos de formulaciones farmacéuticas utilizando estos compuestos en mamíferos, especialmente en humanos.

El procedimiento para la preparación comprende hacer reaccionar 2-(2-(2-(3(S)-3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-metanosulfonyloxi)propil)fenil)-2-propoxi)tetrahidropirano con acetato de metil-1-(acetiltio)metil)ciclopropano en presencia de hidracina, carbonato de cesio y acetonitrilo como disolvente para obtener el éster de metilo de montelukast en forma protegida de pirano. El compuesto protegido se hace reaccionar además con p-toluensulfonato de piridinio, hidróxido sódico, en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano como disolvente para dar montelukast sódico de fórmula (I).

El documento US 5,614,632 divulga la preparación de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético, el cual es un producto intermedio clave para la separación de montelukast sódico. Dicha patente reivindicó un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast sódico incluyendo el procedimiento de preparación de sus productos intermedios clave. El procedimiento comprende la generación del dianión dilítico del ácido acético de 1-(mercaptometil)ciclopropano y a continuación la condensación con 2-(2-(2-(3(S)-3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(metanosulfonyloxi)propil)fenil)-2-propanol (referido como alcohol mesilado) para dar montelukast. Además se convierte en su sal sódica correspondiente mediante sal de diciclohexilo amina. La patente también divulga el procedimiento de preparación del alcohol mesilado, que comprende hacer reaccionar benzoato de metil-2-(3(S)-3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-hidroxi)propilo con cloruro de metil magnesio para dar un diol, el cual se convierte además al alcohol mesilado por reacción con metanol cloruro de sulfonilo. El procedimiento para la preparación del benzoato arriba descrito se divulga en EP 480717 (ejemplo 146, etapa-2), que implica el empleo de (-)-B-clorodiisopinocampfenilborano como agente reductor aquiral. Dicha patente también reivindica el procedimiento para la preparación de sal sódica de montelukast cristalina.

El documento US 2005/234241 (A1) divulga un procedimiento para preparar montelukast que implica el compuesto de fórmula (VI) donde X = -CN o -CONH₂



(VI)

donde X = -CN o -CONH₂.

WO 2004/108679 (A1) divulga un método para la preparación de la sal sódica del ácido montelukast en forma amorfa. El método comprende las siguientes etapas: (a) generar el dianión dilítico del ácido acético de 1-(mercaptometil)ciclopropano mediante reacción con alquil litio, (b) acoplamiento de dicho dianión con mesilato húmedo para dar montelukast ácido en forma cruda, (c) obtener la sal diciclohexilamina (DCHA) en forma cruda

mediante adición de DCHA al ácido crudo obtenido en la etapa anterior (b), (d) purificar y convertir dicha sal DCHA en forma cruda a montelukast ácido en forma pura, y (e) hacer reaccionar el montelukast ácido puro en un disolvente polar prótico con una fuente de iones sodio seguido de evaporación del disolvente y trituración del residuo con un disolvente inmiscible en agua apolar.

Muchas otras patentes relacionadas divulgan el procedimiento para la preparación de montelukast y sus productos intermedios, pero ninguna de estas patentes está relacionada con el procedimiento de la presente invención. Los procedimientos del estado de la técnica implican un mayor número de etapas que incluyen la protección y subsiguiente desprotección del diol intermedio, el empleo de materiales de partida peligrosos y costoso como el n-butil litio en reacciones típicas, por ejemplo, a muy bajas temperaturas (-25 °C). Los procedimientos de las referencias del estado de la técnica implican un trabajo tedioso para aislar el producto requerido y así resulta en ciclos de tiempo en exceso, que a su vez convierten el procedimiento en más costoso y menos favorable ecológicamente, por tanto el procedimiento no es recomendable para su ampliación a escala comercial.

Puesto que el montelukast sódico es útil para el tratamiento del asma, es importante disponer de un procedimiento rentable y comercialmente viable para preparar el compuesto de fórmula (I).

Por ello el objetivo principal de la presente invención es preparar montelukast sódico en un procedimiento mejorado, que sea rentable, comercialmente viable y no peligroso. El montelukast sódico se prepara en la presente invención en un procedimiento mejorado que es rentable y el montelukast sódico obtenido mediante este procedimiento es adecuado para formulaciones farmacéuticas.

Desventajas de los procedimientos del estado de la técnica

- La utilización de n-butil litio conduce a aumentar el coste del producto y es altamente inflamable y peligroso, necesita de equipo especial para el manejo del reactivo, necesita atención personal a lo largo del procedimiento.
- La utilización de hidróxido sódico para la preparación de montelukast sódico (fórmula-I) a partir de montelukast produce agua como producto secundario, conduce a la formación de material gomoso; así que la eliminación de agua es esencial, ello conduce a un procedimiento prolongado.
- Los procedimientos del estado de la técnica enseñan la conversión de sal de amina de montelukast en montelukast ácido libre; entonces la conversión a su sal de sodio necesita más tiempo.

La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de un compuesto de montelukast sódico, como se describe en las reivindicaciones. La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de una sal de sodio de montelukast. El procedimiento mejorado de la presente invención comprende;

Hacer reaccionar el compuesto (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)- α -metanosulfonato de fórmula (II) con el compuesto de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético de fórmula (III) en presencia de álcalis o carbonatos alcalinos tales como carbonato de cesio o una base fuerte como alcóxido de metal alcalino o alcalino térreo, esto es, butóxido terciario de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, en un disolvente aprótico polar adecuado con o sin combinación de disolventes C₁-C₄ alcohólicos como metanol, etanol, preferiblemente metanol, y después el tratamiento con una amina orgánica de fórmula general R-NH₂ en un disolvente adecuado seleccionado de los disolventes cetónicos como acetona, butanona, o disolventes éster como acetato de etilo, acetato de propilo, preferiblemente acetona y acetato de etilo, da un compuesto correspondiente de sal de amina de montelukast de fórmula (IV), y a continuación convertir el compuesto de la correspondiente sal de amina de montelukast en su sal de sodio de Fórmula (I) (montelukast sódico) utilizando una fuente de sodio en metanol.

Ventajas con respecto a procedimientos del estado de la técnica

- El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast sódico utilizando una base simple como metóxido de sodio o butóxido terciario de potasio en lugar de n-butil litio, la cual es fácil de manejar y no necesita de ningún equipo especial.
- Utilización de metóxido de sodio para la preparación de montelukast sódico (Fórmula-I) a partir de montelukast produce metanol como producto secundario y eliminación de metanol es muy fácil y da el polvo de flujo libre.
- Puesto que la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de montelukast sódico sin conversión de sal de amina de montelukast a montelukast ácido libre, esto da lugar a un reducción del tiempo de ciclo.
- Rendimiento más alto obtenido utilizando carbonato de cesio.
- Introducir los lavados tolueno/hexanos después de completada la reacción de condensación para eliminar impurezas, que evita la purificación en etapa de sal de amina orgánica.

- Procedimiento rentable y reducción del tiempo de ciclo.
- Procedimiento respetuoso con el medio ambiente y fácilmente escalable.

La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de sal de sodio de montelukast. El procedimiento mejorado de la presente invención comprende las siguientes etapas:

1. Hacer reaccionar compuesto de (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)- α -metanosulfonato de fórmula (II) con compuesto de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético de fórmula (III) en presencia de un disolvente aprótico polar con o sin combinación de alcohol C1-C4 y una base fuerte como alcóxido de metal alcalino o alcalino térreo, esto es, butóxido terciario de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, preferiblemente metóxido de sodio en DMSO/Metanol.
2. Parar la mezcla de reacción con agua y añadiendo hidróxido de sodio y lavar la mezcla de reacción con disolventes inmiscibles en agua tales como disolventes hidrocarbonados, disolventes éster, disolventes clorados, preferiblemente disolventes hidrocarbonados, más preferiblemente tolueno.
3. Disminuir el pH de la mezcla de reacción mediante adición de ácido acético a la mezcla de reacción y extraer el montelukast con un disolvente adecuado seleccionado de disolventes éster, disolventes clorados, preferiblemente disolventes éster, más preferiblemente acetato de etilo.
4. Tratar el producto obtenido de la etapa 3 con un compuesto de amina orgánica seleccionada de dicitohexilamina, butilamina terciaria o isopropilamina, en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes cetónicos, como acetona, butanona, o disolventes éster como acetato de etilo, acetato de propilo, preferiblemente acetona y acetato de etilo que conduce al compuesto correspondiente sal de amina de montelukast de fórmula (IV).
5. Purificar opcionalmente la correspondiente sal de amina de montelukast utilizando disolventes hidrocarbonados como tolueno, hexanos, heptano, o disolventes cetónicos como acetona o mezclas de los mismos.
6. Convertir el compuesto sal de amina orgánica de montelukast de fórmula (IV) en su sal de sodio de fórmula (I) utilizando una fuente de sodio en metanol.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de compuesto de montelukast sódico de fórmula (I) sin convertir el compuesto de sal de amina orgánica de montelukast de fórmula (IV) a ácido libre de montelukast. En consecuencia la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de compuesto de montelukast sódico de fórmula (1) que comprende las siguientes etapas:

- a) Hacer reaccionar el compuesto sal de amina orgánica de montelukast de fórmula (IV) con una fuente de sodio en metanol.
- b) Eliminar la amina orgánica por extracción de la masa con disolventes que son inmiscibles con metanol tales como hexanos, heptano, y concentrar el metanol.
- c) Disolver el producto obtenido de la etapa b) en tolueno y saturar el tolueno con heptano para dar montelukast sódico de Fórmula (I).

Otro aspecto de la invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de compuesto de montelukast sódico que comprende las siguientes etapas:

1. Hacer reaccionar compuesto de (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)- α -metanosulfonato de fórmula (II) con compuesto éster metilo 1-(mercaptometil)ciclopropano de fórmula (VII) en presencia de un disolvente aprótico polar con o sin combinación de alcohol C1-C4 y una base fuerte como alcóxido de metal alcalino o alcalino térreo, esto es, butóxido terciario de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, preferiblemente metóxido de sodio en DMSO/Metanol.
2. Opcionalmente aislar el compuesto de fórmula (VI)/compuesto de fórmula (VIII) o hidrolizar in situ con una base inorgánica como hidróxido de metal alcalino en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes hidrocarbonados, preferentemente tolueno.
3. Tratar el producto obtenido de la etapa 2. con un compuesto de amina orgánica seleccionada de dicitohexilamina, butilamina terciaria, o isopropilamina, en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes cetónicos, como acetona, butanona, o disolventes éster como acetato de etilo, acetato de propilo, preferiblemente acetona y acetato de etilo que conduce al compuesto correspondiente sal de amina de montelukast de fórmula (IV).
4. Opcionalmente purificar la correspondiente sal de amina de montelukast utilizando disolventes hidrocarbonados tales como tolueno, hexanos, heptano, o disolventes cetónicos como acetona o mezclas de los mismos.
5. Convertir el compuesto sal de amina orgánica de montelukast de fórmula (IV) en su sal de sodio de fórmula (I) utilizando una fuente de sodio en metanol.

Otro aspecto más de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast sódico que comprende las siguientes etapas:

5

10

15

20

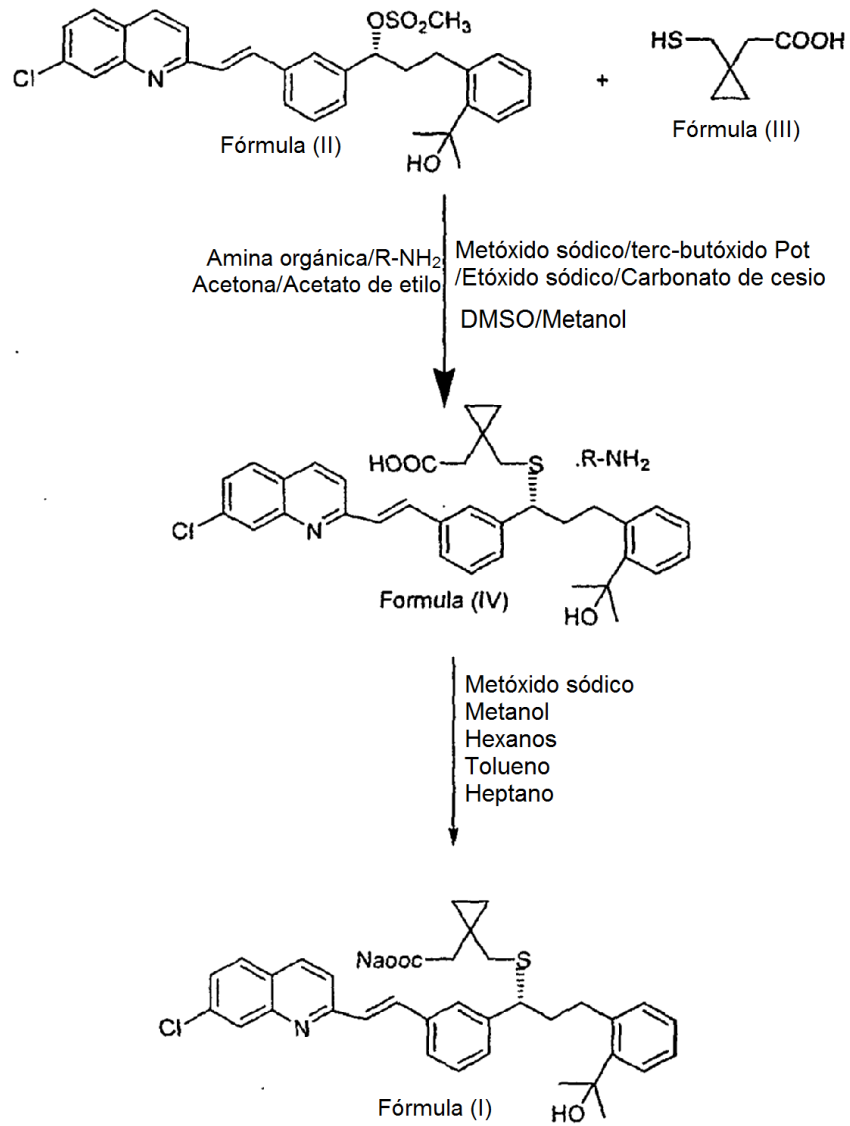
25

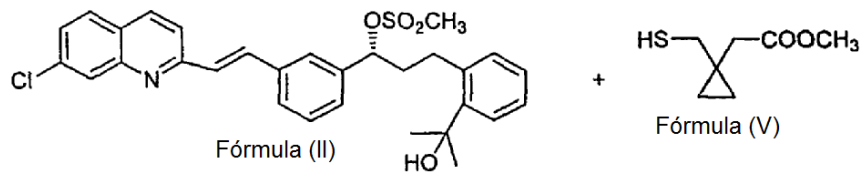
30

1. Hacer reaccionar compuesto de (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)- α -metanosulfonato de fórmula (II) con compuesto de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético de fórmula (III) o éster metílico del ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético o 1-(mercaptometil)ciclopropano acetonitrilo en presencia de un disolvente aprótico polar con o sin combinación de alcohol C1-C4 y álcalis o carbonatos alcalinos tales como carbonato de cesio, preferentemente carbonato de cesio, en presencia de dimetilsulfóxido y metanol.
2. Parar la mezcla de reacción con agua y añadir hidróxido de sodio y lavar la mezcla de reacción con disolventes inmiscibles en agua tales como disolventes hidrocarbonados, disolventes éster, disolventes clorados, preferiblemente disolventes hidrocarbonados, más preferiblemente tolueno.
3. Disminuir el pH de la mezcla de reacción mediante adición de ácido acético a la mezcla de reacción y extraer el montelukast con un disolvente adecuado seleccionado de disolventes éster, disolventes clorados, preferiblemente disolventes éster, más preferiblemente acetato de etilo.
4. Tratar el producto obtenido de la etapa 3 con un compuesto de amina orgánica seleccionado de dicitohexilamina, butilamina terciaria, o isopropilamina, en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes cetónicos, como acetona, butanona, o disolventes éster como acetato de etilo, acetato de propilo, preferiblemente acetona y acetato de etilo que conduce a un compuesto sal de amina de montelukast correspondiente de fórmula (IV).
5. Purificar opcionalmente la correspondiente sal de amina de montelukast utilizando disolventes hidrocarbonados como tolueno, hexanos, heptano, o disolventes cetónicos como acetona o mezclas de los mismos.
6. Convertir el compuesto sal de amina orgánica de montelukast de fórmula (IV) en su sal de sodio de fórmula (I) utilizando una fuente de sodio en metanol.

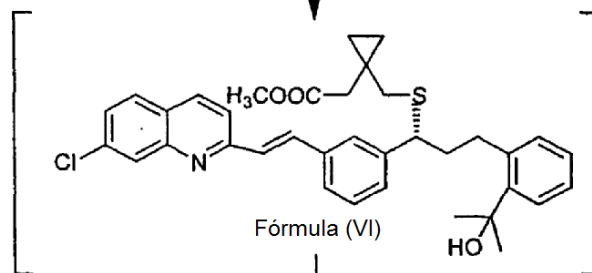
La presente invención se representa esquemáticamente como sigue:

[0018]

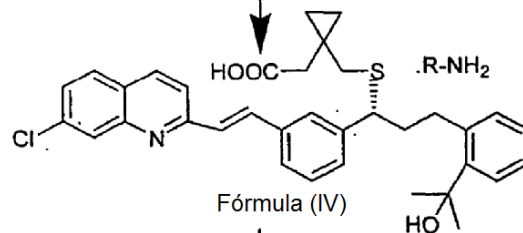




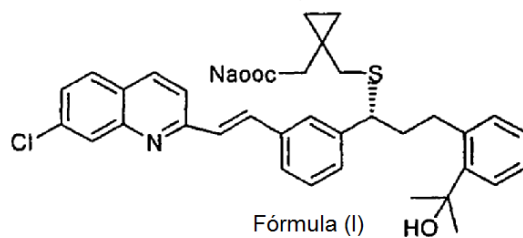
Metóxido sódico/terc-butóxido Pot
 /Etóxido sódico/Carbonato de cesio
 DMSO/Metanol

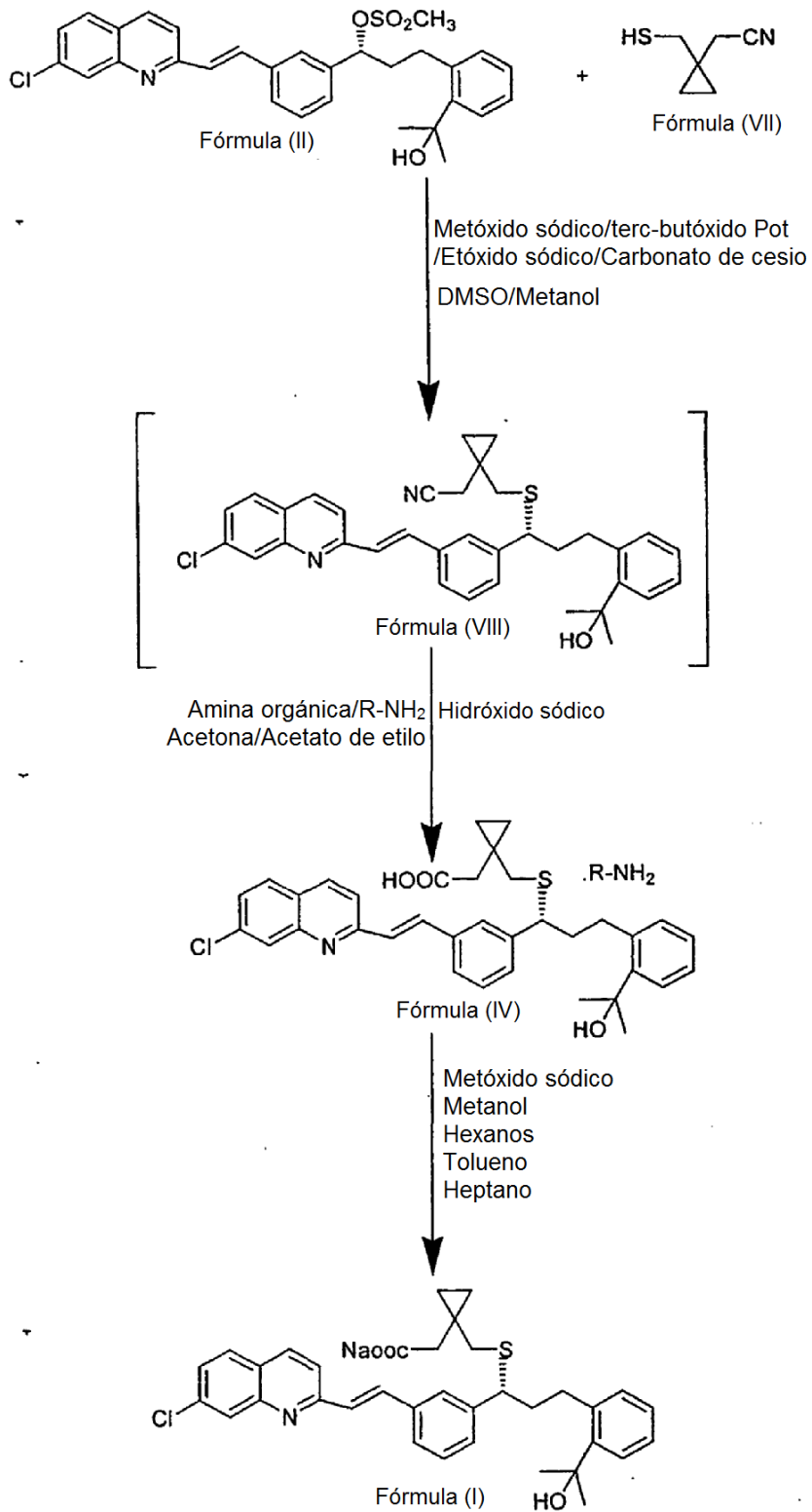


Amina orgánica/R-NH₂ Hidróxido sódico
 Acetona/Acetato de etilo



Metóxido sódico
 Metanol
 Hexanos
 Tolueno
 Heptano





La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de sal de sodio de montelukast. El procedimiento mejorado de la presente invención comprende:

- 5 a) Hacer reaccionar compuesto de (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)- α -metanosulfonato de fórmula (II) con compuesto de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético de fórmula (III) en presencia de disolventes apróticos polares como dimetilsulfóxido, dimetilacetamida con o sin combinación de disolventes alcohólicos C1-C4 como metanol, etanol, propanol, butanol, y una base fuerte como alcóxido de metal alcalino o alcalino térreo, esto es, butóxido terciario de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, preferiblemente metóxido de sodio en una mezcla de metanol y DMSO (dimetilsulfóxido) a una temperatura de -20 a 0 °C durante 5 a 20 horas, preferentemente de aproximadamente -5 a 5 °C durante 8-10 horas
- 10 b) Parar la mezcla de reacción con agua y añadir solución de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción, y entonces extraer con disolventes inmiscibles en agua tales como disolventes hidrocarbonados, disolventes éster, disolventes clorados, preferiblemente disolventes hidrocarbonados, más preferiblemente tolueno.
- 15 c) Disminuir el pH de la mezcla de reacción con ácido acético, y extraer después el montelukast con disolventes éster, disolventes clorados, preferentemente disolventes éster, más preferentemente acetato de etilo. Concentrar el disolvente y diluir con un disolvente adecuado seleccionado de disolventes cetónicos tales como acetona, butanona, o disolventes éster tales como acetato de etilo, acetato de propilo, preferentemente acetona y acetato de etilo.
- 20 d) Tratar el producto obtenido de la etapa c) con una amina orgánica teniendo la fórmula general R-NH₂ (esto es, amina orgánica como aminas cíclicas tal como ciclopropilamina, ciclopentilamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, pirrolidina o morfolina o aminas alquílicas tal como metilamina, isopropilamina, diisopropilamina, terc-butilamina, n-octilglucamina o aminas de arilo tal como feniletilamina, fenilpropilamina) en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes cetónicos como acetona, butanona, o disolventes éster como acetato de etilo, acetato de propilo, preferentemente acetona y acetato de etilo a una temperatura de 20-40 °C durante 5-15 horas, preferentemente a temperatura de aproximadamente 25-35 °C durante 8-10 horas bajo atmósfera inerte para dar una sal respectiva de compuesto de fórmula (IV).
- 25 e) Purificar opcionalmente la correspondiente sal de amina de montelukast utilizando disolventes hidrocarbonados tales como tolueno, hexanos, heptano, o disolventes cetónicos tales como acetona o mezclas de los mismos
- 30 f) Convertir el compuesto sal de amina orgánica de montelukast de fórmula (IV) en su sal de sodio de fórmula (I) utilizando metóxido de sodio en metanol a una temperatura de 20-40 °C durante 1-2 horas, preferentemente a una temperatura de 25-35 °C durante 45 minutos bajo atmósfera inerte.
- 35

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast sódico de fórmula (I), que comprende las siguientes etapas:

- 40 a) Hacer reaccionar compuesto de sal de amina orgánica de montelukast de fórmula (IV) con una fuente de sodio como metóxido de sodio o hidróxido de sodio, en metanol.
- b) Eliminar la amina orgánica mediante extracción de la masa con disolventes los cuales son inmiscibles con metanol como hexanos, heptano, y concentrar el metanol.
- 45 c) Disolver el producto obtenido de la etapa b) en tolueno y saturar el tolueno con heptano para dar compuesto montelukast sódico de fórmula (I):

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast sódico de fórmula (I), que comprende las siguientes etapas:

- 50 1. Hacer reaccionar compuesto de (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)- α -metanosulfonato de fórmula (II) con compuesto éster de metilo 1-(mercaptometil)ciclopropano de fórmula (V) o compuesto 1-(mercaptometil)ciclopropano acetonitrilo de fórmula (VII) en presencia de disolventes apróticos polares como dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, con o sin combinación de disolventes alcohólicos C1-C4 como metanol, etanol, propanol, butanol, y una base fuerte como alcóxido de metal alcalino o alcalino térreo, esto es, butóxido terciario de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, preferiblemente metóxido de sodio en una mezcla de metanol y DMSO (dimetilsulfóxido) a una temperatura de 20 a 0 °C durante 5 a 20 horas, preferentemente a una temperatura de aproximadamente -5 a 5 °C durante 8-10 horas.
- 55 2. Opcionalmente aislar los compuestos de fórmula (VI)/compuesto de fórmula (VIII) o hidrolizar in situ con una base inorgánica como hidróxido de metal alcalino en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes hidrocarbonados, como tolueno, xileno, preferentemente tolueno a una temperatura de 10-70 °C durante 10-20 horas, preferentemente a una temperatura de 40-50 °C durante 15 horas.
- 60

3. Tratar el producto obtenido de la etapa 2 con un compuesto de amina orgánica seleccionada de dicitclohexilamina, terc-butilamina, o isopropilamina, en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes cetónicos como acetona, butanona, o disolventes éster como acetato de etilo, acetato de propilo, preferentemente acetona y acetato de etilo a una temperatura de 20-40 °C durante 5-15 horas, preferentemente a temperatura de aproximadamente 25-35 °C durante 8-10 horas bajo atmósfera inerte para dar una sal respectiva de compuesto de fórmula (IV).
4. Purificar opcionalmente la correspondiente sal de amina de montelukast utilizando disolventes hidrocarbonados como tolueno, hexanos, heptano, o disolventes cetónicos como acetona o mezclas de los mismos
5. Convertir el compuesto de sal de amina orgánica de montelukast de fórmula (IV) en su sal de sodio de fórmula (I) utilizando metóxido de sodio en metanol a una temperatura de 20-40 °C durante 1-2 horas, preferentemente a una temperatura de 25-35 °C durante 60 minutos bajo atmósfera inerte

Otro aspecto más de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast sódico de fórmula (I), que comprende las siguientes etapas:

1. Hacer reaccionar compuesto (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)- α -metanosulfonato de fórmula (II) con compuesto ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético de fórmula (III) o éster metílico del ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético o 1-(mercaptometil)ciclopropano acetonitrilo en presencia de disolventes apróticos polares como dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, con o sin combinación de alcohol C1-C4 y álcalis o carbonatos alcalinos como carbonato de cesio a una temperatura de -20 a 0 °C durante 5 a 20 horas, preferentemente a una temperatura de aproximadamente -5 a 5 °C durante 8-10 horas.
2. Parar la mezcla de reacción con agua y añadir hidróxido de sodio y lavar la mezcla de reacción con disolventes inmiscibles en agua como disolventes hidrocarbonados, disolventes éster, disolventes clorados, preferiblemente disolventes hidrocarbonados, más preferiblemente tolueno.
3. Disminuir el pH de la mezcla de reacción por adición de ácido acético a la mezcla de reacción y extraer el montelukast con un disolvente adecuado seleccionado de disolventes éster, disolventes clorados, preferentemente disolventes éster, más preferentemente acetato de etilo.
4. Tratar el producto obtenido de la etapa 3 con un compuesto de amina orgánica seleccionada de dicitclohexilamina, terc-butilamina, o isopropilamina, en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes cetónicos como acetona, butanona, o disolventes éster como acetato de etilo, acetato de propilo, preferentemente acetona y acetato de etilo a una temperatura de 20-40 °C durante 5-15 horas, preferentemente a temperatura de aproximadamente 25-35 °C durante 8-10 horas bajo atmósfera inerte para dar una sal respectiva de compuesto de fórmula (IV).
5. Purificar opcionalmente la correspondiente sal de amina de montelukast utilizando disolventes hidrocarbonados como tolueno, hexanos, heptano, o disolventes cetónicos como acetona o mezclas de los mismos.
6. Convertir el compuesto sal de amina orgánica de montelukast de fórmula (IV) en su sal de sodio de fórmula (I) utilizando metóxido de sodio en metanol a una temperatura de 20-40 °C durante 1-2 horas, preferentemente a una temperatura de 25-35 °C durante 60 minutos bajo atmósfera inerte.

Los procedimientos descritos en la presente invención se demostraron en los ejemplos que se ilustran a continuación. Estos ejemplos se proporcionan solo como ilustración y por ello no deben ser interpretados como limitación del ámbito de protección de la invención.

Ejemplos

Ejemplo-1

Preparacion de la sal dicitclohexilamina del compuesto de ácido de [R-(E)-1[[[1-[3-[2-[7-cloro-2-quinolinil]etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropano acético de fórmula (IV)

Una solución de dimetilsulfóxido (400 ml) y una solución de metóxido de sodio (200 ml) en metanol se enfrían a -5 - 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió compuesto de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético (35 g) de fórmula (III) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a -5-0 °C. Se añadieron 100 g de compuesto (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)- α -metanosulfonato de fórmula (II) a la mezcla de reacción a -5-0 °C. La mezcla de reacción se agitó a -5-0 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se añadió a 3000 ml de agua fría. La mezcla de reacción se agitó a 10-20 °C durante 30 minutos. Se añadió lentamente solución de hidróxido sódico a 10-20 °C. La mezcla de reacción se lavó con tolueno y se eliminó la capa de tolueno. Se enfrió la capa acuosa a 10-20 °C y se añadió despacio solución de ácido acético al 50 %. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica

total con agua y se concentró la capa orgánica por debajo de 55 °C bajo presión reducida. Se añadieron 500 ml de acetato de etilo al crudo obtenido arriba a 25-35 °C y se agitó durante 45 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 55 ml de dicitclohexilamina a 25-35 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 horas. Se filtró el sólido y se lavó con acetato de etilo bajo atmósfera de nitrógeno. El material húmedo se incorporó a una mezcla de 500 ml de tolueno y 500 ml de hexenos y se calentó a 55-65 °C, agitó durante 60 minutos. Se enfrió la masa a 2-3 °C y agitó durante 8 horas. Se separó el sólido por filtración. Se secó el compuesto a 40-60 °C para dar el compuesto del título. Rendimiento: 80 g.

Ejemplo-2

Preparacion de la sal dicitclohexilamina del compuesto de ácido de [R-(E)-1[[[1-3-[2-[7-cloro-2-quinolinil]etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropano acético de fórmula (IV)

Una solución de dimetilsulfóxido (400 ml) y una solución de metóxido de sodio (200 ml) en metanol se enfrían a -5 – 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió compuesto de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético (35 g) de fórmula (III) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a -5-0 °C. Se añadieron 100 g de compuesto (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metiletil)- α -metanosulfonato de fórmula (II) a la mezcla de reacción a -5-0 °C. La mezcla de reacción se agitó a -5-0 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se añadió a 3000 ml de agua fría. La mezcla de reacción se agitó a 10-20 °C durante 30 minutos. Se añadió lentamente solución de hidróxido sódico a 10-20 °C. La mezcla de reacción se lavó con tolueno y se eliminó la capa de tolueno. Se enfrió la capa acuosa a 10-20 °C y se añadió despacio solución de ácido acético al 50 %. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica total con agua y se concentró la capa orgánica por debajo de 55 °C bajo presión reducida. Se añadieron 500 ml de acetona al crudo obtenido arriba a 25-35 °C y se agitó durante 45 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 55 ml de dicitclohexilamina a 25-35 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 horas. Se filtró el sólido y se lavó con acetona bajo atmósfera de nitrógeno. El compuesto se secó a 40-60 °C para dar el compuesto del título. Rendimiento: 80 g.

Ejemplo-3

Preparacion de la sal terc-butilamina del compuesto de ácido de [R-(E)-1[[[1-3-[2-[7-cloro-2-quinolinil]etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropano acético de fórmula (IV)

Una solución de dimetilsulfóxido (400 ml) y una solución de metóxido de sodio (200 ml) en metanol se enfrían a -5 – 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió compuesto ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético (35 g) de fórmula (III) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a -5-0 °C. Se añadieron 100 g de compuesto (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metiletil)- α -metanosulfonato de fórmula (II) a la mezcla de reacción a -5-0 °C. La mezcla de reacción se agitó a -5-0 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se añadió a 3000 ml de agua fría. La mezcla de reacción se agitó a 10-20 °C durante 30 minutos. Se añadió lentamente solución de hidróxido sódico a 10-20 °C. La mezcla de reacción se lavó con tolueno y se eliminó la capa de tolueno. Se enfrió la capa acuosa a 10-20 °C y se añadió despacio solución de ácido acético al 50 %. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica total con agua y se concentró la capa orgánica por debajo de 55 °C bajo presión reducida. Se añadieron 500 ml de acetona al crudo obtenido arriba a 25-35 °C y se agitó durante 45 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 15 g de terc-butilamina a 25-35 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 horas. Se filtró el sólido y se lavó con acetona bajo atmósfera de nitrógeno. El compuesto se secó a 40-60 °C para dar el compuesto del título. Rendimiento: 70 g.

Ejemplo-4

Preparacion de la sal dicitclohexilamina del compuesto de ácido de [R-(E)-1[[[1-3-[2-[7-cloro-2-quinolinil]etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropano acético de fórmula (IV)

Una solución de dimetilsulfóxido (400 ml) y una solución de metóxido de sodio (200 ml) en metanol se enfrían a -5 – 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió compuesto de éster metílico del ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético (45 g) de fórmula (V) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a -5-0 °C. Se añadieron 100 g de compuesto (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)- α -metanosulfonato de fórmula (II) en DMSO (dimetilsulfóxido) a la mezcla de reacción a -5-0 °C. La mezcla de reacción se agitó a -5-5 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se añadió a 1000 ml de agua fría. La mezcla de reacción se agitó a 10-20 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con tolueno. Se concentró la capa de tolueno completamente y se añadió tolueno al residuo. Se añadió solución de hidróxido sódico y se agitó a temperatura de aproximadamente 40 a 50 °C durante 15 horas.

La mezcla de reacción se lavó con tolueno y se eliminó la capa de tolueno. Se enfrió la capa acuosa a 10-20 °C y se añadió despacio solución de ácido acético al 50 %. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica total con agua y se concentró la capa orgánica por debajo de 55 °C bajo presión reducida. Se añadieron 500 ml de acetona al crudo obtenido arriba a 25-35 °C y se agitó durante 45 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 55 ml de dicitclohexilamina a 25-35 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 horas. Se filtró el sólido y se lavó con acetona bajo atmósfera de nitrógeno. El compuesto se secó a 40-60 °C para dar el compuesto del título. Rendimiento: 80 g.

Ejemplo-5

Preparacion de la sal dicitclohexilamina del compuesto de ácido de [R-(E)-1[[[1-3-[2-[7-cloro-2-quinolinil]etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropano acético de fórmula (IV)

Una solución de dimetilsulfóxido (400 ml) y una solución de metóxido de sodio (200 ml) en metanol se enfrían a -5 – 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió compuesto 1-(mercaptometil)ciclopropano acetonitrilo (25 g) de fórmula (VII) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a -5-0 °C. Se añadieron 100 g de compuesto (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metiletil)- α -metanosulfonato de fórmula (II) en DMSO (dimetilsulfóxido) a la mezcla de reacción a -5-0 °C. La mezcla de reacción se agitó a -5-5 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se añadió a 1000 ml de agua fría. La mezcla de reacción se agitó a 10-20 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con tolueno. Se concentró la capa de tolueno completamente y se añadió tolueno al residuo. Se añadió solución de soda cáustica y se agitó a temperatura de 125 °C durante 15 horas.

La mezcla de reacción se lavó con tolueno y se eliminó la capa de tolueno. Se enfrió la capa acuosa a 10-20 °C y se añadió despacio solución de ácido acético al 50 %. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica total con agua y se concentró la capa orgánica por debajo de 55 °C bajo presión reducida. Se añadieron 500 ml de acetona al crudo obtenido arriba a 25-35 °C y se agitó durante 45 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 55 ml de dicitclohexilamina a 25-35 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 horas. Se filtró el sólido y se lavó con acetona bajo atmósfera de nitrógeno. El compuesto se secó a 40-60 °C para dar el compuesto del título. Rendimiento: 65 g.

Ejemplo-6

Preparacion de la sal dicitclohexilamina del compuesto de ácido de [R-(E)-1[[[1-3-[2-[7-cloro-2-quinolinil]etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropano acético de fórmula (IV)

Una solución de dimetilsulfóxido (400 ml) y una solución de metóxido de sodio (200 ml) en metanol se enfrían a -5 – 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió compuesto ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético (35 g) de fórmula (II) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a -5-0 °C. Se añadieron 100 g de compuesto (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metiletil)- α -metanosulfonato de fórmula (II) en DMSO (dimetilsulfóxido) a la mezcla de reacción a -5-0 °C. La mezcla de reacción se agitó a -5-5 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se añadió a 3000 ml de agua fría. La mezcla de reacción se agitó a 10-20 °C durante 30 minutos. Se añadió despacio una solución de hidróxido sódico a 10-20 °C. La mezcla de reacción se lavó con tolueno y se eliminó la capa de tolueno. Se enfrió la capa acuosa a 10-20 °C y se añadió despacio solución de ácido acético al 50 %. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica total con agua y se concentró la capa orgánica por debajo de 55 °C bajo presión reducida. Se añadieron 500 ml de acetona al crudo obtenido arriba a 25-35 °C y se agitó durante 45 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 55 ml de dicitclohexilamina a 25-35 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 horas. Se filtró el sólido y se lavó con acetona bajo atmósfera de nitrógeno. El compuesto se secó a 40-60 °C para dar el compuesto del título. Rendimiento: 100 g.

Ejemplo-7

Preparacion de la sal de sodio del compuesto de ácido de [R-(E)-1[[[1-3-[2-[7-cloro-2-quinolinil]etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropano acético de fórmula (I)

Se añadió sal de dicitclohexilamina del compuesto ácido [R-(E)-1[[[1-3-[2-[7-cloro-2-quinolinil]etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropano acético de fórmula (IV) (100 g) preparada según los procedimientos dados en los ejemplos 1,2,4,5 y 6 a una solución de metóxido de sodio (23 g) y metanol (210 ml) a 25-35 °C. Se agitó durante 60 minutos a 25-3 °C. La mezcla de reacción se lavó con hexanos. Se destiló el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 55 °C. Se añadió tolueno al crudo y la capa de tolueno lentamente a heptano a 25-35 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la masa durante 45 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Se separó el sólido por filtración y se lavó con heptano. Se secó el compuesto a 60-70 °C bajo presión reducida para dar el compuesto del título. Rendimiento: 70 g.

Ejemplo-8

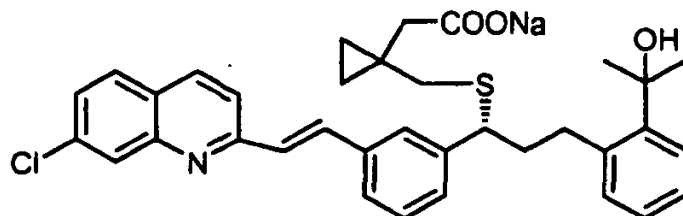
5 **Preparacion de la sal de sodio del compuesto de ácido de [R-(E)-1([(1-[3-[2-[7-cloro-2-quinolinil]etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropano acético de fórmula (I)**

10 Se añadió sal de terc-butilamina del compuesto ácido [R-(E)-1([(1-[3-[2-[7-cloro-2-quinolinil]etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropano acético de fórmula (IV) (100 g) preparada según los procedimientos dados en los ejemplos 3, a una solución de metóxido de sodio (22 g) y metanol (210 ml) a 25-35 °C. Se agitó durante 60 minutos a 25-3 °C. La mezcla de reacción se lavó con hexanos. Se destiló el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 55 °C. Se adición tolueno al crudo y la capa de tolueno lentamente a heptano a 25-35 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la masa durante 45 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Se separó el sólido por filtración y se lavó con heptano. Se secó el compuesto a 60-70 °C bajo presión reducida para dar el compuesto del título. Rendimiento: 70 g.

15

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de montelukast sódico de fórmula (I),



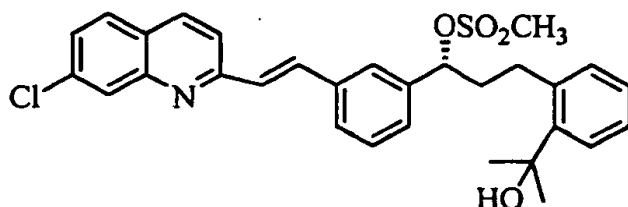
5

Fórmula (I)

que comprende:

10

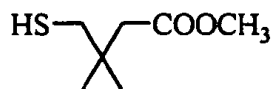
- a) Hacer reaccionar un compuesto de (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)- α -metanosulfonato de fórmula (II)



Fórmula (II)

15

con un compuesto de éster metílico de 1-(mercaptometil)ciclopropano de fórmula (V)



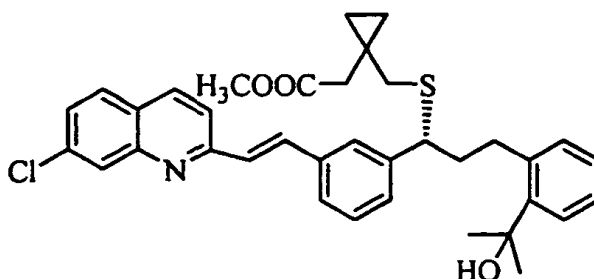
Fórmula (V)

20

en presencia de un disolvente aprótico polar con o sin una combinación de disolventes alcohólicos C₁-C₄, y una base fuerte,

25

- b) Opcionalmente aislar el compuesto de fórmula (VI)

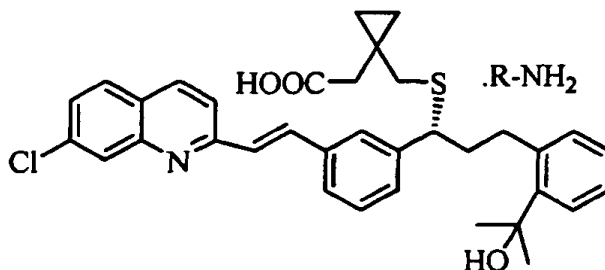


Fórmula (VI)

30

o hidrolizar in situ el compuesto con una base inorgánica en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes hidrocarbonados, preferentemente tolueno,

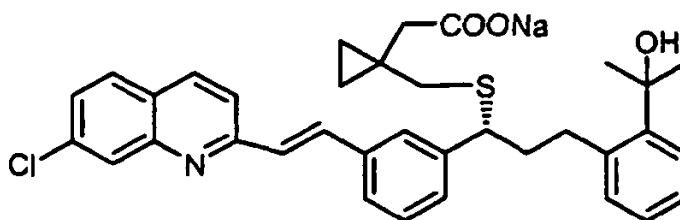
- c) Tratar el producto obtenido de la etapa b) con un compuesto de amina orgánica seleccionada de dicitohexilamina, terc-butilamina o isopropilamina, en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes cetónicos o disolventes éster para dar una sal respectiva del compuesto de fórmula (IV)



Fórmula (IV)

- d) Opcionalmente purificar la sal de amina correspondiente del compuesto de montelukast de fórmula (IV) utilizando disolventes hidrocarbonados o disolventes cetónicos o mezclas de los mismos, y
 e) Convertir el compuesto de sal de amina orgánica de montelukast de fórmula (IV) en su sal de sodio de Fórmula (I) utilizando una fuente de sodio en metanol.

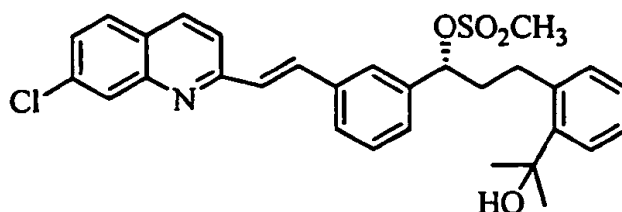
2.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de montelukast sódico de fórmula (I)



Fórmula (I)

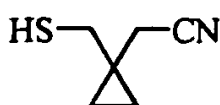
que comprende:

- a) Hacer reaccionar un compuesto de (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)- α -metanosulfonato de fórmula (II)



Fórmula (II)

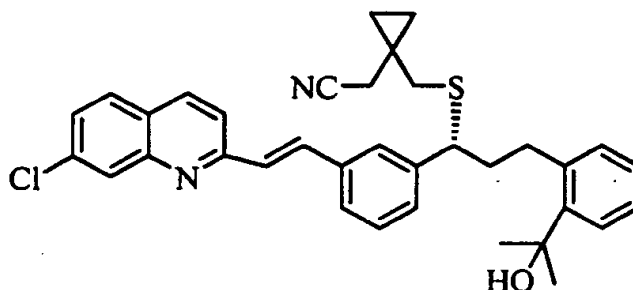
con un compuesto de 1-(mercaptometil)ciclopropano acetonitrilo de fórmula (VII)



Fórmula (VII)

en presencia de un disolvente aprótico polar con o sin una combinación de disolventes alcohólicos C₁-C₄, y una base fuerte,

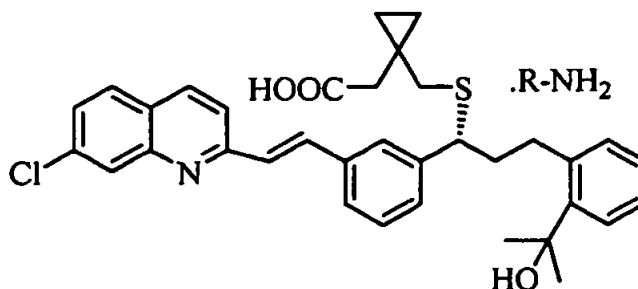
- 5 b) Opcionalmente aislar el compuesto de fórmula (VIII)



Fórmula (VIII)

- 10 o hidrolizar in situ el compuesto con una base inorgánica en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes hidrocarbonados, preferentemente tolueno,

- 15 c) Tratar el producto obtenido de la etapa b) con un compuesto de amina orgánica seleccionada de dicitohexilamina, terc-butilamina o isopropilamina, en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes cetónicos o disolventes éster para dar una sal respectiva del compuesto de fórmula (IV)



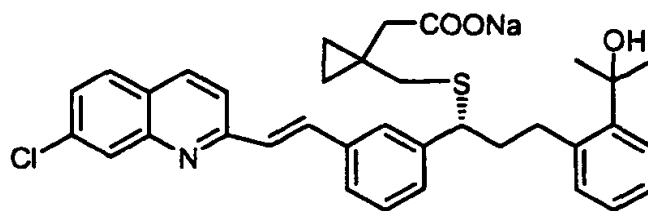
Fórmula (IV)

- 20 d) Opcionalmente purificar la sal amina correspondiente del compuesto montelukast de fórmula (IV) utilizando disolventes hidrocarbonados o disolventes cetónicos o mezclas de los mismos, y
 e) Convertir el compuesto de sal de amina orgánica de montelukast de fórmula (IV) en su sal de sodio de Fórmula (I) utilizando un fuente de sodio en metanol.

25 3.- El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, comprendiendo al menos una de las siguientes:

- i) una etapa a) donde la base fuerte es seleccionada de alcóxidos de metal alcalino o alcalino-térreo, particularmente de butóxido terciario de potasio, metóxido sódico y etóxido sódico, preferentemente metóxido sódico en DMSO/metanol;
 30 ii) una etapa b) donde la base inorgánica se selecciona de hidróxidos de metal alcalino;
 iii) una etapa c) donde el disolvente adecuado se selecciona de acetona, butanona, acetato de etilo y acetato de propilo;
 iv) una etapa d) donde el disolvente hidrocarbonado se selecciona de tolueno, hexanos, heptano, acetona o mezclas de los mismos.

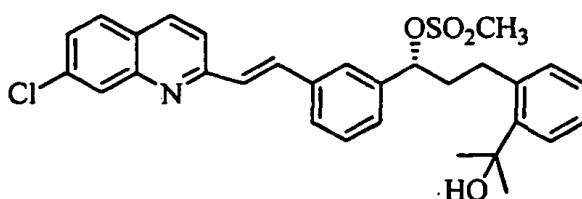
35 4.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto montelukast sódico de fórmula (I)



Fórmula (I)

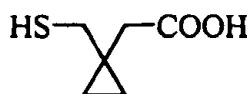
que comprende:

- 5 a) Hacer reaccionar un compuesto de (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)- α -metanosulfonato de fórmula (II)



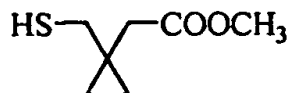
Fórmula (II)

- 10 con un compuesto de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético de fórmula (III)



Fórmula (III)

- 15 o un compuesto de éster metílico del ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético de fórmula (V)



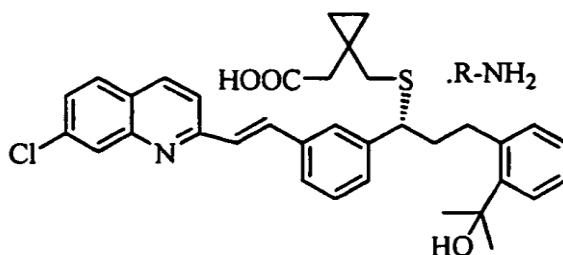
Fórmula (V)

- 20 o un compuesto de 1-(mercaptometil)ciclopropano acetonitrilo de fórmula (VII)



Fórmula (VII)

- 25 en presencia de un disolvente aprótico polar con o sin una combinación de disolventes alcohólicos C₁-C₄, y un carbonato de metal alcalino o alcalino térreo,
- 30 b) Parar la mezcla de reacción con agua y añadir hidróxido sódico a la mezcla de reacción y extraer después la mezcla de reacción con disolventes inmiscibles en agua para eliminar impurezas,
- c) Disminuir el pH de la mezcla de reacción añadiendo ácido acético y extraer después el montelukast con un disolvente adecuado seleccionado de disolventes éster y disolventes clorados, preferentemente disolventes éster,
- 35 d) Tratar el producto obtenido de la etapa c) con un compuesto de amina orgánica seleccionado de dicitohexilamina, terc-butilamina o isopropilamina, en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes cetónicos o disolventes éster para dar la sal respectiva del compuesto de fórmula (IV),



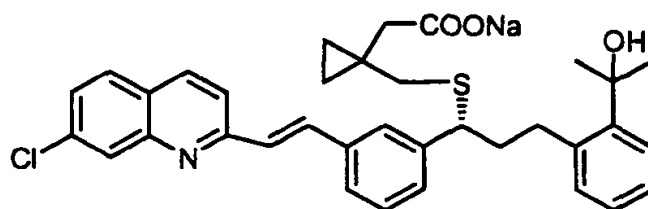
Fórmula (IV)

- 5
- e) Purificar opcionalmente la sal de amina correspondiente de montelukast utilizando disolventes hidrocarbonados o disolventes cetónicos o mezclas de los mismos, y
 - f) Convertir la sal de amina orgánica del compuesto de montelukast de fórmula (IV) en su sal sódica de Fórmula (I) utilizando una fuente de sodio en metanol.

10 5.- El procedimiento de la reivindicación 4, comprendiendo al menos una de las siguientes:

- i) una etapa a) donde el carbonato alcalino es carbonato de cesio, preferentemente carbonato de cesio en DMSO/metanol;
- ii) una etapa b) donde el disolvente inmisible en agua se selecciona de disolventes hidrocarbonados, disolventes clorados, disolventes éster, preferentemente disolventes hidrocarbonados; más preferentemente tolueno;
- iii) una etapa d) donde el disolvente adecuado se selecciona de acetona, butanona, acetato de etilo y acetato de propilo;
- iv) una etapa e) donde el disolvente hidrocarbonado se selecciona de tolueno, hexanos y heptano, y el disolvente cetónico es acetona.

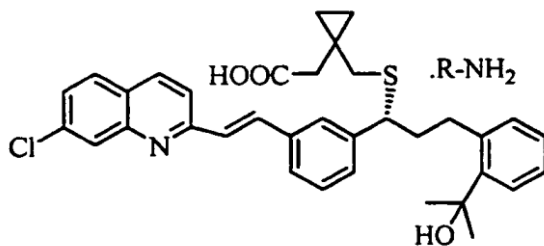
20 6.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de montelukast sódico de fórmula (I)



Fórmula (I)

25 que comprende:

- a) Hacer reaccionar la sal de amina orgánica del compuesto de montelukast de fórmula (IV)



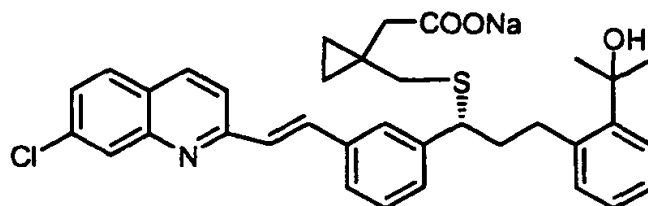
Fórmula (IV)

- con una fuente de sodio en metanol,
- b) Eliminar la amina orgánica por extracción de la mezcla de reacción con disolventes que son inmiscibles en metanol, y concentrar el metanol, y
- c) disolver el producto obtenido de la etapa b) en tolueno y saturar el tolueno con heptano para dar el compuesto de montelukast sódico de fórmula (I).

7.- El procedimiento de la reivindicación 6, donde en la etapa a) la fuente de sodio es metóxido de sodio.

5 8.- El procedimiento de la reivindicación 6, donde en la etapa b) el disolvente para extraer la mezcla de reacción se selecciona de hexanos y heptano.

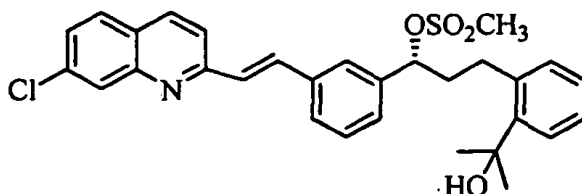
9.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de montelukast sódico de fórmula (I)



Fórmula (I)

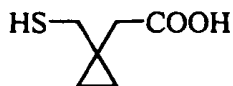
que comprende:

15 a) Hacer reaccionar un compuesto de (S)-bencenopropanol- α -[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)- α -metanosulfonato de fórmula (II)



Fórmula (II)

20 con un compuesto de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropano acético de fórmula (III)



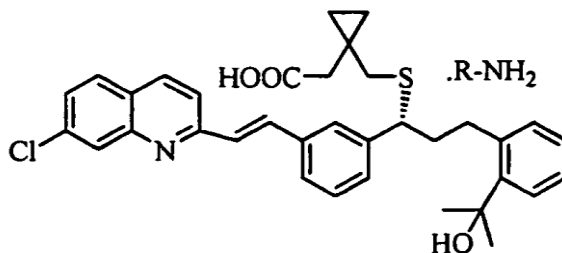
Fórmula (III)

25 en presencia de un disolvente aprótico polar con o sin una combinación de disolventes alcohólicos C₁-C₄, y una base fuerte,

b) Parar la mezcla de reacción con agua y añadir hidróxido sódico a la mezcla de reacción y extraer después la mezcla de reacción con disolventes inmiscibles en agua para eliminar impurezas,

30 c) Disminuir el pH de la mezcla de reacción añadiendo ácido acético, y extraer después el montelukast con un disolvente adecuado seleccionado de disolventes éster y disolventes clorados,

d) Tratar el producto obtenido de la etapa c) con una amina orgánica seleccionada de diciclohexilamina, terc-butilamina o isopropilamina, en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes cetónicos o disolventes éster para dar una sal respectiva del compuesto de fórmula (IV),



Fórmula (IV)

- 5
- e) Purificar opcionalmente la sal de amina correspondiente del compuesto de montelukast de fórmula (IV) utilizando disolventes hidrocarbonados o disolventes cetónicos o mezclas de los mismos, y
 - f) Convertir la sal de amina orgánica del compuesto de montelukast de fórmula (IV) en su sal sódica de Fórmula (I) utilizando una fuente de sodio en metanol.

10.- El procedimiento de la reivindicación 9, comprendiendo al menos una de las siguientes:

- 10
- i) una etapa a) donde la base fuerte se selecciona de alcóxidos de metal alcalino o alcalino térreo, particularmente butóxido terciario de potasio, metóxido de sodio y etóxido de sodio, preferentemente metóxido de sodio en DMSO/metanol;
 - ii) una etapa b) donde el disolvente inmisible en agua se selecciona de disolventes hidrocarbonados, disolventes clorados y disolventes éster, preferentemente de disolventes hidrocarbonados;
 - 15
 - iii) una etapa c) donde el disolvente adecuado para extraer se selecciona de disolventes éster y disolventes clorados, preferentemente disolventes éster;
 - iv) una etapa d) donde el disolvente adecuado se selecciona de acetona, butanona, acetato de etilo y acetato de propilo;
 - 20
 - v) una etapa e) donde el disolvente hidrocarbonado se selecciona de tolueno, hexanos, heptano y acetona, o mezclas de los mismos.

11.- El procedimiento de la reivindicación 9, donde en la etapa b) el disolvente inmisible en agua para extraer se selecciona de disolventes hidrocarburos, y preferentemente es tolueno.