

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 016**

51 Int. Cl.:

C07D 215/18 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2007 E 07851395 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2114889**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de montelukast e intermediarios utilizados en el mismo**

30 Prioridad:

14.12.2006 KR 20060127942

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

06.03.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEE, GWAN SUN;
CHANG, YOUNG-KIL;
LEE, JAEHEON;
PARK, CHUL HYUN;
PARK, EUN-JU y
YOO, JAEHO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 446 016 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 montelukast e intermediarios utilizados en el mismo

SECTOR DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast y un intermediario utilizado en el mismo

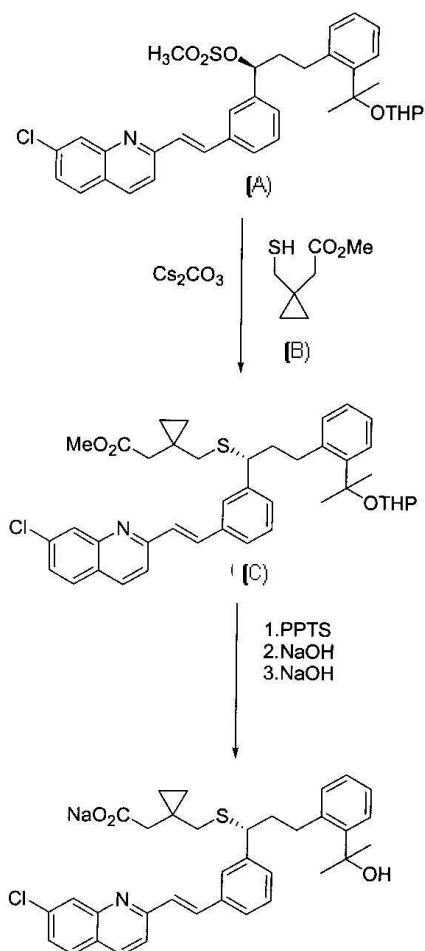
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los leucotrienos constituyen un grupo de hormonas localmente funcionales producidas a partir de ácido araquidónico *in vivo* y los leucotrienos principales incluyen leucotrienos B4 (LTB4), C4 (LTC4), D4 (LTD4) y E4 (LTE4). La biosíntesis de los leucotrienos comporta la producción de un epóxido conocido como leucotrieno A4 (LTA4) a partir de ácido araquidónico por la acción de 5-lipoxigenasa, y el LTA4 es convertido a continuación en varios leucotrienos a través de una serie de etapas enzimáticas (ver Leukotrienes and lipoxygenases, ed. J. Rokach, Elsevier, Amsterdam, 1989).

15 Recientemente, el montelukast o su sal farmacéuticamente aceptable son conocidos por funcionar como antagonista y también como inhibidor de biosíntesis contra leucotrienos. La sal sódica de montelukast está disponible comercialmente de la firma Merck con la marca Singulair® para tratamiento de asma.

20 El documento EP 480.717 da a conocer un procedimiento para la preparación de dicha sal sódica de montelukast: tal como se muestra en el esquema de reacción 1, se acopla el metil 1-(mercaptometil)ciclopropilacetato de fórmula (B) con el compuesto de fórmula (A) para producir el compuesto de fórmula (C) como intermediario, y el compuesto de fórmula (C) es hidrolizado a continuación obteniendo la fórmula de ácido libre del mismo, seguido por el tratamiento del ácido libre con NaOH. No obstante, este procedimiento proporciona un rendimiento bajo o bien los costes de fabricación son elevados.

Esquema de reacción 1

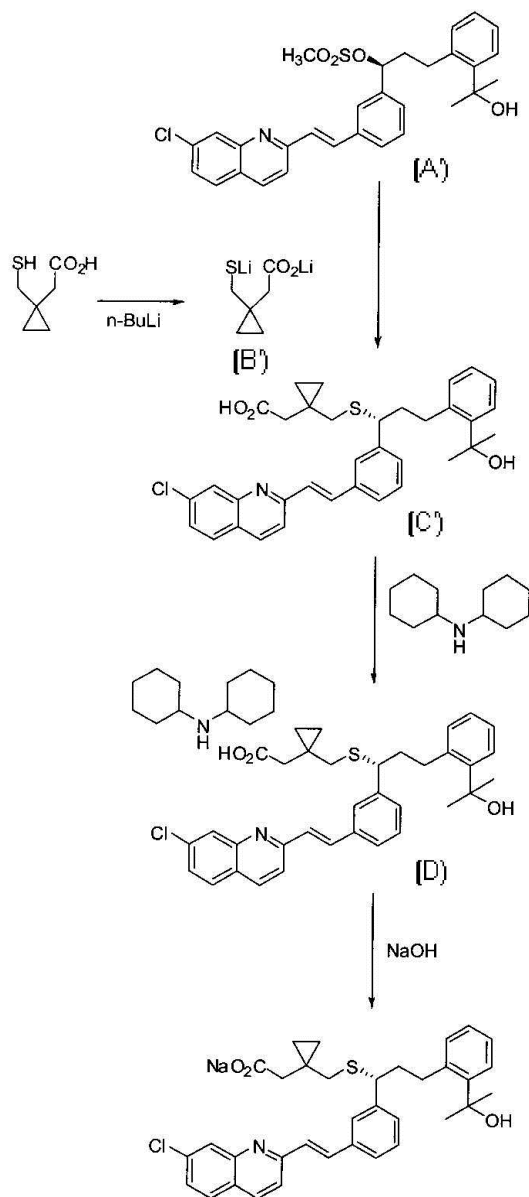


THP: tetrahidropiraniolo

PPTS: p-toluensulfonato de piridinio

- 5 Para solucionar los problemas anteriormente mencionados, el documento EP 737.186 sugiere un procedimiento tal como se ha mostrado en el esquema de reacción 2. Este procedimiento utiliza un compuesto de metansulfonilo de fórmula (A') que tiene un grupo hidroxilo no protegido en vez del compuesto protegido por THP de la fórmula (A). Además, este procedimiento utiliza sal de dilitio de 1-(mercaptometil)ciclopropilacetato de fórmula (B') en vez de metil 1-(mercaptoetil)ciclopropilacetato de fórmula (B), haciendo de este modo innecesaria la subsiguiente etapa de desprotección. A continuación se añade dicitohexilamina al compuesto de fórmula (C') para producir el compuesto de fórmula (D), que es convertido en la sal sódica deseada.
- 10

Esquema de reacción 2



No obstante, el compuesto de metansulfonilo de fórmula (A') utilizado en el procedimiento antes mencionado como material inicial es muy inestable, lo que hace muy complicado el conjunto del proceso. Es decir, la reacción para producir el compuesto de fórmula (A') se debe llevar a cabo a baja temperatura, de unos -30°C y se requiere que el producto sea mantenido aproximadamente a -15°C . El compuesto de fórmula (A') producido de este modo es inestable con respecto a la humedad y al aire y, por lo tanto, la reacción del mismo tiene que ser llevada a cabo con rapidez en condiciones cuidadosamente controladas. Asimismo, la síntesis del compuesto de fórmula (B') requiere la utilización de n -butillitio que es muy explosivo e inestable con respecto a la humedad y al aire. Por lo tanto, el procedimiento descrito en el esquema de reacción no es adecuado para producción en gran escala. Otro procedimiento basado en el compuesto metansulfonilo es el que se da a conocer en WO2005105751.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

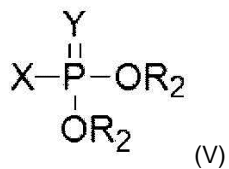
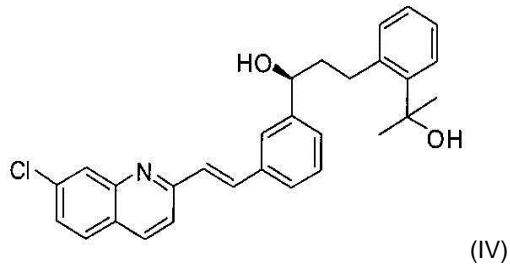
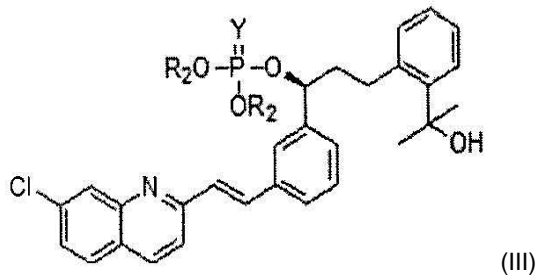
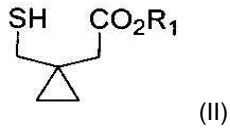
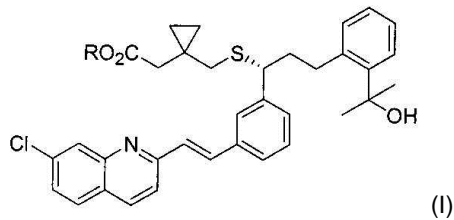
De acuerdo con ello, es un objetivo de la presente invención dar a conocer un procedimiento eficiente para la preparación de montelukast de elevada pureza y su sal sódica, con elevado rendimiento, pudiendo ser utilizado para producción en masa.

Otro objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer un nuevo intermediario fosfato utilizado en la preparación de montelukast.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se da a conocer un procedimiento para la preparación de montelukast o su sal sódica de fórmula (I) que comprende las siguientes etapas:

(a) someter el compuesto de halofosfato de fórmula (V) a una reacción con el compuesto diol de fórmula (IV) en un disolvente en presencia de una base para producir un compuesto de fosfato de fórmula (III); y

5 (b) acoplar el compuesto de fosfato de fórmula (III) con un compuesto de ácido tiocarboxílico de fórmula (II) en un disolvente, en presencia de una base:



en las que,

R es H ó Na;

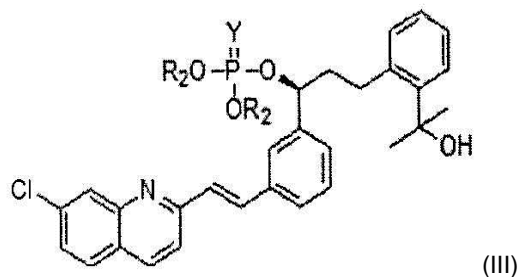
15 R₁ es H, metilo o etilo;

R₂ es metilo, etilo o fenilo;

X es halógeno;

Y es azufre u oxígeno.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un compuesto de fosfato de fórmula (III) utilizado como intermediario en la preparación de montelukast:



5 en la que,

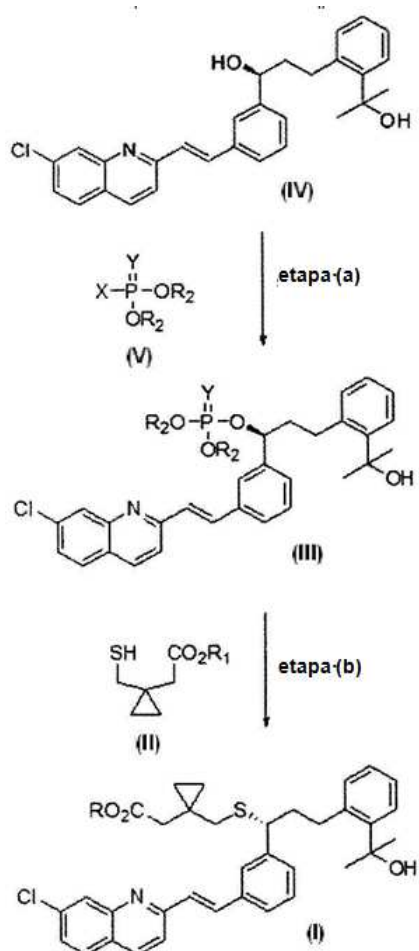
R₂ es metilo, etilo o fenilo;

Y es azufre u oxígeno.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

10 En la presente invención, el compuesto de fórmula (I) puede ser preparado tal como se muestra en el esquema de reacción 3:

Esquema de reacción 3



en las que,

R es H ó Na;

R₁ es H, metilo o etilo;

R₂ es metilo, etilo o fenilo;

5 X es halógeno; y

Y es azufre u oxígeno.

10 En la etapa de reacción (a), el compuesto de fórmula (IV) es acoplado con un compuesto halofosfato de fórmula (V) para producir un compuesto de fosfato de fórmula (III) que tiene un grupo fosfato saliente. El compuesto de halofosfato de fórmula (V) se encuentra a disposición comercialmente o se puede sintetizar fácilmente utilizando procedimientos convencionales. El compuesto preferente de halofosfato de fórmula (V) es el compuesto en el que X es cloro, Y es oxígeno y R₂ es fenilo. El grupo saliente de fosfato más preferible es el grupo difenilfosfato.

Además, el compuesto de halofosfato (V) puede ser utilizado en la etapa (a) en una cantidad de 1,1 a 1,5 equivalentes basándose en el compuesto diol (IV).

15 El ácido generado durante la etapa (a) puede ser eliminado utilizando una base seleccionada entre piridina, trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, metilpiperidina, y una mezcla de las mismas. La base preferente es trietilamina. La base puede ser utilizada en una cantidad de 1,2 a 2,0 equivalentes basándose en el compuesto diol (IV). Asimismo, en caso necesario, se puede utilizar como catalizador en la etapa (a) 4-dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina.

20 La etapa de reacción (a) puede ser llevada a cabo en un disolvente seleccionado entre benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, y una mezcla de los mismos, preferentemente una mezcla de tolueno y cloruro de metileno, a una temperatura comprendida entre -25 y 50°C.

El compuesto de fosfato (III) obtenido en la etapa (a) puede ser cristalizado a partir de un disolvente seleccionado entre acetato de metilo, acetato de etilo, n-hexano, ciclohexano, éter, isopropiléter, y una mezcla de los mismos, preferentemente una mezcla of acetato de etilo y n-hexano.

25 El compuesto de fosfato (III) es altamente estable, a diferencia del compuesto de metansulfonilo preparado por un procedimiento convencional. De modo general, para producir un compuesto de metansulfonilo por un procedimiento convencional, la reacción debe ser realizada aproximadamente a -30°C, y es necesario mantener el producto necesariamente a -15°C. Por el contrario, el compuesto de fosfato (III) obtenido de acuerdo con la presente invención puede ser mantenido a temperatura ambiente. Además, no sufre degradación después de secado a 40°C.
30 Además, el compuesto de fosfato (III) es un compuesto de alta pureza que contiene solamente una cantidad muy pequeña de impurezas.

En la etapa de reacción (b), el compuesto de fosfato de fórmula (III) es acoplado con el derivado del ácido tio carboxílico de fórmula (II). Se incluyen entre los ejemplos representativos del compuesto (II) el ácido 1-(mercaptometil)ciclopropilacético y sus alquilésteres.

35 Además, la base utilizada en la etapa (b) puede ser seleccionada entre hidróxido sódico, hidruro sódico, t-butóxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, trietilamina, piridina, y una mezcla de las mismas. La base preferente es hidruro sódico. El disolvente utilizado en la etapa (b) puede ser seleccionado entre dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, etanol, metanol, y una mezcla de los mismos, siendo dimetilformamida la preferente.

40 En caso de utilizar ácido 1-(mercaptometil)ciclopropilacético como compuesto (II) de la reacción de la etapa (b), las cantidades de ácido 1-(mercaptometil)-ciclopropilacético y la base utilizada pueden ser de 2 a 4 equivalentes y de 3 a 5 equivalentes, respectivamente basándose en el compuesto de fórmula (III).

45 Por otra parte, en el caso en que se utiliza metil 1-(mercaptometil)ciclopropilacetato como compuesto de fórmula (II), las cantidades de metil 1-(mercaptometil)ciclopropilacetato y de la base utilizada pueden ser de 1 a 3 equivalentes y de 1 a 2 equivalentes, respectivamente basándose en el compuesto (III).

El producto montelukast obtenido de esta manera puede ser hidrolizado en presencia de una base tal como hidróxido sódico, obteniendo la sal sódica del mismo. Para producir una sal sódica de montelukast de alta pureza, el

tratamiento con hidróxido sódico se lleva a cabo preferentemente después de separar la forma del ácido libre del montelukast.

5 Tal como se ha descrito anteriormente, el procedimiento, según la invención, para la preparación de montelukast utiliza un nuevo intermediario del fosfato en vez del derivado de metansulfonato utilizado en el procedimiento convencional, lo que proporciona las ventajas de que el producto deseado tenga una estabilidad notablemente mejorada y una drástica reducción de impurezas. Por lo tanto, el procedimiento de la invención es adecuado para producir montelukast en gran escala.

Se facilita los siguientes ejemplos solamente con finalidad ilustrativa y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

10 **Ejemplo 1: Preparación de 2-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-difenilfosfate oxipropil)fenil)-2-propanol**

15 Se disolvieron 20 g de 2-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-hidroxiopropil)fenil)-2-propanol en 240 ml de una mezcla de cloruro de metileno y tolueno (2:1), y se añadieron 7,31 ml (1,2 eq.) de trietilamina lentamente al mismo. A la mezcla resultante, se añadieron secuencialmente, gota a gota, 13,6 ml de difenilclorofosfato y 1,06 g de 4-dimetilaminopiridina. Después de aproximadamente 1 hora, la terminación de la reacción se confirmó por cromatografía de capa delgada (TLC). La mezcla de reacción se trató con 100 ml de cloruro de metileno y 200 ml de agua destilada. Con agitación, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, seguido de la eliminación del disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 60 ml de una mezcla de acetato de etilo y n-hexano (1:3), y el producto se recristalizó. El producto cristalizado se filtró, se lavó con 40 ml de agua destilada y se secó obteniendo 29,5 g (97,8%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

p.f.: 127°C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ 8,4 (1H, d), 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).

25 **Ejemplo 2: Preparación del ácido 1-(((1-(R)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolidil)etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil)propil)tio)metil)-ciclopropilacético**

30 Se añadió lentamente 12,7 g del ácido 1-(mercaptometil)ciclopropilacético disuelto en 90 ml de dimetilformamida a una solución de 6,26 g de hidruro sódico al 60% disuelto en 90 ml de dimetilformamida a 0-5°C. A la mezcla resultante, se añadió lentamente, gota a gota, 30 g de 2-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-difenilfosfato oxipropil)fenil)-2-propanol obtenido en el ejemplo 1 disuelto en 120 ml de dimetilformamida. Después de que la temperatura se incrementara lentamente a temperatura ambiente, la reacción continuó durante 18 a 20 horas. Entonces, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y fue tratada con acetato de etilo y agua destilada. Con agitación, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, seguido por la eliminación del disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 270 ml de ciclohexano, y el producto se recristalizó. El producto cristalizado se filtró, se lavó y se secó obteniendo 22,2 g (87,1%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

35 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD): 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).

40 **Ejemplo 3: Preparación de la sal sódica de 1-(((1-(R)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolidil)etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil)propil)tio)metil)-ciclopropilacetato**

Etapa 1: Preparación de metil 1-(((1-(R)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolidil)etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil)propil)tio)metil)-ciclopropilacetato

45 Se añadió lentamente 2,1 g de metil 1-(acetiltio)metil)ciclopropilacetato disuelto en 35 ml de dimetilformamida a una solución de 0,71 g de hidruro sódico al 60% disuelto en 35 ml de dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. A la mezcla resultante, se añadió lentamente, gota a gota, 7,73 g de 2-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-difenilfosfato oxipropil)fenil)-2-propanol obtenido en el ejemplo 1 disuelto en 35 ml de dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Después de aproximadamente 1 hora, la mezcla de reacción se trató con acetato de etilo y agua destilada. Con agitación, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, seguido por eliminación del disolvente bajo presión reducida obteniendo 5,68 g (84,5%) del compuesto del título en forma de líquido amarillo.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ 8,12 (2H, d), 7,66-7,74 (4H, m), 7,37-7,48 (6H, m), 7,12-7,20 (3H, m), 3,96 (1H, t), 3,14-3,16 (1H, m), 2,88 (1H, m), 2,53 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,62 (6H, d), 0,41-0,54 (4H, m).

Etapa 2: Preparación del ácido 1-(((1-(R)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolidil)etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil)propil)tio)metil)-ciclopropil acético

5 Se disolvieron 12 g de metil 1-(((1-(R)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolidil)etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil)propil)tio)metil)-ciclopropilacetato obtenido en la etapa 1 en una mezcla de 60 ml de tetrahidrofurano y 30 ml de alcohol metílico. Después de ajustar la temperatura entre 10 y 15°C, se añadió lentamente 24 g de una solución de NaOH al 10% a la mezcla resultante. Entonces, la temperatura se incrementó lentamente a temperatura ambiente (24 a 27°C), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Después de que se terminara la reacción, la capa orgánica se separó y se secó, seguido por eliminación del disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con capa de agua de nuevo, y se añadieron 120 ml de tolueno. Después, el pH del producto de reacción se ajustó a 4 añadiendo 300 ml de ácido acético. La capa orgánica se separó de nuevo y se secó sobre sulfato sódico, seguido por eliminación del disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 96 ml de una mezcla de isopropanol y agua destilada (2:1), y el producto se recristalizó. El producto cristalizado se filtró obteniendo 9,82 g (83%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD): 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).

p.f.: 154°C, pureza > 99%

20 Etapa 3: Preparación de la sal sódica de 1-(((1-(R)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolidil)etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil)propil)tio)-metil)ciclopropilacetato

25 Se mezclaron 5 g de ácido 1-(((1-(R)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolidil)etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil)propil)tio)metil)-ciclopropilacético obtenido en la etapa 2 con 10 ml de tolueno, seguido por eliminación del disolvente bajo presión reducida para eliminar el disolvente. Al residuo obtenido, se le añadieron después 14,5 ml de tolueno y 13 ml de 0,5 N de una solución de NaOH/MeOH. La mezcla resultante se agitó durante 30 min, seguido por eliminación del disolvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml de tolueno y 50 ml de n-hexano, y el producto se recristalizó. El producto cristalizado se filtró obteniendo 5,1 g (98%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido.

30 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD): δ 8,29 (1H, d), 7,99 (1H, s), 7,83-7,91 (3H, m), 7,72 (1H, s), 7,49-7,52 (2H, m), 7,38-7,44 (4H, m), 7,10-7,15 (3H, m), 4,04 (1H, t), 3,08 (1H, m), 2,82 (1H, m), 2,66 (1H, d), 2,52 (1H, d), 2,43 (1H, d), 2,29 (1H, d), 2,16-2,24 (2H, m), 1,52 (6H, s), 0,33-0,52 (4H, m)

Ejemplo comparativo 1: Preparación de la sal diciclohexilamina de 1-(((1-(R)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolidil)etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil)propil)-tio)metil)ciclopropilacetato

Etapa 1: Preparación de 2-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolidil)etenil)fenil)-3-metansulfoniloxipropil)fenil)-2-propanol

35 Se añadieron 10 g de 2-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolidil)etenil)fenil)-3-hidroxi)propil)fenil)-2-propanol a una mezcla de 28,5 ml de tolueno y 71,3 ml de acetonitrilo bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió 4,41 ml de diisopropil-etilamina. Después se disminuyó la temperatura a -25°C, se añadió, gota a gota, 4,41 ml de cloruro de metansulfonilo durante 30 minutos a la mezcla resultante, seguido por agitación durante aproximadamente 2,5 horas. Después se disminuyó la temperatura a -35°C, la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas para producir cristales. Entonces, los cristales resultantes fueron rápidamente filtrados y el residuo se lavó con acetonitrilo a -30°C y n-hexano a -5°C. El producto resultante se secó en atmósfera de nitrógeno obteniendo 8,97 g (76,7%) del compuesto del título. El compuesto obtenido se mantuvo en bolsa doble de polipropileno a -18°C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ 8,11 (m, 2H), 7,69 (m, 5H), 7,41 (m, 5H), 7,19 (m, 3H), 5,70 (dd, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,65 (s, 6H).

45 Etapa 2: Preparación de la sal diciclohexilamina de 1-(((1-(R)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolidil)etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil)propil)tio)-metil)ciclopropilacetato

50 Se añadió 1 g de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropilacético a 23 ml de tetrahidrofurano. Después de agitación durante 10 minutos, la mezcla resultante se enfrió a -15 ± 2°C. Entonces, se añadió 10,6 ml de una solución de hexano de n-butil litio durante 30 minutos a una temperatura inferior a -5°C obteniendo una suspensión. La suspensión resultante se dejó a -5 ± 2°C durante 30 minutos. Entonces, se disolvieron 3,11 g de metansulfonato obtenido en la etapa 1 en 14 ml de tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C obteniendo una

solución amarillo limón transparente. La solución resultante se transfirió a la suspensión durante 30 minutos y se matuvo durante 8,5 horas a una temperatura de $-5 \pm 2^{\circ}\text{C}$. A la mezcla de reacción, se añadió una mezcla de 42 ml de acetato de etilo y 42 ml de solución de NaCl al 10% para completar la reacción. Después de agitación durante 30 minutos, la capa orgánica se separó, se secó a continuación con 27 ml de 0,5M de ácido tartárico y 30 ml de agua 2 veces, seguido por concentración en vacío. Se disolvieron 8 ml del producto resultante en 38 ml de acetato de etilo. La temperatura se ajustó a temperatura ambiente ($20 \pm 2^{\circ}\text{C}$), y se añadió 1,4 ml de dicitohexilamina a la solución resultante. Después de sembrado con sal de dicitohexilamina, la mezcla resultante se dejó durante aproximadamente 1 hora obteniendo una suspensión densa. A la suspensión resultante, se añadieron lentamente 85 ml de n-hexano durante 2 horas con agitación. La suspensión resultante se dejó a $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ toda la noche y se filtró. La torta obtenida se lavó con 25 ml de la mezcla de acetato de etilo y n-hexano (1:2) de $0 \pm 2^{\circ}\text{C}$, y se secó a 40°C en vacío obteniendo 1,63 g (43%) del compuesto del título.

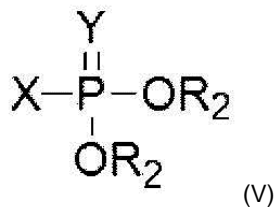
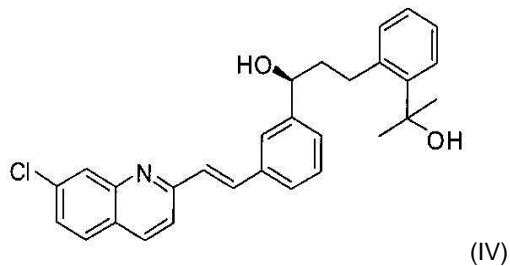
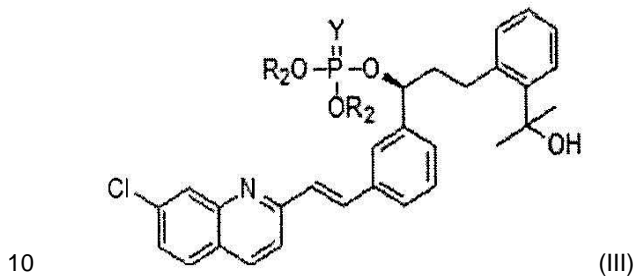
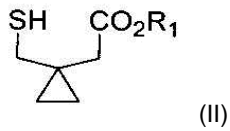
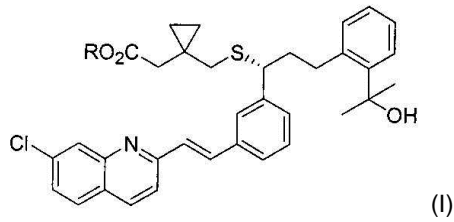
$^1\text{H-RMN}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 8,25 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,70 (bs, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,46-7,35 (m, 4H), 7,12-7,03 (m, 3H), 4,87 (s, active H), 4,03 (dd, 1H), 3,11-3,05 (m, 3H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,64 (d, 1H), 2,52 (d, 1H), 2,38 (d, 1H), 2,29 (d, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,00 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,51 (2 s, 6H), 1,37-1,14 (m, 10H), 0,53-0,32 (m, 4H).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de montelukast o su sal sódica de fórmula (I) que comprende las siguientes etapas:

5 (a) someter el compuesto de halofosfato de fórmula (V) a una reacción con el compuesto diol de fórmula (IV) en un disolvente, en presencia de una base, para producir un compuesto de fosfato de fórmula (III); y

(b) acoplar el compuesto de fosfato de fórmula (III) con un compuesto de ácido tiocarboxílico de fórmula (II) en un disolvente, en presencia de una base:



en las que,

15 R es H ó Na;

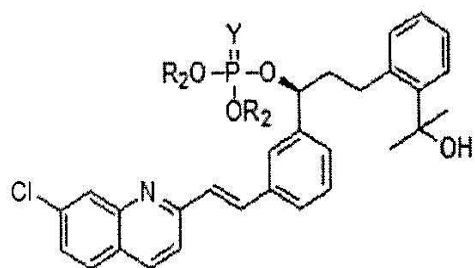
R₁ es H, metilo o etilo;

R₂ es metilo, etilo o fenilo;

X es halógeno;

Y es azufre u oxígeno.

- 5 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la base utilizada en la etapa (a) es seleccionada entre el grupo que consiste en piridina, trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, metilpiperidina, y una mezcla de las mismas.
3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la base es trietilamina.
4. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la cantidad del compuesto de halofosfato de fórmula (V) utilizado en la etapa (a) es un equivalente o más basándose en el compuesto diol de fórmula (IV).
- 10 5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que 4-dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina son utilizados además como catalizador en la etapa (a).
6. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de halofosfato es el compuesto de fórmula (V) en el que X es Cl, Y es O y R₂ es fenilo.
7. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el disolvente utilizado en la etapa (b) es seleccionado entre el grupo que consiste en benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, y una mezcla de los mismos
- 15 8. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la base utilizada en la etapa (b) es seleccionada del grupo que consiste en hidróxido sódico, hidruro sódico, t-butóxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, trietilamina, piridina, y una mezcla de las mismas.
9. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el disolvente utilizado en la etapa (b) es seleccionado del grupo que consiste en dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, etanol, metanol, y una mezcla de los mismos
- 20 10. Procedimiento, según la reivindicación 9, en el que el disolvente es dimetilformamida
11. Compuesto de fosfato de fórmula (III), utilizado como intermediario en la preparación de montelukast o su sal sódica según la reivindicación 1:



en la que,

R₂ es metilo, etilo o fenilo;

Y es azufre u oxígeno.