

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 212**

51 Int. Cl.:

C07D 215/18 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2012 E 12708353 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2686301**

54 Título: **Sal canforsulfónica de intermedio de montelukast**

30 Prioridad:

15.03.2011 EP 11158264

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

08.04.2015

73 Titular/es:

LABORATORIOS LESVI, S.L. (100.0%)

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona, ES

72 Inventor/es:

DALMASES BARJOAN, PERE y

OZORES VITURRO, LIDIA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 533 212 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

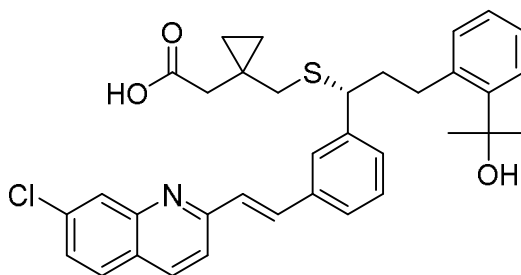
Sal canforsulfónica de intermedio de montelukast

Campo de la invención

5 La presente invención se dirige a una nueva sal de un intermedio de montelukast, el proceso de preparación de la misma, y el uso de dicha sal en la preparación de montelukast sódico a través de una nueva sal amina de montelukast.

10 Antecedentes de la invención

Montelukast o ácido (1-{1-(*R*)-(*E*)-{3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propilsulfanilmetil}-ciclopropil)acético tiene la siguiente fórmula (5).



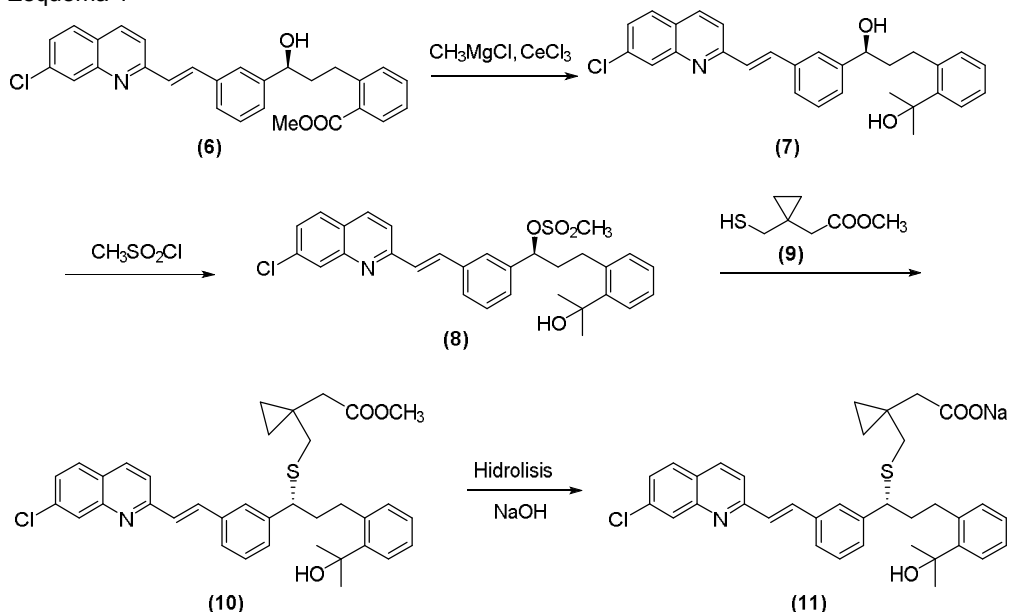
(5)

15 La sal sódica de montelukast se comercializa bajo el nombre de SINGULAIR® (Merck), administrado en forma oral para el tratamiento del asma.

20 EP 0 480 717 B1 describe por primera vez una familia de compuestos que comprenden montelukast sódico. El proceso de preparación para obtener dichos compuestos incluía el uso de ésteres metílicos, tales como 2-[(3*S*)-[3-[(2*E*)-(7-cloroquinolin-2-il)etenilfenil]-3-hidroxi-propil]benzoato de metilo (6), que comprende el acoplamiento entre 1-(mercaptometil)-ciclopropanoacetato de metilo (9) y un mesilato apropiado (8), producido *in situ*. El éster metílico de montelukast (10) se hidroliza en su ácido y se transforma directamente en su sal de sodio correspondiente (11), como se muestra en el Esquema 1. Purificaciones cromatográficas tediosas de los ésteres de metilo y los productos

25 finales hacen el proceso antes mencionado inadecuado para la producción a gran escala. Además, los rendimientos obtenidos eran pobres y montelukast sódico se obtuvo como una sustancia aceitosa. Montelukast sódico también se puede obtener en una forma amorfa por liofilización; sin embargo, este método de producción es significativamente poco rentable a escala industrial.

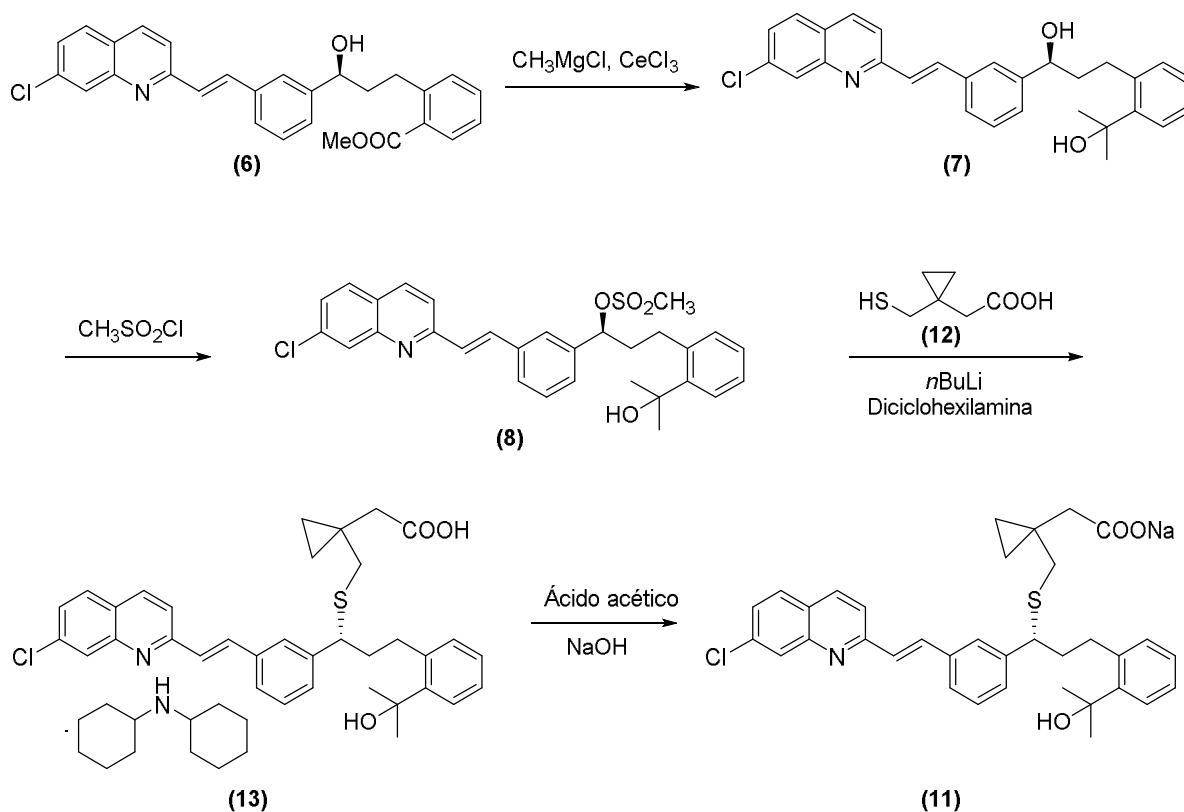
30 Esquema 1



EP 0 737 186 B1 describe un procedimiento mejorado para la síntesis de montelukast sódico (Esquema 2), que difería del proceso descrito en el documento EP 0 480 717 B1 en el uso de la sal de dilitio de 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético, en lugar del éster de metilo, para la reacción de acoplamiento con el mesilato. Dicho mesilato (8) tenía la misma fórmula que en el documento EP 0 480 717 B1, pero se añadió en su forma cristalina. El proceso dio directamente montelukast en su forma ácida, que se transformó adicionalmente en una sal de dicitohexilamina cristalina (13). La sal de dicitohexilamina purificada y cristalina (13) se trató con un ácido para obtener montelukast en su forma ácida, que se trató adicionalmente con una fuente de iones de sodio para dar la sal de sodio (11).

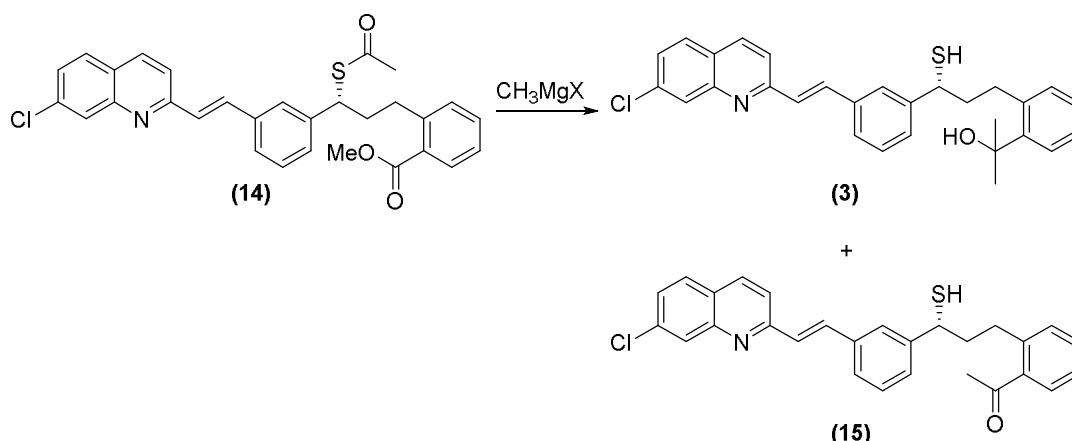
El procedimiento descrito en el documento EP 0 737 186 B1 mostró algunas desventajas tales como el requisito de realizar algunos pasos a temperaturas de alrededor de -25°C y por debajo. Por otra parte, algunos de los productos intermedios utilizados, tales como el mesilato, son inestables. Por otra parte, se utilizaron productos químicos altamente inflamables y peligrosos, tales como butil-litio. Las desventajas anteriores hacen que el proceso no sea conveniente para aplicaciones a escala industrial.

Esquema 2



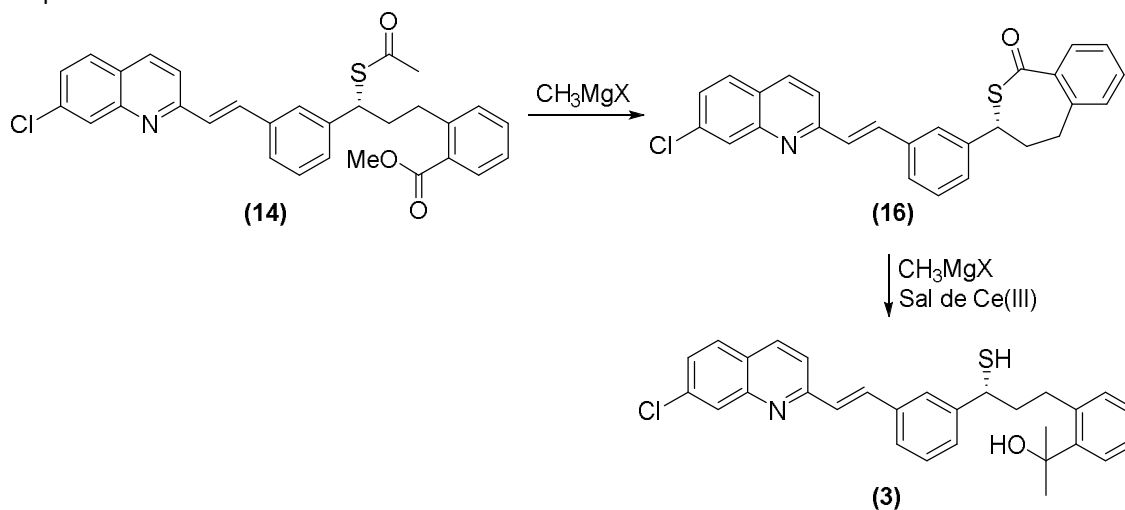
CN 1420113 A describe un proceso alternativo para la preparación de montelukast (Esquema 3), en el que el tratamiento de 2-((3R)-acetilsulfanil)-3-[3-[(E)-2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil]-fenil]-propil benzoato de metilo (14) con un exceso de haluro de metilmagnesio proporciona 2-[2-(3-{3-[2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-3-mercapto-propil)-fenil] propan-2-ol (3). El principal inconveniente de este proceso es la formación de una impureza de cetona (15) en cantidades considerables.

Esquema 3

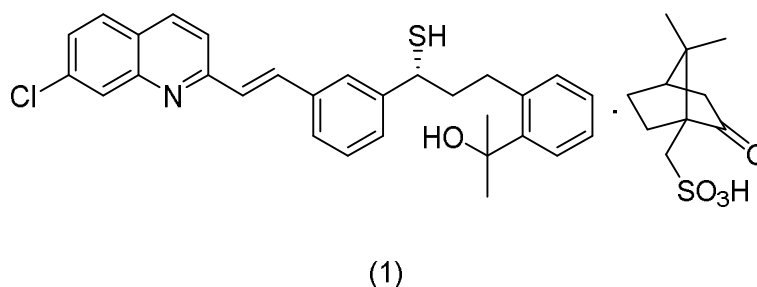


Las solicitudes de patente US 2009/0093636 A1, WO 2007/057228 A1, WO 2007/057227 A1 y WO 2007/057225 A1 describen un proceso (Esquema 4), que implica la reacción entre 2-((3*R*)-acetilsulfanil)-3-[3-[(*E*)-2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil]-fenil]-propil benzoato de metilo (14) y un haluro de metilmagnesio para obtener un intermedio cíclico (16), (3*R*)-{3-[(*E*)-2-(7-cloro-2-quinolinil)-vinil]-fenil}-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*c*] tiepin-1-ona, que se puede aislar y purificar. Después, el intermedio (16) además se trata con un exceso de haluro de metilmagnesio y una sal de cerio (III) activada para proporcionar 2-[2-(3-{[2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-mercapto-propil)fenil]-propan-2-ol (3). Como resultado de ello, se reduce la cantidad de impureza de cetona (15). Sin embargo el compuesto (3) es inestable. Para superar este problema, la solicitud de patente US 2009/0093636 A1 describe la preparación de sales de clorhidrato, tosilato y besilato, aunque sólo la sal tosilato se describe en detalle y el rendimiento obtenido (de alrededor de 50%) fue muy bajo.

Esquema 4



Los inventores han encontrado sorprendentemente un proceso mediante el cual una nueva sal del compuesto (3) se puede preparar con mayores rendimientos y con mayor pureza. El proceso permite la preparación de la sal canforsulfónica del compuesto (3) que tiene la fórmula (1) que se muestra a continuación.



La sal de fórmula (1) se utiliza en la síntesis de montelukast sódico amorfo mediante la formación de una nueva sal de montelukast de diisobutilamina, como se muestra en los ejemplos de la presente solicitud de patente. Este

proceso evita la purificación cromatográfica tediosa y la liofilización no rentable proporcionando una forma alternativa de hacer montelukast sódico, apropiada para la producción a gran escala.

5 La preparación de montelukast sódico utilizando la sal de canforsulfonato y la sal de diisobutilamina, permite la eliminación o reducción de ciertas impurezas, que serán difíciles de eliminar en la etapa final, de formación de montelukast sódico, debido a la similitud en la estructura de las impurezas y el producto final.

Además, este proceso de preparación es también mucho más rápido que el descrito en las solicitudes de patente US 2009/0093636 A1, WO 2007/057228 A1, WO 2007/057227 A1 y WO 2007/057225 A1.

10

Sumario de la invención

El primer aspecto de la presente invención se refiere a 2-[2-(3-{3-[2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-mercapto-propil)-fenil]-propan-2-ol canforsulfonato de fórmula (1).

15 En un segundo aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar dicha sal canforsulfonato de fórmula (1) que comprende: mezcla de una sal de cerio (III) y tetrahidrofurano; añadir un haluro de metilmagnesio a la mezcla obtenida previamente; hacer reaccionar la mezcla obtenida de este modo con un éster de alquilo C₁-C₃ del ácido 6-acetilsulfanil-11-(7-cloro quinolin-2-il)-2-etiliden-7-metil-3,9-dimetileno-undeca-7,10-dienoico de fórmula (2); el tratamiento de la mezcla así obtenida con ácido canforsulfónico de fórmula (4); y aislar la sal de fórmula (1).

20

El tercer aspecto de la invención se refiere al uso de dicha sal de canforsulfonato de fórmula (1) para la preparación de montelukast sódico.

25 El cuarto aspecto de la invención se refiere al uso de la sal de canforsulfonato de fórmula (1) para la preparación de una nueva sal de diisobutilamina de montelukast.

Un quinto aspecto de la invención se refiere a la nueva sal de diisobutilamina de montelukast.

30 Un sexto aspecto de la invención se refiere al uso de la sal de diisobutilamina de montelukast en la preparación de montelukast sódico.

En séptimo aspecto de la invención se refiere al proceso de preparación de montelukast sódico (11) a partir de la sal de fórmula (1).

35 Descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el espectro infrarrojo (IR) de la sal de fórmula (1).

La Figura 2 muestra el patrón de difracción de rayos X (DRX) de la sal de fórmula (1).

La Figura 3 muestra el espectro infrarrojo (IR) de la sal de montelukast de diisobutilamina (19).

40 La Figura 4 muestra el patrón de difracción de rayos X (DRX) de sal de montelukast de diisobutilamina (19).

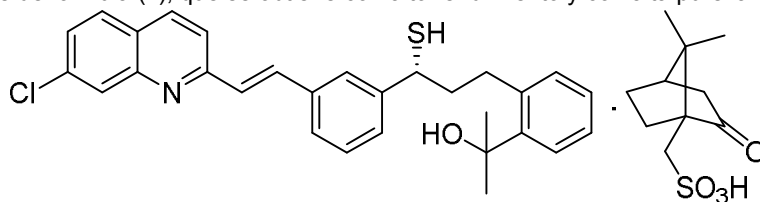
La Figura 5 muestra el espectro infrarrojo (IR) de montelukast sódico (11).

La Figura 6 muestra el patrón de difracción de rayos X (DRX) de montelukast sódico (11).

45 Descripción de la invención

Sal de fórmula (1)

50 De acuerdo con el primer aspecto, la presente invención se refiere a una nueva sal de fórmula (1), que es la sal de canforsulfonato del compuesto de fórmula (3). El compuesto de fórmula (3) es un intermedio clave en la síntesis de montelukast, sin embargo el compuesto de fórmula (3) es inestable. Los inventores han descubierto la nueva sal canforsulfónica estable de fórmula (1), que se obtiene con alto rendimiento y con alta pureza.



(1)

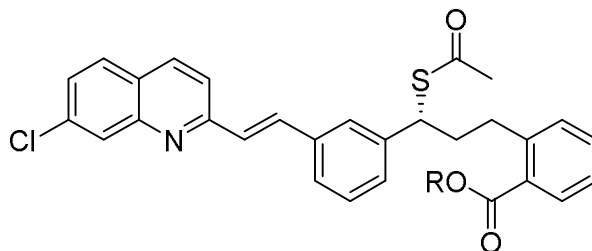
55 El ácido canforsulfónico puede utilizarse en cualquiera de sus formas enantioméricas o mezclas de las mismas para dar la sal diastereomérica correspondiente, es decir, sal de (R)-canforsulfonato, sal de (S)-canforsulfonato, o

mezclas de las mismas. En una realización particular, el ácido canforsulfónico se utiliza en la forma del enantiómero (*R*) produciendo sal de (*R*)-canforsulfonato.

Proceso para la preparación de la sal de fórmula (1)

5 De acuerdo con el segundo aspecto, la invención proporciona un método para la preparación de la sal de canforsulfonato de fórmula (1), que comprende:

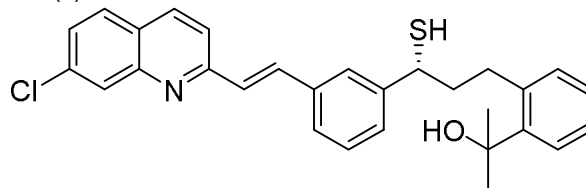
- 10 a) mezclar una sal de cerio (III) y tetrahidrofurano (THF);
 b) añadir haluro de metilmagnesio a la mezcla de la etapa a);
 c) hacer reaccionar la mezcla de la etapa b) con un compuesto de fórmula (2),



(2)

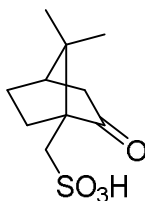
donde R es un grupo alquilo C₁-C₃;

- 15 d) tratar el producto de reacción de la etapa c) con una disolución acuosa de ácido acético para proporcionar un compuesto de fórmula (3)



(3)

- e) tratar la mezcla del compuesto de fórmula (3) en un disolvente orgánico con ácido canforsulfónico de fórmula (4); y

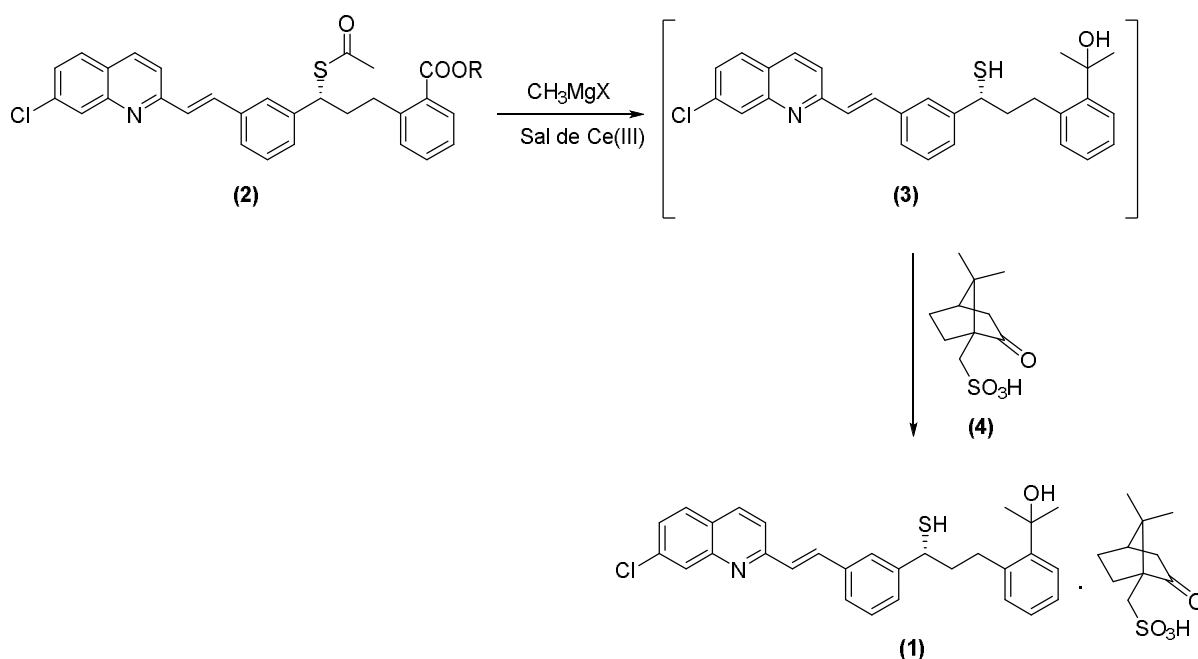


(4)

- 20 f) aislar la sal de fórmula (1).

El siguiente Esquema 5 representa el proceso descrito anteriormente.

25 Esquema 5



El compuesto de fórmula (2), en donde R es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, se usa como compuesto de partida para la preparación de la sal de fórmula (1) en la presente invención. De acuerdo con una realización particular, el compuesto de fórmula (2) es el éster de metilo, en donde R es un grupo metilo. Este compuesto se puede preparar según el método descrito en la solicitud de patente US 2005/0245568 A1.

De acuerdo con el proceso descrito anteriormente, el primer paso en la preparación de la sal de fórmula (1) es la activación de la sal de cerio (III), que se logra mezclando la sal de cerio (III) y tetrahidrofurano. Un proceso para la activación de cloruro de cerio ha sido descrito por Conlon et al [Conlon, D., Kumke, D., Moeder, C., Hardiman, M., Hutson, G. and Sailer, L., Insights into the Cerium Chloride-Catalyzed Grignard Addition to Esters. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2004, 346, 1307-1315].

De acuerdo con una realización de la invención, dicha activación se lleva a cabo manteniendo la mezcla de sal de cerio (III) y tetrahidrofurano, a una temperatura entre 20 y 70°C durante un período de tiempo de 30 a 240 minutos y después enfriar a una temperatura comprendida entre -20°C y 0°C antes de la adición de haluro de metilmagnesio.

El término haluro de metilmagnesio se refiere a cloruro, bromuro o yoduro de metilmagnesio. Según una realización particular de la invención, el haluro de metilmagnesio es cloruro de metilmagnesio.

En otra realización de la invención, la sal de cerio (III) es CeCl_3 , preferiblemente CeCl_3 que contenga menos de 2% de agua en peso, incluso más preferiblemente CeCl_3 que contenga menos de 1% de agua en peso.

Preferiblemente, el cloruro de metilmagnesio con la mezcla de CeCl_3 y tetrahidrofurano se agita durante un período de tiempo comprendido entre 1 y 3 horas, antes de la adición del compuesto de fórmula (2) en la que R es un grupo metilo.

Preferiblemente, el cloruro de metilmagnesio se añade a la mezcla de sal de cerio (III) y tetrahidrofurano como una disolución en tetrahidrofurano.

El siguiente paso en el proceso es la reacción del compuesto de fórmula (2) con la mezcla resultante de la activación de la sal de cerio (III) y la adición de haluro de metilmagnesio. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (2) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado. En consecuencia, el disolvente orgánico puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, preferiblemente tolueno; un éster, tal como acetato de etilo y acetato de isopropilo; y éter, tal como metil *tert*-butil éter; diclorometano; o mezclas de los mismos.

El siguiente paso en el proceso es el tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa anterior (resultante de la reacción del compuesto de fórmula (2) con la sal de cerio (III) activado y el haluro de metilmagnesio) con una disolución acuosa de ácido acético para proporcionar el compuesto de fórmula (3).

Finalmente, la mezcla de reacción resultante de la etapa anterior se trata con ácido canforsulfónico para proporcionar la sal de fórmula (1). De acuerdo con una realización de la invención, el ácido canforsulfónico utilizado para la obtención de la sal de fórmula (1) es ácido (*R*)-canforsulfónico. Preferiblemente, este ácido se disuelve en un

disolvente orgánico. En consecuencia, el disolvente orgánico puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, preferiblemente tolueno; un éster, tal como acetato de etilo y acetato de isopropilo; y un éter, tal como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y metil *terc*-butil éter; diclorometano; o mezclas de los mismos.

5 En una realización de la invención, la relación de ácido canforsulfónico al compuesto de fórmula (2) está comprendida entre 0,9: 1 y 1,2: 1.

10 El ácido canforsulfónico se puede utilizar en cualquiera de sus formas enantioméricas para proporcionar la sal correspondiente, es decir, sal de (*R*)-canforsulfonato de fórmula (1), sal de (*S*)-canforsulfonato, o sal racémica de canforsulfonato.

15 La sal de fórmula (1) obtenida de acuerdo con el proceso descrito anteriormente se puede aislar por métodos de separación convencionales, tales como filtración, decantación, centrifugación, precipitación, cristalización. Preferiblemente, la sal de fórmula (1) se aísla por filtración.

Dicha sal de (1) se obtiene con alta pureza y por lo tanto no hay necesidad de etapas de purificación adicionales.

20 Sorprendentemente, el proceso descrito anteriormente para la síntesis de la sal de fórmula (1) ofrece un método simple y eficiente para la preparación de una sal estable del compuesto de fórmula (3), resultando en rendimientos más elevados y menos impurezas.

Uso de la sal de fórmula (1) en un proceso de preparación de montelukast sódico

25 El tercer aspecto de la presente invención, se refiere al uso de la sal de fórmula (1) en un proceso para la preparación de montelukast sódico, como se muestra en el Esquema 5.

Preferiblemente, montelukast sódico se prepara en forma amorfa.

30 De acuerdo con una realización de la invención, el proceso para la preparación de montelukast sódico usando la sal de fórmula (1) comprende las siguientes etapas:

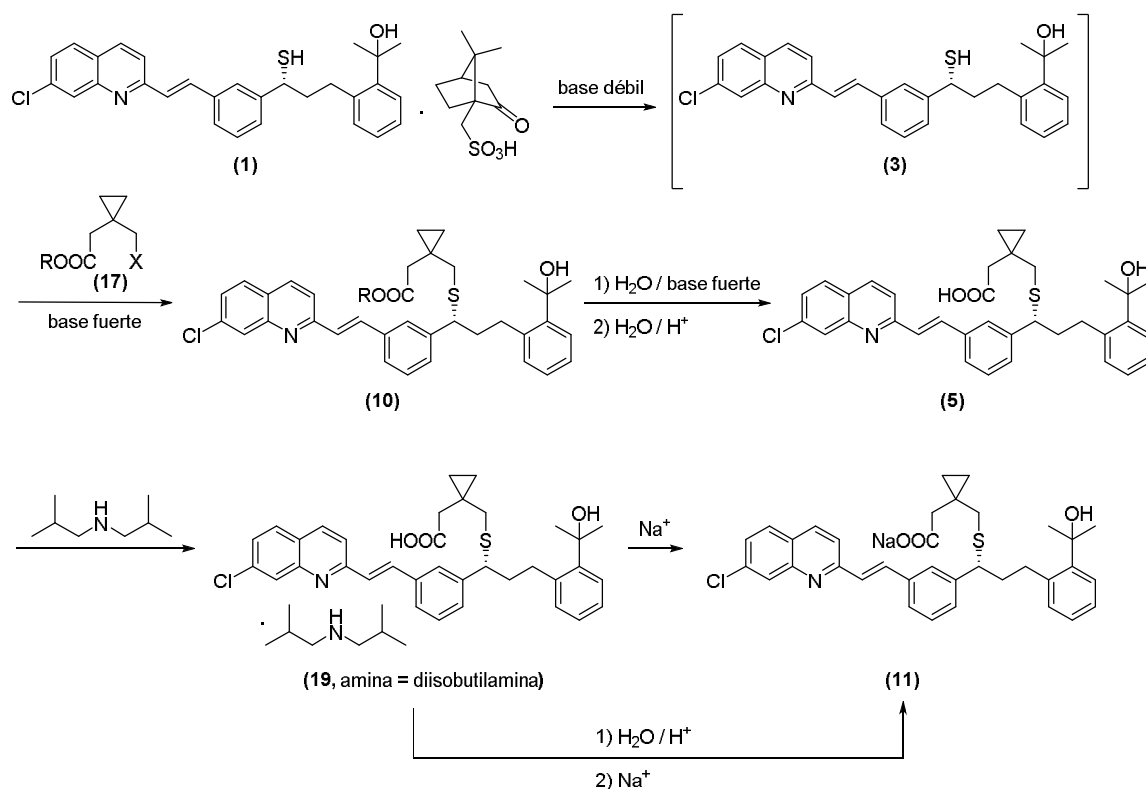
- a) mezclar la sal de fórmula (1) con un disolvente orgánico;
- b) opcionalmente, tratar la mezcla de la etapa a) con una base débil;
- 35 c) añadir éster de alquilo C₁-C₃ del ácido (1-halometil-ciclopropil)-acético de (17) y una base fuerte al producto obtenido en la etapa a) o b);
- d) hidrolizar el éster (10) obtenido en la etapa c) con una base fuerte;
- e) acidificar la mezcla de reacción de la etapa d);
- f) tratar el producto (5) obtenido en la etapa e) con una amina orgánica primaria o secundaria;
- 40 g) aislar la sal amina de montelukast (19);
- h) mezclar la sal amina de montelukast (19) con un disolvente orgánico y con una fuerte de iones de sodio; y
- i) aislar montelukast sódico (11).

45 De acuerdo con otra realización de la invención, el proceso para la preparación de montelukast sódico usando la sal de fórmula (1) comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar la sal de fórmula (1) con un disolvente orgánico;
- b) opcionalmente, tratar la mezcla de la etapa a) con una base débil;
- c) añadir éster de alquilo C₁-C₃ del ácido (1-halometil-ciclopropil)acético (17) y una base fuerte al producto obtenido en la etapa a) o b)
- 50 d) hidrolizar el éster (10) obtenido en la etapa c) con una base fuerte;
- e) acidificar la mezcla de reacción de la etapa d);
- f) tratar el producto (5) obtenido en la etapa e) con una amina orgánica primaria o secundaria;
- g) aislar la sal amina de montelukast (19);
- 55 h) mezclar la sal amina de montelukast (19) con un disolvente orgánico inmiscible con agua y con una disolución ácida acuosa;
- i) separar la fase orgánica de la fase acuosa;
- j) tratar la fase orgánica de la etapa i) con una fuente de iones de sodio; y
- k) aislar montelukast sódico (11).

60 El siguiente Esquema 6 representa el proceso descrito anteriormente.

Esquema 6



La primera etapa (etapa a) de este proceso (Esquema 6) es la mezcla de la sal de fórmula (1) con un disolvente orgánico. En consecuencia, el disolvente orgánico puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, preferiblemente tolueno; un éster, tal como acetato de etilo y acetato de isopropilo; un éter, tal como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y metil *tert*-butil éter; diclorometano; un alcohol, tal como metanol; dimetilformamida (DMF); o mezclas de los mismos.

La siguiente etapa (etapa b) de este proceso (Esquema 6) es opcional, y es la recuperación de la base libre de la sal de fórmula (1). Dicha etapa se lleva a cabo tratando la sal de fórmula (1) con una base débil.

El término base débil se refiere a la base en el que el pK_a (relativo al agua) del ácido conjugado correspondiente está comprendido entre 5 y 11. Preferiblemente, la base es inorgánica. Ejemplos de tales bases son hidrogenocarbonatos de metal alcalino o de metales alcalinotérreos, tales como NaHCO₃; carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como Na₂CO₃, K₂CO₃; sulfitos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como Na₂SO₃. La base débil está en forma de disolución acuosa. Preferiblemente, la base débil es NaHCO₃.

Cuando el proceso incluye la etapa opcional b) que consiste en el tratamiento con una base, la mezcla resultante se extrae con un disolvente orgánico tal como un hidrocarburo aromático, preferiblemente tolueno; un éster, tal como acetato de etilo y acetato de isopropilo; un éter insoluble en agua, tales como metil *tert*-butil éter; diclorometano; o mezclas de los mismos para recuperar tiol (3).

La siguiente etapa (etapa c) en el proceso (Esquema 6) es la adición de éster de alquilo C₁-C₃ del ácido (1-halometil-ciclopropil)-acético (17) y una base fuerte a la disolución de tiol (3) en un disolvente orgánico de la etapa b) o a la mezcla de la etapa a) que contiene el producto (1).

La adición de éster de alquilo C₁-C₃ del ácido (1-halometil-ciclopropil)-acético (17) y la base fuerte puede realizarse en cualquier orden, por ejemplo primero se añade el éster de alquilo C₁-C₃ del ácido (1-halometil-ciclopropil)-acético y luego la base fuerte, o primero se añade la base fuerte y luego el éster de alquilo C₁-C₃ del ácido (1-halometil-ciclopropil)-acético o el éster de alquilo C₁-C₃ del ácido (1-halometil-ciclopropil)-acético y la base fuerte se añaden simultáneamente.

El halo se refiere a cualquiera de los átomos F, Cl, Br o I, preferiblemente un átomo de Br. El éster de alquilo C₁-C₃ es preferiblemente un éster de metilo, etilo o propilo, aún más preferiblemente metilo.

De acuerdo a una realización particular de la invención, el éster de alquilo C₁-C₃ del ácido (1-halometil-ciclopropil)-acético es éster metílico del ácido (1-bromometil-ciclopropil)-acético.

El término base fuerte se refiere a la base en el que el pK_a (relativo al agua) del correspondiente ácido conjugado está comprendido entre 11 y 16. Ejemplos de tales bases son alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio, metóxido de potasio y propóxido de potasio; o hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico e hidróxido de litio. De acuerdo con una realización particular de la invención, el alcóxido de metal alcalino es metóxido sódico.

Después (etapa d), el ácido libre de montelukast (5) se obtiene por tratamiento del compuesto éster tioéter (10), obtenido en la etapa anterior, con una mezcla de un disolvente orgánico y agua catalizada por una base fuerte (Esquema 6), en el que el pK_a (relativo al agua) del ácido conjugado correspondiente está comprendido entre 11 y 16, seguido por tratamiento (work-up) ácido convencional (etapa e), en el que el pK_a (relativo al agua) del ácido es inferior a 10, tales como tratamiento con ácido acuoso, y el aislamiento de la fase orgánica. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos. En una forma de realización preferida de la invención se utiliza hidróxido de sodio. Preferiblemente, estas bases están en disolución acuosa. Posterior tratamiento (work-up) ácido (etapa e) proporciona el ácido libre de montelukast. Ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácidos débiles, tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fosfórico y sulfuro de hidrógeno; preferiblemente ácido cítrico. En una realización particular de la invención, el compuesto éster tioéter es éster metílico (10).

El siguiente paso (paso f) en el proceso (Esquema 6) comprende el tratamiento de ácido libre montelukast (5) con una amina orgánica primaria o secundaria, preferiblemente diisobutilamina, en un disolvente orgánico y aislamiento de sal de amina de montelukast (19), preferiblemente sal de montelukast de diisobutilamina. Según una realización preferida, el disolvente orgánico se selecciona de un hidrocarburo aromático, tal como tolueno; un éster tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo; un éter tal como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o metil *tert*-butil éter; diclorometano; dimetilformamida (DMF); o una mezcla de los mismos. Preferiblemente, dicho disolvente orgánico es acetato de etilo.

En una forma de realización, una vez obtenida la sal de amina de montelukast (19), preferiblemente sal de diisobutilamina de montelukast, además se purifica, por ejemplo por métodos convencionales, tales como cristalización o digestión. La elección del disolvente más adecuado requiere sólo de la experiencia de rutina para la persona experta.

Finalmente, el tratamiento de la sal amina de montelukast (19) (Esquema 6), preferiblemente sal de diisobutilamina de montelukast, con una fuente de iones de sodio en un disolvente orgánico proporciona montelukast sódico (11). En consecuencia, el disolvente orgánico puede ser, por ejemplo un hidrocarburo alifático, preferiblemente metilciclohexano; un hidrocarburo aromático, preferiblemente tolueno; un éster tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo; un éter tal como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o metil *tert*-butil éter; diclorometano; o mezclas de los mismos. Por consiguiente, la fuente de iones de sodio es una sal, que puede proporcionar un catión de sodio. Las fuentes adecuadas de iones de sodio pueden ser, por ejemplo, alcóxidos de sodio, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, *tert*-butóxido de sodio, o *tert*-pentóxido de sodio; hidróxido de sodio; o mezclas de los mismos. Preferiblemente, la fuente de iones de sodio se selecciona de *tert*-pentóxido y metóxido de sodio. Montelukast sódico (11) se puede aislar por filtración. Dicho compuesto se obtiene en alta pureza y por lo tanto no hay necesidad de etapas de purificación adicionales.

Alternativamente, la sal amina de montelukast (19) (Esquema 6) preferiblemente la sal de diisobutilamina de montelukast, se mezcla con un disolvente orgánico que es inmisible con agua y con una disolución ácida acuosa. Entonces, la fase orgánica se separa de la fase acuosa y dicha fase orgánica se trata con una fuente de iones de sodio, proporcionando montelukast sódico (11), que posteriormente se aísla.

En el contexto de la presente invención, el término "inmisible con agua" se refiere a un disolvente orgánico cuya solubilidad en agua es inferior a 50 g de dicho disolvente orgánico en 100 g de agua. Ejemplos de disolventes orgánicos que son inmiscibles con agua son, hidrocarburos alifáticos, preferiblemente metilciclohexano; hidrocarburos aromáticos, preferiblemente tolueno; ésteres tales como acetato de etilo o acetato de isopropilo; éteres tales como 2-metiltetrahidrofurano o metil *tert*-butil éter; diclorometano; o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente orgánico que es inmisible con agua es acetato de etilo.

La disolución de ácido acuoso es una disolución de un ácido en agua. Dicho ácido puede ser, por ejemplo, ácidos débiles, tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fosfórico y sulfuro de hidrógeno; preferiblemente ácido cítrico. Dicho tratamiento de la sal amina de montelukast con un disolvente orgánico y una disolución acuosa de ácido proporciona una fase orgánica del disolvente inmisible que comprende ácido libre de montelukast (5). Esta fase orgánica se puede utilizar para las etapas posteriores del proceso o, como alternativa el ácido libre de montelukast (5) puede ser aislado y utilizado en las etapas posteriores del proceso.

El ácido libre de montelukast (5) así obtenido es adicionalmente tratado con una fuente de iones de sodio en un disolvente orgánico. La fuente de iones de sodio es una sal, que puede proporcionar un catión de sodio. Fuentes adecuadas de iones de sodio pueden ser, por ejemplo, alcóxidos de sodio, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, *tert*-butóxido de sodio o *tert*-pentóxido de sodio; hidróxido de sodio; o mezclas de los mismos.

Preferiblemente, la fuente de iones de sodio se selecciona de metóxido de sodio. El disolvente orgánico usado en el tratamiento del ácido libre de montelukast (5) con la fuente de iones de sodio puede ser por ejemplo, un hidrocarburo alifático, tal como n-heptano, ciclohexano o metilciclohexano; un hidrocarburo aromático, preferiblemente tolueno; un éster tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo; un éter tal como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o metil *terc*-butil éter; diclorometano; un alcohol, preferiblemente metanol; o mezclas de los mismos. Montelukast sódico (11) se puede aislar por filtración. Dicho compuesto se obtiene con alta pureza y por lo tanto no hay necesidad de etapas adicionales de purificación. Sin embargo, dicho montelukast sódico (11) se puede purificar por métodos convencionales tales como recristalización, cromatografía, entre otros.

Se ha encontrado que el proceso para la preparación de montelukast sódico a partir de ácido libre de montelukast (5) puede llevarse a cabo fácilmente, con buenos rendimientos y purezas cuando la sal de amina intermedia (19) es la sal de diisobutilamina.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de la sal de diisobutilamina de montelukast en la preparación de montelukast sódico (11).

Esta preparación se consigue como se ha explicado anteriormente, es decir, por tratamiento de la sal de diisobutilamina de montelukast con una fuente de iones de sodio en un disolvente orgánico. En consecuencia, el disolvente orgánico puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo alifático, preferiblemente metilciclohexano; un hidrocarburo aromático, preferiblemente tolueno; un éster tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo; un éter tal como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o metil *terc*-butil éter; diclorometano; o mezclas de los mismos. Por consiguiente, la fuente de iones de sodio es una sal, que puede proporcionar un catión de sodio. Las fuentes adecuadas de iones de sodio pueden ser, por ejemplo, alcóxidos de sodio, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, *terc*-butóxido de sodio o *terc*-pentóxido de sodio; hidróxido de sodio; o mezclas de los mismos. Preferiblemente, la fuente de iones de sodio es *terc*-pentóxido de sodio. Montelukast sódico (11) se puede aislar por filtración. Dicho compuesto se obtiene con alta pureza y por lo tanto no hay necesidad de etapas de purificación adicionales.

Alternativamente, esta preparación se consigue mezclando la sal de diisobutilamina de montelukast con un disolvente orgánico que es inmisible con agua y con una disolución ácida acuosa. Entonces, la fase orgánica se separa de la fase acuosa y dicha fase orgánica se trata con una fuente de iones de sodio, proporcionando montelukast sódico (11). El disolvente orgánico inmisible con agua puede ser por ejemplo, un hidrocarburo alifático, preferiblemente metilciclohexano; un hidrocarburo aromático, preferiblemente tolueno; un éster tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo; un éter tal como 2-metiltetrahidrofurano o éter metil *terc*-butilo; diclorometano; o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente orgánico inmisible con agua es acetato de etilo. La disolución de ácido acuoso es una disolución de un ácido en agua. Dicho ácido puede ser, por ejemplo, ácidos débiles, tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido bórico, ácido carbónico, ácido fosfórico y sulfuro de hidrógeno; preferiblemente ácido cítrico. Dicho tratamiento de la sal amina de montelukast con un disolvente orgánico y una disolución de ácido acuosa, proporciona ácido libre de montelukast (5). El ácido libre de montelukast (5) así obtenido se trata adicionalmente con una fuente de iones de sodio en un disolvente orgánico. La fuente de sodio es una sal, que puede proporcionar un catión de sodio. Fuentes adecuadas de iones de sodio pueden ser, por ejemplo, alcóxidos de sodio, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, *terc*-butóxido de sodio o *terc*-pentóxido de sodio; hidróxido de sodio; o mezclas de los mismos. Preferiblemente, se selecciona la fuente de iones de sodio a partir de metóxido de sodio. El disolvente orgánico utilizado en el tratamiento de ácido libre de montelukast (5) con la fuente de iones de sodio puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo alifático, preferiblemente ciclohexano; un hidrocarburo aromático, preferiblemente tolueno; un éster tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo; un éter tal como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o metil *terc*-butil éter; diclorometano; un alcohol, preferiblemente metanol; o mezclas de los mismos. Montelukast sódico (11) se puede aislar por filtración. Dicho compuesto se obtiene con alta pureza y por lo tanto no hay necesidad de etapas de purificación adicionales. Sin embargo, dicho montelukast sódico (11) se puede purificar por métodos convencionales tales como recristalización, cromatografía o similares.

Definiciones

Con el fin de facilitar la comprensión de la presente invención, los significados de algunos términos y expresiones que se utilizan en el contexto de la invención se incluyen en el presente documento.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, lineal o ramificado, que no contiene insaturación, que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo.

"Haluro" significa fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

"Alcóxido" se refiere a un anión de la fórmula C_1-C_6 alquilo- O^- , donde alquilo se ha definido anteriormente, por ejemplo, metóxido, etóxido, propóxido, etc.

5 El término "hidrocarburo alifático" es un término amplio que se utiliza en el presente documento en su sentido ordinario, tal como se entiende por los expertos en la técnica, y por lo tanto incluye compuestos líquidos orgánicos acíclicos o cíclicos, saturados o insaturados, lineales o ramificados, con exclusión de compuestos aromáticos ramificados, constituido exclusivamente por los elementos carbono e hidrógeno.

10 El término "hidrocarburo aromático" es un término amplio que se utiliza en el presente documento en su sentido ordinario, tal como se entiende por los expertos en la materia, y por lo tanto incluye compuestos líquidos orgánicos, que tienen al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado, que consiste exclusivamente de los elementos carbono e hidrógeno.

15 El término "metal alcalino" se refiere a los metales del Grupo 1 de la Tabla Periódica de los Elementos, y comprende elementos tales como sodio, potasio y cesio.

20 El término "metal alcalinotérreo" se refiere a los metales del Grupo 2 de la Tabla Periódica de los Elementos, y comprende elementos tales como el berilio, magnesio, calcio, estroncio, y bario.

25 El término "base débil" se refiere a una base en la que el pK_a del ácido conjugado correspondiente este comprendido entre 6 y 9. Ejemplo de tales bases es NaHCO_3 .

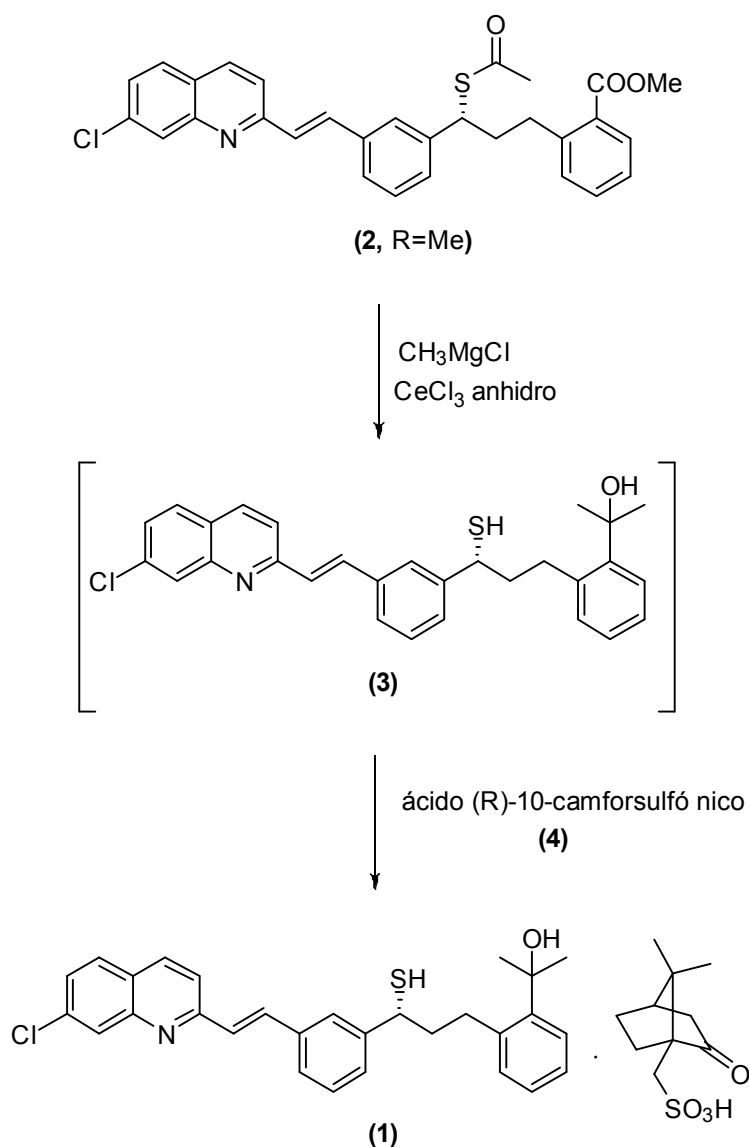
30 El término "base fuerte" se refiere a una base en la que el pK_a del ácido conjugado correspondiente está comprendido entre 10 y 16. Ejemplos de tales bases son hidróxidos de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y alcóxidos de metales alcalinos.

Ejemplos

35 Se muestran los siguientes ejemplos para ilustrar el proceso de la presente invención. Ellos no pretenden limitar, en modo alguno, el alcance de la invención definida en la presente descripción.

Ejemplo 1

30 **Preparación del compuesto 2-[2-(3-{3-[2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-mercapto-propil)-fenil]-propan-2-ol canforsulfonato (1).**



55,17 g de CeCl₃ y 462 ml de THF se mezclaron bajo nitrógeno en un matraz de fondo redondo y se agitó a reflujo durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a -20°C y 250 ml de una disolución 3M de MeMgCl en THF se añadieron, gota a gota, durante 45 minutos. La reacción se agitó durante 1 hora a 20-25°C y se enfrió a -20°C.

Una disolución de 77 g del éster metílico del ácido 6-acetilsulfanil-11-(7-cloro-quinolin-2-il)-2-etiliden-7-metil-3,9-dimetileno-undeca-7,10-dienoico (R = Me en la fórmula 2) en 154 ml de tolueno se añadieron gota a gota a la suspensión anterior. Cuando se completó la adición, la disolución se agitó adicionalmente durante 30 min a -20°C. Después, se añadieron 500,5 ml de una disolución acuosa 2M de ácido acético y las fases formadas se separaron. Además, la fase orgánica se lavó con 192 ml de una disolución acuosa de carbonato sódico al 10 % para dar 2-[2-(3-{3-[2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-3-mercapto-propil)-fenil]-propan-2-ol (3) disuelto en tolueno y THF.

Después, se cargaron 33,5 g de ácido (R)-canforsulfónico disuelto en 141,5 ml de THF en la fase orgánica anterior, seguido por una rápida formación de un precipitado. La dispersión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfrió a 0-5°C y se agitó adicionalmente durante 30 minutos. El precipitado obtenido se filtró y se secó a 40°C para dar 102,92 g de la sal 2-[2-(3-{3-[2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-3-mercapto-propil)-fenil]-propan-2-ol canforsulfonato (1).

Rendimiento: 97,65 %. Pureza (HPLC): 97,75 %

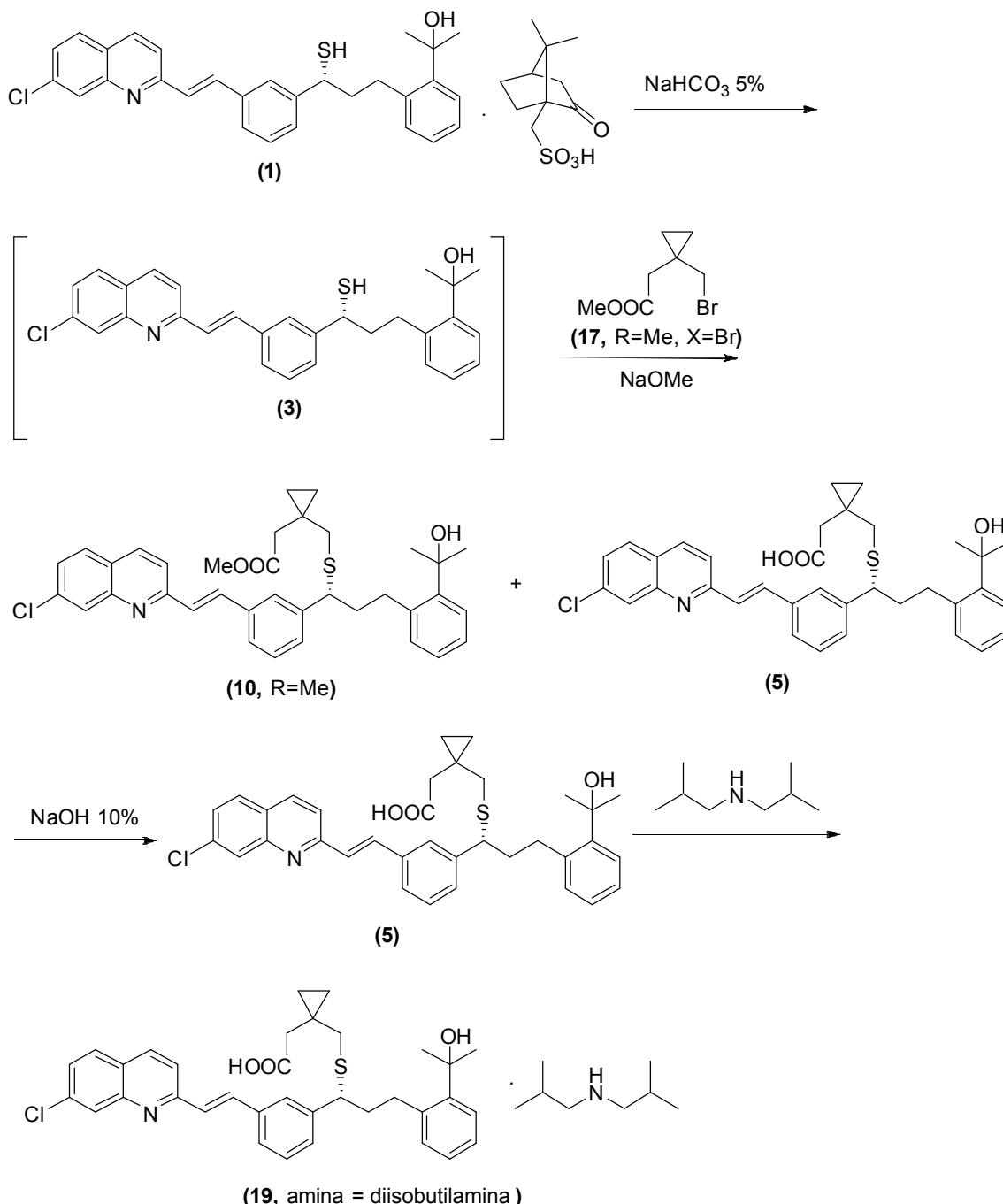
IR (cm⁻¹): 2960, 2566, 1744, 1654, 1630, 1601, 1539, 1487, 1448, 1409, 1386, 1348, 1320, 1281, 1230, 1193, 1167, 1151, 1106, 1079, 996, 966, 933, 876, 851, 793, 781, 757, 696, como se muestra en la figura 1.

DRX (°2Th): 5,5, 7,3, 11,0, 13,7, 14,4, 15,3, 16,6, 17,0, 19,9, 21,1, 22,3, 25,3, 28,6 y 29,0, como se muestra en la figura 2.

DSC: 195,36°C.

Ejemplo 2

5

Preparación de la sal de diisobutilamina de montelukast

10 228,2 g (conteniendo aproximadamente 55% de tolueno y THF) de 2-[2-(3-{3-[2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-mercapto-propil)-fenil]-propan-2-ol canforsulfonato (1), 559 ml de tolueno, 186,8 ml de MeOH y 447 ml de una disolución acuosa al 5% de NaHCO₃ se cargaron en un matraz de fondo redondo. La disolución se agitó a 20-25°C durante 1 hora y una vez finalizada la agitación, las diferentes fases se separaron.

15 La fase orgánica se reservó y se enfrió a -15°C. Después, 35,7 ml de NaOMe (30% en MeOH) y se añadieron 35,8 g del éster metílico del ácido (1-bromometil-ciclopropil)acético, previamente disuelto en 22,3 ml de tolueno. La mezcla obtenida se agitó adicionalmente durante 30 minutos a -15°C y durante 14-18 horas a 20-25°C. Posteriormente, 373

ml de ácido cítrico 0,5 M se añadieron a una temperatura de 0-5°C. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con 75 ml de tolueno. Las fases orgánicas se combinaron y el disolvente se separó completamente por destilación a vacío a 38-40°C para obtener un residuo oleoso.

5 Además, 112 ml de MeOH, 223 ml de THF y 135,3 ml de una disolución acuosa al 10% de NaOH se añadieron al matraz de fondo redondo y se agitó a 38-40°C durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadieron 75 ml de tolueno y 372 ml de ácido cítrico 0,5 M a una temperatura de 0-5°C. La mezcla se agitó durante 30 min a 20-25°C y se separaron las fases. La capa orgánica fue parcialmente destilada a vacío a 38-40°C seguido por la adición de 298 ml de AcOEt. La disolución se destiló parcialmente de nuevo hasta que el volumen se redujo a 74 ml de AcOEt. La suspensión obtenida se protegió de la luz y se mantuvo en una atmósfera inerte.

15 Además, se añadieron 372 ml de AcOEt y 25,08 ml de diisobutilamina disuelta en 149 mL de AcOEt gota a gota al reactor a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se sembró la disolución y se mantuvo la agitación durante 16 horas y a 0-3°C durante 1,5 horas. El precipitado formado se filtró, se lavó con 150 ml de AcOEt y se secó para dar 72,5 g de sal de diisobutilamina de montelukast.

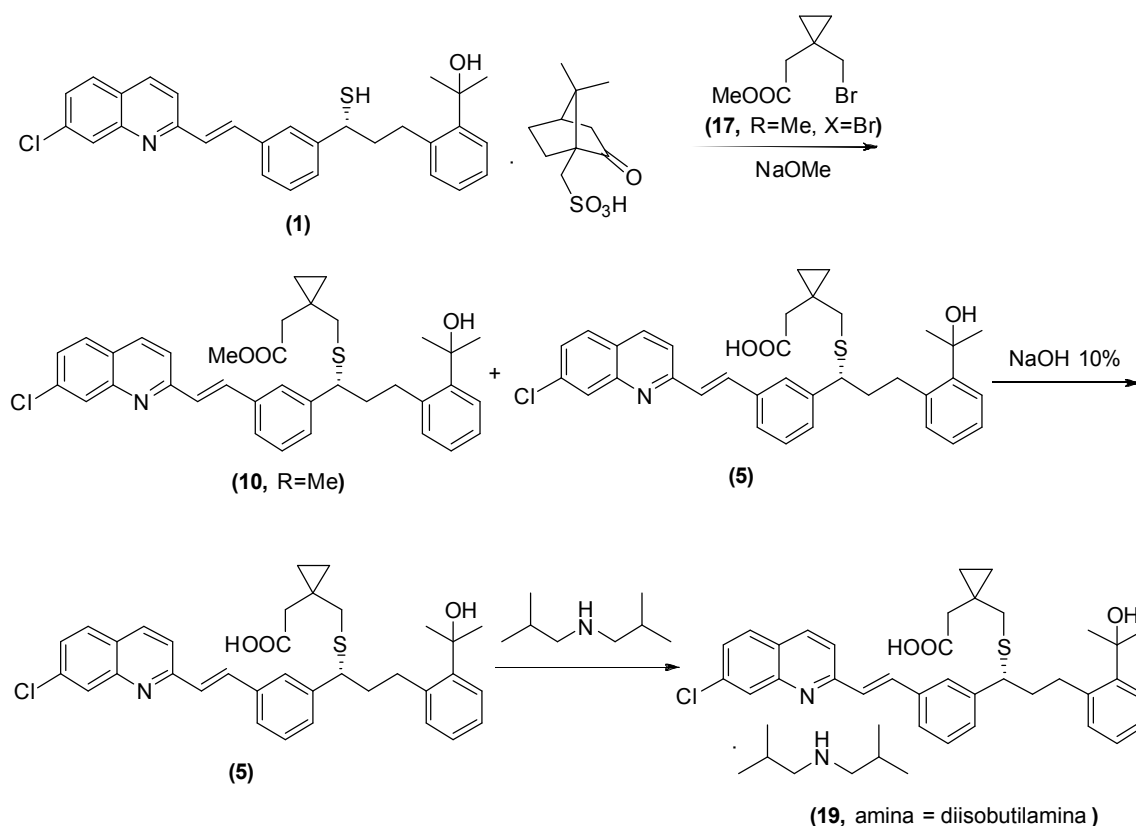
20 La sal diisobutilamina de montelukast (19) seca primero se purificó por cristalización en 136,8 ml de EtOH y luego en una mezcla de 152 ml de AcOEt y 125 ml de tolueno. Finalmente, se obtuvo sal de diisobutilamina cristalina de montelukast (19). Rendimiento: 40%. Pureza (HPLC): 99,34%.

IR (cm⁻¹): 2959, 1606, 1544, 1497, 1467, 1409, 1394, 1371, 1336, 1284, 1212, 1164, 1131, 1111, 1054, 1033, 1017, 964, 925, 889, 862, 788, 777, 760, 720, 691, como se muestra en la figura 3.

25 DRX (°2Th): 4,9, 11,4, 15,7, 16,5, 17,0, 17,5, 18,0, 18,1, 20,2, 21,0, 21,6, 22,8, 23,5, 24,3, 25,3, 25,5, 25,9, 26,6 y 27,2, como se muestra en la figura 4.

DSC: 110,97°C.

30 Ejemplo 3 Preparación de la sal de diisobutilamina de montelukast



35 44,9 g de 2-[2-(3-{3-[2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-mercapto-propil)-fenil]-propan-2-ol canforsulfonato (1) húmedo de tolueno y THF, correspondiente a 20,2 g de 2-[2-(3-{3-[2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-mercapto-propil)-fenil]-propan-2-ol canforsulfonato (1) seco, se mezclaron en un matraz con 40 ml de DMF. Además, se añadieron 7,1 g del éster metílico del ácido (1-bromometil-ciclopropil)acético y la mezcla se enfrió a 0-5°C. La

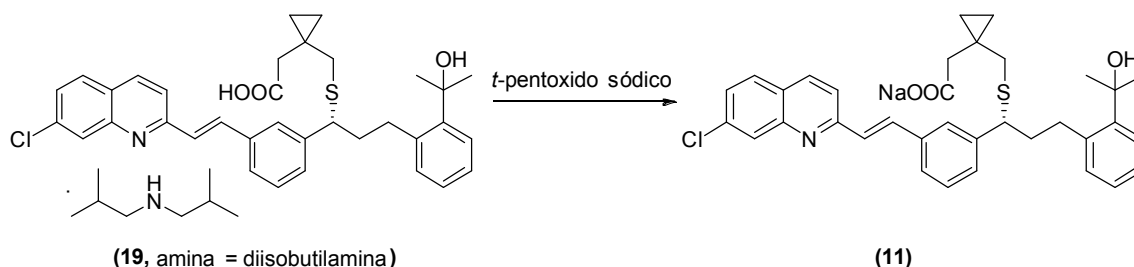
reacción se llevó a cabo bajo una atmósfera inerte utilizando nitrógeno como agente inerte. Después, se añadieron 14,2 ml de NaOMe (30% MeOH) y la reacción se mezcló a 0-5°C durante 1 hora y media. Posteriormente, se añadieron 140 ml de tolueno y 100 ml de ácido cítrico 0,5 M y se agitó a 20-25°C durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica fue completamente destilada a vacío a 38-40°C para obtener un residuo aceitoso.

El residuo obtenido se disolvió en 30 ml de MeOH, 60 ml de THF y 26,8 ml de una disolución acuosa al 10 % de NaOH se añadieron al reactor y se agitó a 38-40°C durante 2,5 horas. Posteriormente, se añadieron 40 ml de tolueno y 100 ml de ácido cítrico 0,5 M a una temperatura de 0-5°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 20-25°C y se separaron las fases. La fase orgánica se destiló completamente a vacío a 38-40°C hasta obtener un residuo.

Además, se añadieron 80,8 ml de AcOEt y 5,03 ml de diisobutilamina disuelta en 40,4 ml de AcOEt, gota a gota, al reactor a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas a 20-25°C. La mezcla se enfrió a 0-3°C y se agitó adicionalmente durante 2,5 horas. El precipitado formado se filtró y se lavó con 40 ml de AcOEt para dar 14,6 g de sal diisobutilamina de montelukast. Rendimiento: 49,9%. Pureza (HPLC): 99,54%.

Ejemplo 4

Preparación de montelukast sódico (11)

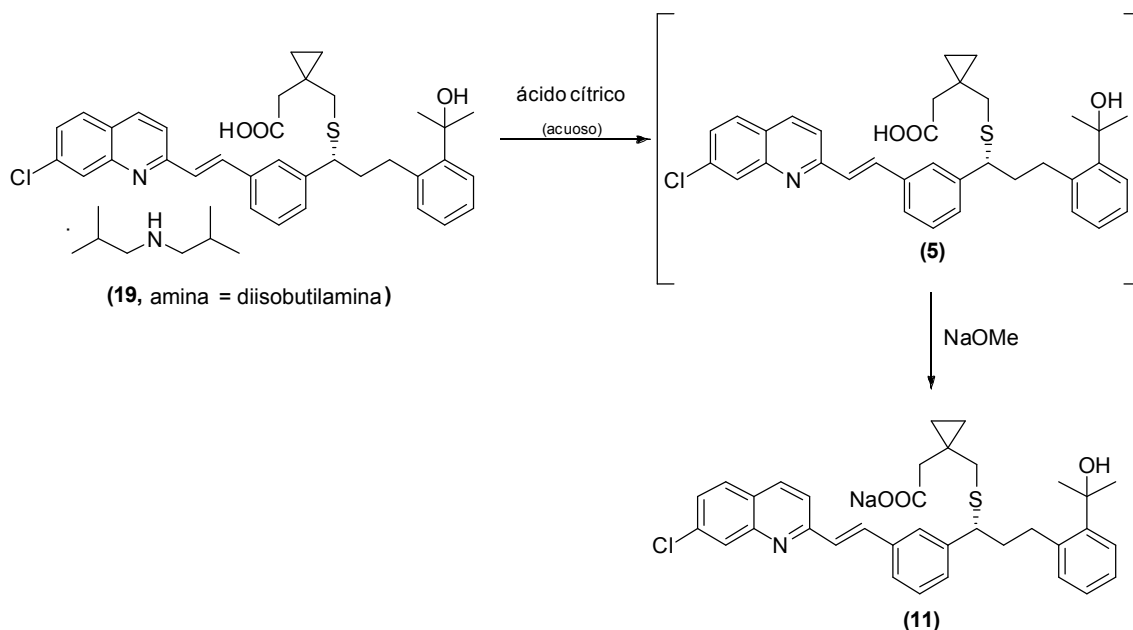


3 g de montelukast diisobutilamina, 15 ml de tolueno y 486 mg de *terc*-pentóxido sodico se mezclaron bajo nitrógeno en un matraz de fondo redondo y se agitó a 40-45°C durante 30 minutos. La disolución obtenida se añadió gota a gota a 40,5 ml de metilciclohexano y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido obtenido se filtró, se lavó con metilciclohexano y se secó a 45°C para dar 1,43 g de montelukast sódico (11) en forma amorfa. Rendimiento: 56 %. Pureza (HPLC): 99,03 %.

IR (cm⁻¹): 3351,2921, 1497, 1442, 1408, 1340, 1312, 1270, 1242, 1143, 1131, 1068, 1017, 964, 958, 864, 836, 761, 697, como se muestra en la figura 5.

Ejemplo 5

Preparación de montelukast sódico (11)



40 g de montelukast diisobutilamina, 400 ml de AcOEt y una disolución de 11,9 g de ácido cítrico y 200 ml de H₂O se mezclaron en un matraz de fondo redondo bajo nitrógeno. Después de agitar durante 15 minutos, las fases formadas se separaron y se destilaron parcialmente a vacío a 30-35°C hasta que el volumen se redujo a 100 ml de AcOEt. 120 ml de tolueno y 10,6 ml de NaOMe (30% en MeOH) se añadieron a la fase orgánica destilada y la disolución se agitó a 20-25°C. Después, se añadieron 400 mg de carbón activo a la disolución y después de agitar durante 30 minutos a 50-55°C, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con 80 ml de tolueno. El filtrado obtenido fue parcialmente destilado a presión atmosférica en atmósfera de nitrógeno hasta que el volumen se redujo a 120 ml. Se añadió la disolución destilada gota a gota en 360 ml de ciclohexano. La masa del producto se agitó durante 1 hora y 30 min a 20-25°C y se filtró. El producto se secó a 80°C bajo vacío para obtener 33,5 g de montelukast sódico (11) en forma amorfa. Rendimiento: 98 %. Pureza (HPLC): 99,55 %.

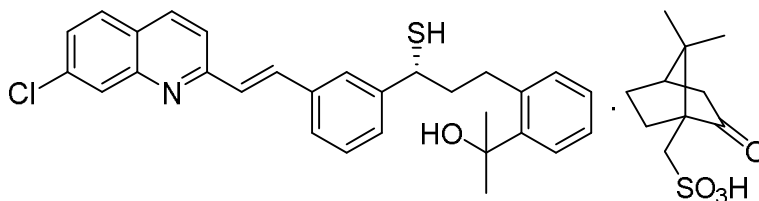
Ejemplo 6

15 Preparación de montelukast sódico (11)

20 g de montelukast diisobutilamina, 200 ml de AcOEt y una disolución de 5,9 g de ácido cítrico y 100 ml de H₂O se mezclaron en un matraz de fondo redondo bajo nitrógeno. Después de agitar durante 15 minutos, las fases formadas se separaron y se destilaron parcialmente a vacío a 30-35°C hasta que el volumen se redujo a 50 ml de AcOEt. 60 ml de tolueno y 5,3 ml de NaOMe (30% en MeOH) se añadieron a la fase orgánica destilada y la disolución se agitó a 20-25°C. Después, se añadieron 200 mg de carbón activo a la disolución y después de agitar durante 30 minutos a 50-55°C, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con 40 ml de tolueno. El filtrado obtenido fue parcialmente destilado a presión atmosférica bajo atmósfera de nitrógeno hasta que el volumen se redujo a 60 ml. La disolución destilada se añadió, gota a gota, a 180 ml de *n*-Heptano. El producto se agitó durante 1 hora a 20-25°C y se filtró. El producto se secó a 80°C bajo vacío para obtener 14,6 g de montelukast sódico (11) en forma amorfa. Rendimiento: 86 %. Pureza (HPLC): 99,77 %.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de fórmula (1):



5

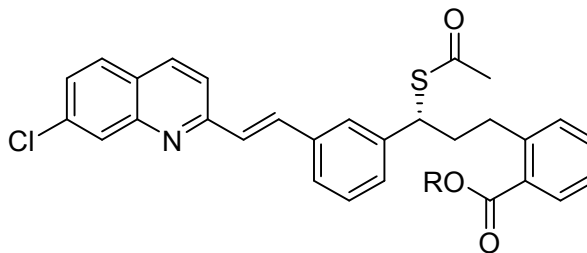
(1)

2. La sal según la reivindicación 1, en la que el ácido canforsulfónico es ácido (*R*)-canforsulfónico.

3. Un procedimiento para preparar la sal definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende:

10

- a) mezclar una sal de cerio (III) y tetrahidrofurano;
 b) añadir un haluro de metilmagnesio a la mezcla de la etapa a);
 c) causar la reacción de la mezcla de la etapa b) con un compuesto de fórmula (2),

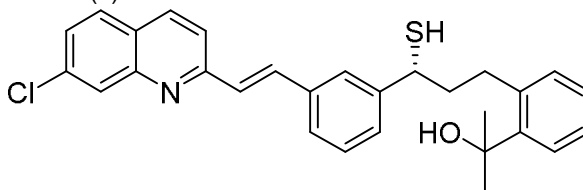


(2)

15

en donde R es un grupo alquilo C₁-C₃;

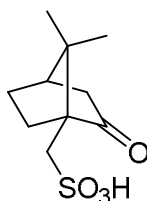
- d) tratar el producto de reacción de la etapa c) con una disolución acuosa de ácido acético acuoso para dar un compuesto de fórmula (3)



(3)

20

- e) tratar una mezcla del compuesto de fórmula (3) en un disolvente orgánico con ácido canforsulfónico de fórmula (4); y



(4)

- f) aislar la sal de fórmula (1).

25

4. El proceso según la reivindicación 3 en el que la mezcla resultante de la etapa a) se mantiene a una temperatura comprendida entre 20 y 70°C durante un período de tiempo de 30 a 240 minutos y después se enfría a una temperatura comprendida entre -20 y 0°C antes de la adición del haluro de metilmagnesio.

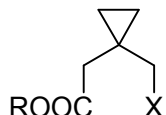
5. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4 en el que R es un grupo metilo.

6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 en el que la sal de cerio (III) es CeCl₃.

7. El uso de la sal de fórmula (1) en un proceso para la preparación de montelukast sódico.

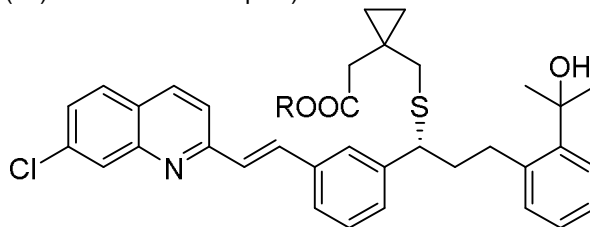
8. El uso según la reivindicación 7 en el que el proceso comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar la sal de fórmula (1) con un disolvente orgánico;
- b) opcionalmente, tratar la mezcla de la etapa a) con una base débil;
- c) añadir éster de alquilo C₁-C₃ del ácido (1-halometil-ciclopropil)acético (17) y una base fuerte al producto obtenido en la etapa a) o b)



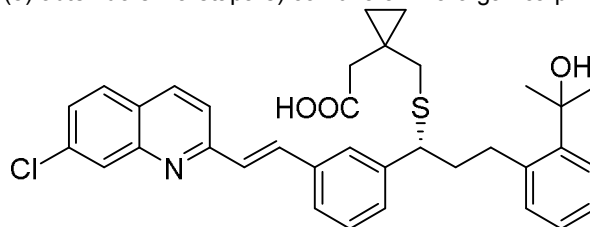
(17) ;

- d) hidrolizar el éster (10) obtenido en la etapa c) con una base fuerte



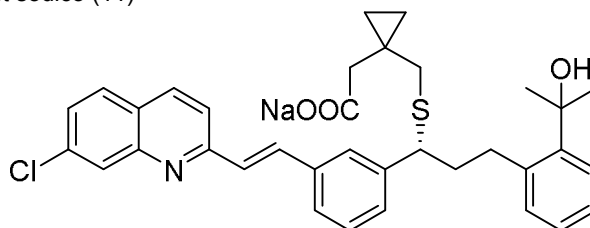
(10) ;

- e) acidificar la mezcla de reacción de la etapa d);
- f) tratar el producto (5) obtenido en la etapa e) con una amina orgánica primaria o secundaria



(5) ;

- g) aislar la sal amina de montelukast (19);
- h) mezclar la sal amina de montelukast (19) con un disolvente orgánico y una fuente de iones de sodio; y
- i) aislar montelukast sódico (11)

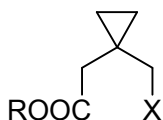


(11)

9. El uso según la reivindicación 7 en el que el proceso comprende las siguientes etapas:

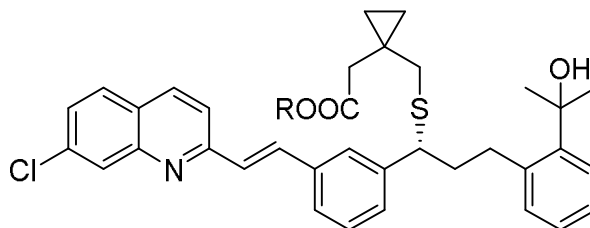
- a) mezclar la sal de fórmula (1) con un disolvente orgánico;
- b) opcionalmente, tratar la mezcla de la etapa a) con una base débil;
- c) añadir éster de alquilo C₁-C₃ del ácido (1-halometil-ciclopropil)acético (17) y una base fuerte al producto obtenido en la etapa a) o b);
- d) hidrolizar el éster (10) obtenido en la etapa c) con una base fuerte;
- e) acidificar la mezcla de reacción de la etapa d);

- f) tratar el producto (5) obtenido en la etapa e) con una amina orgánica primaria o secundaria;
 g) aislar la sal amina de montelukast (19);
 h) mezclar la sal amina de montelukast (19) con un disolvente orgánico inmiscible con agua y con una disolución acuosa ácida;
 5 i) separar la fase orgánica de la fase acuosa;
 j) tratar la fase orgánica de la etapa i) con una fuente de iones de sodio; y
 k) aislar montelukast sódico (11).
10. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en el que la base fuerte usada en la etapa c) es metóxido de sodio.
11. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el éster de alquilo C₁-C₃ del ácido (1-halometil-ciclopropil)acético es el éster metílico del ácido (1-bromometil-ciclopropil)acético.
- 15 12. Proceso para la preparación de montelukast sódico (11) que comprende las siguientes etapas:
 a) mezclar la sal de fórmula (1) con un disolvente orgánico;
 b) opcionalmente, tratar la mezcla de la etapa a) con una base débil;
 c) añadir éster de alquilo C₁-C₃ del ácido (1-halometil-ciclopropil)acético (17) y una base fuerte al producto obtenido en la etapa a) o b)



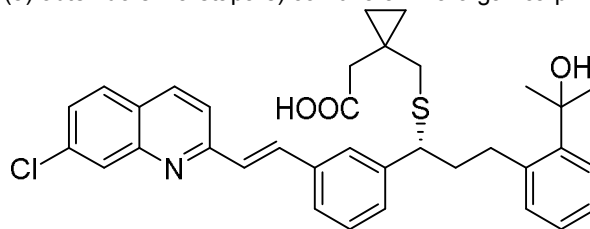
(17) ;

- 20 d) hidrolizar el éster (10) obtenido en la etapa c) con una base fuerte



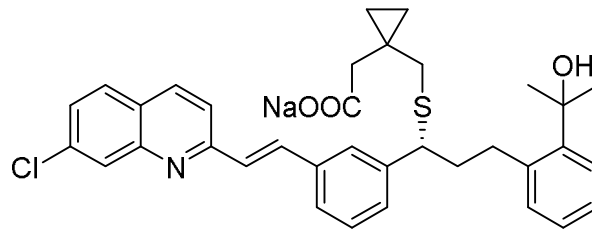
(10) ;

- 25 e) acidificar la mezcla de reacción de la etapa d);
 f) tratar el producto (5) obtenido en la etapa e) con una amina orgánica primaria o secundaria



(5) ;

- 30 g) aislar la sal amina de montelukast (19);
 h) mezclar la sal amina de montelukast (19) con un disolvente orgánico y una fuente de iones de sodio; y
 i) aislar montelukast sódico (11)



(11)

13. Proceso para la preparación de montelukast sódico (11) que comprende las siguientes etapas:
- a) mezclar la sal de fórmula (1) con un disolvente orgánico;
 - 5 b) opcionalmente, tratar la mezcla de la etapa a) con una base débil;
 - c) añadir éster de alquilo C₁-C₃ del ácido (1-halometil-ciclopropil)acético (17) y una base fuerte al producto obtenido en la etapa a) o b);
 - d) hidrolizar el éster (10) obtenido en la etapa c) con una base fuerte;
 - e) acidificar la mezcla de reacción de la etapa d);
 - 10 f) tratar el producto (5) obtenido en la etapa e) con una amina orgánica primaria o secundaria;
 - g) aislar la sal amina de montelukast (19);
 - h) mezclar la sal amina de montelukast (19) con un disolvente orgánico inmiscible con agua y con una disolución acuosa ácida;
 - i) separar la fase orgánica de la fase acuosa;
 - 15 j) tratar la fase orgánica de la etapa i) con una fuente de iones de sodio; y
 - k) aislar montelukast sódico (11).
14. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, en el que la base fuerte usada en la etapa c) es metóxido sódico.
- 20 15. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el éster de alquilo C₁-C₃ del ácido (1-halometil-ciclopropil)acético es el éster metílico del ácido (1-bromometil-ciclopropil)acético.

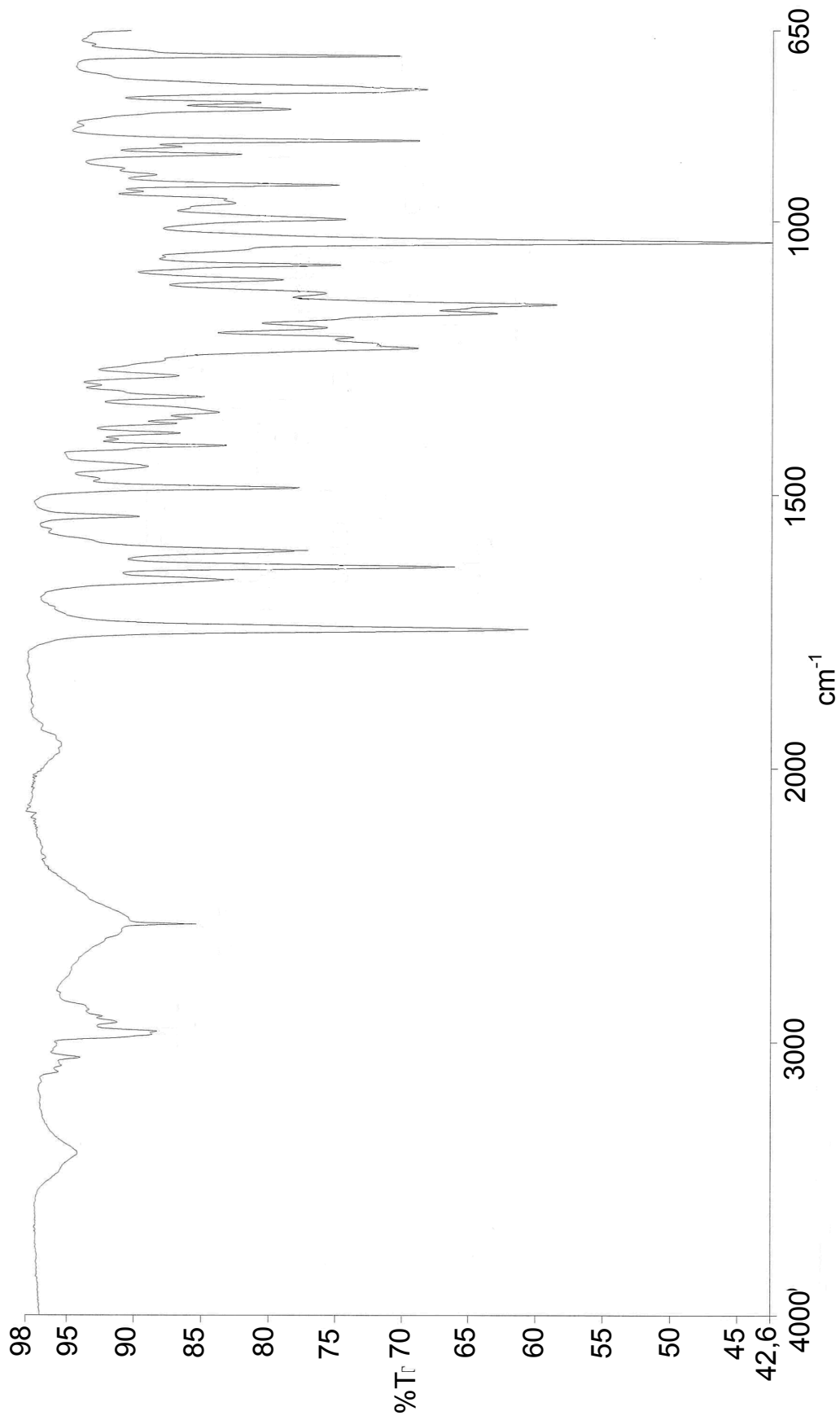


FIG. 1

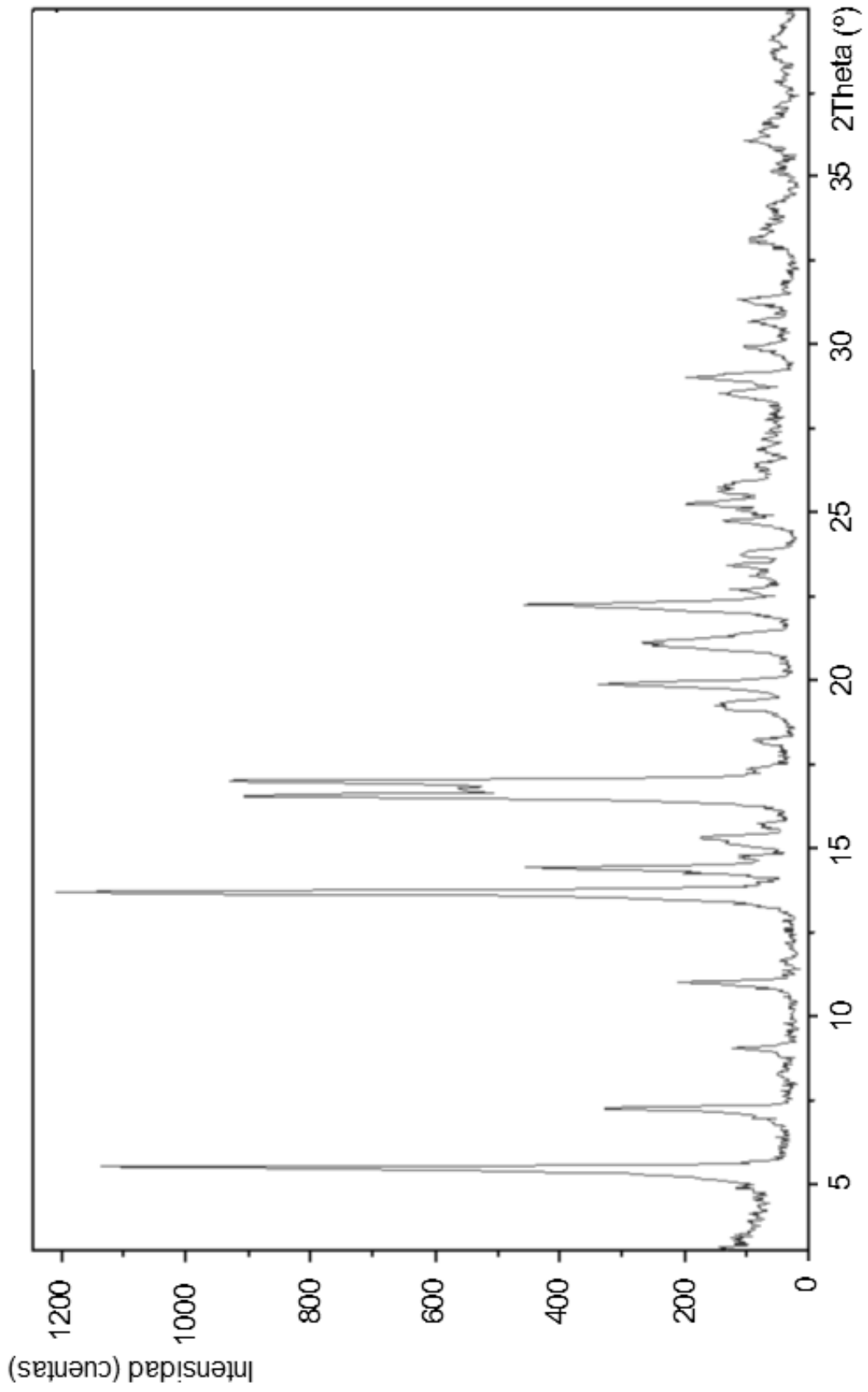


FIG. 2

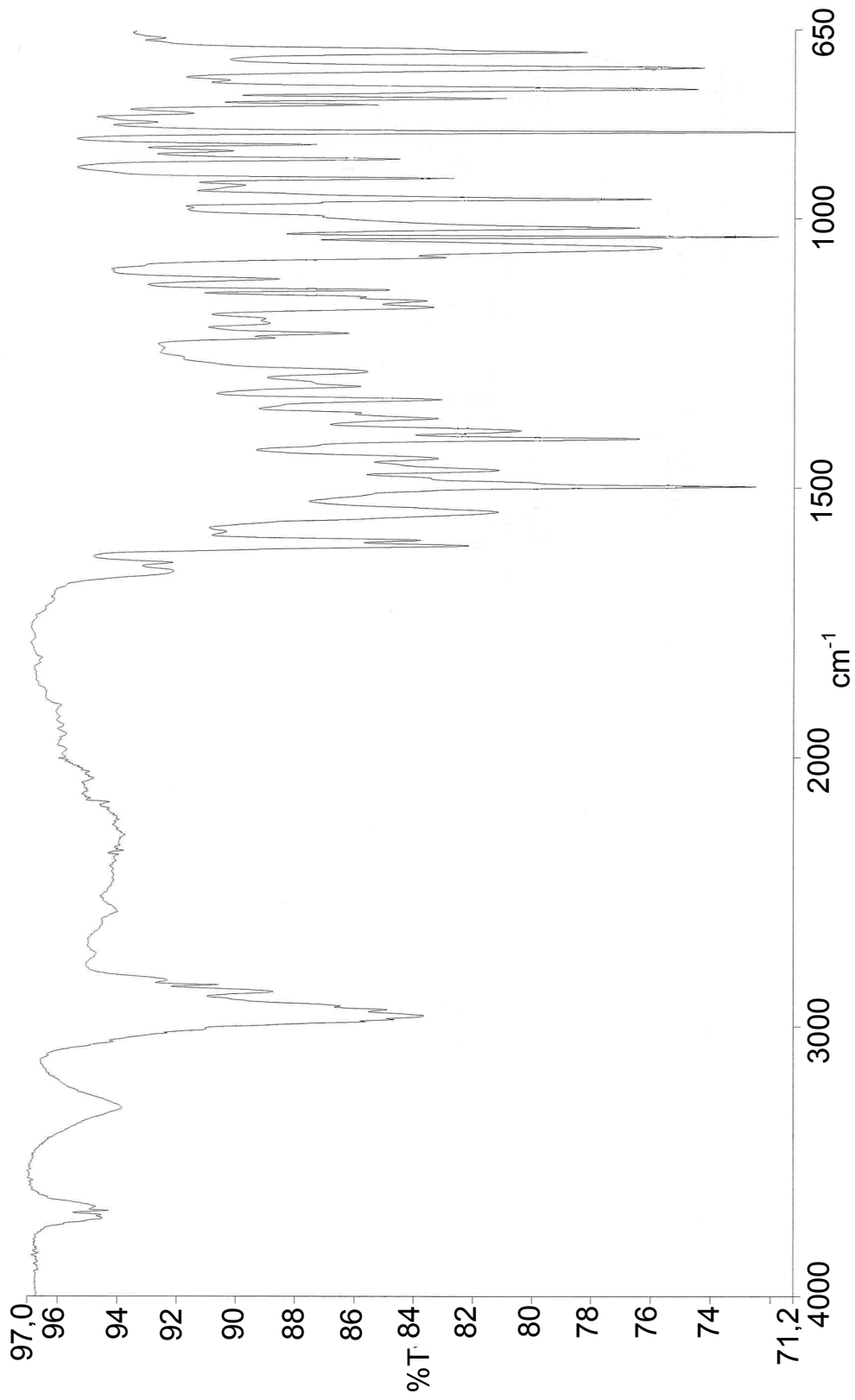


FIG. 3

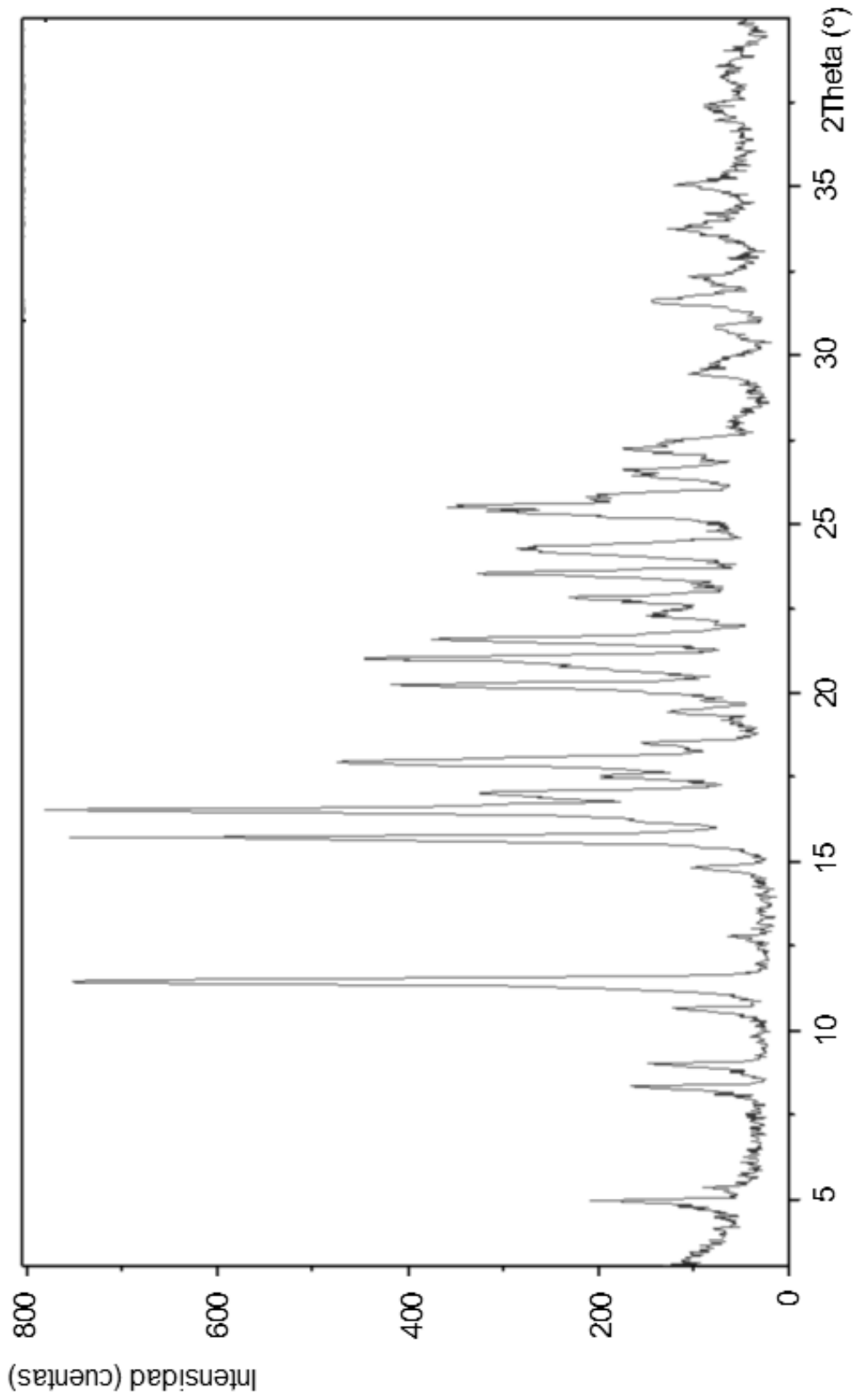


FIG. 4

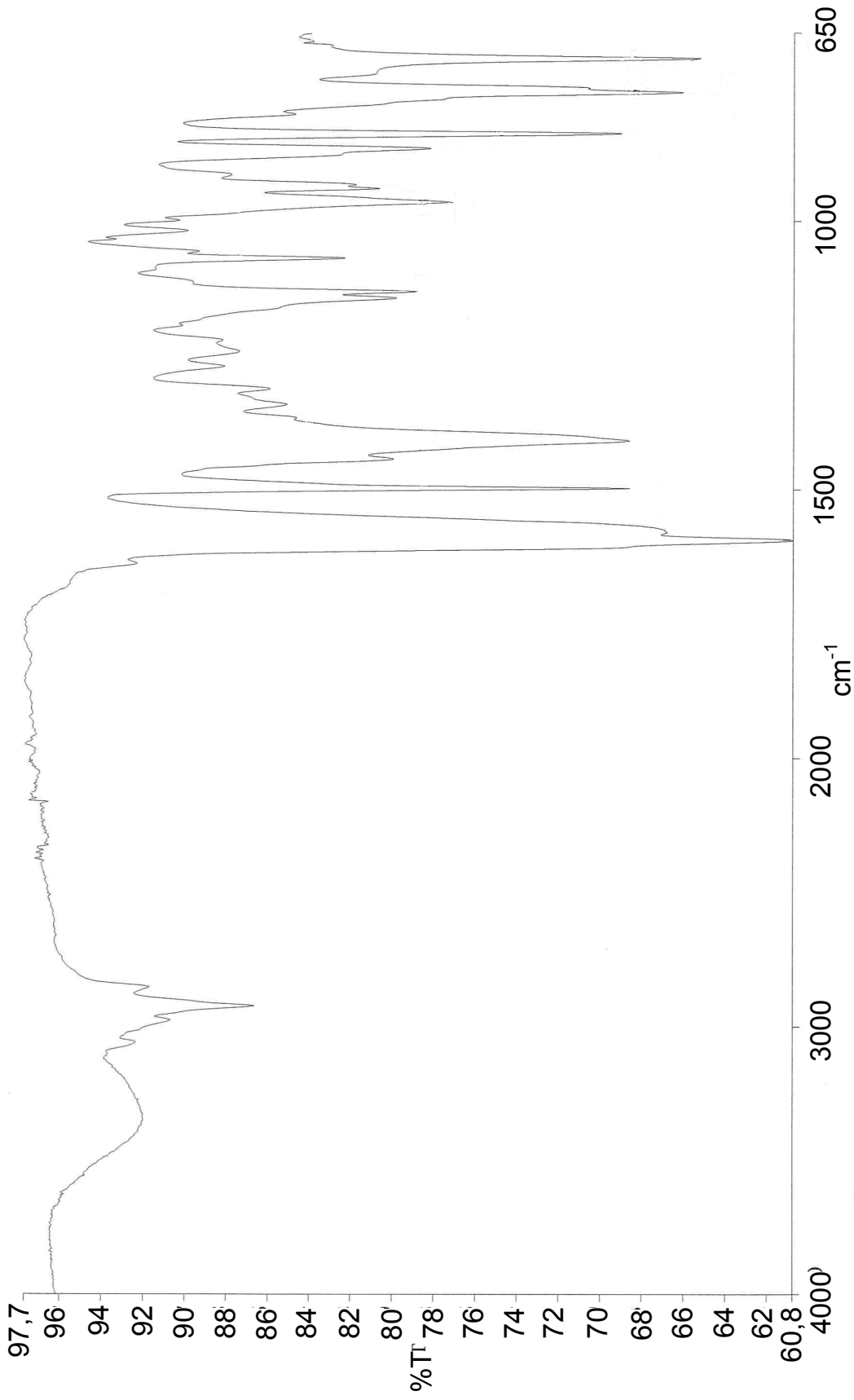


FIG. 5

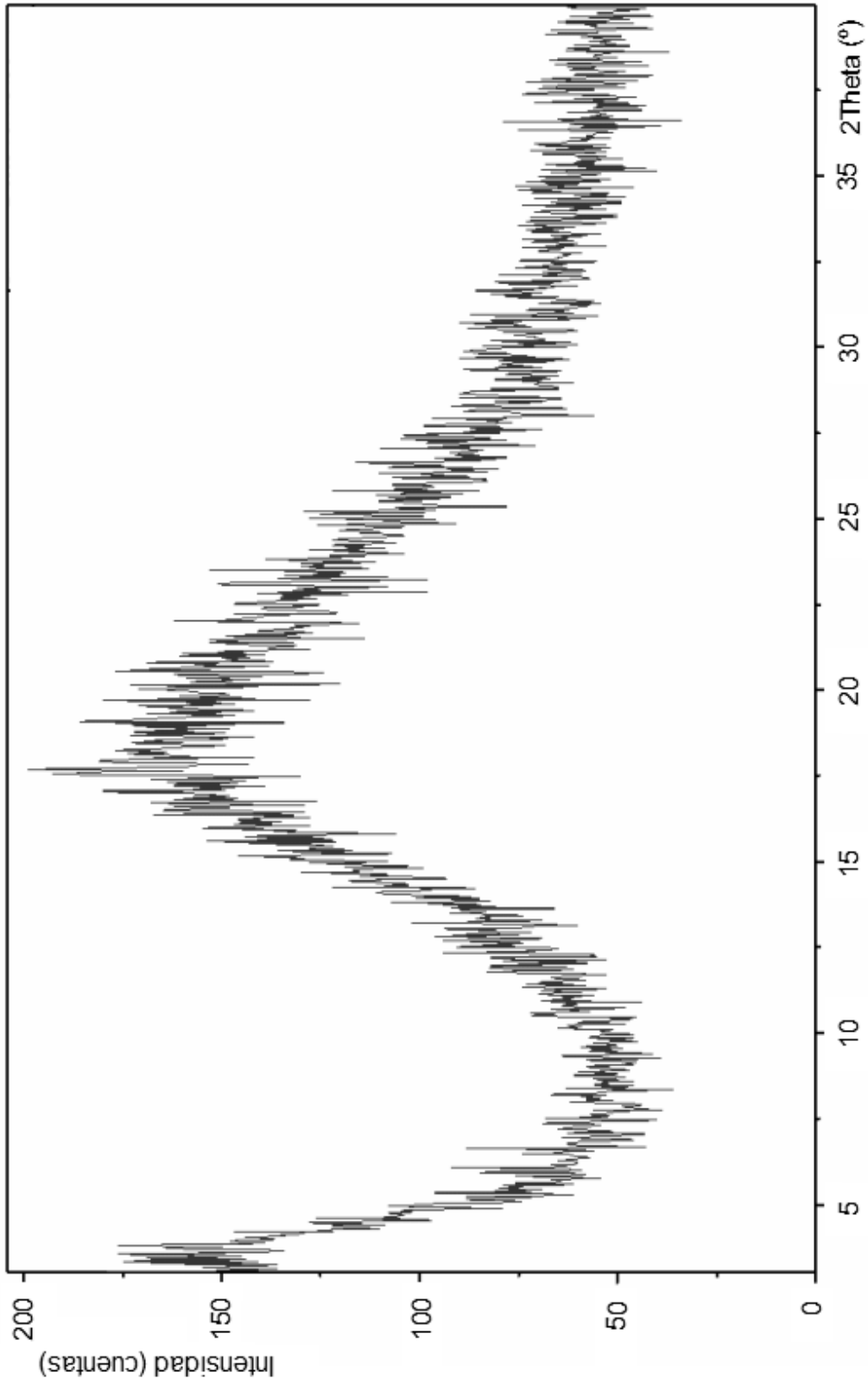


FIG. 6