

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 473**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2009 PCT/IN2009/000299**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2009 WO09144742**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2009 E 09754357 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2288595**

54 Título: **Un procedimiento mejorado para la preparación de Montelukast y sus sales**

30 Prioridad:

**26.05.2008 IN CH12842008**

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

**14.03.2017**

73 Titular/es:

**LAURUS LABS PRIVATE LIMITED (100.0%)  
2nd Floor, Serene Chambers Road, No. 7, Banjara  
Hills  
Hyderabad 500034, AP, IN**

72 Inventor/es:

**INDUKURI, VENKATA, SUNIL, KUMAR;  
SIMHADRI, SRINIVAS y  
CHAVA, SATYANARAYANA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 605 473 T3**

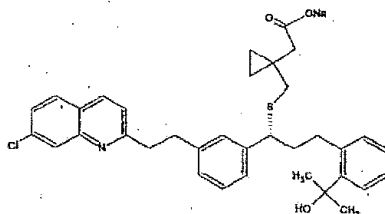
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

La presente invención se refiere a procedimientos mejorados para la preparación de Montelukast y sus sales.

5 El Montelukast de sodio, a saber, 1-[[[(1R)-1-[3-[(1E)-2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-)-1-hidroxi-1-metiletil)-fenil]propil]tio]metil]ciclopropanoacetato de sodio tiene la fórmula



Montelukast de sodio

El montelukast de sodio es un antagonista de leucotrieno e inhibe la síntesis de la biosíntesis de leucotrieno. Es útil como antiasmático, antialérgico, antiinflamatorio, agente citoprotector y por consiguiente útil en el tratamiento de angina, espasmo cerebral, nefritis glomerular, toxemia final hepática, uveítis y rechazo de aloinjertos.

10 El documento EP 0 480 717 describe Montelukast de sodio junto con otros compuestos relacionados y los métodos para su preparación. El método de síntesis citado avanza a través del éster metílico correspondiente a saber, e implica la copulación de 1-(mercaptometil)ciclopropanoacetato de metilo con un mesilato generado in situ. El éster metílico se hidroliza a ácidos libres y el último se convierte directamente en sal de sodio de Montelukast. El procedimiento no es apropiado para la producción a gran escala porque requiere tediosa purificación cromatográfica del intermedio de éster de metilo y/o el producto final con bajo rendimiento.

15 La patente de EE.UU. No. 5.614.632 describe un procedimiento para la preparación de la sal de sodio de montelukast y ciertos intermedios del procedimiento. El procedimiento implica la generación de dianión dilítico de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético seguido de condensación con 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-metanosulfoniloxipropil)fenil)-2-propanol (denominado alcohol mesilado) para dar montelukast, que se convierte adicionalmente en la correspondiente sal de sodio vía sal de diciclohexilamina. La patente '362 también describe un procedimiento para la preparación de sal de sodio de montelukast cristalina y alcohol mesilado. El procedimiento implica hacer reaccionar 2(3(S)-(3-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-hidroxi-1-metiletil)benzoato de metilo con cloruro de metilmagnesio para dar un diol, que se convierte adicionalmente en alcohol mesilado al reaccionar con cloruro de metanosulfonilo. Aunque se conocen ciertos procedimientos de su preparación, hay una necesidad continua de nuevos procedimientos de preparación de montelukast y sus sales. Se menciona por los inventores de la patente de EE.UU. No. 5.614.632, que la sal de diciclohexilamina de montelukast cristalina ofrece un método eficiente para la purificación de montelukast, que elude la necesidad de usar purificación cromatográfica.

20 Los procedimientos para la preparación de montelukast y sus intermedios se han descrito también en las patentes de EE.UU. Nos. 5.523.477, y publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. Nos. 2005/0234241, 2005/0256156, 2005/0107612, y publicaciones de solicitud internacional Nos. WO 2005/105749, WO 2005/000807, WO 2004/108679, y WO 2006/021974.

El documento 2006/08751 describe un procedimiento para la preparación de Montelukast de sodio neutralizando sales de amina orgánica de montelukast tales como sal de [alfa]-metilbencilamina, sal de diisopropilamina, sal de dibencilamina seguido de tratamiento con hidróxido de sodio etanólico.

35 En el artículo "Synthesis of Montelukast (MK-0476) Metabolic Oxidation Products" por C. Dufresne et al., in J. Org. Chem. 1996, 61, 8518-8525, se afirma que los metabolitos oxidativos de montelukast por oxidación microsomal in vitro se han descrito en la técnica anterior, por lo que algunos metabolitos se han identificado solo provisionalmente. En el artículo, se describe la síntesis química de seis derivados oxidados de montelukast, por lo que estos derivados deben servir como herramientas clave en la identificación de los metabolitos oxidativos de montelukast.

40 Aunque se han descrito muchos procedimientos en la técnica anterior para la preparación de montelukast y sus intermedios, aún hay necesidad de un procedimiento para la preparación de montelukast que sea industrialmente viable.

El principal objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de Montelukast y sus sales.

45 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar nuevas sales de amina de Montelukast.

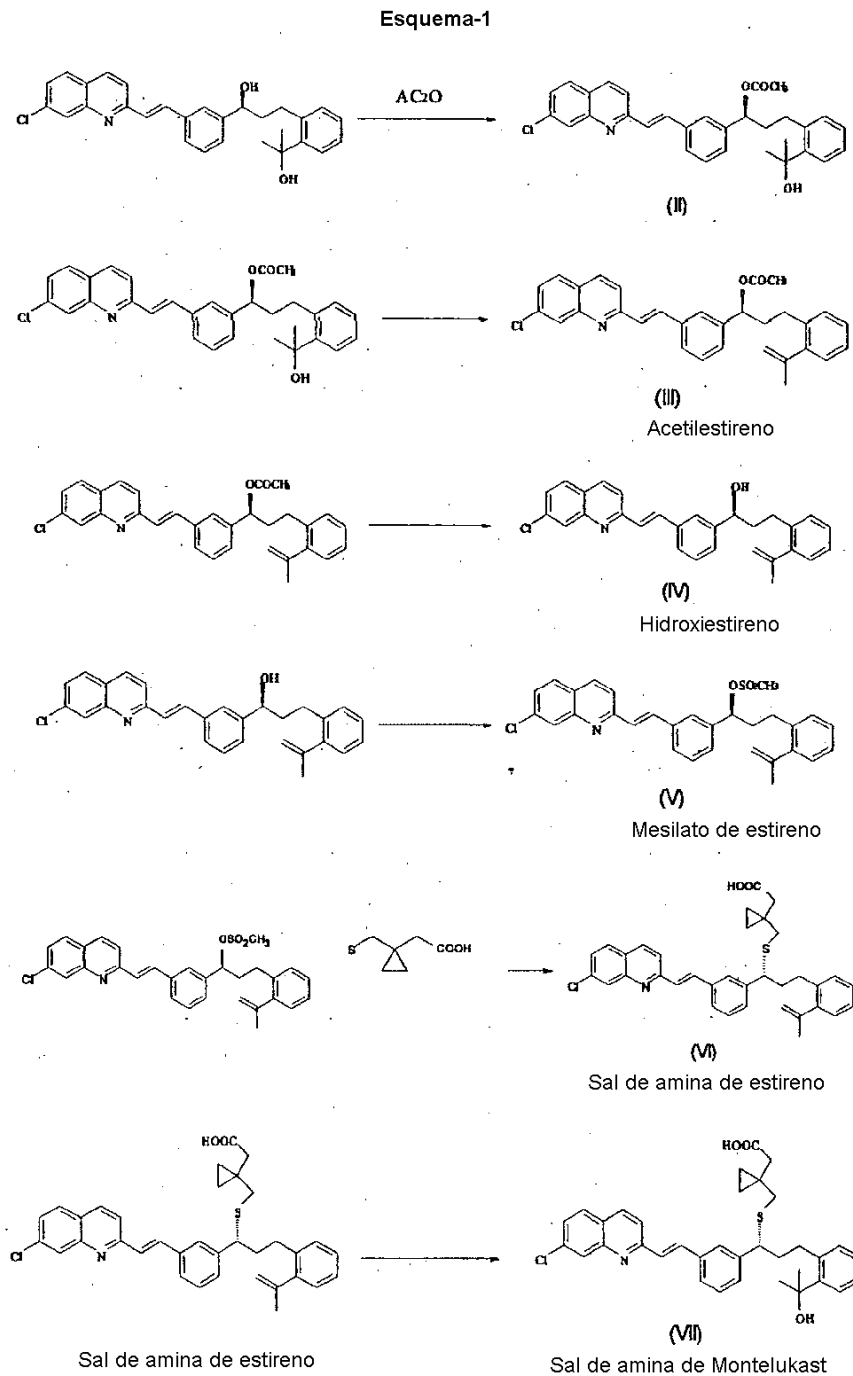
Otro objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de nuevas sales de amina de Montelukast.

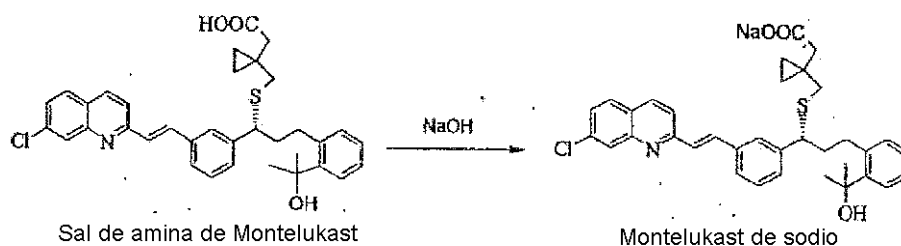
Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de álcali/sales alcalinas de Montelukast usando sales de amina de Montelukast.

- 5 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de álcali/sales alcalinas de Montelukast sin aislar ácido libre de Montelukast.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de Montelukast y sus sales que sea escalable y económico.

La presente invención se describe mejor con el siguiente esquema-1 de síntesis;





Según la presente invención el principal objetivo es preparar montelukast y sus sales que comprende las etapas de:

- 5 a. Tratar opcionalmente 2-[2-[3(S)-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-hidroxiopropil]fenil]-2-propanol con anhídrido acético seguido de deshidratación con PTSA da acetato de (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propilo de fórmula (III)
- b. Convertir opcionalmente acetato de (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propilo en (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propan-1-ol de fórmula (IV) (hidroxiestireno)
- 10 c. Tratar (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propan-1-ol con cloruro de mesilo o cloruro de tosilo da metanosulfonato o tosilato de (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)isopropenilfenil)propilo de fórmula (V) (estireno mesilado o tosilado)
- d. Condensar metanosulfonato o tosilato de (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propilo con ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético seguido de salificación con una amina da sal de amina de ácido (1-[(R)-1-(3-[(E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propilsulfanilmetil]ciclopropil]acético (sal de amina de estireno) de fórmula (VI).
- 15 e. Convertir la sal de amina del ácido (1-[(R)-1-(3-[(E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propilsulfanilmetil]ciclopropil]acético en sal de amina de montelukast de fórmula (VII).
- f. Convertir la sal de amina de Montelukast en ácido libre de Montelukast o un álcali o sus sales alcalinas.

20 En una realización preferida, se trata 2-[2-[3(S)-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-(hidroxiopropil)fenil]-2-propanol con anhídrido acético seguido de deshidratación con PTSA, y produce acetato de (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propilo de fórmula (III). El compuesto de fórmula (III) se convierte en (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propan-1-ol (hidroxiestireno) de Fórmula (IV)

25 El compuesto de fórmula (IV) se mesila con cloruro de metanosulfonilo o se tosila con cloruro de toluenosulfonilo para formar metanosulfonato de (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenil)propilo (estireno mesilado) de fórmula (V) o un tosilato correspondiente. La reacción se puede procesar en un disolvente polar o un disolvente no polar, o en una mezcla de disolventes orgánicos polares y no polares. El grupo saliente resultante que contiene un intermedio (mesilato o tosilato, preferentemente mesilato) se condensa a continuación con ácido 1-mercaptometilciclopropanoacético de la fórmula en presencia de una base. Se prefiere el uso de una mezcla de disolventes orgánicos polares. El producto de esta reacción se aísla preferentemente en forma de una sal de amina orgánica, preferentemente, sal de dicitohexilamina de fórmula (VI).

30 La sal de amina resultante se hace reaccionar con ácido sulfúrico para obtener ácido libre de Montelukast y se convierte de nuevo en su sal de amina orgánica de fórmula (VII) para obtener un compuesto más puro. La sal de amina de Montelukast de fórmula (VII) se convierte convenientemente en álcali/sales alcalinas, preferentemente sal de sodio usando metóxido de sodio o hidróxido de sodio.

35 En una realización específica, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de Montelukast y sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente su sal de sodio, que implica:

- a) hacer reaccionar el compuesto de hidroxiestireno con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una amina terciaria, por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina, en una mezcla polar y no polar de disolventes orgánicos a una temperatura de -25 a 50°C.
- 40 b) agitar la masa de reacción obtenida en la etapa (a) hasta que la reacción se completa sustancialmente y subsiguientemente tratar la mezcla para obtener el compuesto mesilado de fórmula (V);
- c) hacer reaccionar el compuesto mesilado de fórmula (V) con ácido 1-mercaptometilciclopropanoacético en disolventes orgánicos polares o mezcla de disolventes polares en presencia de una base, por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, n-butillitio o carbonato de cesio, preferentemente metóxido de sodio al 25% en metanol a una temperatura de -15 a 60°C;
- 45 d) agitar la masa de reacción obtenida en la etapa (c) hasta que se cumpla la reacción y subsiguientemente tratarla

para obtener un compuesto de estireno, que a continuación se hace reaccionar con sal de dicitohexilamina para dar la sal de amina de fórmula (VI);

e) tratar la sal de dicitohexilamina de fórmula (VI) con ácido sulfúrico en el que el ácido sulfúrico es acuoso o concentrado a una temperatura de -20 a +50°C;

5 f) agitar la masa de reacción obtenida en la etapa (e) hasta que se cumpla la reacción y subsecuentemente tratarla para aislar el ácido de Montelukast y hacer reaccionar adicionalmente el ácido libre de montelukast resultante con aminas primarias, secundarias o terciarias, preferentemente 1-metil-3-fenilpropilamina, 1,2-ciclohexildiamina para dar la sal de amina de fórmula (VII);

10 g) convertir la sal de amina en sus sales farmacéuticamente aceptables generando el ácido libre de montelukast a partir de la sal de amina de montelukast en disolventes halogenados, por ejemplo, cloroformo, diclorometano o dicloroetano, preferentemente, diclorometano, o un hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno en presencia de un ácido orgánico, preferentemente, ácido acético;

15 h) convertir la disolución obtenida en la etapa (g) en sal de sodio de Montelukast usando hidróxido de sodio, metóxido de sodio o etóxido de sodio en alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-propanol o terc-butanol, preferentemente, usando hidróxido de sodio etanólico;

i) destilar el disolvente de la disolución de reacción de la etapa (g) a presión reducida y;

j) disolver el residuo anterior en metanol y tratar con carbón activado.

k) destilar metanol completamente y aislar el producto deseado añadiendo ciclohexano, n-pentano, n-heptano o hexanos; y

20 l) secar el sólido aislado a 50-95°C a vacío.

El Montelukast de sodio obtenido en el presente nuevo procedimiento tiene una pureza de exceso enantiomérico >99,0% y dio como resultado una forma amorfa. El Montelukast de sodio obtenido en el presente procedimiento es también un sólido que fluye libre y no solvatado; por consiguiente, es muy adecuado para aplicaciones farmacéuticas.

25 A menos que se diga lo contrario, cualquier uso de las palabras tales como "que incluye", "que contiene", "que comprende", "que tiene" y similares quiere decir "que incluye sin limitación" y no se debe considerar que limita cualquier declaración general que sigue a los temas o asuntos específicos o similares inmediatamente siguientes. Excepto cuando el contexto indique lo contrario, todos los valores ejemplares se desea que sean ficticios, no relacionados con las entidades reales y se usan solo con fines ilustrativos. La mayor parte de las realizaciones  
30 alternativas anteriores no son mutuamente excluyentes, sino que se pueden implementar en varias combinaciones.

### Ejemplos:

La presente invención se explicará ahora adicionalmente en los siguientes ejemplos. Uno de experiencia media en la técnica entenderá cómo variar las preparaciones ejemplificadas para obtener los resultados deseados.

Ejemplo - I:

35 Preparación de acetato de (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propilo.

A una disolución agitada de 2-[2-[3(S)-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etil]fenil]-3-hidroxi]propil]fenil]-2-propanol (100 g) en diclorometano (500 ml) a 25-30°C, se añadió 4-di(metilamino)piridina (5,32 g) y se enfrió a 0°C. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (26,4 g) a 0°C. Se añadió anhídrido acético (26,7 g) lentamente a temp. 0-5°C durante 30-60 min y se mantuvo la reacción a temperatura 0-5°C durante 30 min. La finalización de la reacción se monitorizó por TLC. Después de completar la reacción, la masa de reacción se enfrió en NaHCO<sub>3</sub> al 7% (500 ml) y se agitó durante 15 minutos. La temperatura se elevó a 25-30°C y se mantuvo durante 30 minutos. La masa de reacción se depositó durante 15 minutos y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con disolución de NH<sub>4</sub>Cl al 25% (500 ml). La capa orgánica se destiló por debajo de 40°C para obtener el producto deseado como residuo. Rendimiento: 108,0 g.

45 Ejemplo - II:

Preparación de acetato de (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil]propilo

Se suspendió PTSA (62,4 g) en tolueno (300 ml) a 25-30°C y se retiró la humedad por destilación azeotrópica. Después de la retirada de la humedad, la masa de reacción se enfrió a 70°C y se destiló tolueno completamente a presión reducida para obtener el residuo. El residuo obtenido se enfrió a temperatura ambiente y se cargó  
50 diclorometano (300 ml) y fase I (108 g de fase I disueltos en 200 ml de diclorometano). La temperatura de la masa de reacción se elevó a reflujo y se mantuvo durante 2 horas. La finalización de la reacción se monitorizó por TLC.

Después de completar la reacción, la masa de reacción se enfrió en NaHCO<sub>3</sub> al 7% (300 ml) y se agitó durante 15 minutos. La temperatura de la masa de reacción se elevó a 25-30°C y se mantuvo durante 30 min. La masa de reacción se depositó durante 15 minutos y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml) a 25-30°C. La capa orgánica combinada se lavó con agua DM (2 x 300 ml). La capa orgánica se concentró por debajo de 40°C para obtener el producto deseado como residuo. Rendimiento: 101,2 g.

Ejemplo - III:

Preparación de HCl de (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propan-1-ol.

A una disolución agitada de la fase II (101 g) en metanol (500 ml) se añadió disolución de NaOH (35 g de NaOH disueltos en 52 ml de agua DM) a 25-30°C durante 30 minutos. La finalización de la reacción se verificó por TLC. Después de completar la reacción, el metanol y el agua se destilaron completamente a presión reducida por debajo de 50°C. El residuo se disolvió en acetato de etilo (600 ml). A la disolución obtenida se añadió agua DM (500 ml), se ajustó el pH a 6,5-7,0 lentamente con HCl diluido 1:1 a 25-30°C. La capa acuosa se separó y se extrajo de nuevo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua DM (500 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró completamente a presión reducida a temperatura por debajo de 45°C. El residuo obtenido se disolvió en metanol (300 ml) y se añadió HCl metanólico (80 ml de 8%) durante 30-60 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo durante 2 horas a temperatura ambiente, una hora a 10-15°C. El producto precipitado se filtró y se lavó la torta húmeda con metanol enfriado (50 ml). Rendimiento: 88,0 g.

Ejemplo - IV:

Preparación de metanosulfonato de (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propilo

A una disolución agitada del compuesto obtenido en el Ejemplo III (100 g) en diclorometano (600 ml), se cargó agua DM (300 ml) y se ajustó el pH a de 7,5 a 8,0 con disolución de amoníaco a 25-30°C. La masa de reacción se agitó durante 30 min a 25-30°C y se depositó durante 10 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua DM (2 x 300 ml). El diclorometano se destiló completamente por debajo de 40°C para obtener el residuo. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (600 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió diisopropiletilamina (DIPEA) (40,6 g) en atmósfera de N<sub>2</sub> y se enfrió de nuevo a -30°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (31,33 g) a de -30°C a -25°C lentamente durante 60 min y se mantuvo la reacción a de -30°C a -25°C durante 2 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La finalización de la reacción se verificó por TLC. Después de la terminación de la reacción, la masa de reacción se enfrió en NaHCO<sub>3</sub> al 7% (1.000 ml) por debajo de 5°C. La masa de reacción se mantuvo durante 10 min a 0-5°C y 30 min a 25-30°C. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua DM (2 x 500 ml). El diclorometano se destiló completamente por debajo de 40°C para obtener el producto deseado como residuo. Rendimiento: 105,0 g.

Ejemplo - V:

Preparación de metanosulfonato de (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propilo

Se cargó diisopropiletilamina (27,1 g) a una disolución agitada de Fase III (100 g) en diclorometano (300 ml) y la masa de reacción se agitó durante 30 min a 40-45°C. El diclorometano se destiló completamente por debajo de 40°C para obtener el residuo. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (1.000 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió diisopropiletilamina (DIPEA) (40,6 g) en atmósfera de N<sub>2</sub> y de nuevo se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (31,33 g) a de 0° a 5°C lentamente durante 60 min y se mantuvo la reacción a de 0° a 5°C durante 2 horas en atmósfera de N<sub>2</sub>. La finalización de la reacción se verificó por TLC. Después de la terminación de la reacción, la masa de reacción se enfrió en NaHCO<sub>3</sub> al 7%A (1.000 ml) por debajo de 5°C. La masa de reacción se mantuvo durante 10 min a 0-5°C y 30 min a 25-30°C. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml). La capa orgánica condensada se lavó con agua DM (2 x 500 ml). El diclorometano se destiló completamente por debajo de 40°C para obtener el producto deseado como residuo. Rendimiento: 105,0 g.

Ejemplo - VI:

Preparación de sal de DCHA de ácido (1-[(R)-1-(3-[(E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]-fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propil-sulfanilmetil]ciclopropil]acético (sal de DCHA de estireno)

A una disolución agitada de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético (46 g) en DMF (300 ml), se añadió NaH (25 g) en cuatro lotes iguales durante 60 min a -5-0°C. La mezcla de reacción se mantuvo durante 2 horas a -5-0°C. Se añadió fase IV (100 g disueltos en 300 ml de DMF) a -5-0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se mantuvo a 0-5°C durante 15 h. Se verificó la terminación de la reacción por TLC. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió en una mezcla de NaCl al 10% (1.000 ml) y acetato de etilo (1.000 ml) por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0-10°C y 30 min a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con disolución de ácido tartárico al 5% (500 ml) seguido de agua DM (2 x 500 ml). La capa orgánica separada se secó

sobre 25 g de sulfato de sodio. El acetato de etilo se destiló completamente a presión reducida por debajo de 45°C. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (600 ml) a temperatura ambiente. A la disolución anterior se añadió dicitohexilamina (50 ml) a temperatura ambiente durante 30 min en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantuvo durante 1 hora a temperatura ambiente y se sembró con sal de dicitohexilamina pura. La mezcla de reacción se mantuvo durante 12-24 horas a temperatura ambiente. Se añadió n-hexano (1.200 ml) lentamente a temperatura ambiente durante 60 min y se mantuvo durante 12 h. El producto precipitado se filtra y se lava con n-hexano (200 ml). Rendimiento: 100,0 g.

Ejemplo - VII:

Preparación de sal de DCHA de ácido (1-[(R)-1-(3-[(E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]-fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propil-sulfanilmetil]ciclopropil]acético (sal de DCHA de estireno)

A una disolución agitada de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético (36,7 g) en DMF (300 ml), se añadió metóxido de sodio (108,6 g, disolución metanólica al 25%) durante 60 min a 0-5°C. La mezcla de reacción se mantuvo durante 2 horas a 0-5°C. Se añadió estireno mesclado (100 g se disuelven en 300 ml de DMF) a 0-5°C durante 1 h. La mezcla de reacción se mantuvo a 0-5°C durante 15 h. Se verificó la terminación de la reacción por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió en una mezcla de NaCl al 10% (1.000 ml), y acetato de etilo (1.000 ml) por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0-10°C y 30 min a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con disolución de ácido tartárico al 5% (500 ml) seguido de agua DM (2 x 500 ml). La capa orgánica separada se secó sobre 25 g de sulfato de sodio. El acetato de etilo se destiló completamente a presión reducida por debajo de 45°C. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (600 ml) a temperatura ambiente. A la disolución anterior se añadió dicitohexilamina (50 ml) a temperatura ambiente durante 30 min en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantuvo durante 1 hora a temperatura ambiente y se sembró con sal de dicitohexilamina pura. La mezcla de reacción se mantuvo durante 12-24 horas a temperatura ambiente. Se añadió n-hexano (1.200 ml) lentamente a temperatura ambiente durante 60 min y se mantuvo durante 12 h. El producto precipitado se filtra y se lava con n-hexano (200 ml). Rendimiento: 101,0 g.

Ejemplo - VIII: Preparación de sal de amina de Montelukast

Se cargó una disolución agitada de sal de DCHA de estireno (100 g) en diclorometano (500 ml) a agua DM (300 ml) y se ajustó el pH de 4,0 a 4,5 con ácido acético diluido 1:1 a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano (300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua DM (2 x 300 ml). La capa orgánica se concentró por debajo de 40°C para obtener material semisólido. Se añadió n-hexano (500 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó la torta húmeda con n-hexano (100 ml). El producto húmedo se secó a 40-45°C para obtener ácido libre de estireno (73 g).

Se añadió ácido libre de estireno (73 g) a ácido sulfúrico (365 ml de 80%) en lotes iguales a 5-10°C. La masa de reacción se mantuvo durante 1 h a 5-10°C. La finalización de la reacción se monitorizó por TLC. Después de la terminación de la reacción (el producto es ~ 65%, el estireno es ~ 30%) la masa de reacción se enfrió en una mezcla de agua DM (730 ml), acetato de etilo (730 ml) y t-butanol (730 ml) por debajo de 10°C. Después de enfriar la masa de reacción, el pH se ajustó a 3,5-4,0 con NaOH al 20% por debajo de 10°C. De nuevo la temperatura se elevó a 25-30°C y se mantuvo durante 30 min. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 730 ml) a temperatura ambiente. La capa orgánica combinada se lavó con agua DM (2 x 730 ml). La capa orgánica estaba sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida por debajo de 45°C para obtener el producto deseado como residuo. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna (la fase móvil es diclorometano : metanol, 99,5:0,5). El ácido libre de montelukast separado se disolvió en acetato de etilo (180 ml) a 40°C y se enfrió a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub>.

A la disolución obtenida se añadió 1-metil-3-fenilpropilamina (9,7 ml) lentamente a 25-30°C durante 30 min. La masa de reacción se mantuvo durante 60 minutos, se sembró y se mantuvo durante 12-16 horas a 25-30°C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de precipitar el producto, se añadió n-hexano (360 ml) lentamente durante 1 hora a 25-30°C. La masa de reacción se mantuvo a 25-30°C durante 12 h. El producto precipitado se filtró y se lavó la torta húmeda con n-hexano (60 ml). El producto húmedo se secó a 45-50°C. El producto seco se purificó por recristalización en tolueno. Rendimiento: 70,0 g.

Ejemplo - IX: Preparación de sal de amina de Montelukast

A ácido sulfúrico (500 ml de 80%) se añadió sal de DCHA de estireno (100 g) en lotes iguales a 5-10°C. La masa de reacción se mantuvo durante 1 h a 5-10°C. La finalización de la reacción se monitorizó por HPLC. Después de la terminación de la reacción, la masa de reacción se enfrió en una mezcla de agua DM (1.000 ml), acetato de etilo (1.000 ml) y t-butanol (1.000 ml) por debajo de 10°C. Después de enfriar la masa de reacción, el pH se ajustó a 3,5-4,0 con NaOH al 20% por debajo de 10°C. De nuevo la temperatura se elevó a 25-30°C y se mantuvo durante 30 min. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 500 ml) a temperatura ambiente. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera al 5% (2 x 1.000 ml). La capa orgánica estaba sobre

sulfato de sodio y se concentró a presión reducida por debajo de 45°C para obtener el producto deseado como residuo. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna (la fase móvil es diclorometano : metanol, 99,5:0,5). El ácido libre de montelukast separado se disolvió en acetato de etilo (300 ml) a 40°C y se enfrió a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub>.

- 5 A la disolución obtenida se añadió 1-metil-3-fenilpropilamina (16,2 ml) lentamente a 25-30°C durante 30 min. La masa de reacción se mantuvo durante 60 min, se sembró y se mantuvo durante 12-16 h a 25- 30°C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de precipitar el producto, se añadió lentamente n-hexano (600 ml) durante 1 h a 25-30°C. La masa de reacción se mantuvo a 25-30°C durante 12 h. El producto precipitado se filtró y se lavó la torta húmeda con n-hexano (100 ml). El producto húmedo se secó a 45-50°C. El producto seco se purificó por recristalización en tolueno.
- 10 Rendimiento: 50,0 g. Pureza por HPLC: 98,2%

Ejemplo - X: Preparación de sal de sodio de Montelukast

- A una suspensión de sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de Montelukast (100 g) en diclorometano (2.000 ml) se cargó agua DM (1.000 ml), se ajustó el pH a de 4,0 a 4,5 con ácido acético (1:1) a 25-30°C. La masa de reacción se mantuvo a 25-30°C durante 30 min y se depositó durante 20 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (1.000 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua DM (1.000 ml). A la capa orgánica se añadió lentamente disolución etanólica de NaOH (235 ml de etanol, 2,1 ml de agua DM y 5,17 g de NaOH) durante 30 min y se mantuvo a 25-30°C durante 30 min. El diclorometano se destiló completamente por debajo de 40°C para obtener material semisólido. A continuación se cargó metanol (800 ml) a 40-45°C en atmósfera de N<sub>2</sub> y se agitó durante 10 min. La disolución transparente obtenida se trató con carbono activado y se filtró la masa sobre lecho hyflo y se lavó con metanol (200 ml). El filtrado transparente se destiló completamente a presión reducida por debajo de 45°C. Se cargó pentano (100 ml) al residuo anterior y se destilaron trazas de metanol completamente por debajo de 45°C. Nuevamente se cargó pentano (2.000 ml) y se mantuvo durante 4 horas a 25-30°C en atmósfera de N<sub>2</sub>. El producto precipitado se filtró en atmósfera de N<sub>2</sub> y se lavó la torta húmeda con pentano (100 ml). La torta húmeda obtenida se secó al vacío durante 2 horas a 50°C, 2 h a 70-75°C, finalmente a 85-95°C durante 24 horas. Rendimiento: 70,0 g. Pureza por HPLC: 99,5%.
- 15
- 20
- 25



## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de Montelukast o una de sus sales, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
- 5 a. hacer reaccionar (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propan-1-ol con cloruro de metanosulfonilo o cloruro de toluenosulfonilo para obtener el derivado mesilado o tosilado (mesilato de estireno o tosilato de estireno);
- b. Condensar el mesilato de estireno o tosilato de estireno con ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético seguido de salificación con una amina para obtener sal de amina de ácido (1-[(R)-1-(3-[(E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propilsulfanilmetil]ciclopropil]acético de fórmula (VI) (sal de amina de estireno).
- 10 c. convertir la sal de amina de estireno en sal de amina de Montelukast; y
- d. convertir la sal de amina de Montelukast en ácido libre de Montelukast o álcali o una de sales alcalinas.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa (a) de reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico seleccionado de hidrocarburos clorados, hidrocarburos aromáticos, tetrahidrofurano y sus mezclas.
- 15 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa (b) de reacción se lleva a cabo en un disolvente polar en presencia de una base.
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que dicho disolvente polar se selecciona de N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidina, metanol, THF y sus mezclas.
- 20 5. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que dicha base se selecciona de alcóxidos metálicos, hidruros metálicos, carbonatos metálicos, sales de alquillitio y sus mezclas.
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la amina en la etapa (b) de reacción es dicitohexilamina.
7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa (c) de reacción incluye tratar dicha sal de amina de estireno con ácido sulfúrico y aislar el Montelukast obtenido en forma de sal de amina.
- 25 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa (c) de reacción incluye convertir dicha sal de amina de estireno en su ácido libre, tratando dicho ácido libre con ácido sulfúrico y aislando el Montelukast obtenido en forma de sal de amina.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha sal de amina de Montelukast se selecciona de sal de 1-metil-3-fenilpropilamina, 1,2-ciclohexildiamina y sus mezclas.
- 30 10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa (d) de reacción incluye convertir dicha sal de amina de Montelukast en su ácido libre, tratar dicho ácido libre con un álcali o base alcalina y aislar el Montelukast en forma de álcali o sal alcalina.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que la etapa (d) de reacción incluye (i) proporcionar una disolución de ácido libre de Montelukast en un disolvente halogenado, disolvente aromático, alcoholes o sus mezclas; (ii) tratar dicha disolución con una base alcohólica para convertir dicho ácido libre de Montelukast en un álcali o sal alcalina de Montelukast; (iii) concentrar la masa de reacción a sequedad; (iv) añadir un disolvente hidrocarbonado cíclico o acíclico al residuo precipitando por ello dicho álcali o sal alcalina de Montelukast.
- 35 12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa (d) de reacción incluye tratar la sal de amina de Montelukast con un álcali o base alcalina y aislar el Montelukast en forma de un álcali o sal alcalina.
13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que la etapa (d) de reacción incluye (i) proporcionar una disolución de sal de amina de Montelukast en un disolvente halogenado, disolvente aromático, o sus mezclas; (ii) tratar dicha disolución con un álcali o base alcalina para convertir dicha sal de amina de Montelukast en una sal de Montelukast; (iii) concentrar la masa de reacción a sequedad; (iv) añadir un disolvente hidrocarbonado cíclico o acíclico al residuo precipitando por ello dicho álcali o sal alcalina de Montelukast.
- 40 14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que dicho álcali o base alcalina se selecciona de hidróxido de sodio, metóxido de sodio y etóxido de sodio en metanol, etanol, propanol, butanol, 2-propanol o terc-butanol.
- 45 15. El procedimiento de la reivindicación 11 o 13, en el que dicho disolvente hidrocarbonado se selecciona de ciclohexano, pentano, hexano, heptano y sus mezclas.
16. El uso de uno cualquiera de los siguientes compuestos:
- acetato de (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propilo,

## ES 2 605 473 T3

(S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propan-1-ol,

mesilato de (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propilo,

tosilato de (S)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propilo, y

5 sal de amina de ácido (1-(R)-1-(3-((E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil)fenil)-3-(2-isopropenilfenil)propilsulfanilmetil)ciclopropil)acético para la preparación de Montelukast o una de sus sales.