

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 312**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/18** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

**A61P 11/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2013 PCT/IB2013/000973**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14001860**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2013 E 13809176 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2850064**

54 Título: **Un procedimiento para la preparación de montelukast sódico**

30 Prioridad:

**18.05.2012 IN 1977CH2012**  
**07.11.2012 IN 4664CH2012**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.04.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SIMHADRI, SRINIVAS;**  
**MOHAMMAD, YASEEN;**  
**INDUKURI, VENKATA SUNIL KUMAR;**  
**GORANTLA, SEETA RAMANJANEYULU y**  
**CHAVA, SATYANARAYANA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 710 312 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 para la preparación de montelukast sódico

**Prioridad**

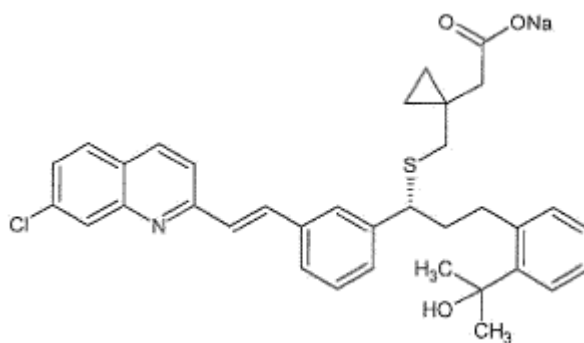
- 5 Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional India N° 1977/CHE/2012, presentada el 18 de mayo de 2012, titulada "Procedimiento para la preparación de Montelukast y sus sales", y la 4664/CHE/2012, presentada el 7 de noviembre de 2012, titulada "Un procedimiento mejorado para la preparación de Montelukast sódico",

**Campo de la invención**

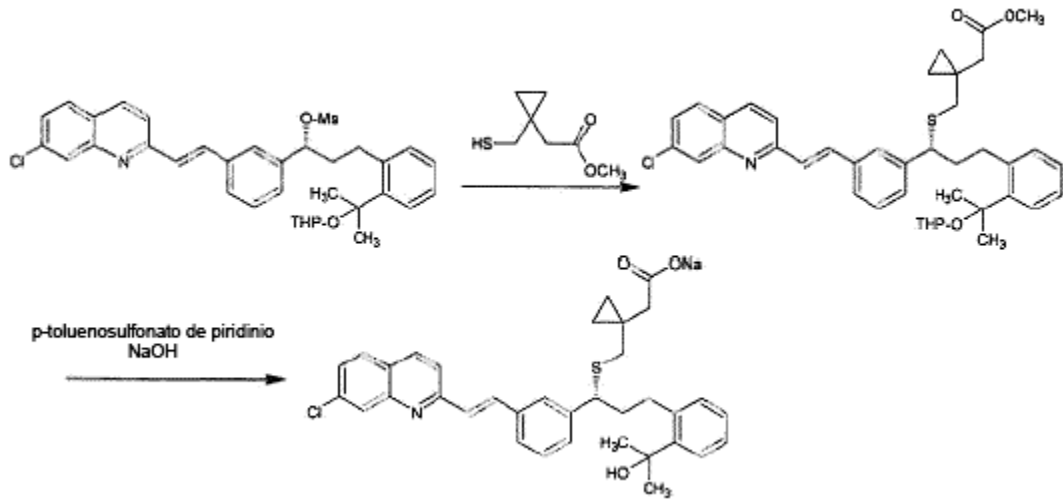
La presente invención se refiere en general a un procedimiento mejorado para preparar montelukast y sus sales, particularmente montelukast sódico y a composiciones farmacéuticas que contienen el mismo.

**10 Antecedentes de la invención**

Montelukast sódico, conocido también como la sal sódica del ácido R-(E)-1-(((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropanoacético, se representa por la fórmula estructural I:



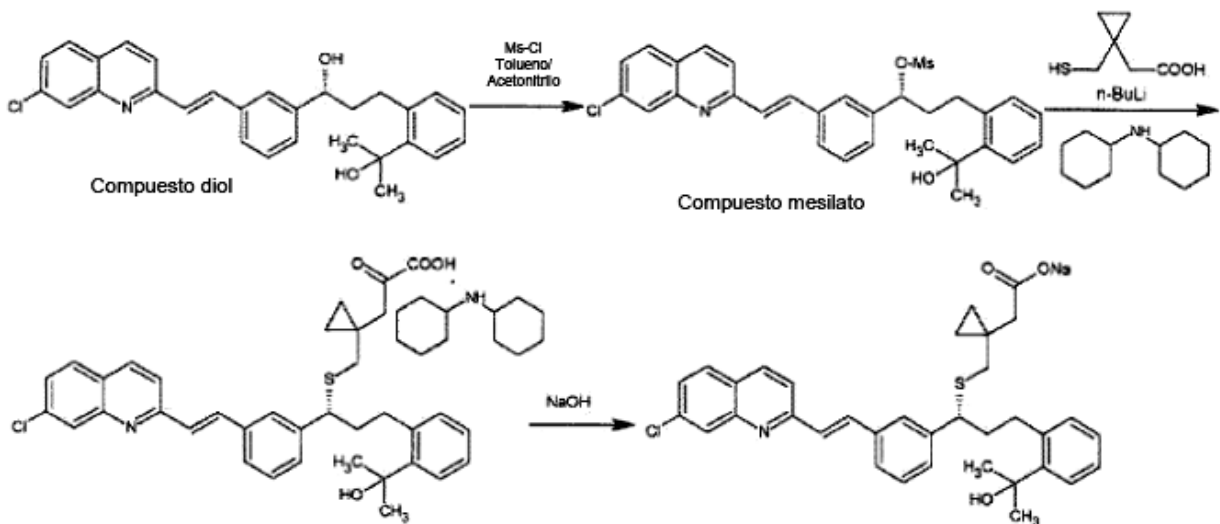
- 15 **Fórmula I**
- Montelukast sódico es un antagonista de leucotrienos e inhibe la síntesis de la biosíntesis de leucotrienos. Es útil como agente antiasmático, antialérgico, antiinflamatorio y citoprotector y, por lo tanto, es útil en el tratamiento de la angina, espasmo cerebral, nefritis glomerular, hepática, toxemia terminal, uveítis y rechazo de aloinjerto. Montelukast sódico está indicado actualmente para el tratamiento del asma y de la rinitis alérgica.
- 20 Montelukast sódico, formulado como comprimidos de 10,4 mg de montelukast sódico, comprimidos masticables de 4,2 o 5,2 mg de montelukast sódico o paquete de gránulos orales de 4,2 mg de montelukast sódico, generalmente se administra una vez al día a los pacientes para el tratamiento del asma y la rinitis alérgica estacional. Montelukast sódico está comercializado en los Estados Unidos y en otros países por Merck & Co., Inc. con el nombre comercial de Singulair®.
- 25 La patente EP N° 0480717 ("la patente '717") describe montelukast sódico junto con otros compuestos relacionados y los métodos para su preparación. El método de síntesis descrito se realiza especialmente a través del éster metílico correspondiente, e implica el acoplamiento del 1-(mercaptometil)ciclopropano-acetato de metilo con un compuesto de mesilato protegido con tetrahidropirano (THP). El éster metílico y el grupo THP se hidrolizan a ácido libre y más tarde se convierten directamente en sal sódica de montelukast. El procedimiento no es adecuado para la producción a gran escala porque incluye múltiples etapas, tales como series de protección y desprotección de intermedios y requiere una purificación cromatográfica tediosa del éster metílico intermedio y del producto final, lo que a su vez produce un aumento del tiempo del ciclo de fabricación y una disminución del rendimiento de producto.
- 30 El procedimiento descrito en la patente '717 se representa esquemáticamente como sigue:



La patente de Estados Unidos N° 5.614.632 ("la patente '632") describe un procedimiento para la preparación de montelukast sódico y sus intermedios de proceso. El procedimiento implica la reacción de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-hidroxi)propil)fenil)-2-propanol (compuesto diol) con cloruro de metanosulfonylo en tolueno y acetonitrilo a una temperatura de -35 °C y el aislamiento del compuesto de mesilato correspondiente como compuesto cristalino por filtración y lavado en suspensión con n-hexano, seguido por secado en atmósfera de nitrógeno. El compuesto de mesilato cristalino obtenido se condensa con ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético en presencia de butil-litio para dar montelukast ácido, que se aísla como sal de amina de montelukast tal como la sal de dicitohexilamina y a continuación la sal de amina se convierte en montelukast sódico cristalino. Los inventores de la patente '632 mencionan que la sal cristalina de dicitohexilamina de montelukast proporciona un método eficaz para la purificación de montelukast, lo que evita la necesidad de utilizar la purificación cromatográfica. Sin embargo, la patente '632 utiliza múltiples disolventes, por ejemplo, el uso de tolueno, acetonitrilo y hexano durante la preparación y el aislamiento del compuesto de mesilato, dando como resultado un aumento en el coste de fabricación.

Además, el compuesto de mesilato cristalino utilizado en la patente '632 es muy inestable en condiciones atmosféricas normales y a lo largo de toda la reacción para producir el compuesto de mesilato se debe operar a una temperatura baja de aproximadamente -30 °C y es necesario conservar el producto en condiciones extremadamente sensibles tales como almacenar a aproximadamente -20 °C en atmósfera de nitrógeno; por lo tanto el procedimiento no es viable para la producción a gran escala de montelukast sódico.

El procedimiento descrito en la patente '632 se representa esquemáticamente como sigue:



La patente de Estados Unidos N° 7.547.787 ("la patente '787") describe un procedimiento para la preparación de montelukast sódico mediante la reacción del compuesto diol de montelukast con cloruro de metanosulfonilo en presencia de diisopropilamina en tetrahidrofurano para obtener un compuesto mesilato que se hace reaccionar después en solución directamente con el éster metílico del ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético en un co-disolvente tal como dimetilformamida, acetonitrilo, N-metilpirrolidona o dimetilacetamida en presencia de una base tal como solución de hidróxido de sodio al 47 %, seguido por hidrólisis del producto resultante para obtener montelukast sódico.

La patente '787 implica el uso de ésteres alquílicos de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético, que añade etapas sintéticas extras a la síntesis total de montelukast sódico, tales como la esterificación del compuesto ácido correspondiente y la hidrólisis de los ésteres, lo que da como resultado un procedimiento que es caro en la producción a gran escala de montelukast sódico.

Además, la patente '787 enseña que la pureza y el rendimiento del montelukast sódico producido por el método anterior son 91 % y 50 % respectivamente. Se requieren exhaustivos procedimientos de purificación para obtener la calidad necesaria del producto final y el resultado es un bajo rendimiento de producto, lo que hace al procedimiento bastante caro.

La publicación PCT N° 2009/048236 ("la publicación '236") describe un procedimiento para la preparación de montelukast sódico mediante la reacción de un compuesto mesilato con sal de bis-metal alcalino de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético en una mezcla disolvente de líquido iónico y dimetilsulfóxido (DMSO) para obtener montelukast ácido libre como compuesto sólido, el cual se convierte después en su sal de sodio. El procedimiento de la publicación '236 tiene ciertas desventajas, tales como el uso de líquidos iónicos e incluye una etapa de procedimiento adicional de aislamiento de montelukast ácido libre en forma sólida, lo que a su vez da como resultado un aumento del coste de fabricación.

La publicación PCT N° 2009/138993 ("la publicación '993") describe un procedimiento para preparar montelukast sódico mediante el uso del éster de ácido fosfórico en lugar del grupo metanosulfonilo inestable de compuesto diol, el cual se hace reaccionar con el éster alquílico de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético.

La patente de Estados Unidos N° 8.178.680 ("la patente '680") describe un procedimiento para preparar montelukast sódico mediante la reacción de un compuesto mesilato con ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético en dimetilsulfóxido en presencia de una base tal como una solución de metóxido de sodio en metanol, seguido por hidrólisis del producto resultante con agua, basicación con hidróxido de sodio y después repetidos lavados y extracciones con disolvente utilizando tolueno y acetato de etilo, aislando finalmente el montelukast como una sal de amina y convirtiéndolo posteriormente en montelukast sódico.

La patente '680 incluye procedimientos de trabajo tediosos tales como lavados y extracciones con disolventes para aislar el producto requerido y, por lo tanto, produce un exceso de tiempo de ciclo, lo que a su vez hace que el procedimiento sea bastante caro.

Los procedimientos para la preparación de montelukast y/o sus sales utilizando montelukast ácido libre sólido están descritos en diversas publicaciones, por ejemplo, los documentos WO 2004/108679, US2005/107612, WO 2005/74935, US 2005/107426, WO 2009/117381. El aislamiento de montelukast ácido libre sólido en la preparación de montelukast sódico incluye etapas adicionales del procedimiento, tales como la filtración, el secado y el almacenamiento, etc., requiere más trabajo y más ocupación operativa, lo que a su vez resulta en un aumento del coste de fabricación, particularmente en la producción a gran escala de montelukast sódico.

Los procedimientos para la producción de montelukast y/o de sus sales mediante el uso de diferentes sales de aminas se expusieron, por ejemplo, en los documentos US 2005/107612, US 2006/004204, WO 2004/108679, WO 2006/008751, WO 2006/043846, WO 2007/004237, WO 2007/069261, WO 2007/072114, WO 2007/088545, WO 2007/96875, WO 2007/96889, WO 2007/107297, WO 2007/116240, WO 2008/001213, WO 2008/009970, WO 2008/015703, WO 2008/017669, WO 2008/023044, WO 2008/032099, WO 2008/058118, WO 2008/062478, WO 2008/87628, WO 2008/126075, WO 2008/136693, WO 2009/06861, WO 2009/027990, WO 2009/052625, WO 2009/113087, WO 2009/117381, WO 2009/053424, WO 2009/098271, WO 2009/144742, WO 2010/036048, WO 2010/064257, WO 2011/004298, WO 2011/076237, WO 2012/015255.

La patente de Estados Unidos N° 8207343 de este solicitante describe un procedimiento para la preparación de montelukast sódico mediante el uso de la sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast.

Aunque se han descrito en la técnica muchos procedimientos para la preparación de montelukast y sus sales, sigue existiendo la necesidad de un procedimiento para fabricar montelukast y sus sales, que tenga mínimas etapas, que evite etapas sintéticas adicionales como se ha descrito antes por un lado y que evite el uso de purificación cromatográfica y reactivos peligrosos, que mejore el rendimiento y la calidad del montelukast sódico.

## Objetivo de la invención

El principal objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento sencillo y rentable para la preparación de

montelukast sódico con alta pureza y rendimiento sin la formación de impurezas no deseadas.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de montelukast sódico en donde el procedimiento excluye el uso de múltiples disolventes.

- 5 También, el objetivo de la invención es reducir las etapas de la reacción eliminando la etapa de aislar el compuesto mesilato sólido menos estable y eliminando además el montelukast ácido libre sólido, reduciendo de este modo el tiempo de ciclo de la reacción global, haciendo el procedimiento más adecuado para aplicaciones comerciales.

### Sumario de la invención

La presente invención incluye un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast y sus sales con alto rendimiento y calidad de producto.

- 10 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast sódico, que comprende las etapas de:

- a) hacer reaccionar 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-hidroxiopropil)fenil)-2-propanol (compuesto diol) con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgánico en presencia de una base para obtener una solución de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-metanosulfoniloxipropil)fenil)-2-propanol (compuesto mesilato),
- 15 b) hacer reaccionar ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético con una base y, opcionalmente, con una fuente de álcali adicional en un disolvente polar aprótico para obtener una solución de sal dibásica de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético,
- 20 c) hacer reaccionar la solución de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-metanosulfoniloxipropil)fenil)-2-propanol (compuesto mesilato) de la etapa a) con la solución de sal dibásica de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético de la etapa b),
- d) aislar el montelukast obtenido de la etapa c) con una amina orgánica para obtener la sal de amina de montelukast,
- e) opcionalmente, purificar la sal de amina de montelukast con un disolvente orgánico,
- 25 f) convertir la sal de amina de montelukast en montelukast sódico.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast sódico, que comprende las etapas de:

- a) hacer reaccionar 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-hidroxiopropil)fenil)-2-propanol (compuesto diol) con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgánico en presencia de una base para obtener una solución de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-metanosulfoniloxipropil)fenil)-2-propanol (compuesto mesilato),
- 30 b) hacer reaccionar ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético con una base y con una fuente de álcali adicional en un disolvente polar aprótico para obtener una solución de sal dibásica de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético,
- 35 c) hacer reaccionar la solución de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-metanosulfoniloxipropil)fenil)-2-propanol (compuesto mesilato) de la etapa a) con la solución de sal dibásica de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético de la etapa b),
- d) aislar el montelukast obtenido de la etapa c) con una amina orgánica para obtener la sal de amina de montelukast,
- 40 e) opcionalmente, purificar la sal de amina de montelukast con un disolvente orgánico,
- f) convertir la sal de amina de montelukast en montelukast sódico.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast sódico, que comprende las etapas de:

- a) hacer reaccionar 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-hidroxiopropil)fenil)-2-propanol (compuesto diol) con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgánico en presencia de una base para obtener una solución de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-metanosulfoniloxipropil)fenil)-2-propanol (compuesto mesilato),
- 45 b) hacer reaccionar ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético con una base y con una fuente de álcali adicional en un disolvente polar aprótico para obtener una solución de sal dibásica de ácido 1-

(mercaptometil)ciclopropanoacético,

- c) hacer reaccionar la solución de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-metanosulfoniloxipropil)fenil)-2-propanol (compuesto mesilato) de la etapa a) con la solución de sal dibásica de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético de la etapa b),
- 5 d) aislar el montelukast obtenido de la etapa c) con 1-metil-3-fenilpropilamina para obtener la sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast,
- e) opcionalmente purificar la sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast con un disolvente orgánico,
- f) convertir la sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast en montelukast sódico.

10 En otra realización, el disolvente orgánico de la etapa a) se selecciona del grupo que consiste en dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, diclorometano, tolueno, xilenos, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, acetonitrilo y mezclas de los mismos; preferiblemente, el disolvente orgánico es tetrahidrofurano.

15 La base utilizada para la reacción de la etapa a) es típicamente una amina orgánica. La amina orgánica incluye, pero no se limita a, trietilamina, triisobutilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), N,N-dimetilanilina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, piridina; o combinaciones de las mismas; preferiblemente la base comprende N,N-diisopropiletilamina.

En otra realización, el disolvente polar aprótico de la etapa b) se selecciona de dimetilformamida, dimetilacetamida, acetona, metanol, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo y mezclas de los mismos; preferiblemente, el disolvente polar aprótico es tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de los mismos.

20 En otra realización, la base de la etapa b) es una base fuerte. Preferiblemente, la base se selecciona del grupo que consiste en hidruro de sodio, hidruro de litio, hidróxido de sodio, metóxido de sodio, metóxido de litio, butil-litio, butóxido terciario de potasio o bases de amonio cuaternario; preferiblemente la base es metóxido de sodio.

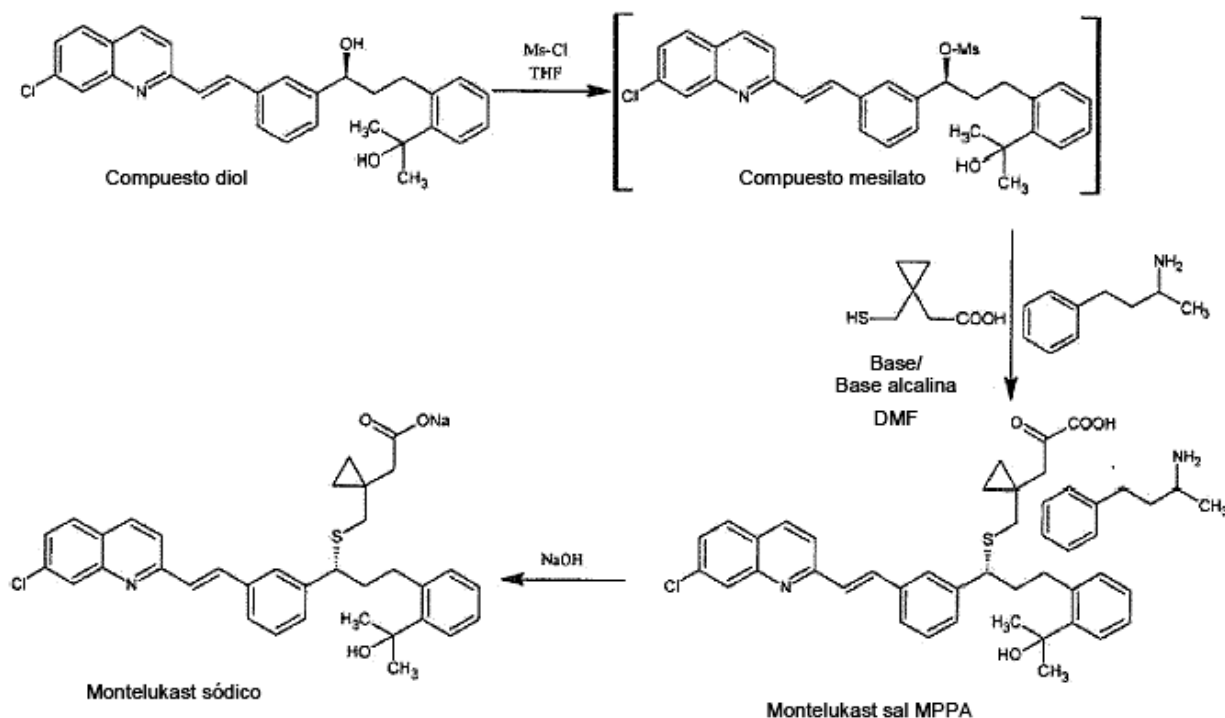
En otra realización, la fuente de álcali adicional utilizada se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, butóxido terciario de sodio, butóxido terciario de potasio y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente hidróxido de sodio acuoso.

25 En una realización preferida, la reacción de la etapa c) se lleva a cabo añadiendo la solución de la etapa a) a la solución de la etapa b).

En una realización preferida, la reacción de la etapa c) se lleva a cabo añadiendo la solución de la etapa b) a la solución de la etapa a).

30 En una realización preferida, la etapa a) a la etapa c) se llevan a cabo en una reacción de una etapa, antes de la etapa de salificación; donde las etapas intermedias no se aíslan como sólidos.

En otra realización, la presente invención se describe mejor con el siguiente esquema de reacción:



### Breve descripción de los dibujos

5 Los dibujos adjuntos, que se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran varias realizaciones de la invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

La Figura 1 es el patrón característico de difracción de rayos X en polvo (XRD) de la sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast.

### Descripción detallada de la invención

10 La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast sódico con alto rendimiento y calidad de producto. En particular, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar montelukast sódico, en donde el procedimiento no incluye el aislamiento de los intermedios menos estables, tales como el compuesto mesilato sólido, y evita técnicas cromatográficas engorrosas.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast sódico, que comprende las etapas de:

- 15 a) hacer reaccionar 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-hidroxiopropil)fenil)-2-propanol (compuesto diol) con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgánico en presencia de una base para obtener una solución de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-metanosulfoniloxipropil)fenil)-2-propanol (compuesto mesilato),
- 20 b) hacer reaccionar ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético con una base y, opcionalmente, con una fuente de álcali adicional en un disolvente polar aprótico para obtener una solución de sal dibásica de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético,
- c) hacer reaccionar la solución de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-metanosulfoniloxipropil)fenil)-2-propanol (compuesto mesilato) de la etapa a) con la solución de sal dibásica de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético de la etapa b),
- 25 d) aislar el montelukast obtenido de la etapa c) con una amina orgánica para obtener la sal de amina de montelukast,
- e) opcionalmente, purificar la sal de amina de montelukast con un disolvente orgánico,
- f) convertir la sal de amina de montelukast en montelukast sódico.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de montelukast sódico, que comprende las etapas de:

- 5 a) hacer reaccionar 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-hidroxiopropil)fenil)-2-propanol (compuesto diol) con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgánico en presencia de una base para obtener una solución de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-metanosulfoniloxipropil)fenil)-2-propanol (compuesto mesilato),
- b) hacer reaccionar ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético con una base y con una fuente de álcali adicional en un disolvente polar aprótico para obtener una solución de sal dibásica de ácido 1-mercaptometil)ciclopropanoacético,
- 10 c) hacer reaccionar la solución de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-metanosulfoniloxipropil)fenil)-2-propanol (compuesto mesilato) de la etapa a) con la solución de sal dibásica de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético de la etapa b),
- d) aislar el montelukast obtenido de la etapa c) con una amina orgánica para obtener la sal de amina de montelukast,
- 15 e) opcionalmente, purificar la sal de amina de montelukast con un disolvente orgánico,
- f) convertir la sal de amina de montelukast en montelukast sódico.

El material de partida 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-hidroxiopropil)fenil)-2-propanol (compuesto diol) es conocido en la técnica y se puede preparar por cualquier método conocido, por ejemplo, el compuesto diol de partida se puede sintetizar como se describe en la patente de Estados Unidos N° 5.565.473.

- 20 La etapa a) de hacer reaccionar el compuesto diol con cloruro de metanosulfonilo incluye preferiblemente: mezclar el compuesto diol con un disolvente orgánico; opcionalmente enfriar a una temperatura reducida de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 10 °C y añadir una base; añadir cloruro de metanosulfonilo y hacer reaccionar durante un período de tiempo suficiente para permitir que se complete la reacción; filtrar la suspensión así formada y obtener un filtrado que contiene el producto mesilato; y utilizar el filtrado en la siguiente reacción sin aislarlo en compuesto sólido.
- 25

El disolvente orgánico utilizado en la reacción se puede seleccionar entre dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, diclorometano, tolueno, xilenos, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, acetonitrilo y mezclas de los mismos; preferiblemente, el disolvente orgánico comprende tetrahidrofurano.

- 30 La base utilizada para la reacción de la etapa a) es típicamente una amina orgánica. La amina orgánica incluye, pero no se limita a trietilamina, triisobutilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), N,N-dimetilanilina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, piridina; o combinaciones de las mismas; preferiblemente la base comprende N,N-diisopropiletilamina.

- 35 El cloruro de metanosulfonilo se puede añadir a la mezcla enfriada de base y compuesto diol. La adición puede ser gota a gota o al menos en dos porciones iguales. El cloruro de metanosulfonilo se puede añadir en tres porciones, cuatro porciones o cinco porciones; preferiblemente el cloruro de metanosulfonilo se puede añadir gota a gota.

En una realización específica, el compuesto mesilato obtenido de la etapa a) se usa como tal solución en la reacción posterior con sal dibásica de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético, sin aislar el compuesto sólido, evitando así etapas operativas adicionales tales como filtración, secado y almacenamiento del compuesto mesilato menos estable.

- 40 La etapa b) de hacer reaccionar el ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético con una base y opcionalmente con una fuente adicional de álcali incluye preferiblemente: mezclar el ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético con un disolvente polar aprótico; opcionalmente enfriar a una temperatura reducida de aproximadamente 0 °C a aproximadamente -15 °C y añadir la base y opcionalmente una fuente de álcali adicional, preferiblemente una solución premezclada de una base y una fuente de álcali adicional y hacer reaccionar durante un período de tiempo suficiente para permitir que se complete la reacción.
- 45

El disolvente polar aprótico utilizado en la reacción se puede seleccionar de dimetilformamida, dimetilacetamida, metanol, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo y mezclas de los mismos; preferiblemente, el disolvente orgánico es tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de los mismos.

- 50 La base utilizada para la etapa b) es una base fuerte. Preferiblemente, la base se selecciona del grupo que consiste en hidruro de sodio, hidruro de litio, hidróxido de sodio, metóxido de sodio, metóxido de litio, butil-litio, butóxido terciario de potasio o bases de amonio cuaternario; preferiblemente la base es metóxido de sodio.

La fuente de álcali adicional utilizada se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, butóxido terciario de sodio, butóxido terciario de potasio y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente hidróxido de sodio acuoso.



La etapa c) de hacer reaccionar el compuesto mesilato con la sal dibásica del ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético, preferiblemente la sal disódica del ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético incluye: añadir la solución de reacción de la etapa a) que comprende compuesto mesilato y tetrahidrofurano a la solución de reacción de la etapa b) que comprende solución de dimetilformamida de sal disódica de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético; agitar durante un período de tiempo suficiente para permitir que se complete la reacción; y aislar el montelukast ácido resultante como sal de amina orgánica.

La reacción de la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 10 °C; preferiblemente de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 0 °C.

En una realización específica, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de montelukast a partir del compuesto diol hasta la sal de amina de montelukast de la etapa c), donde las etapas a) a c) se llevan a cabo sin aislar los intermedios como un sólido, antes de la etapa de salificación c).

Una vez completada la reacción, el producto montelukast se puede aislar de la masa de reacción sofocando la mezcla de reacción en una solución saturada de cloruro de sodio y disolvente orgánico inmisible con agua y se puede tratar después con un ácido seguido por la conversión del montelukast ácido obtenido en una sal de amina.

El ácido puede ser un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Los ácidos orgánicos específicos incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico y combinaciones de los mismos; preferiblemente el ácido comprende ácido tartárico.

El disolvente orgánico inmisible con agua se puede seleccionar del grupo que consiste en acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, cloroformo, diclorometano, tolueno, xileno o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente orgánico comprende tolueno o acetato de etilo.

La sal de amina de montelukast preferiblemente dicitclohexil-amina, 1-metil-3-fenilpropilamina y similares; más preferiblemente, la sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast se puede preparar mezclando 1-metil-3-fenilpropilamina y el montelukast tal como se ha obtenido anteriormente a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 95 °C en un disolvente orgánico adecuado, opcionalmente añadiendo material de siembra de sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast y aislando la sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast. La sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast obtenida se purifica opcionalmente antes de ser procesada a montelukast sódico.

Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a alcoholes C<sub>1-4</sub>, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol y similares; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; éteres tales como isopropil éter, metil etil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y similares; hidrocarburos cíclicos tales como n-hexano, n-heptano, ciclohexano y similares; agua y mezclas de los mismos; preferiblemente, el disolvente orgánico adecuado se selecciona de acetato de etilo, tolueno, n-hexano, n-heptano o ciclohexano.

La sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast se puede purificar mezclando la sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast con un disolvente orgánico adecuado que incluye preferiblemente:

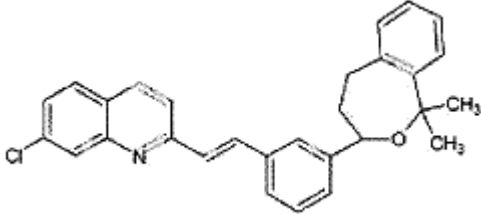
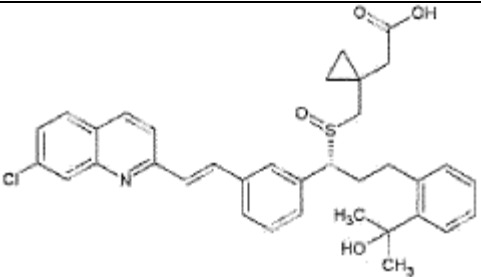
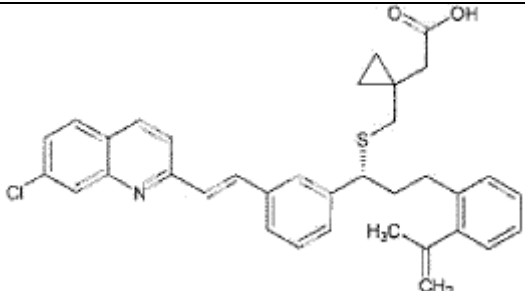
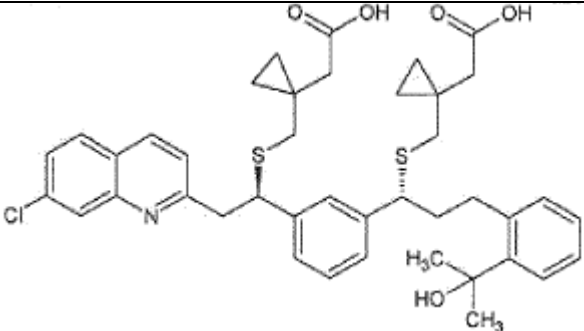
- i) disolver la sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast en un disolvente orgánico adecuado tal como se acaba de definir anteriormente a una temperatura de aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente reflujo;
- ii) agitar durante aproximadamente 30 minutos,
- iii) enfriar hasta precipitación a aproximadamente 25 °C,
- iv) filtrar la sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast; en donde el disolvente orgánico adecuado se define como anteriormente, preferiblemente tolueno.

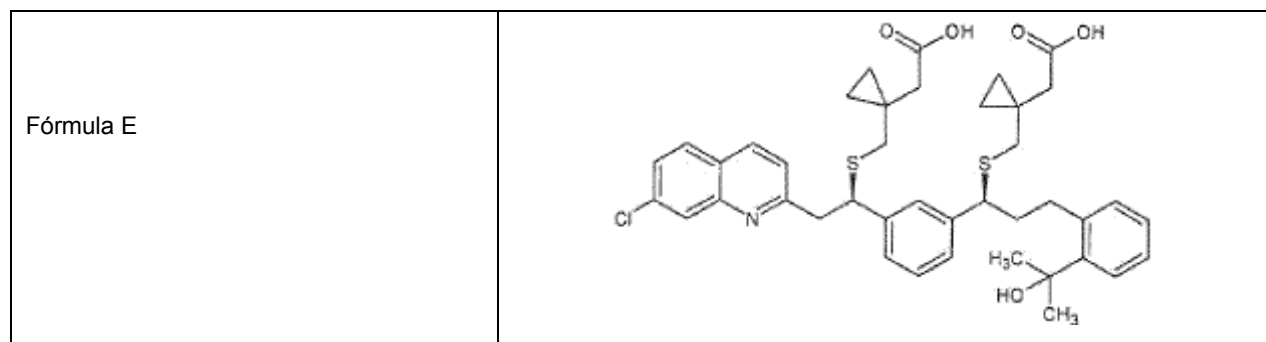
La etapa f) de convertir la sal de amina de montelukast, preferiblemente sal de 1-metil-3-fenilpropilamina en montelukast sódico, generando el montelukast ácido libre a partir de la sal de amina de montelukast neutralizando la amina en presencia de un ácido orgánico, preferiblemente ácido acético en disolventes halogenados, por ejemplo, cloroformo, diclorometano o dicloroetano, preferiblemente, diclorometano, o un hidrocarburo aromático, por ejemplo tolueno.

Después, convertir el montelukast ácido obtenido en solución en la sal de sodio de montelukast añadiendo una fuente de sodio tal como hidróxido de sodio, metóxido de sodio o etóxido de sodio en alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-propanol o butanol terciario y mezclas de los mismos; preferiblemente hidróxido de sodio etanólico. El montelukast sódico así obtenido se puede aislar por técnicas convencionales, tales como por

5 cristalización, precipitación con disolvente, concentración sometiendo la solución a calentamiento, secado por pulverización, evaporación en evaporador rotativo a vacío, secador en película fina con agitación (ATFD) y similares. Preferiblemente, el disolvente de reacción se puede concentrar y añadir disolvente hidrocarburo tal como n-heptano al residuo obtenido de tal manera que el montelukast sódico se pueda recuperar por técnicas convencionales, por ejemplo, filtración.

10 La presente invención proporciona un montelukast sódico, obtenido por el procedimiento descrito en la presente memoria, que tiene una pureza quiral de al menos aproximadamente 98 % medida por HPLC quiral, preferiblemente al menos aproximadamente 99 % medida por HPLC quiral; más preferiblemente al menos aproximadamente 99,9 % medida por HPLC quiral; la impureza del éter cíclico de la fórmula A es inferior al 0,1 % medido por HPLC; la impureza de sulfóxido de la fórmula B es inferior a aproximadamente 0,15 % medido por HPLC; la impureza de estireno de la fórmula C es inferior a aproximadamente 0,15 % medido por HPLC; el isómero cis de montelukast es inferior a aproximadamente 0,05 %; el compuesto diol inferior a aproximadamente 0,1 % medido por HPLC; las impurezas de Michael de la fórmula D y fórmula E son inferiores a aproximadamente 0,1 % medido por HPLC.

Fórmula A	
Fórmula B	
Fórmula C	
Fórmula D	



El montelukast sódico obtenido por el procedimiento de la presente invención es un sólido de forma amorfa y fluido y no solvatado; por lo tanto es muy adecuado para aplicaciones farmacéuticas.

### Ejemplos

- 5 Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran realizaciones específicas de la presente invención. No se pretende que limiten el alcance de la presente invención de ninguna manera.

#### Ejemplo 1

Preparación de la sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast.

- Se purgó con N<sub>2</sub> un matraz de fondo redondo de 1 L equipado con un agitador mecánico, un casquillo para termómetro y un embudo de adición. Se cargó el matraz con 2-(2-(3(S)-3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-hidroxi)propil)fenil)-2-propanol (100 g) y THF (500 ml) y se enfrió la temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente -15 °C. Se cargó diisopropil etil amina (42,4 g) y después se añadió cloruro de metanosulfonilo (30 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas y las sales sin disolver se separaron por filtración de la reacción para obtener un filtrado que contenía el compuesto mesilato. En otro matraz de fondo redondo de 2 L se cargaron ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético (41,5 g) y THF (400 ml) de 25 °C a 35 °C y se enfrió la temperatura a aproximadamente -15 °C. Se añadió una solución al 15 % p/p de butil-litio (355 ml) en hexano de aproximadamente -15 °C a aproximadamente -10 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura para obtener la solución de sal de dilitio de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético. La solución del compuesto mesilato se cargó a la solución de sal de dilitio de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético a una temperatura de aproximadamente -15 °C a aproximadamente -5 °C y se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente -5 °C. Una vez completada la reacción, se sofocó la mezcla de reacción en una mezcla de solución de NaCl al 5 % y tolueno (1000 ml) y se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con tolueno (500 ml). La capa orgánica total se lavó con ácido L(+)-tartárico al 5 % (500 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con agua (1000 ml) y se evaporó el disolvente hasta que quedaron aproximadamente 800 ml en el matraz a vacío a menos de 50 °C. Se enfrió la solución a aproximadamente 30 °C y se cargó 1-metil-3-fenilpropilamina (39,1 g) a una temperatura de 25 °C a 35 °C. Se agitó durante aproximadamente 24 horas y el sólido precipitado se filtró y se lavó con tolueno (100 ml). El producto húmedo se secó de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 55 °C para proporcionar el compuesto del título en bruto.

Rendimiento: 115 g

- 30 Pureza por HPLC: 97 %

Contenido de isómero S: no detectado

Éter cíclico: 0,3 %

Diol: 0,7 %

#### Ejemplo 2

- 35 Purificación de la sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast.

- Se purgó con N<sub>2</sub> un matraz de fondo redondo de 2 L equipado con un agitador mecánico, un casquillo para termómetro y un embudo de adición. Se cargó el matraz con 100 g de sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast (obtenida del Ejemplo 1) y tolueno (1000 ml). Se subió la temperatura de 70 °C a 75 °C y se agitó durante 15 minutos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción de 25 °C a 35 °C y se agitó durante aproximadamente 8 horas a la misma temperatura. Se filtró el sólido precipitado y se lavó con tolueno (10 ml). El producto húmedo se secó de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 55 °C a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma pura.

Rendimiento: 90 g.

Impureza de éter cíclico: 0,02 %.

Impureza de sulfóxido: 0,10 %

Impureza de estireno: 0,12 %

5 Isómero Cis: 0,02 %

Contenido de isómero S: no detectado

Compuesto diol: 0,05 %

Ejemplo 3:

Preparación de la sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast.

10 Se purgó con N<sub>2</sub> un matraz de fondo redondo de 1 L equipado con un agitador mecánico, un casquillo para termómetro y un embudo de adición. Se cargó el matraz con 2-(2-(3(S)-3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-hidroxiopropil)fenil)-2-propanol (100 g) y THF (500 ml) y se dejó enfriar la temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente -15 °C. Se cargó diisopropil etil amina (45,2 g) y después se añadió cloruro de metanosulfonilo (32,5 g) a la misma temperatura. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas y las sales sin disolver se

15 separaron por filtración para obtener un filtrado que contenía el compuesto de mesilato. En otro matraz de fondo redondo de 2 L se cargaron ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético (38,35 g) y DMF (300 ml) de 25 °C a 35 °C y se dejó enfriar de aproximadamente -5 °C a 0 °C. Se añadió a la mezcla de reacción una mezcla de solución de metóxido sódico al 25 % p/p (130 ml) en metanol y C.S. Lye (13 ml) a la misma temperatura y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a la misma temperatura para obtener la solución de sal disódica de ácido 1-

20 (mercaptometil)ciclopropanoacético. Se cargó la solución del compuesto de mesilato en la solución de sal disódica de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 12 horas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C. Una vez terminada la reacción, se sofocó la mezcla de reacción en una mezcla de solución de NaCl al 5 % y acetato de etilo (800 ml). Se lavó la capa orgánica con ácido L(+)-tartárico al 5 % (500 ml) seguido por solución de cloruro de sodio al 5 %.

25 Se evaporó la capa orgánica hasta aproximadamente el 50 % del volumen al vacío a menos de 50 °C y después se dejó enfriar de aproximadamente 25 °C a 35 °C. Se añadió 1-metil-3-fenilpropilamina (39,1 g) de 25 °C a 35 °C y se agitó durante aproximadamente 12 horas a la misma temperatura, seguido por n-hexano (1200 ml) y se agitó durante 6 horas de aproximadamente 25 °C a 35 °C. El sólido precipitado se filtró y se secó a 50-55 °C durante 12 horas para proporcionar el compuesto del título en bruto.

30 Rendimiento: 130 g.

Pureza por HPLC: 97,47 %

Contenido de isómero S: no detectado

Éter cíclico: 0,2 %

Impureza de estireno: 0,25 %

35 Diol: 0,23 %

Fórmula D: 0,52 %

Fórmula E: 0,57 %

Ejemplo 4

Preparación de sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast.

40 Se purgó con N<sub>2</sub> un matraz de fondo redondo de 1 L equipado con un agitador mecánico, un casquillo para termómetro y un embudo de adición. Se cargó el matraz con 2-(2-(3(S)-3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-hidroxiopropil)fenil)-2-propanol (100 g) y THF (500 ml) y se dejó enfriar la temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente -15 °C. Se cargó diisopropil etil amina (45,2 g) y después se añadió cloruro de metanosulfonilo (32,5 g) a la misma temperatura. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas y las sales sin disolver se

45 separaron por filtración para obtener un filtrado que contenía el compuesto de mesilato. En otro matraz de fondo redondo de 2 L se cargaron ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético (38,35 g) y DMF (300 ml) de 25 °C a 35 °C y se dejó enfriar de aproximadamente -5 °C a 0 °C. Se añadió a la mezcla de reacción una mezcla de solución de metóxido de sodio al 25 % p/p (130 ml) en metanol y C.S. Lye (13 ml) a la misma temperatura y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a la misma temperatura para obtener la solución de sal disódica de ácido 1-

50 (mercaptometil)ciclopropanoacético. Se cargó la solución obtenida en la solución del compuesto de mesilato de

- aproximadamente -5 °C a aproximadamente 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 12 horas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C. Una vez terminada la reacción, se sofocó la mezcla de reacción en una mezcla de solución de NaCl al 5 % y acetato de etilo (800 ml). Se lavó la capa orgánica con ácido L(+)-tartárico al 5 % (500 ml) seguido por solución de cloruro de sodio al 5 %. Se evaporó la capa orgánica hasta aproximadamente el 50 % del volumen al vacío a menos de 50 °C y después se dejó enfriar de aproximadamente 25 °C a 35 °C. Se añadió 1-metil-3-fenilpropilamina (39,1 g) de 25 °C a 35 °C y se agitó durante aproximadamente 12 horas a la misma temperatura, seguido por n-hexano (1200 ml) y se agitó durante 6 horas de aproximadamente 25 °C a 35 °C. El sólido precipitado se filtró y se secó a 50-55 °C durante 12 horas para proporcionar el compuesto del título en bruto.
- 5
- 10 Rendimiento: 125 g.  
Pureza por HPLC: 96,2 %  
Contenido de isómero S: no detectado  
Éter cíclico: 0,31 %  
Impureza de estireno: 0,27 %
- 15 Diol: 0,4 %  
Fórmula D: 0,62 %  
Fórmula E: 0,55 %  
Ejemplo 5  
Purificación de la sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast.
- 20 Se purgó con N<sub>2</sub> un matraz de fondo redondo de 2 L equipado con un agitador mecánico, un casquillo para termómetro y un embudo de adición. Se cargó el matraz con 1200 ml de tolueno y se calentó de 70 °C a 75 °C. A esta temperatura, se cargaron 120 g de sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast (obtenida del Ejemplo 3) y se agitó durante 5 minutos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción de 25 °C a 35 °C y se agitó durante aproximadamente 8 horas a la misma temperatura. Se filtró el sólido precipitado y se lavó con tolueno (120 ml) para obtener un producto húmedo. El producto húmedo se secó de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 55 °C a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma pura.
- 25 Rendimiento: 106 g.  
Impureza de éter cíclico: 0,06 %.  
Impureza de sulfóxido: 0,04 %
- 30 Impureza de estireno: 0,15 %  
Isómero cis: 0,01 %.  
Contenido de isómero S: no detectado  
Compuesto diol: no detectado  
Fórmula D: 0,05 %
- 35 Fórmula E: 0,07 %  
Ejemplo 6  
Preparación de montelukast sódico.  
Se purgó con N<sub>2</sub> un matraz de fondo redondo de 3 L equipado con un agitador mecánico, un casquillo para termómetro y un embudo de adición. Se cargó el matraz con 100 g de sal de 1-metil-3-fenilpropilamina de montelukast (obtenida del Ejemplo 5) y diclorometano (800 ml) y agua (500 ml) de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C. Se ajustó el pH de la masa de reacción de aproximadamente 4,0 a 4,5 con ácido acético acuoso 1:1 (aproximadamente 40 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano (300 ml). La capa orgánica reunida se lavó con agua (2 x 600 ml) y se añadió a la capa orgánica solución etanólica de hidróxido de sodio (5,33 g de hidróxido de sodio en lentejas disueltos en 274 ml de etanol y 2,7 ml de agua) y se agitó durante 30 minutos. Se destiló completamente el diclorometano por debajo de 40 °C para obtener un residuo. Después se cargó metanol (800 ml), se agitó de 40 °C a 45 °C durante 30 minutos, se trató con carbón activo y se filtró. El filtrado se destiló completamente a presión reducida por debajo de 45 °C. Se cargó n-heptano (200 ml) al
- 40
- 45

## ES 2 710 312 T3

residuo anterior y se eliminaron completamente por destilación las trazas de metanol por debajo de 45 °C. Se añadió de nuevo n-heptano (500 ml) y se agitó durante 4 horas de 25 °C a 35 °C. El sólido precipitado se filtró y se lavó con n-heptano (100 ml) y el producto húmedo se secó de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 95 °C a presión reducida para obtener el compuesto del título.

5 Rendimiento: 74 g.

Impurezas de éter cíclico: 0,02 %.

Impureza de sulfóxido: 0,1 %

Impureza de estireno: 0,14 %

Isómero Cis: 0,02 %

10 Contenido de isómero S: no detectado

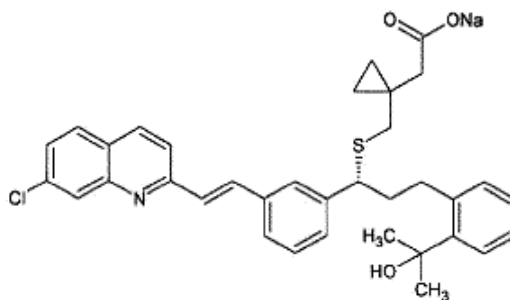
Compuesto diol: no detectado

Fórmula D: 0,04 %

Fórmula E: 0,05 %

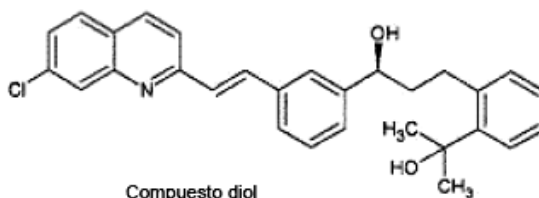
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de montelukast sódico de la fórmula I,

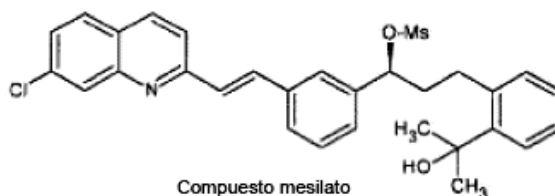


que comprende las etapas de:

- 5 a) hacer reaccionar 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-hidroxi)propil)fenil)-2-propanol (compuesto diol)



- 10 con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgánico en presencia de una base para obtener una solución de 2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil)fenil)-3-metanosulfonil)propil)fenil)-2-propanol (compuesto mesilato),



- b) hacer reaccionar ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético



- 15 con metóxido de sodio como base y con hidróxido de sodio como fuente de álcali adicional en un disolvente polar aprótico para obtener una solución de una sal dibásica de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético,

- c) hacer reaccionar la solución del compuesto mesilato de la etapa a) con la solución de la sal dibásica de ácido 1-(mercaptometil)ciclopropanoacético de la etapa b), a una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 10 °C,

- 20 d) aislar el montelukast obtenido de la etapa c) con una amina orgánica para obtener sal de amina de montelukast, preferiblemente con 1-metil-fenilpropilamina para obtener la sal de 1-metil-fenilpropilamina de montelukast,

- e) opcionalmente, purificar la sal de amina de montelukast con un disolvente orgánico,

- f) convertir la sal de amina de montelukast en montelukast sódico.

- 25 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, diclorometano, tolueno, xilenos, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, acetonitrilo y mezclas de los mismos.

3. El procedimiento de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la base de la etapa a) se selecciona del grupo que consiste en trietilamina, trisobutilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), N,N-dimetilanilina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, piridina; o combinaciones de las mismas.
- 5 4. El procedimiento de las reivindicaciones 1-3, en donde el disolvente polar aprótico se selecciona de dimetilformamida, dimetilacetamida, acetona, metanol, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo y mezclas de los mismos.
5. El procedimiento de las reivindicaciones 1-4, en donde la reacción de la etapa c) se lleva a cabo añadiendo la solución de la etapa a) a la solución de la etapa b).
- 10 6. El procedimiento de las reivindicaciones 1-5, en donde la etapa a) a la etapa c) se llevan a cabo en una reacción de una etapa, antes de la etapa de salificación; donde los productos de las etapas intermedias no se aíslan como sólidos.
7. El procedimiento de las reivindicaciones 1-6, que comprende además la etapa de purificar la sal de amina de montelukast con un disolvente orgánico.
8. El procedimiento de las reivindicaciones 1-7, que comprende además las etapas de:
- 15 a) neutralizar la sal de 1-metil-1-3-fenilpropilamina de montelukast obtenida del procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, con un ácido en un disolvente para obtener montelukast,
- b) tratar el montelukast con una fuente alcohólica de sodio;
- c) aislar el montelukast sódico.
- 20 9. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde el disolvente se selecciona de disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno; preferiblemente el disolvente es diclorometano.
10. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde el ácido es ácido acético.
11. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde la fuente alcohólica de sodio es hidróxido de sodio etanólico.



LAURUS LABS PVT LTD

Figura 1

