

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 496 465**

51 Int. Cl.:

C07D 207/20 (2006.01)

C07D 211/70 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2010** **E 12162558 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014** **EP 2479166**

54 Título: **Un procedimiento para la preparación de Etoricoxib**

30 Prioridad:

27.02.2009 IN MU04412009

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

19.09.2014

73 Titular/es:

**CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Zydus Tower Satellite Cross Roads
Ahmedabad 380 015, Gujarat, IN**

72 Inventor/es:

**PANDEY, BIPIN;
DAVE, MAYANK GHANSHYAMBHAI y
SHAH, MITESH**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 496 465 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

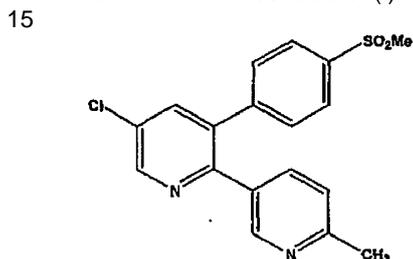
Un procedimiento para la preparación de Etoricoxib.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la purificación de Etoricoxib.

Antecedentes de la invención

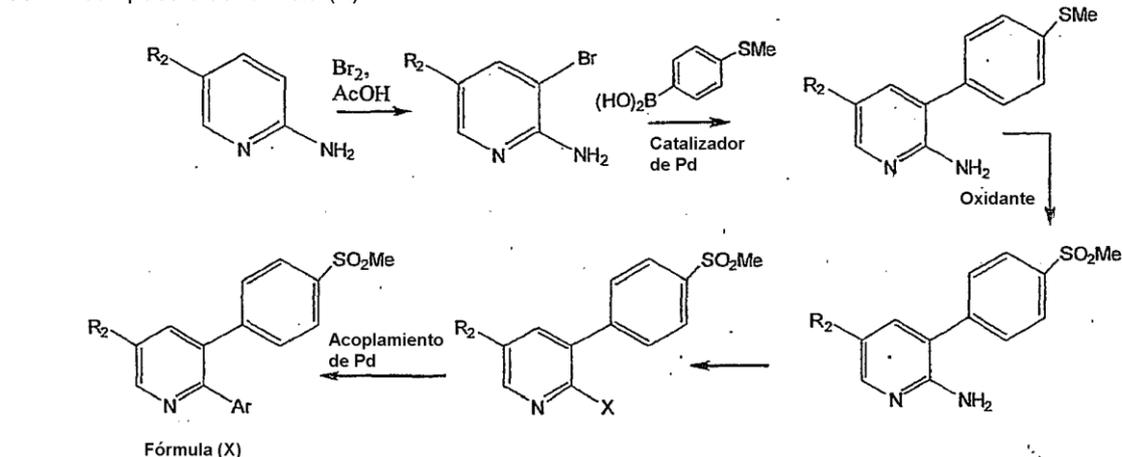
10 El Etoricoxib es un inhibidor selectivo de COX-2 que se ha demostrado que es tan eficaz como los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos no selectivos en el tratamiento del dolor crónico en la artritis reumatoide, la osteoartritis y otros trastornos mediados por la COX-2. El Etoricoxib es 5-cloro-6'-metil-3-[4-metilsulfonyl]fenil]-2,3'-bipiridina que tiene la fórmula estructural (I).



Etoricoxib [Fórmula (I)]

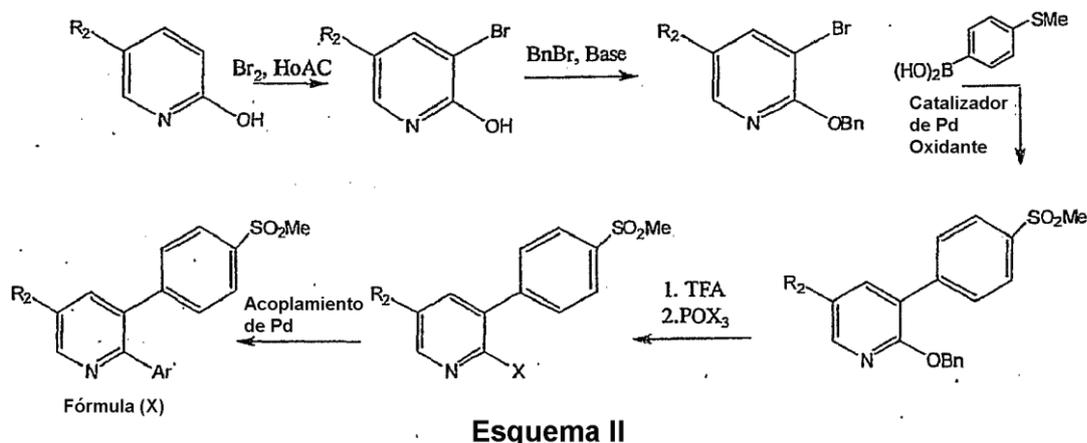
20 El Etoricoxib pertenece a una clase de fármacos conocidos como inhibidores de COX-2 que se utilizan en el tratamiento de trastornos mediados por COX-2. La aplicación terapéutica de Etoricoxib como inhibidor de la COX-2 se describe en el documento WO 9610012 y el documento WO 9616934.

25 Los compuestos de fórmula general (X), que incluye Etoricoxib se describen en el documento WO 9803484 (US 5861419). El procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (X) implica la bromación de un derivado de 2-aminopiridina con bromo en ácido acético para proporcionar el bromuro del derivado de 2-aminopiridina. El acoplamiento de este derivado bromuro con ácido 4-(metiltio)fenil-borónico se realiza en presencia de una base adecuada, que se oxida a continuación para proporcionar la sulfona correspondiente. A continuación el grupo amino de un derivado de sulfona se convierte en el haluro correspondiente. Un segundo acoplamiento catalizado por paladio de un derivado de sulfona-haluro con un metal apropiadamente sustituido que contiene un grupo aromático proporciona el compuesto de fórmula (X).

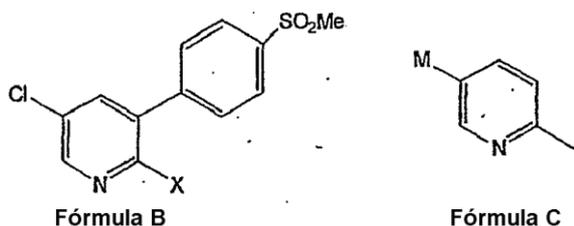


Esquema I

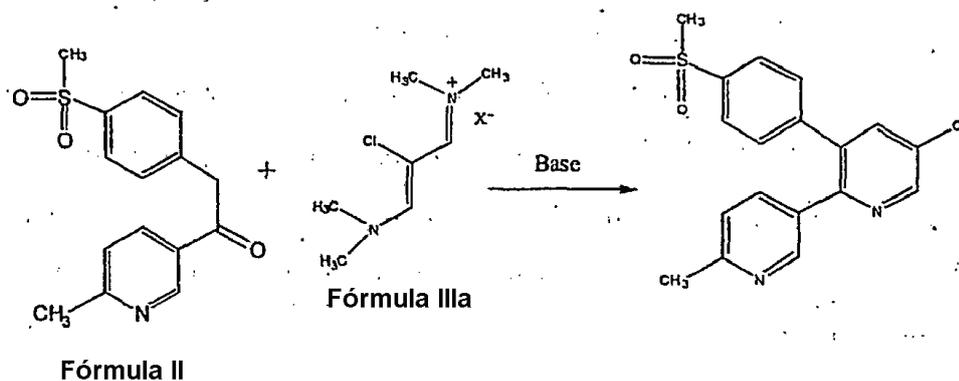
La solicitud WO 9803484 también describe un segundo método para la preparación del compuesto de fórmula (X), que es como el del esquema II.



5 El documento US 6812346 describe un método para la preparación de Etoricoxib que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula B, en donde X es Br o Cl, con un compuesto de fórmula C, en donde M es B(OH)₂ o SnMe₃, en presencia de un catalizador de paladio para producir Etoricoxib.



10 Un procedimiento para la preparación de Etoricoxib como el descrito en el esquema III, se describe en el documento US 6040319, en donde X representa fosfatos, sulfatos, acetatos, perclorato, boratos, antimoniatos, haluros, benzoato, napsilato, concretamente, hexafluorofosfato, sulfato, mesilato, tosilato, triflato, acetato, trifluoroacetato, tetrafluoroborato, tetrafenilborato, hexafluoroantimoniato, cloruro, bromuro, fluoruro, yoduro, benzolato y napsilato. La base utilizada es hidróxido de Na y K; carbonato de Cs; alcóxido C1-C6 de Li, Na y K; amiduros de Li, Na y K e hidruros de Li, Na y K.

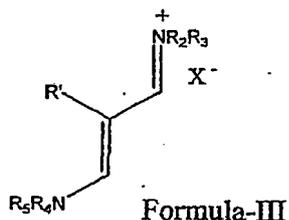


15 El documento WO 0137833 describe diferentes formas polimorfas de Etoricoxib, se escriben específicamente las formas II, III y IV, el hemihidrato de la forma IV y el sesquihidrato de la forma I. El documento WO 0192230 describe la forma polimórfica V de Etoricoxib y un procedimiento para su preparación. El documento WO 0296877 describe una composición farmacéutica que comprende 10-50% de la forma polimorfa V y resto del compuesto que comprende al menos una forma polimorfa seleccionada entre las formas I, II, III y IV.

20

25 El documento WO 2005085199 describe otras formas polimorfas diferentes de Etoricoxib, específicamente las formas descritas IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV y XVI. El documento US 6252116 (divisional de US 6040319) describe el procedimiento para preparar el compuesto intermedio de fórmula (III), concretamente la sal de CDTH (hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-bis(dimetilamino)trimetinio) con hexafluorofosfato, tetrafenilborato,

hexafluoroantimoniato en forma de su contraión (X).



5 De acuerdo con la fórmula (III) R2 a R5 representan cada uno independientemente un grupo alquilo, arilo o aralquilo C1-C6.

10 Ciertas sales de β -clorovinamidinio sustituido con cicloalquilo que contienen heteroátomos se describen en J. Org. Chem., Vol. 66, Núm. 1, págs. 251-255, 2001. Pero también se informó de un gran número de limitaciones. El método descrito para la preparación de la sal de β -clorovinamidinio sustituido comprende, la adición de ácido cloroacético al compuesto de N-formilo que contiene un grupo cicloalquilo que contiene opcionalmente un heteroátomo y la mezcla se calentó a 70°C y a continuación se añadió a esto oxiclورو de fósforo, que después del tratamiento adecuado produjo la sal de β -clorovinamidinio sustituido. Este documento también indica que la sal de β -clorovinamidinio que utiliza N-formilmorfolina se obtuvo con un rendimiento muy bajo (<10%) y la muestra pura no se pudo obtener mediante el uso de este método.

15 Davies et al en J. Org. Chem., Vol. 65, Enero de 2000, páginas 8415 a 8420 describen la síntesis de un inhibidor específico de COX-2 a través de una cetosulfona intermedia.

20 La invención proporciona un procedimiento para la purificación de Etoricoxib.

Breve descripción de los dibujos

25 La FIG.1 es un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de Etoricoxib.

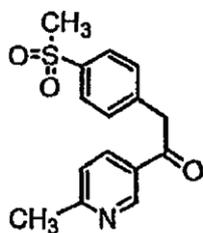
Objetos de la invención

El objeto principal de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para purificar Etoricoxib.

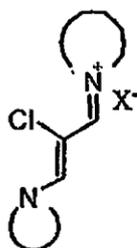
30 Descripción detallada

Según se utiliza en la presente memoria, el término "THF" se refiere a tetrahidrofurano, el término "DMF" se refiere a dimetilformamida, el término "DIPE" se refiere a éter di-isopropílico, el término "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido, el término "MTBE" se refiere a metil t-butil éter, el término, "MEK" se refiere a metil etil cetona, el término 'LHMDS' se refiere a bis(trimetilsilil)amiduro de litio, el término "KHMDs" se refiere a bis(trimetilsilil)amiduro de potasio.

35 El Etoricoxib se puede preparar haciendo reaccionar sal de β -clorovinamidinio sustituido de fórmula (IIIb) y un compuesto de cetosulfona de fórmula (II).



Fórmula (II)



(IIIb)

40 en donde



representa un grupo cíclico, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S y 'X' representa el contraión adecuado.

Preferiblemente, los grupos que comprenden

5



se pueden seleccionar entre un grupo morfolidinilo, peridinilo y pirrolidinilo.

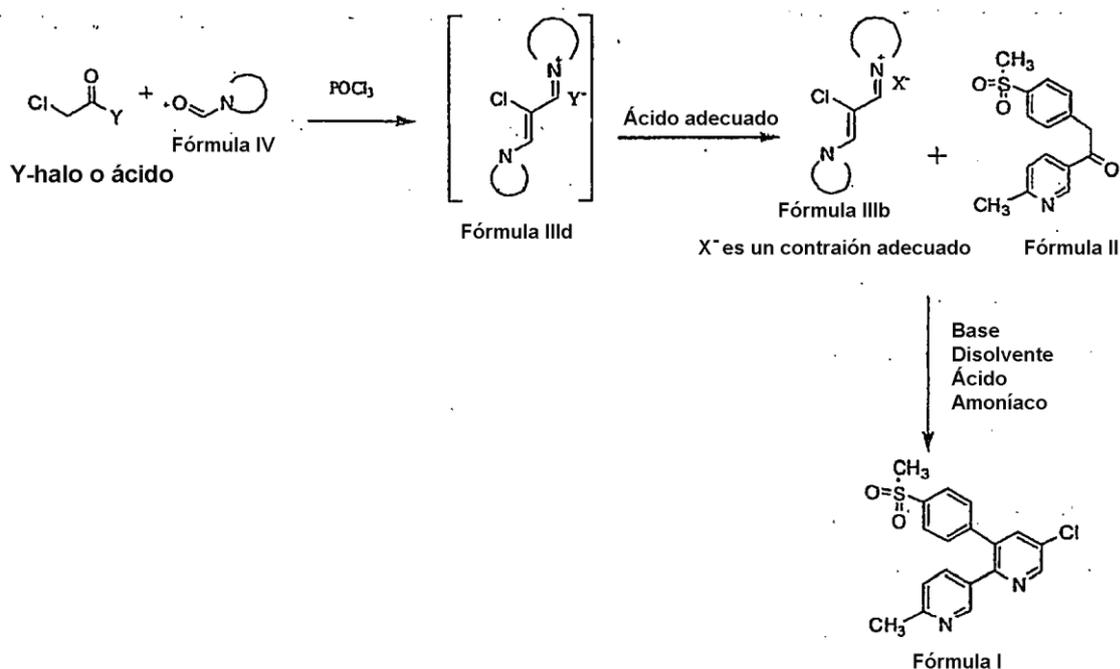
10 El procedimiento de preparación de Etoricoxib no forma parte de la presente invención.

El Etoricoxib, se puede preparar mediante un procedimiento que utiliza la sal de β-clorovinamidinio de fórmula (IIIb). Este procedimiento no forma parte de la presente invención. El procedimiento comprende las siguientes etapas:

- 15 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un haluro de cloroacetilo adecuado o ácido cloroacético y oxiclورو de fósforo para obtener el compuesto de fórmula (IIIc) y convertir adicionalmente el compuesto de fórmula (IIIc) en su sal adecuada para obtener el compuesto de fórmula (IIIb), como se ha descrito anteriormente; y
 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIb) con un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado para obtener un compuesto de fórmula (I).

20

El procedimiento anterior se puede ilustrar mediante el siguiente Esquema IV:



Preferiblemente, los grupos que comprenden

25



se pueden seleccionar entre un grupo morfolidinilo, piperidinilo y pirrolidinilo.

30 Preferiblemente, la etapa (a) comprende adicionalmente la preparación de un compuesto de fórmula (IIIb) como se ha descrito anteriormente.

Preferiblemente, la sal de β-clorovinamidinio de fórmula (IIIb) es la descrita anteriormente. Preferiblemente, la etapa (a) comprende combinar en primer lugar cloruro de cloroacetilo y oxiclورو de fósforo, y después de eso combinar el compuesto de N-formilo de fórmula (IV), para obtener la sal de β-clorovinamidinio de fórmula (IIIb), mediante los procedimientos descritos anteriormente. Preferiblemente, la temperatura en la etapa (a) es la descrita anteriormente.

35

Preferiblemente, la mezcla de reacción se mantiene en la etapa (a) como se ha descrito anteriormente. Antes de la

etapa (b), se separa la sal de β -clorovinamidinio de fórmula (IIIb) obtenida en la etapa (a). Preferiblemente, la separación se realiza mediante filtración como se ha descrito antes en la memoria descriptiva.

El disolvente orgánico de la etapa (b) se puede seleccionar del grupo que comprende hidrocarburos adecuados tales como benceno, tolueno, xileno, etilbenceno, trimetilbenceno y similares; disolventes hidrocarbonados halogenados adecuados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y similares o mezclas de los mismos; alcoholes tales como metanol, etanol, t-butanol y similares o mezclas de los mismos; cetonas tales como acetona; disolventes apróticos tales como DMF, dimetilacetamida; éteres como éter dietílico, 1,4-dioxano, DIPE, MTBE, THF y similares, disolventes polares apróticos tales como DMF, DMSO, DMA; nitrilos como acetonitrilo o sus mezclas adecuadas.

La base adecuada utilizada en la etapa (b) se puede seleccionar entre las bases orgánicas o inorgánicas adecuadas tales como hidróxidos seleccionados entre NaOH, KOH y similares, carbonatos tales como NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, hidruros tales como NaH y LHMS, KHMS y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como t-butóxido de sodio, potasio, litio y similares; isopropóxido de sodio, potasio, litio y similares.

La invención proporciona un procedimiento para la purificación de Etoricoxib (fórmula (I)).

Opcionalmente, una vez completada la etapa (b) el compuesto de fórmula (I) se puede aislar o someter a purificación in situ. La purificación del compuesto de fórmula (I) se realiza utilizando una disolución de formalina y amoníaco acuoso en un disolvente adecuado. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada y el producto se aísla utilizando un disolvente adecuado. A continuación se lleva a cabo la recristalización utilizando un disolvente adecuado para obtener Etoricoxib puro.

El disolvente adecuado utilizado para la purificación de Etoricoxib se puede seleccionar a partir de un alcohol C1-C5 ; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; éteres tales como THF y dioxano o sus mezclas adecuadas.

El disolvente adecuado utilizado para el aislamiento de Etoricoxib se puede seleccionar entre alcoholes o ésteres adecuados. El disolvente preferido es alcohol isopropílico.

El disolvente adecuado utilizado para la recristalización de Etoricoxib se puede seleccionar entre alcoholes, ésteres, éteres adecuados o sus mezclas adecuadas. El disolvente preferido para la recristalización es el alcohol isopropílico.

En una realización de la invención, se describe Etoricoxib con al menos 99,9% de pureza mediante HPLC.

El Etoricoxib obtenido de acuerdo con la presente invención se caracteriza por un patrón de XPRD sustancialmente de acuerdo con el patrón de la Fig. 1.

El Etoricoxib obtenido de acuerdo con la presente invención también se caracteriza por picos de XPRD en aproximadamente de 7,00, 8,50, 9,67, 11,72, 12,35, 12,96, 13,24, 15,04, 15,44, 16,51, 17,06, 17,70, 18,07, 18,76, 19,34, 20,00, 20,24, 21,14, 21,50, 22,20, 22,70, 23,28, 24,02, 24,76, 25,73, 26,20, 26,90, 27,37, 28,44, 29,24, 29,83, 30,41, 30,66, 31,22, 33,04, 34,63, 35,76, 37,62, 39,16, 39,65° \pm 0,2° grados (2 θ) (Fig.1) y tiene un punto de fusión en el intervalo de 135-137°C.

La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan solo como ilustración y no se debe interpretar que limitan el alcance de la invención.

Ejemplo de Preparación 1

Preparación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bismorfolinil)trimetinio

Se añadió oxiclورو de fósforo (6,6 g) a N-formilmorfolina (5 g) de -5 a 10°C y con posterioridad se añadió cloruro de cloroacetilo (5 g) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó. Adicionalmente, se añadió N-formilmorfolina (5 g) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la masa de reacción se calentó a 55-110°C durante 3 a 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente para obtener una masa semisólida, que se disolvió en diclorometano y con posterioridad se añadió una solución de Napf6 a 0-10°C a lo largo de un período de una hora. A continuación se añadieron 50 ml de agua, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró hasta sequedad a menos de 50°C, para proporcionar hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bismorfolinil)trimetinio. Rendimiento = (4 g). Pureza mediante HPLC = 44,63%.

Ejemplo de Preparación 2

Preparación de Etoricoxib

Se disolvió terc-butóxido de potasio (1,4 g) en THF y la solución se mantuvo a 5-25°C durante 10 minutos. Con

posterioridad, se añadió una solución que contenía la 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]jetanona (3 g) en THF y se mantuvo a 25-30°C durante 1 hr. El hexafluoro fosfato de 2-cloro-1,3-bis(morfolinil)trimetinio (fórmula III) (4 g) en THF, obtenido anteriormente, se añadió a la solución previamente preparada de 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]jetanona y la mezcla de reacción se calentó a 30-55°C durante 2-24 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de ácido trifluoroacético (0,6 g), ácido acético (4,4 g) y THF y se calentó adicionalmente a 55-60°C durante 6-20 horas después de la adición de una solución acuosa de amoníaco (30 ml) y acetato de amonio (0,8 g). La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10%. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró hasta sequedad a temperatura inferior a 50°C para obtener Etoricoxib. Rendimiento = (3,1 g),
 % de pureza mediante HPLC = 15,36% (Etoricoxib), 64,15% (compuesto de cetosulfona sin reaccionar de fórmula II)

Ejemplo de preparación 3

Preparación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

Se añadió ácido cloroacético (4,75 g, 0,05 moles) a N-formilpiperidina (13,5 g, 0,119 moles) y la mezcla de reacción se calentó a 70-75°C para proporcionar una solución clara. Con posterioridad, se añadió oxiclورو de fósforo (9,5 ml, 0,1 moles) a lo largo de un período de 1-2 horas y se mantuvo a 70-75°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con alcohol absoluto (10 ml) y esta masa de reacción se añadió a la solución de Napf6. La masa de reacción se agitó durante 30 minutos a 0-10°C, se filtró y se lavó con agua, para obtener hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio (2 g), rendimiento = 10,42%, pureza mediante HPLC 83,63%.

Ejemplo de Preparación 4

Preparación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

La solución de cloruro de cloroacetilo (20 g) se enfrió y se añadió a la misma oxiclورو de fósforo (27,2 g) de -10 a 0°C. Con posterioridad, se añadió N-formilpiperidina (40 g) a lo largo de un período de 1 h, se mantuvo la masa de reacción a 55-110°C durante 6-20 horas. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DMF (40 ml). Esta masa de reacción se añadió a la solución de Napf6 a lo largo de un período de 1 hora y la mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a 0-10°C. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con agua para obtener hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio bruto (37,2 g), pureza mediante HPLC = 83,24%.

La masa bruta se purificó utilizando tratamiento mediante metanol:agua para obtener hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio (18,8 g), rendimiento = 27,48%, pureza mediante HPLC = 99,19%.

Ejemplo de Preparación 5

Preparación de Etoricoxib

Se disolvió terc-butóxido de potasio (2,1 g) en THF (20 ml) y la solución se mantuvo a 5-25°C durante 10 minutos. Con posterioridad, se añadió una solución de 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]jetanona (5 g) en THF y la mezcla se mantuvo durante 1 hora a 25-30°C. La sal de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio de fórmula (IIIc) (8 g), obtenida en el Ejemplo 4 anterior, en THF, se añadió a la solución previamente preparada de cetosulfona y la mezcla de reacción se calentó a 30-55°C durante 2-24 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de ácido trifluoroacético (1 g), ácido acético (7,5 g) y THF. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 55-60°C durante 6-20 horas, después de añadir una solución de amoníaco (125 ml). A continuación la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10%. La capa orgánica se separó y se concentró hasta sequedad a menos de 50°C para proporcionar 8,6 g de Etoricoxib. HPLC pureza- 91.28% (Etoricoxib).

La masa bruta se purificó para obtener Etoricoxib (4,7 g), rendimiento = 75,9%; Pureza mediante HPLC = 96,31%.

Ejemplo de Preparación 6

Preparación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bismorfolinil)trimetinio

Se añadió oxiclورو de fósforo (6,6 g) a N-formilmorfolina (5 g) a una temperatura de -5 a 5°C. Con posterioridad, se añadió cloruro de cloroacetilo (5 g) a una temperatura de 25-30°C seguido de la adición de N-formilmorfolina (5 g) a una temperatura de 55 a 60°C, después de eso la masa de reacción se mantuvo a temperatura de 80-90°C durante 5 horas, y después se enfrió a 25-30°C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano 50 ml y se añadió la solución de Napf6 a 0-10°C a lo largo de un período de una hora. Se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de

reacción y la capa orgánica se separó, se secó, y se concentró hasta sequedad a <50°C para obtener hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bismorfolinil)trimetinio.

% de Rendimiento = 23,13%, (4 g), pureza mediante HPLC = 44,63%.

5 Ejemplo de Preparación 7

Preparación de Etoricoxib

10 Se disolvió terc-butóxido de potasio (1,4 g) en THF (7 ml) y la solución se mantuvo a 25-30°C durante 10 minutos y después se enfrió a 10°C. Con posterioridad, se añadió una solución de 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[4 (metilsulfonyl)fenil]jetanona (5 g) en THF y se mantuvo la mezcla durante 1 hora a 25-30°C. Con posterioridad, se
15 añadió hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bismorfolinil)trimetinio (4 g), seguido de THF (20 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a 25-30°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en la mezcla de ácido trifluoroacético (0,6 g), ácido acético (4,4 g) y THF (10 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a 25-30°C durante 2 horas. La mezcla de
20 reacción se agitó a 55-60°C durante 3 horas y se añadió una solución ac. de amoníaco (30 ml), y acetato de amonio (0,8 g) y se agitó adicionalmente a 55-60°C durante 20 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C, después de eso se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio al 10%, se secó y se concentró hasta sequedad a <50°C para obtener Etoricoxib.
Rendimiento = 3,1 g, (12,82%), pureza mediante HPLC = 15,36.% (Etoricoxib), (compuesto sulfona sin reaccionar 64,15%).

Ejemplo de Preparación 8

Preparación de sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispirrolidinil)trimetinio

25 Se enfrió cloruro de cloroacetilo (5 g) de -10 a 0°C y se añadió oxiclورو de fósforo (6,8 g) en una porción de 0 a 10°C. Con posterioridad, se añadió gota a gota N-formilpirrolidina (8,76 g) de 0 a 5°C y la mezcla de reacción se mantuvo a 90-100°C durante 6 horas. Después de eso la mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C y se diluyó con
30 DMF (10 ml). Con posterioridad, se añadió la masa de reacción a la solución de Napf6 en el plazo de 60 minutos a 0-10°C y se agitó durante 60 minutos a 0-10°C. El sólido se separó mediante precipitación, se filtró y se lavó con agua para obtener sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispirrolidinil)trimetinio. Rendimiento = 8,7 g, pureza
35 mediante HPLC = 93,09%. La masa bruta se purificó utilizando metanol:agua. Rendimiento = 5,2 g, (32,9%), pureza mediante HPLC = 98,87%.

35 Ejemplo de Preparación 9

Preparación de Etoricoxib

40 Se disolvió terc-butóxido de potasio (0,426 g) en THF (40 ml) y la solución se mantuvo a 25-30°C durante 10 minutos y después se enfrió a 10-15°C. Con posterioridad, se añadió una solución de 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[4 (metilsulfonyl)fenil]jetanona (1 g) en THF y se mantuvo la mezcla durante 1 hora a 10-15°C. Con posterioridad, se
45 añadió sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispirrolidinil)trimetinio (1,3 g), en THF (8 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo durante 2 horas a 25-30°C. La mezcla de reacción se vertió en la mezcla de ácido trifluoroacético (0,2 g), ácido acético (1,5 g) y THF (10 ml) y se mantuvo durante 1 hora a 25-30°C. Adicionalmente, la mezcla de reacción se calentó a 60-70°C durante 15 horas después de añadir una solución ac. de amoníaco (25 ml) y la mezcla de
50 reacción se enfrió a 25-30°C. Después de eso se añadieron acetato de etilo y agua, la capa orgánica se separó y se lavó con agua y una solución de bicarbonato de sodio al 10%. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró hasta sequedad a <50°C para proporcionar Etoricoxib bruto.
Rendimiento = 0,9 g (40,84%), % de pureza mediante HPLC = 55,82% (Etoricoxib), (compuesto sulfona sin reaccionar = 34,44%).

Ejemplo de Preparación 10

Preparación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

55 Se enfrió cloruro de cloroacetilo (5 g) de -10 a 0°C y se añadió en una porción oxiclورو de fósforo (6,8 g) a de 0 a -10°C. Con posterioridad, se añadió N-formilpiperidina (10 g) gota a gota a 0 a 5°C y la mezcla de reacción se mantuvo a 90-100°C durante 16 hrs. Después de eso la mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C y se diluyó con
60 DMF. Con posterioridad, se añadió la masa de reacción a la solución de Napf6 en el plazo de 60 minutos a 0-10°C y se agitó durante 60 minutos a 0-10°C. El sólido se separó mediante precipitación, se filtró y se lavó con agua para obtener sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio.
% de Rendimiento = 15,4 g (61,23%), pureza mediante HPLC = 68,84%.

Ejemplo de Preparación 11

Preparación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

- 5 Se añadió oxiclورو de fósforo (6,6 g) a N-formilpiperidina (6,1 g) a temperatura de 15 a 17°C. Con posterioridad, se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (4,7 g) a una temperatura de 0-10°C, seguido de adición de N-formilpiperidina (6,1 g) en una porción a una temperatura de 5 a 10°C, a continuación, después de mantener la masa de reacción a una temperatura de 70-75°C durante 3 horas, se enfrió a 25-30°C. La mezcla de reacción se diluyó con DMF y se añadió la solución de Napf6 a 0-10°C a lo largo de un período de una hora. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a 0-10°C, se filtró y se lavó con agua, se secó para obtener hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio.
- 10 Rendimiento = 3 g, (18,75%), pureza mediante HPLC = 96,95%

Ejemplo de Preparación 12

Preparación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

- 15 Se enfrió N-formilpiperidina (30 g) de 0 a 10°C y se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (30 g) de 0 a 10°C. Con posterioridad, se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (6,5 g) a 0 a 10°C. Adicionalmente, se añadió N-formilpiperidina (30 g) gota a gota a 0-10°C y la mezcla de reacción se mantuvo a 80-90°C durante 16 hrs. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C y se diluyó con DMF. Con posterioridad, la masa de reacción se añadió a la solución de Napf6 en el plazo de 60 minutos a 0-10°C y se agitó durante 60 minutos a 0-10°C. El sólido se separó por precipitación, se filtró y se lavó con agua para obtener sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio.
- 20 Rendimiento = 55,3 g, (54%), pureza mediante HPLC = 72,74%.
- 25

Ejemplo de Preparación 13-

Preparación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

- 30 Se enfrió cloruro de cloroacetilo (10 g) de 0 a 5°C y se añadió gota a gota N-formilpiperidina (10 g) de 5 a 10°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hr. Con posterioridad, se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (13,6 g) de 0 a 10°C y adicionalmente se añadió N-formilpiperidina (10 g) de 0 a 10°C, se agitó durante 1 horas a 0-5°C. La mezcla de reacción se mantuvo a 75-80°C durante 19 hrs. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C y se diluyó con DMF. Con posterioridad, la masa de reacción se añadió a la solución de Napf6 en el plazo de 60 minutos a 0-10°C y se agitó durante 60 minutos a 0-10°C. El sólido se separó por precipitación, se filtró y se lavó con agua para obtener sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio.
- 35 Rendimiento = 7,6 g, (22,22%), pureza mediante HPLC = 80,33%
- 40

Ejemplo de Preparación 14

Preparación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

- 45 Se enfrió cloruro de cloroacetilo (4,9 g) de -5 a 0°C y se añadió oxiclورو de fósforo (6,7 g) en una porción de 0 a 5°C y se agitó durante 5 minutos. Con posterioridad, se añadió N-formilpiperidina (8 g) gota a gota de 0 a 5°C y se agitó adicionalmente durante 10 minutos a 25-30°C. La mezcla de reacción se mantuvo a 90-100°C durante 6 horas. Después de eso la mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C y se diluyó con DMF. Con posterioridad, la masa de reacción se añadió a la solución de Napf6 en el plazo de 60 minutos a 0-10°C y se agitó durante 60 minutos a 0-10°C. El sólido se separó mediante precipitación, se filtró y se lavó con metanol frío:agua para obtener sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio.
- 50 Rendimiento = 10,5 g, (51,19%), pureza mediante HPLC = 83,87%.

Ejemplo de Preparación 15

Preparación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

- 55 Se enfrió N-formilpiperidina (20 g) de 0 a 5°C y se añadió de forma simultánea cloruro de cloroacetilo (10 g), se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (13,4 g) de -5 a 5°C y la mezcla de reacción se agitó a 25-30°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a 90-100°C durante 6 horas. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C y se diluyó con DMF. Con posterioridad, la masa de reacción se añadió a la solución de Napf6 en el plazo de 60 minutos a 0-10°C y se agitó durante 60 minutos a 0-10°C. El sólido se separó mediante precipitación, se filtró y se lavó con agua para obtener sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio.
- 60 Rendimiento = 20 g, (47,39%), pureza mediante HPLC = 81,05%.

Ejemplo de Preparación 16

Preparación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

- 5 Se añadió ácido cloroacético (4,75 g, 0,05 moles) en N-formilpiperidina (13,5 g, 0,119 moles) a 25-30°C y calentar la mezcla de reacción a 70-75°C. Con posterioridad se añadió oxiclورو de fósforo (9,5 ml, 0,1 moles) a lo largo de un período de 2 horas a 70-75°C. La mezcla de reacción se mantuvo a 70-80°C durante 3 horas. Después de eso la mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C y se diluyó con alcohol absoluto (10 ml). Con posterioridad, la masa de reacción se añadió a la solución de Napf6 en el plazo de 60 minutos a 0-10°C y se agitó durante 60 minutos a 0-10°C. El sólido se separó mediante precipitación, se filtró y se lavó con agua para obtener sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio.
- 10 Rendimiento = 2 g, (10,42%), pureza mediante HPLC = 83,63%.

Ejemplo de Preparación 17-

- 15 Preparación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

- Se enfrió cloruro de cloroacetilo (20 g) de -10 a 0°C y se añadió oxiclورو de fósforo (27,2 g) en una porción de -10 a -15°C y, simultáneamente, se añadió gota a gota N-formilpiperidina (40 g) de -8 a -10°C a lo largo de un período de 1 hora. La mezcla de reacción se mantuvo a 90-100°C durante 6 horas. Después de eso la mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C y se diluyó con alcohol absoluto (10 ml). Con posterioridad, se añadió la masa de reacción a la solución de Napf6 en el plazo de 60 minutos a 0-10°C y se agitó durante 60 minutos a 0-10°C. El sólido se separó por precipitación, se filtró y se lavó con agua para obtener sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio.
- 20 Rendimiento = (45,27%), 37,2 g, pureza mediante HPLC = 83,24%.
- 25

Ejemplo de Preparación 18

- 30 1a Purificación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

- Se disolvió hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidil)trimetinio (37 g) en (185 ml) metanol (18,5 ml) y agua (5:0,5) a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó a 70-75°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0-10°C y se agitó adicionalmente durante 1 h, la masa de reacción se filtró y se lavó con metanol: agua (1:1). Rendimiento = 23 g, (74,67%), pureza mediante HPLC = 97,25%.
- 35

Ejemplo de Preparación 19

- 2a Purificación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

- 40 Se disolvió hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidil)trimetinio (11,2 g) en (55 ml) de metanol y una solución acuosa de bisulfato a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó a 25-30°C durante 1 h, la masa de reacción se filtró y se lavó con agua para obtener hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio de alta pureza. Rendimiento = 9,4 g, (83,92%), pureza mediante HPLC = 99,19%.

- 45 Ejemplo de Preparación 20

Preparación de Etoricoxib

- 50 Se disolvió terc-butóxido de potasio (2,1 g) en THF (20 ml) y la solución se mantuvo a 25-30°C durante 10 minutos y después se enfrió a 10-15°C. Con posterioridad, se añadió una solución de 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etanona (5 g) en THF y la mezcla se mantuvo durante 1 hora a 25-30°C. Con posterioridad, se añadió sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio (8 g), en THF (40 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo durante 2 horas a 25-30°C. La mezcla de reacción se vertió en la mezcla de ácido trifluoroacético (1 g), ácido acético (7,5 g) y THF (100 ml) y se mantuvo durante 1 hora a 25-30°C. Adicionalmente, la mezcla de reacción se calentó a 55-65°C durante 17 horas después de añadir una solución ac. de amoniaco (125 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C. Después de añadir acetato de etilo y agua, la capa orgánica se separó y se lavó con agua y una solución de bicarbonato de sodio al 10%. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró hasta sequedad a menos de 50°C para proporcionar Etoricoxib bruto.
- 55 Rendimiento = 8,6 g, pureza mediante HPLC = 91,28% (Etoricoxib) (compuesto de sulfona sin reaccionar <5%).
- 60

Ejemplo de Preparación 21

Preparación de Etoricoxib

Se disolvió terc-butóxido de potasio (11,6 g) en THF (90 ml) y la solución se mantuvo a 25-30°C durante 10 minutos y después se enfrió a 10-15°C. Con posterioridad, se añadió una solución de 1-(6-metil-piridin-3-il) -2-[4-(metilsulfonil)fenil]jetanona (27,5 g) en THF y la mezcla se mantuvo durante 1 hora a 15-25°C. Con posterioridad, se añadió sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio (44 g), en THF (220 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo durante 3,5 horas a 25-30°C. La mezcla de reacción se vertió en la mezcla de ácido trifluoroacético (5,5 g), ácido acético (41,2 g), y THF (65 ml) y se mantuvo durante 1 hora a 25-30°C. Adicionalmente, la mezcla de reacción se calentó a 55-65°C durante 17 horas después de añadir una solución ac. de amoníaco (190 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C. Después se añadió acetato de etilo y agua, la capa orgánica se separó y lavó con agua y una solución de bicarbonato de sodio al 10%. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró hasta sequedad a <50°C para proporcionar el Etoricoxib bruto.
Rendimiento = 48,7 g, pureza mediante HPLC = 94,45% (Etoricoxib), (compuesto de sulfona sin reaccionar <5%).

Ejemplo 22

15 1a Purificación de Etoricoxib

Se disolvió el Etoricoxib bruto (48,5 g) (pureza = 94,45%, compuesto sulfona <5%) obtenido anteriormente en 200 ml de metanol y, con posterioridad, se añadieron la solución de formalina (37%) (27,5 g) y una solución ac. de amoníaco (27,5 ml) a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó a 45-55°C durante 2 horas y a continuación se eliminó el disolvente a presión reducida a <55°C. Se añadieron 250 ml de acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se sometió a tratamiento con carbón vegetal (2,7 g), se filtró y se concentró a <55°C, se formó el azeotropo con 50 ml de alcohol isopropílico hasta sequedad.
Rendimiento = 34,5 g (97,9%), pureza mediante HPLC = 96,49% (Etoricoxib), (compuesto de sulfona sin reaccionar <1%).

25 Ejemplo 23

2a Purificación de Etoricoxib

Se agitó Etoricoxib bruto (pureza = 96,49%) (34,4 g) en alcohol isopropílico a 60-65°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C y se agitó adicionalmente durante 17 horas. Adicionalmente se añadió alcohol isopropílico (27,5 ml) y se agitó durante 10 minutos a 25-30°C, se filtró y se lavó con alcohol isopropílico, el material se secó a 50-55°C.
Rendimiento = 23,3 g (69,28%), pureza mediante HPLC > 98% de Etoricoxib.

35 Ejemplo de preparación 24

Preparación de Etoricoxib

Se disolvió terc-butóxido de potasio (0,4 g) en DMF (4 ml) y la solución se mantuvo a 25-30°C durante 10 minutos y después se enfrió a 10-15°C. Con posterioridad, se añadió una solución de 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]jetanona (1 g) en DMF y la mezcla se mantuvo durante 1 hora a 15-25°C. Con posterioridad, se añadió sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio (1,6 g), en DMF (16 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo durante 2 horas a 25-30°C. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de ácido trifluoroacético (0,2 g), ácido acético (1,5 g), y DMF (12 ml) y se mantuvo durante 1 hora a 25-30°C. Adicionalmente, la mezcla de reacción se calentó a 55-65°C durante 18 horas después de añadir la solución de amoníaco (25 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C. Después de eso se añadieron acetato de etilo y agua, la capa orgánica se separó y se lavó con agua y una solución de bicarbonato de sodio al 10%. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró hasta sequedad a <50°C para proporcionar Etoricoxib bruto.
Rendimiento = (55,12%) 1 g, pureza mediante HPLC = 67,8% (Etoricoxib), (compuesto sulfona sin reaccionar <5%).

Ejemplo 25

Preparación de Etoricoxib

Se disolvió 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]jetanona (9 g) en THF y la solución se mantuvo a 25-30°C durante 10 minutos y a continuación se enfrió a 10-15°C. Con posterioridad, se añadió terc-butóxido de potasio (4,1 g) y la mezcla de reacción se mantuvo a 10-15°C durante 60 minutos. Después de eso se añadió hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio (14,8 g), seguido de THF. La mezcla de reacción se mantuvo durante 2 horas a 10-15°C y la mezcla de reacción se vertió en ácido acético (13 g) a 10-15°C, se lavó con THF. Con posterioridad, la mezcla de reacción se mantuvo durante 2 horas a 10-15°C, adicionalmente la mezcla de reacción se mantuvo a 60-65°C durante 16 horas después de añadir una solución acuosa de amoníaco y 25 ml de acetato de amonio (2,5 g). La mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C, la capa orgánica se separó y se añadieron 25 g de una solución acuosa de amoníaco y una solución de 2 g de formaldehído a 25-30°C. La mezcla de reacción se mantuvo a 60-

65°C durante 1 h, se enfrió a 40°C y se añadieron a la misma 2,7 g de cloruro de sodio y se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y se destiló hasta la eliminación completa del disolvente a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno, y se lavó con agua a 70-75°C, la capa acuosa se separó y se extrajo con tolueno seguido de tolueno a 70-75°C. Se combinaron todas las capas orgánicas y se lavaron con una solución de bicarbonato sódico al 7,5% seguido de agua. Adicionalmente la capa orgánica se separó y se sometió a tratamiento con 0,3 g de carbón vegetal a 60-65°C, y la capa orgánica separada se destiló a presión reducida, el residuo se destiló azeotrópicamente con IPA a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó a 75-80°C durante 30 minutos, se enfrió a 25-30°C, se añadió IPA adicional a 25-30°C, se enfrió a 10-15°C, se agitó durante 2 horas a 10-15°C, se filtró y se lavó con IPA frío.

5 Rendimiento = 6,8 g (61%), pureza mediante HPLC = 99,34% (Etoricoxib), (compuesto sulfona sin reaccionar <5%).

Ejemplo 26

Purificación de Etoricoxib

15 Se disolvió Etoricoxib (5 g) (obtenido en el ejemplo 25) en alcohol isopropílico y se agitó a 60-65°C durante 1 h después de la adición de 0,17 g de carbón vegetal, se filtró a través de Hyflow, y se lavó con 2 ml de IPA caliente. La mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C y se agitó durante 2 horas, se filtró y se lavó con alcohol isopropílico, el material se secó a 60-65°C para obtener Etoricoxib puro.

20 Rendimiento = 3,6 g (72,87%), pureza mediante HPLC 99,83% Etoricoxib.
El Etoricoxib obtenido se caracteriza también por picos de XPRD a aproximadamente 7,00, 8,50, 9,67, 11,72, 12,35, 12,96, 13,24, 15,04, 15,44, 16,51, 17,06, 17,70, 18,07, 18,76, 19,34, 20,00, 20,24, 21,14, 21,50, 22,20, 22,70, 23,28, 24,02, 24,76, 25,73, 26,20, 26,90, 27,37, 28,44, 29,24, 29,83, 30,41, 30,66, 31,22, 33,04, 34,63, 35,76, 37,62, 39,16, 39,65 + 0,2 grados (2 θ) (Fig.1) y tiene un punto de fusión en el intervalo de 135-137°C.

Ejemplo de preparación 27

Preparación de 2-cloro 1,3-(bispiperidinil) fosfato hexafluoro trimetinio

30 Se enfrió cloruro de cloroacetilo (200 g) de -10 a 0°C y se añadió oxiclورو de fósforo (271,5 g) en una porción de 0 a -10°C y, simultáneamente, se añadió gota a gota N-formilpiperidina (400 g) de 0 a 10°C a lo largo de un período de 1 hr. La mezcla de reacción se mantuvo a 90-100°C durante 6 horas. Después de eso la mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C y se diluyó con DMF. Con posterioridad, la masa de reacción se añadió a la solución de NaPF₆ en el plazo de 60 minutos a 0-10°C y se agitó durante 60 minutos a 0-10°C. El sólido se separó por precipitación, se filtró y se lavó con agua para obtener sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio.

35 Rendimiento = 581,3 g (78,7%), pureza mediante HPLC = 92,81%.

Ejemplo de preparación 28

1a Purificación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

40 Se disolvió hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio (580 g) (según se obtuvo en el Ejemplo 27) en una mezcla de metanol y agua (5:0,5) a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó a 60-70°C durante 1,5 horas, se enfrió a 0-10°C. Adicionalmente, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se filtró y se lavó con metanol:agua (1:1) para obtener hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio puro. Rendimiento = 340,5 g (63,28%), pureza mediante HPLC = 99,57%.

Ejemplo de preparación 29

2a Purificación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

50 Se disolvió hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio (340,5 g) en metanol y una solución acuosa de bisulfato a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó a 25-30°C durante 1 hora, la masa de reacción se filtró y se lavó con agua para obtener hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio de alta pureza.

55 Rendimiento = 305 g (90,15%), pureza mediante HPLC = 99,65%.
El hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio obtenido también se caracteriza por picos de XPRD a aproximadamente 9,061, 11,60, 12,06, 12,89, 13,64, 14,38, 16,022, 16,98, 17,56, 18,16, 19,43, 20,16, 20,46, 21,04, 21,48, 21,98, 22,25, 22,68, 23,35, 23,76, 24,24, 24,64, 25,92, 26,75, 27,42, 28,03, 28,55, 29,04, 29,68, 30,06, 30,52, 31,25, 31,96, 32,36, 33,31, 33,94, 34,30, 35,16, 35,80, 38,14, 39,47 + 0,2° (2 θ) (Fig. 2, Forma I) y tiene el punto de fusión en el intervalo de 185-200°C. (Descomp.).

Ejemplo de preparación 30

Preparación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

5 Se enfrió cloruro de cloroacetilo (100 g) a 0°C y se añadió oxiclورو de fósforo (135,7 g) en una porción de 0 a -10°C y, simultáneamente, se añadió gota a gota N-formilpiperidina (200 g) de 0 a 10°C a lo largo de un período de 1 hr. La mezcla de reacción se mantuvo a 90-100°C durante 6 horas. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C y se diluyó con DMF. Con posterioridad, se añadió la masa de reacción a la solución de NaPF₆ (preparado mediante la adición de una solución acuosa 5N de NaOH a una solución acuosa de HPF₆) en el plazo de 60 minutos a 0-10°C y se agitó durante 60 minutos a 0-10°C. El sólido se separó por precipitación, se filtró y se lavó con agua para obtener sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio. Rendimiento = 189,3 g (45,95), pureza mediante HPLC: 82,41%.

10

Ejemplo de preparación 31

1a Purificación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

15 Se disolvió hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidil)trimetinio (180 g) (obtenido en el Ejemplo 30) en una mezcla de metanol y agua (5:0,5) a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó a 60-70°C durante 1,5 horas, se enfrió a 0-10°C. Adicionalmente, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se filtró y se lavó con metanol:agua (1:1) para obtener hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio puro. Rendimiento = 110 g (73,36%), pureza mediante HPLC: 99,06%

20

Ejemplo de preparación 32

2a Purificación de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio

25 Se disolvió hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidil)trimetinio (109,6 g; obtenido en el Ejemplo 31) en metanol y una solución acuosa de bisulfato (29,5 g de bisulfito sódico disueltos en 109,6 ml de agua) a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó a 25-30°C durante 1 hora, la masa de reacción se filtró y se lavó con agua para obtener hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio de alta pureza. Rendimiento = 91,9 g (84,65%), pureza mediante HPLC: 99,51%.

30 El hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3(bispiperidinil)trimetinio obtenido se caracteriza también por picos de XPRD a aproximadamente 9,14, 10,142, 12,12, 12,96, 13,71, 17,06, 17,64, 18,24, 19,49, 20,520, 21,10, 21,56, 22,32, 22,74, 23,42, 24,32, 24,72, 26,05, 27,48, 28,10, 29,14, 29,79, 30,12, 30,61, 31,30, 32,06, 32,43, 33,36, 34,02, 34,38 ° ± 0,2 grados (2θ) (Fig. 3, Forma II) y tiene un punto de fusión en el intervalo de 190-197°C.

35

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la purificación de Etoricoxib que comprenden las etapas de;
5 (a) tratar Etoricoxib con una solución de formalina y amoníaco acuoso en un disolvente adecuado;
(b) aislar el Etoricoxib con un disolvente adecuado;
(c) recristalizar el sólido obtenido en la etapa (b), a partir del disolvente para obtener Etoricoxib de alta pureza.
2. El procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1, en donde dicho disolvente adecuado utilizado en la
10 etapa (a) se selecciona entre alcoholes C1-C5, cetonas, éteres cíclicos o sus mezclas adecuadas.
3. El procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el disolvente adecuado utilizado para el
aislamiento en la etapa (b) se selecciona entre alcoholes C1-C5.
4. El procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el disolvente adecuado utilizado para la
15 recristalización en la etapa (c) se selecciona entre alcoholes adecuados.
5. El procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el Etoricoxib obtenido tiene una pureza de al
menos 99% mediante HPLC.

Fig. 1

